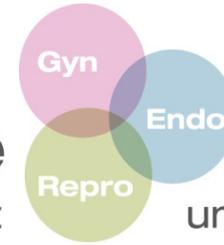


ESHRE – Gynäkologische Endokrinologie

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012
und präsentiert

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

**Prof. Dr. Inka
Wiegratz,
Frankfurt**

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Überarbeitung des Schwellenwerts der Follikelzahl und des Serum-AMH für die Definition PCOS

ESHRE 2011, Dewailly et al., Frankreich

Welcher Parameter eignet sich besser für die Diagnosestellung des PCOS als der AFC von ≥ 12 Follikeln/Ovar

A: AFC ≥ 15 Follikel/Ovar

B: AFC ≥ 19 Follikel/Ovar

C: AMH ≥ 5 ng/ml

D: AMH ≥ 8 ng/ml

Aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität des AMH-Schwellenwerts von 5 ng/mL oder 35 pmol/L sollte die AMH-Bestimmung als Kriterium für die Diagnostik des PCOS aufgenommen werden.

modifiziert nach Dewailly et al., Vortrag, ESHRE 2011 Hum Reprod 26(S1);2011:i6.

AMH und AFC für Diagnose PCOS

- **Hypothese:** Der aktuelle Schwellenwert von 12 Follikeln < 10 mm / Ovar für die Diagnose des PCOS ist nicht länger angemessen.
- **Material und Methode:** Konsekutive Untersuchung von 240 Frauen, die sich mit Hyperandrogenismus (HA), Zyklusstörungen und / oder Sterilität in der Klinik vorstellten.

Sämtliche Untersuchungen (AFC, Hormone, klinische U.) erfolgten zwischen ZT 2 und 5 nach spontaner oder induzierter Mens.blutung.

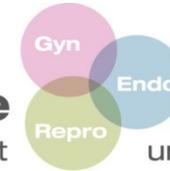
- Gruppe 1 (n=105): kein HA, ovulatorische Zyklen (non-PCOS group)
- Gruppe 2 (n=73): nur HA oder Oligo-Anovulation (presumption of PCOS)
- Gruppe 3 (n=62): HA und Oligo-Anovulation (PCOS)

modifiziert nach Dewailly et al., Vortrag, ESHRE 2011 Hum Reprod 26(S1);2011:i6.

Ergebnisse

Weltkongresse

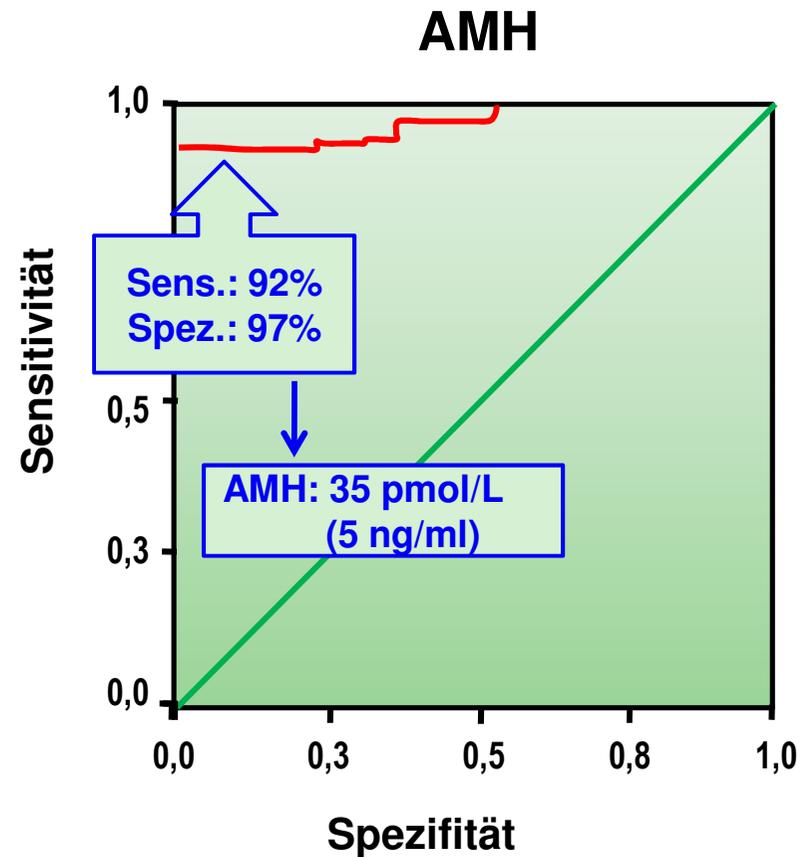
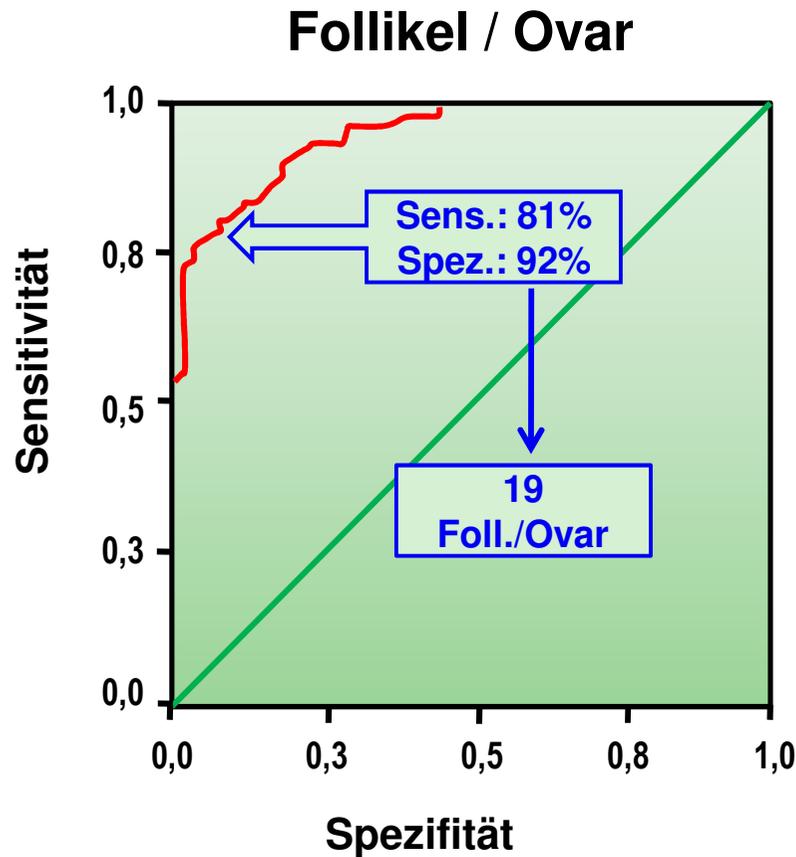
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Clusteranalyse, um eine „reine non-PCOS“-Gruppe zu bekommen
- ROC-Kurven für „reine“ non-PCO- (n=66) und PCO-Gruppen (n=62)



modifiziert nach Dewailly et al., Vortrag, ESHRE 2011 Hum Reprod 26(S1);2011:i6.

Fazit

- Der Schwellenwert von > 12 Follikeln / Ovar für die Diagnostik des PCOS kann nicht länger aufrecht erhalten werden.

- Die Bestimmung der Follikelzahl: geräte- und untersucherabhängig.

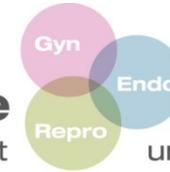
- AMH: höhere Sensitivität und Spezifität als die Messung der Follikelzahl.

➔ Aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität des AMH-Schwellenwerts von 5 ng/mL oder 35 pmol/L sollte die AMH-Bestimmung als Kriterium für die Diagnostik des PCOS aufgenommen werden.

modifiziert nach Dewailly et al., Vortrag, ESHRE 2011 Hum Reprod 26(S1);2011:i6.

Prävalenz des PCOS in der normalen Bevölkerung

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Wie hoch ist die Prävalenz des PCOS in der „normalen Bevölkerung?“

ESHRE 2012, 0-227, Lauritsen et al., Dänemark
Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9

- ➔ **Prävalenz nach Rotterdam-Kriterien: 9,2%**
- ➔ **Prävalenz, wenn das Kriterium AFC durch AMH >35pmol/L ersetzt wird: 4,7%**

Prävalenz des PCOS

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert

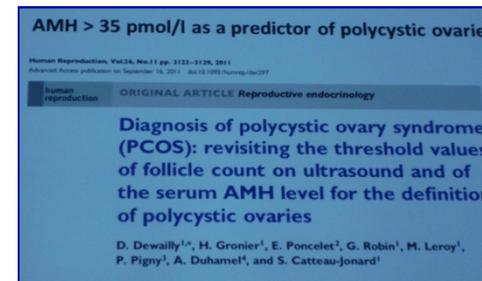


2012

und präsentiert

Ziel der Studie:

- Bestimmung der Prävalenz des PCOS in der normalen Bevölkerung nach den Rotterdam-Kriterien
- Evaluierung des cut-off levels von AMH >35 pmol/L als ein diagnostischer Marker für das PCOS
(Dewailly et al. Hum Reprod 2011)
- Prävalenz des PCOS in verschiedenen Altersgruppen



Lauritsen et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9(0-227)

Prävalenz des PCOS: Was ist bekannt?

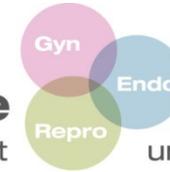
Autoren	Studienpopulation	n, total (n, Ultraschall)	PCOS (%)
Eilertsen et al. 2012	Frauen mit Z.n. Frühgeburt und Kontrollen	262 (262)	21,4
March et al. 2010	Birth cohort	728 (108)	8,7 – 18,8
Lowe et al. 2005	Frauen von Männern mit Azoospermie	100 (100)	12,0
Azziz et al. 2004	Universitätsangestellte	400 (0)	6,6
Michelmores et al. 1999	Studentinnen	224 (224)	8,0-26,0
Diamanto-Kandarakis et al. 1999	Population sample	192 (0)	6,8

Lauritsen et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9(0-227)

Diagnose des PCOS nach den Rotterdam-Kriterien

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

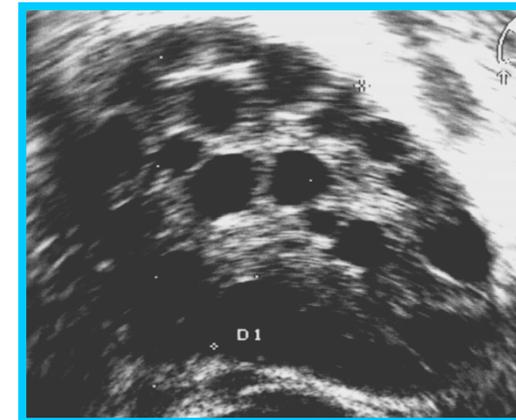
und präsentiert

Oligo-, Anovulation

Hyperandrogenismus

polyfollikuläre Ovarien

2 von 3 zutreffend:
„PCOS“



Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- **Oligo-Anovulation: Zykluslänge > 35 Tage**
- **Hyperandrogenismus: klinisch: Ferriman-Gallwey-Score ≥ 8
biochemisch: freies Testo > 0,034 nmol/L**
- **Ultraschall: ≥ 12 Antralfollikel (2-10 mm) und/oder
Ovarvolumen > 10 ml in mindestens einem Ovar**

ZT 2-5:

Sonographie: AFC und Ovarvolumen

Blutentnahme: Androgene im Serum

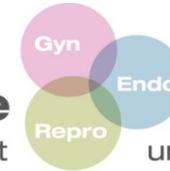
AMH (Immunotech Beckman Coulter assay)

Lauritsen et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9(0-227)

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Prospektive Kohortenstudie mit 863 Frauen, 20-40 Jahre
- Angestellte im Gesundheitswesen, Universitäts-KH Kopenhagen
- September 2008 bis Februar 2010

Kohorte: 863 Frauen

ausgeschlossen: 415 Frauen

Hormonale Kontrazeption (n=302)

Aktuelle Schwangerschaft (n=67)

US Diagnostik zur Bestimmung des AFC und OV nicht möglich (n=28)

Laktation (n=13)

Andere (n=5)

Studienpopulation: 448 Frauen
mittleres Alter: 33,5 Jahre

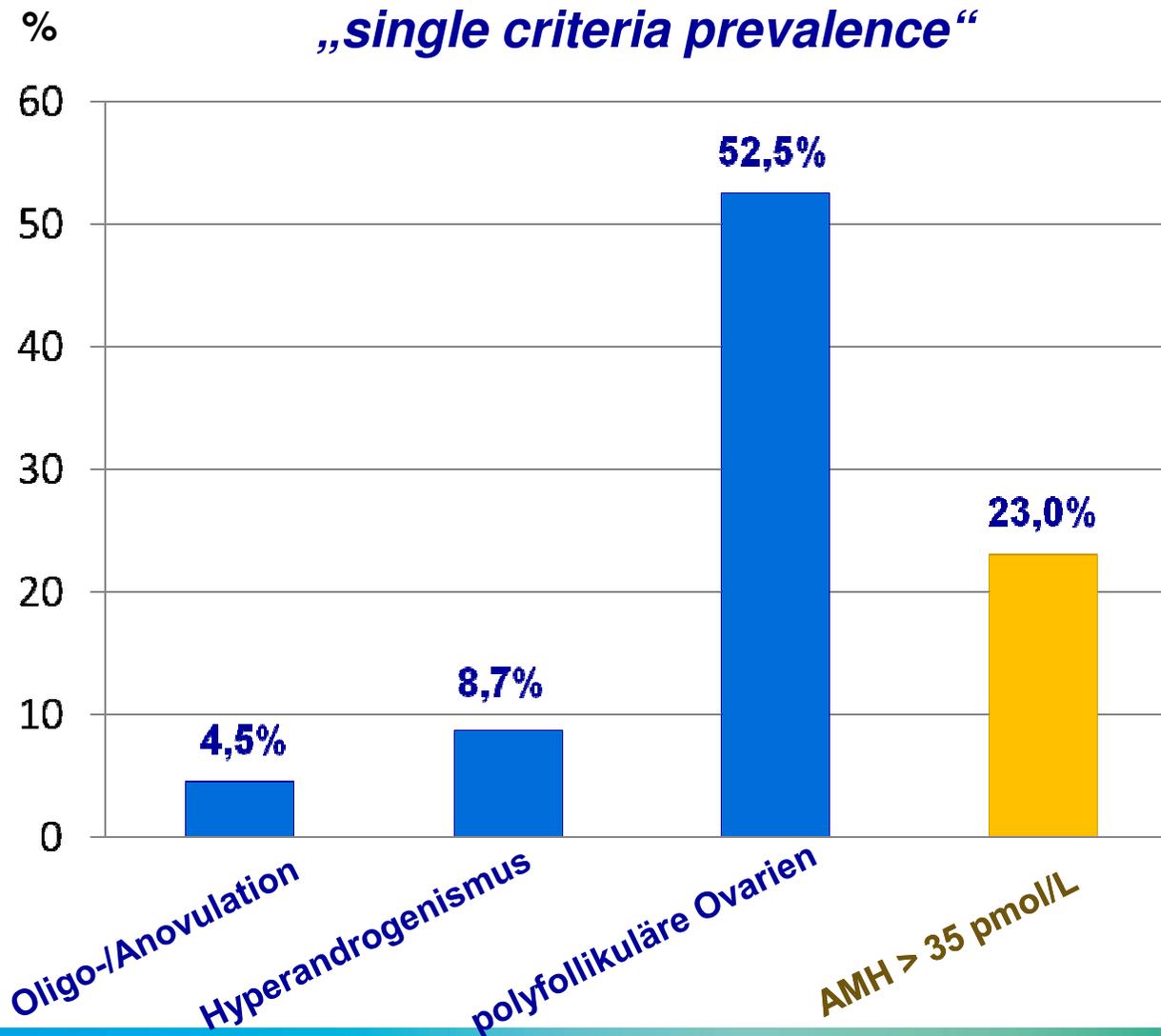
Lauritsen et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9(0-227)

Ergebnisse

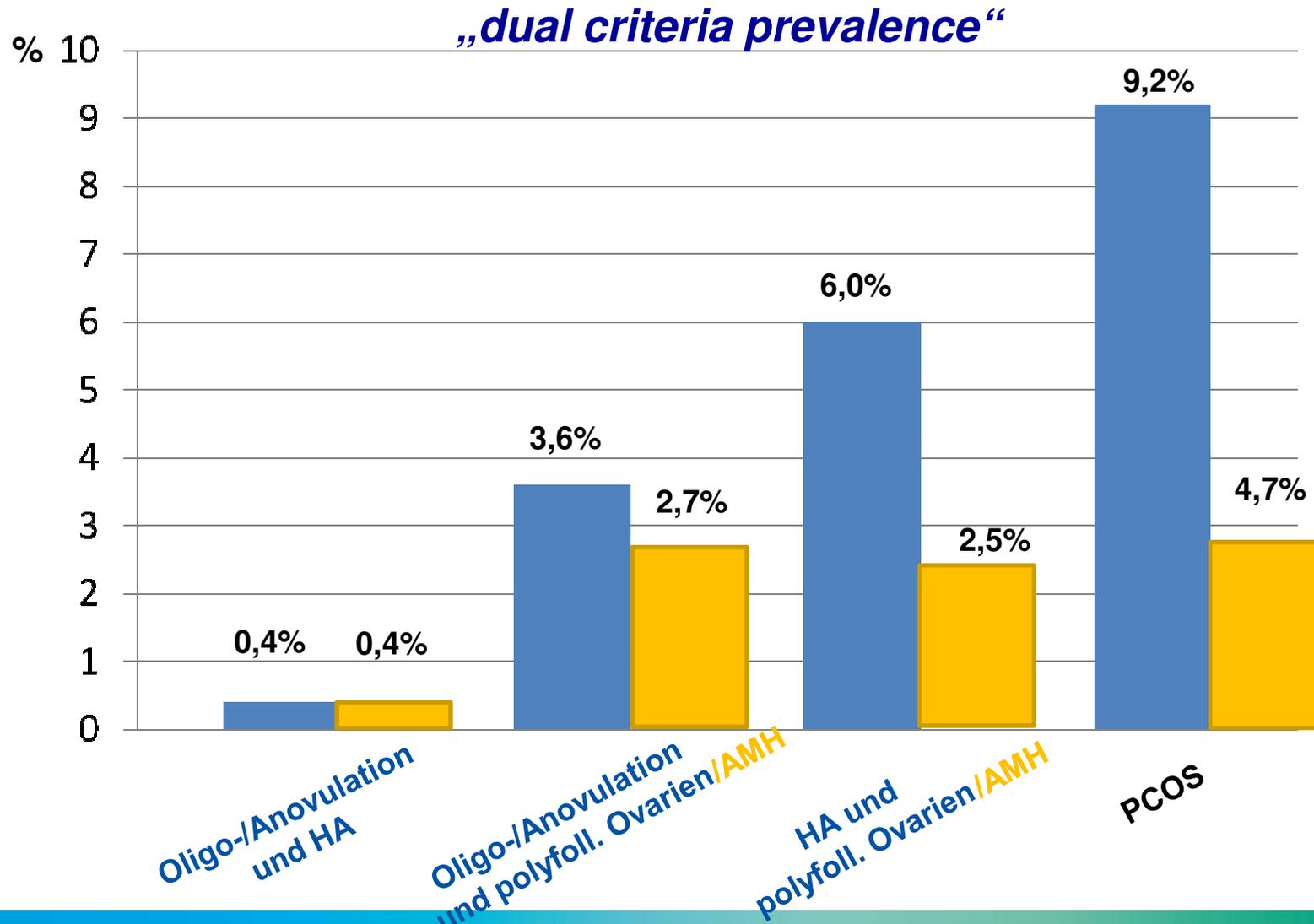
Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



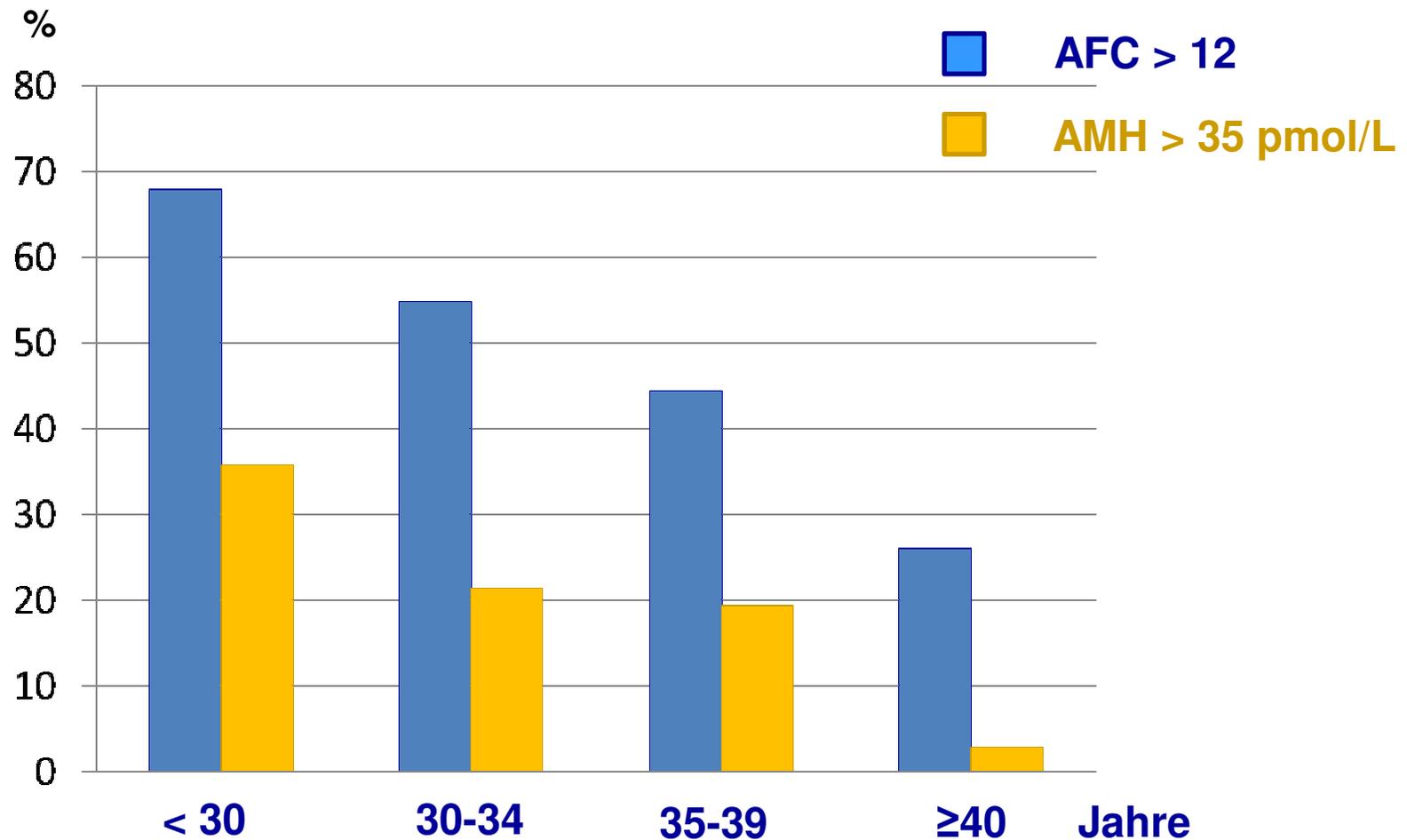
2012
und präsentiert



- Prävalenz von PCOS nach den Rotterdam-Kriterien
- Prävalenz von PCOS nach Ersetzen des Kriteriums „polyfollikuläre Ovarien“ (Ultraschall) durch AMH (>35 pmol/L)



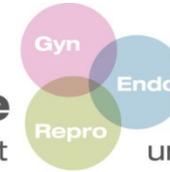
Prävalenz von polyfollikulären Ovarien oder AMH > 35 pmol/L in verschiedenen Altersgruppen



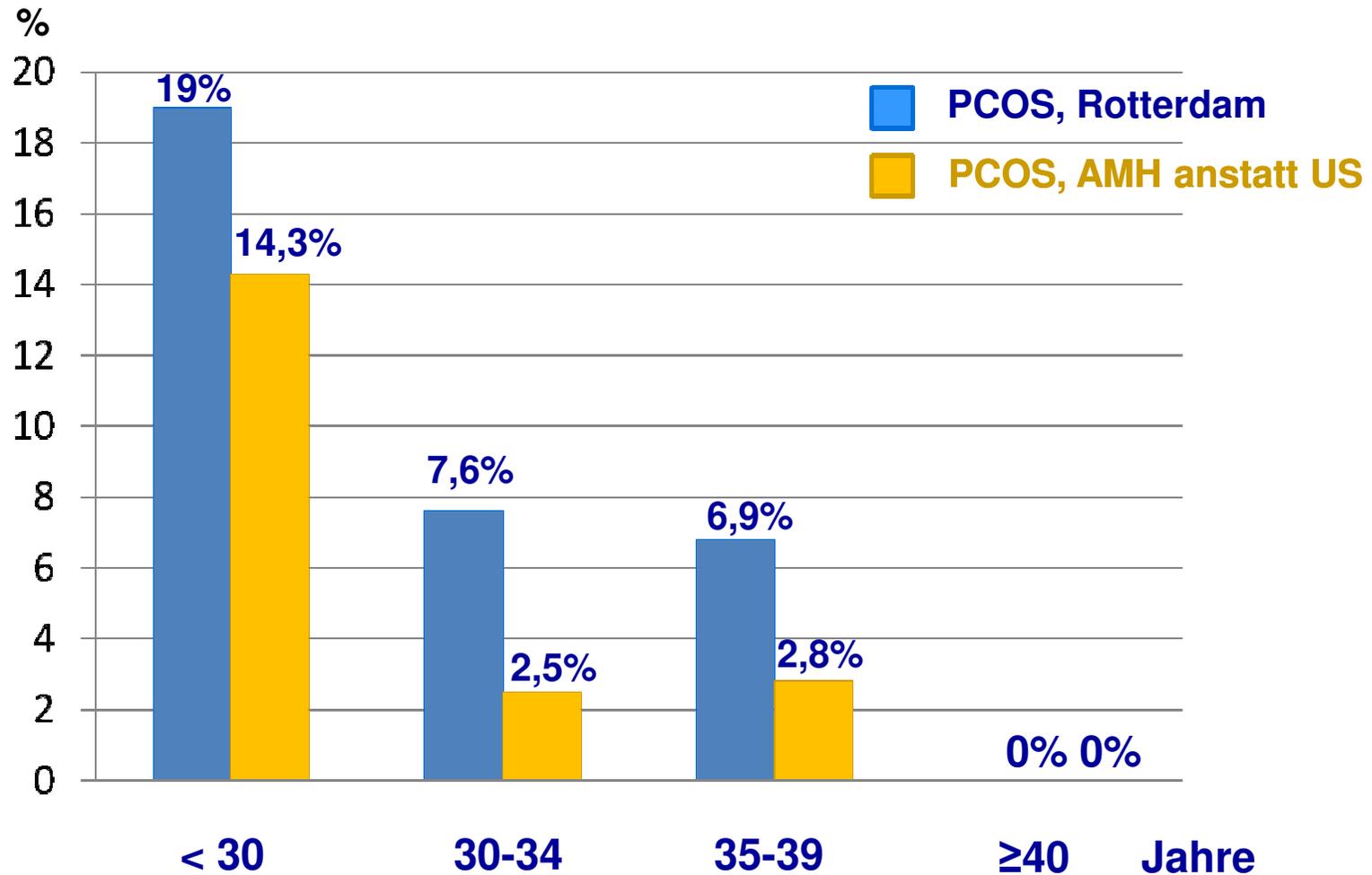
Lauritsen et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9(0-227)

Prävalenz des PCOS in verschiedenen Altersgruppen

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012
und präsentiert



Lauritsen et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i88-9(0-227)

Zusammenfassung und Fazit

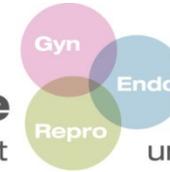
- Die Prävalenz des PCOS in der Studienpopulation betrug 9,2%.
- Ersetzen des Kriteriums „polyfollikuläre Ovarien“ ≥ 12 Antral-follikel durch AMH > 35 pmol/L führte zur Verminderung der Prävalenz auf 4,7%.

Rotterdam-Kriterien führen zu „Überdiagnostik“

- Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass alters-adjustierte Grenzwerte für AFC und AMH bei der Diagnostik des PCOS eingeführt werden sollten, um eine Überdiagnose in den jüngeren Altersgruppen zu vermeiden.

Mortalität der Eltern von Frauen mit PCOS

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Ist die Mortalität der Eltern von Frauen mit PCOS erhöht??

ESHRE 2012, 0-224, Louwers et al., Niederlande

Antwort: ***„JEIN“***

Väter: ***NEIN***

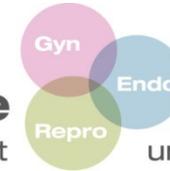
Mütter mit D.m. oder KHK: ***JA***

Louwers et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i87(0-224)

Hintergrund

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Das PCOS geht mit verschiedenen Risikofaktoren (metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Risiken, Diabetes mellitus) einher:
➔ Beeinflussung der Lebenserwartung?
 - Das PCOS kommt familiär gehäuft vor – genetische Disposition
 - Es kann vermutet werden, dass die Eltern von Frauen mit PCOS ebenfalls erhöhte Risiken (z.B. kardiovaskulär, Diabetes mellitus...) aufweisen
 - Väter von Frauen mit PCOS haben eine höhere Prävalenz für Herzinfarkt und Schlaganfall im Vergleich zur „normalen Population“
- ➔ Es gibt bisher keine Untersuchung zur Mortalität bei Eltern von Frauen mit PCOS

Louwers et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i87(0-224)

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Datenerhebung:

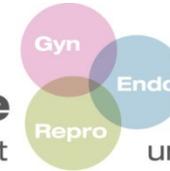
- erste Informationen während Screening-Anamnese
- Versendung eines Fragebogens
- Abgleich der Daten mit dem nationalen Register (Geburtstag, Todestag)
- Mortalität der Eltern von Frauen mit PCOS wurden verglichen mit der Mortalität in der allgemeinen Bevölkerung (standardisiert nach Alter, Geschlecht) und historischen Daten.
- Subgruppenanalyse auf der Basis verschiedener Risikofaktoren

Louwers et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i87(0-224)

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Informationen während Screening

1.088 Patientinnen mit PCOS

↓ Lost to follow-up (n=130)

958 Patientinnen (88,1%)

↓ Daten fehlen von 68 Eltern

1.848 Eltern

902 Väter

946 Mütter

196 Todesfälle
Alter (median) 62,8 Jahre

106 Todesfälle
Alter (median) 62,9 Jahre

Fragebögen

958 Patientinnen

↓ response rate 61,2%

586 Patientinnen

1.177 Eltern

37,6% CVD

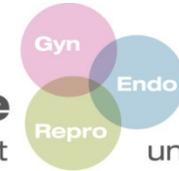
15,6% DM2

Louwers et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i87(0-224)

Höhere Mortalitätsrate der Eltern in Subgruppen

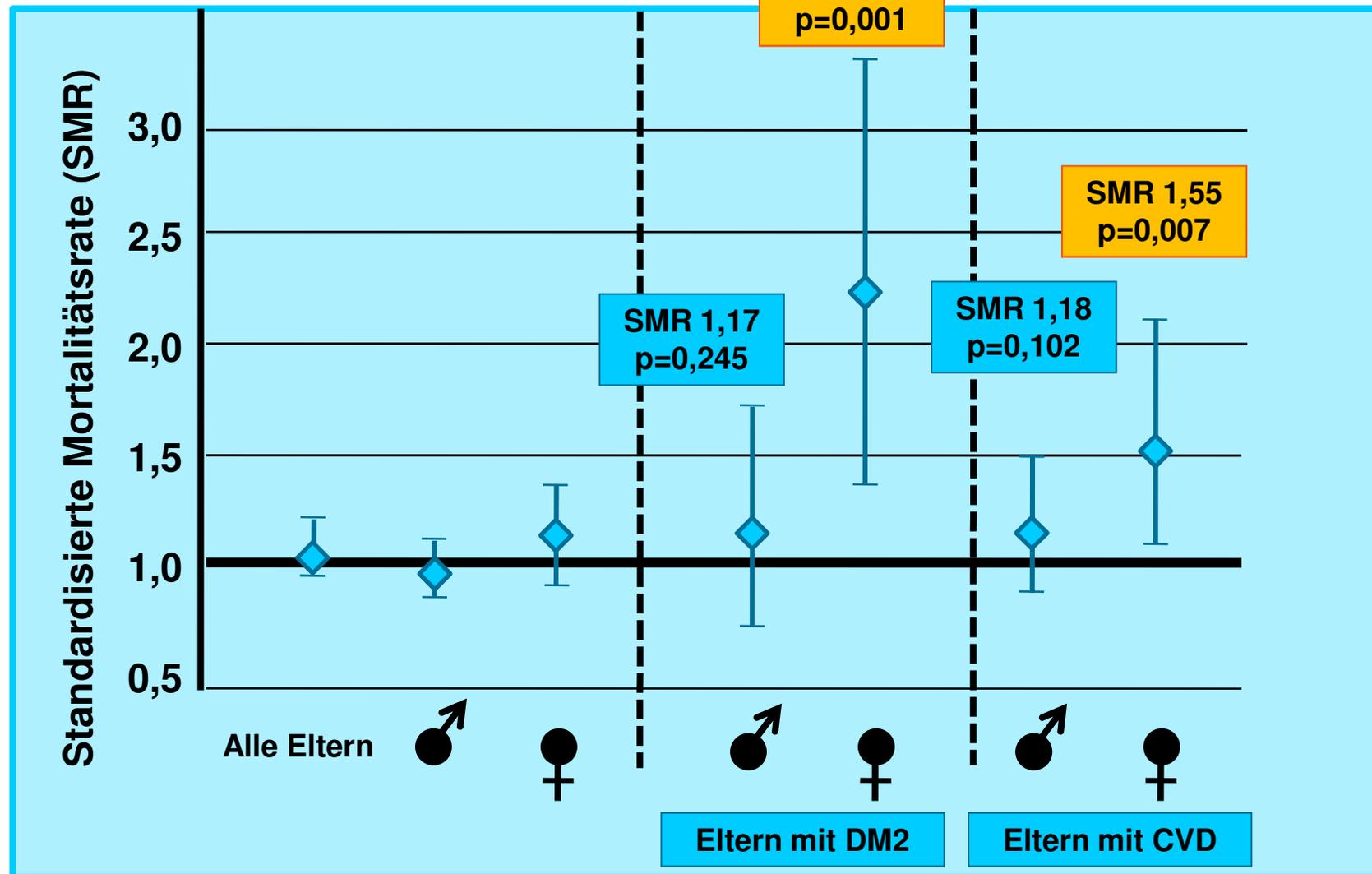
Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert



DM2 bei Müttern von Frauen mit PCOS ist mit ungünstigem Profil metabolischer Parameter ihrer Töchter assoziiert

	Patientinnen mit Müttern mit DM2 (n=90)	Patientinnen mit Müttern ohne DM2 (n=524)	p-Wert
Alter (Jahre)	28,22 (25.1-32,2)	28,96 (25.5-31,8)	0,611
BMI (kg/m ²)	28,6 (23,4-31,3)	25 (21,8-30,8)	0,004
Tailenumfang (cm)	87 (78-98)	84 (74-98)	0,217
FSH (U/L)	4,85 (3,18-5,73)	4,6 (3,4-6,0)	0,836
LH (U/L)	7,0 (4,5-10,7)	7,2 (4,7-10,6)	0,458
Androstendion (nmol/L)	12,7 (9,8-16,3)	12,1 (9,02-15,38)	0,263
FAI	7,35 (4,1-12,3)	4,6 (2,6-7,7)	0,0001
Testosteron (nmol/L)	2,2 (1,6-2,9)	2,0 (1,5-2,6)	0,109
SHBG (nmol/L)	28,8 (19,3-42,3)	42,15 (27,83-63,15)	0,0001
Glucose (mmol/L)	4,2 (3,9-4,6)	4,1 (3,7-4,4)	0,016
Insulin (pmol/L)	89,49 (63,5-120,9)	65 (43,08-100,75)	0,0001

Patientinnen mit Müttern mit CVD ➡ signifikant höherer FAI

Fazit

- Hohe Prävalenz von CVD und DM2 bei Eltern von Frauen mit PCOS
- Die allgemeine Lebenserwartung der Eltern war durch das bestehende PCOS der Töchter nicht vermindert
- Die Mortalität der Mütter mit CVD oder DM2 (Subgruppen) war signifikant erhöht - ob hierbei das PCOS der Tochter einen unabhängigen Risikofaktor darstellt muss weiter untersucht werden.
- Frauen, deren Mütter einen Diabetes entwickelten, hatten ein ungünstigeres Profil metabolischer Parameter
- Screening von Müttern von Frauen mit PCOS??

Louwers et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i87(0-224)



Sind die Androgenspiegel im Nabelschnurblut weiblicher Feten von Frauen mit PCOS höher als im NS-Blut weiblicher Feten von Frauen ohne PCOS?

ESHRE 2012, 0-159, Caanen et al., Niederlande

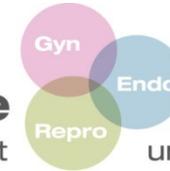
Antwort: *Nein*

Caanen et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i62(0-159)

Hintergrund

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Ätiologie des PCOS ist weitgehend unbekannt
- Führt die antenatale Androgenexposition zur Entwicklung von PCO?
- ➔ Hohe Androgenspiegel der Mutter während der Schwangerschaft tragen zu PCOS-Entwicklung der Töchter bei?
- ➔ Ovarien weiblicher Feten von PCOS-Müttern produzieren (genetisch bedingt) bereits intrauterin vermehrt Androgene?

Frauen mit PCOS (n=23); Kontrollen (n=80)

Androgene: 1. maternales Serum: 18-22.SSW; während Geburt
2. Nabelschnurblut

Methode: LCMS

Caanen et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i62(0-159)

Androgenspiegel im maternalen Serum: 20.SSW und bei Entbindung

Lineare Regressionsanalyse; korrigiert für Alter, BMI, Parität, Rauchen, Art der Entbindung

	20. SSW			Entbindung		
	PCOS	non-PCOS	p-Wert	PCOS	non-PCOS	p-Wert
Adion(ng/ml)	2,13	1,08	0,034	4,22	1,62	0,009
T (ng/ml)	1,04	0,51	0,019	2,79	0,91	0,004
DHEAS (ng/ml)	3,12	2,76	0,788	9,11	6,85	0,360
E1 (pg/ml)	3889,3	4469,4	0,928	9786,7	8845,3	0,690
E2 (pg/ml)	6441,4	6942,2	0,559	8184,8	9882,3	0,979
E3 (pg/ml)	2213,6	2106,2	0,815	2342,3	4392,9	0,461

➔ **Frauen mit PCOS haben in der Schwangerschaft (mit weiblichen Feten) und zum Zeitpunkt der Geburt signifikant höhere Adion und T-Konzentrationen als Frauen ohne PCOS**

Androgenspiegel im Nabelschnurblut weiblicher Neugeborener

Bei Geburt			
	Mütter mit PCOS	Mütter ohne PCOS	p-Wert
Adion(ng/ml)	0,45	0,84	0,094
T (ng/ml)	0,12	0,15	0,959
DHEAS (ng/ml)	4,90	5,65	0,577
E1 (pg/ml)	10.511,1	22.025,7	0,007
E2 (pg/ml)	5426,1	8919,2	0,052
E3 (pg/ml)	57412,1	52729,	0,836

Töchter von PCOS-Frauen: keine erhöhten Androgenkonzentrationen in Nabelschnur

➔ *„Schutz“ weiblicher Feten durch Aromataseaktivität in der Plazenta*

- Signifikant geringere E1-Konzentrationen
- Trend zu niedrigeren Adion und E2-Konzentrationen

bei Töchtern von PCOS-Müttern

Caanen et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i62(0-159)

Levonorgestrel-Serumspiegel bei Frauen mit LNG-IUP

ESHRE 2011, Gschließer et al., Österreich

Frage: Wieviel Jahre nach Insertion eines LNG-IUP lassen sich noch systemische LNG-Spiegel nachweisen?

A: bis zu 2 Jahre

B: bis zu 4 Jahre

C: bis zu 6 Jahre

D: bis zu 8 Jahre

Antwort:

D: bis zu 8 Jahre und länger

modifiziert nach Gschließer et al., Poster, ESHRE 2011; Hum Reprod 26(S1);2011:i246-7.

LNG-Serumspiegel bei Frauen mit LNG-IUP

Einnahme von LNG p.o.

1,5 mg LNG

30 µg EE + 150 µg LNG

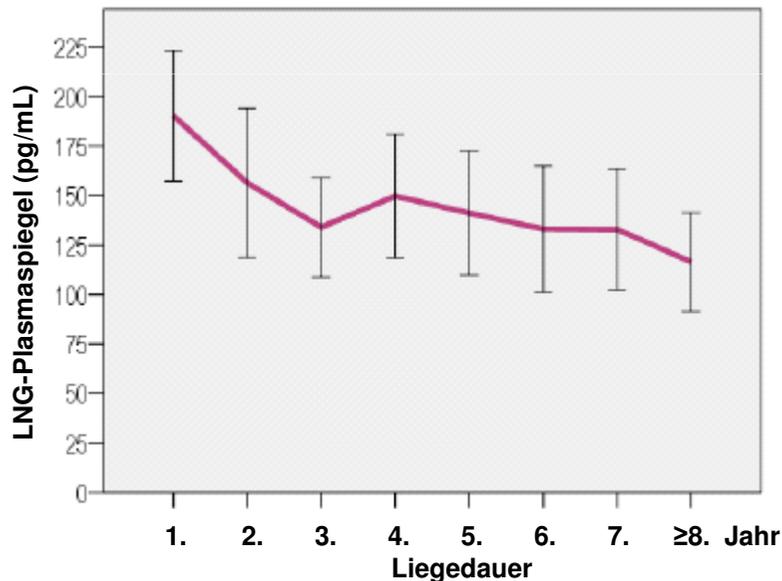
30 µg LNG

Serumspiegel

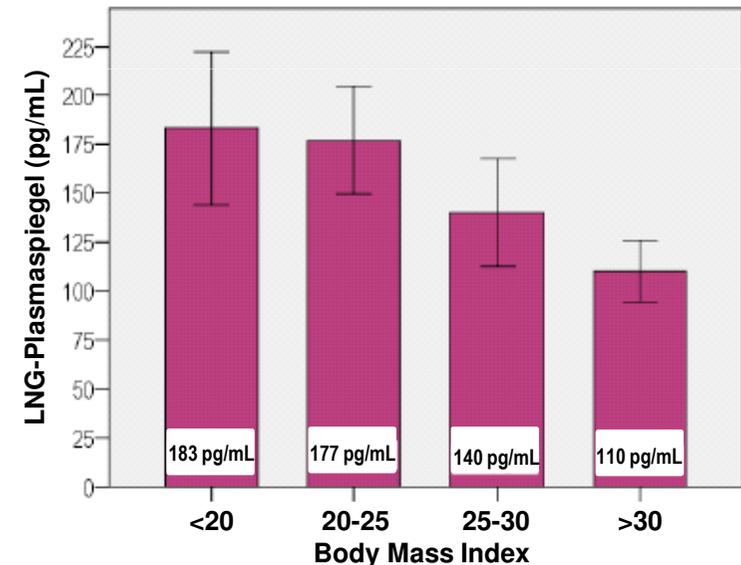
20-40 ng/ml (20.000 pg/ml) 100-fach höher

7 ng/ml (7.000 pg/ml) 35-fach höher

1 ng/ml (1.000 pg/ml) 5-fach höher



1st year	191 ± 71
2nd year	157 ± 68
3rd year	134 ± 41
4th year	150 ± 47
5th year	141 ± 59
6th year	133 ± 38
7th year	133 ± 48
≥ 8th year	117 ± 45
Mean values ± SD [pg/ml]	



modifiziert nach Gschließer et al., Poster, ESHRE 2011; Hum Reprod 26(S1);2011:i246-7.

LNG-Serumspiegel bei Frauen mit LNG-IUP

- **Mittlere Plasmaspiegel (alle Proben): 147 ± 59 pg/mL.**
- **Absinken der LNG-Plasmaspiegel mit der Liegedauer des LNG-IUP.**
- **Auch bei Überschreitung der „maximalen“ Liegedauer (≥ 6 Jahre) wurden noch messbare LNG-Plasmaspiegel gefunden (133 ± 38 pg/mL im 6. Jahr).**
- **Signifikante negative Korrelation zwischen LNG-Plasmaspiegeln und Body Mass Index.**

modifiziert nach Gschließer et al., Poster, ESHRE 2011; Hum Reprod 26(S1);2011:i246-7.

Thema

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Neues aus der Wissenschaft: Kisspeptin-10

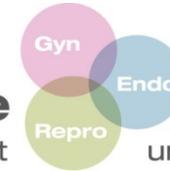
ESHRE 2012, 0-116, George et al., England

George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Kisspeptine

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Sind eine Gruppe von Proteinen mit ähnlicher Struktur und unterschiedlicher Anzahl von Aminosäuren
- Sind Produkte des KiSS-1 Gens
- KiSS-1 Gen wurde 1996 in Hershey, Pennsylvania entdeckt
- Woher kommt der Name KiSS-1?

Bekanntestes Produkt der örtlichen Schokoladenfabrik in Hershey ist der „Hershey’s kiss“, nach dem das Gen benannt wurde.



Kisspeptine

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

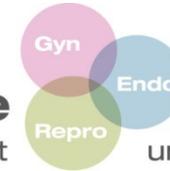
und präsentiert

- „SS“ steht auch für „suppressor sequence“
- Ursprünglich wurde KiSS-1 als Suppressorgen identifiziert: hemmt Metastasierung von Haut- und Brustkrebs beim Menschen (ursprünglicher Name: Metastin)
- Kisspeptin bindet an den G-Protein gekoppelten KiSS-1-Rezeptor GPR54 (1999 entdeckt)

Kisspeptin-10

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert

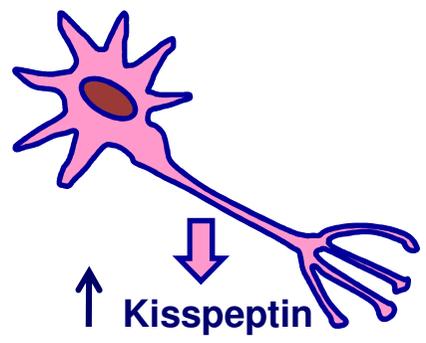


2012

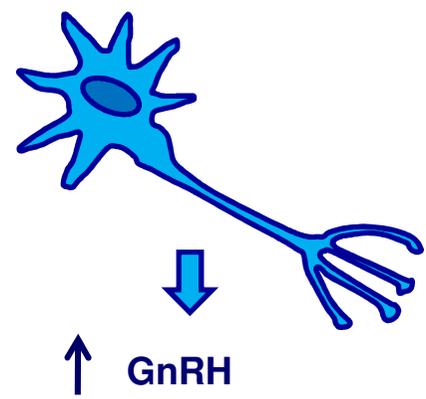
und präsentiert

- **KISS-1 Gen: auf dem langen Arm des Chromosoms 1 lokalisiert**
- **2001 Entdeckung des Peptidhormons Kisspeptin**
- **KISS1-Gen: gibt Signal ➡ KISS-Peptid 10 bindet an GPR54 - Rezeptor**
- **Unklar: was verursacht das erste Signal?**
 - genetisch determinierte biologische Uhr?
 - internes feed-back – der Körper ist „bereit“ für Pubertät?
- **„loss of function-Mutation“ des KISS1-Gens: Ausbleiben der Pubertät**
➡ Hypogonadotroper Hypogonadismus

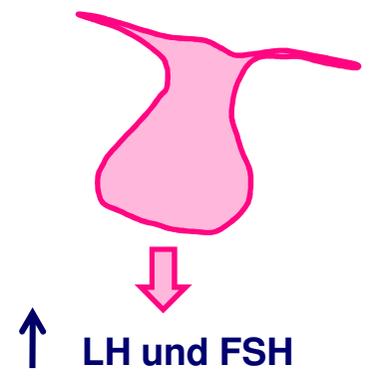
George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)



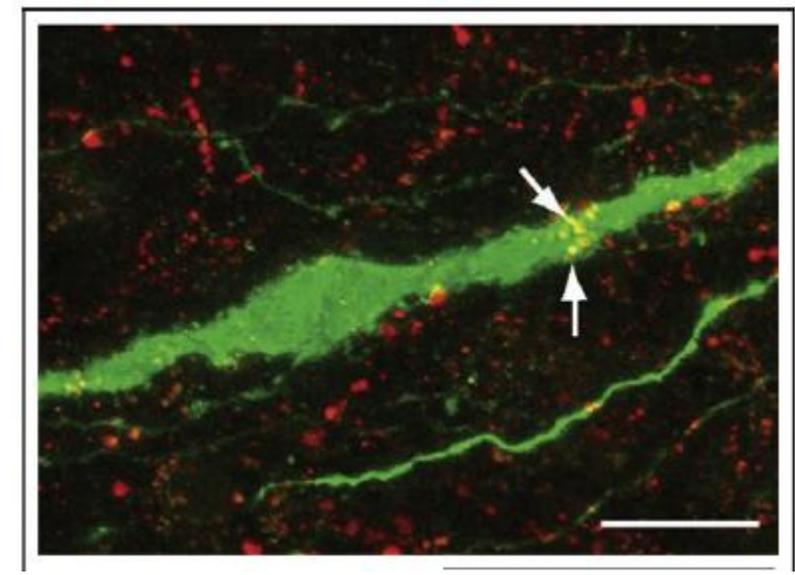
KiSS Neuron



GnRH Neuron



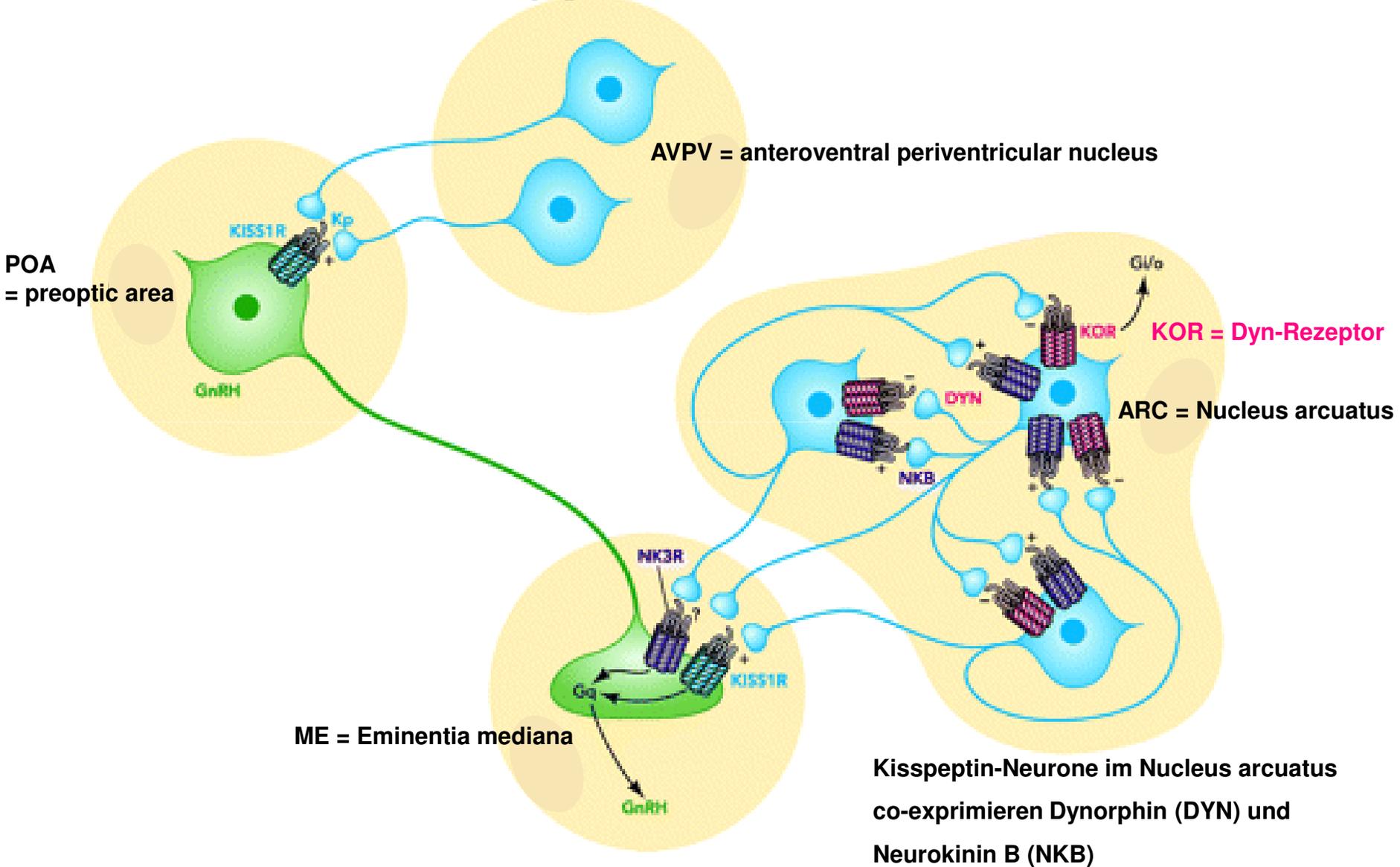
HVL



Einzelnes GnRH-Neuron

Kisspeptin

Hypothalamus



Kisspeptin und GPR 54 -Rezeptor

Weltkongresse  2012
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE **2003**

ORIGINAL ARTICLE

The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty

Stephanie B. Seminara, M.D., Sophie Messenger, Ph.D.,
Emmanouella E. Chatzidaki, B.Sc., Rosemary R. Thresher, Ph.D.,
James S. Acierno, Jr., B.S., Jenna K. Shagoury, B.S., Yousef Bo-Abbas, M.D.,
Wendy Kuohung, M.D., Kristine M. Schwino, M.A., Alan G. Hendrick, Ph.D.,
Dirk Zahn, Ph.D., John Dixon, B.A., Ursula B. Kaiser, M.D.,
Susan A. Slaugenhaupt, Ph.D., James F. Gusella, Ph.D., Stephen O'Rahilly, M.D.,
Mark B.L. Carlton, Ph.D., William F. Crowley, Jr., M.D.,
Samuel A.J.R. Aparicio, B.M., B.Ch., Ph.D., and William H. Colledge, Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE **2008**

BRIEF REPORT

A GPR54-Activating Mutation in a Patient
with Central Precocious Puberty

Milena Gurgel Teles, M.D., Suzy D.C. Bianco, Ph.D., Vinicius Nahime Brito, M.D.,
Ericka B. Trarbach, Ph.D., Wendy Kuohung, M.D., Shuyun Xu, M.D.,
Stephanie B. Seminara, M.D., Berenice B. Mendonca, M.D.,
Ursula B. Kaiser, M.D., and Ana Claudia Latronico, M.D.

Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54

Nicolas de Roux^{*,†,‡}, Emmanuelle Genin[§], Jean-Claude Carel[¶], Fumihiko Matsuda^{||}, Jean-Louis Chaussain[¶],
and Edwin Milgrom^{*}

PNAS 2003

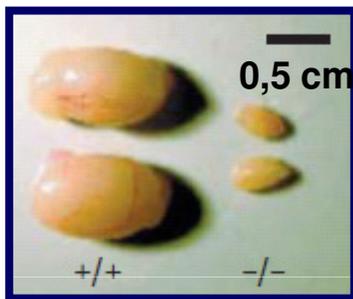
George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Kisspeptin-10: therapeutisches Potential bei der Stimulationstherapie

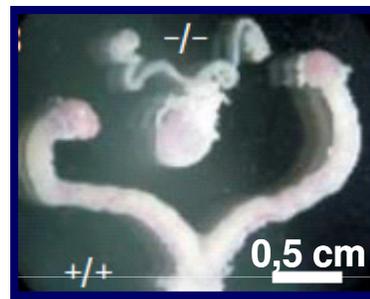
Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



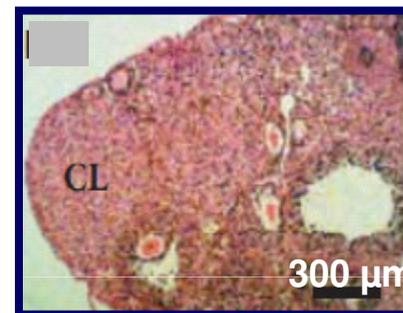
GPR54 $-/-$ versus $+/+$ bei Mäusen



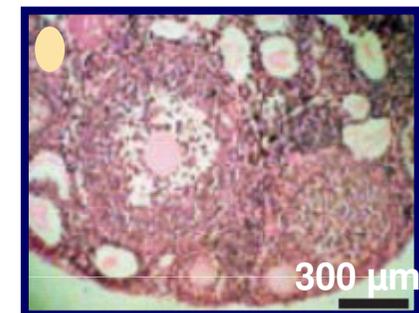
Testes



Uteri mit Ovarien



Ovar GPR54 $-/-$



Ovar GPR54 $+/+$

Seminara et al. NEJM 2003

Aktuelle Studien:

- Bolusapplikation von Kisspeptin-10 i.v. bei Frauen
- Kontinuierliche Kisspeptin-10- Infusion in der späten Follikelphase bei Frauen

George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Studie: Kisspeptin 10 i.v.

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Kisspeptin-Bolus i.v. (0,3 µg/kgKG)



Zyklische Baseline-BE vor Kp-Bolus

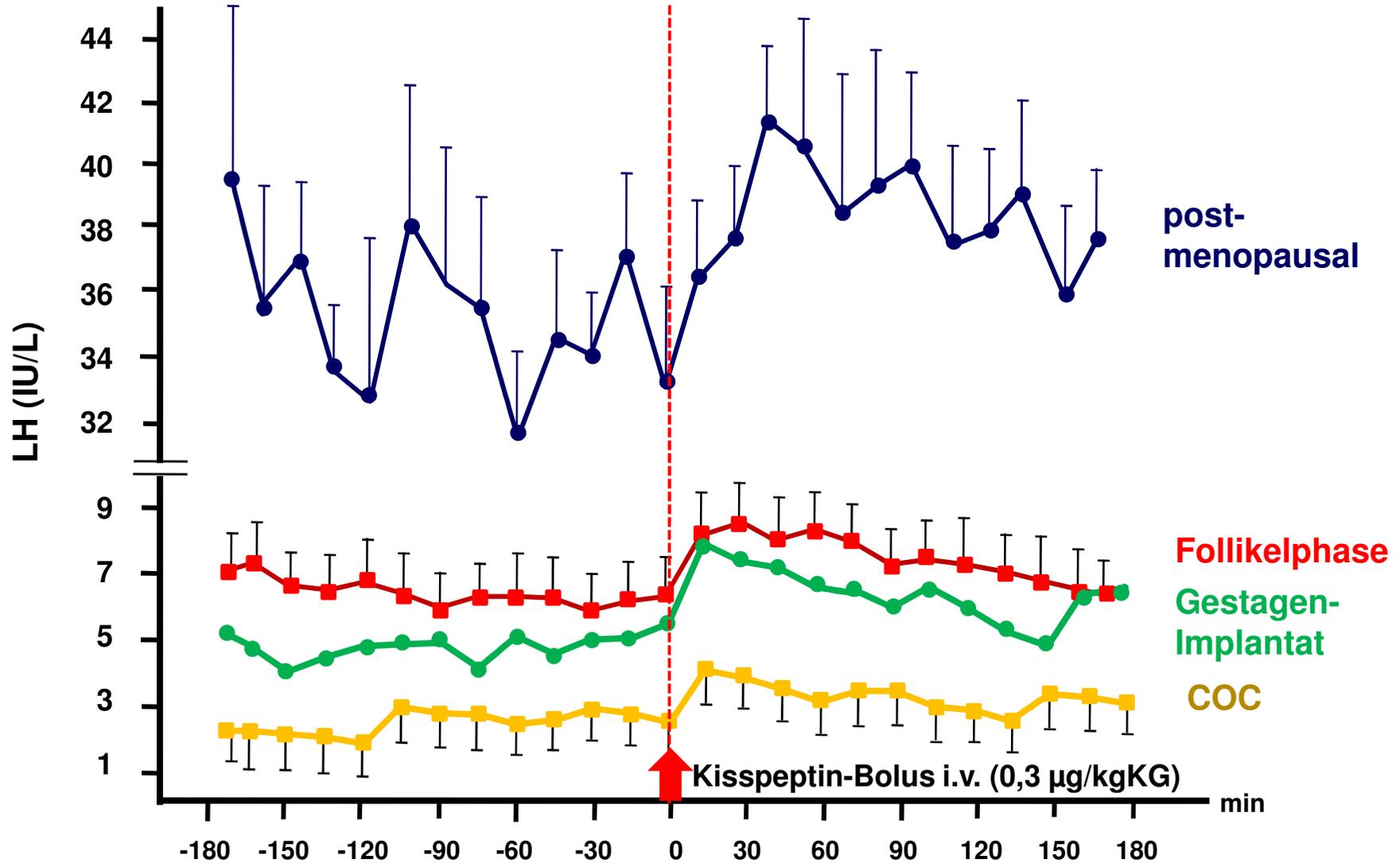
Zyklische BE über 3h nach Kp-Bolus

- LH-Bestimmung alle 10 min
- Probandinnen:
 - Follikelphase (n=10)
 - postmenopausal (n=6)
 - orale Kontrazeptiva (COC; n=4)
 - Gestagen Implantat (P; n=4)

George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

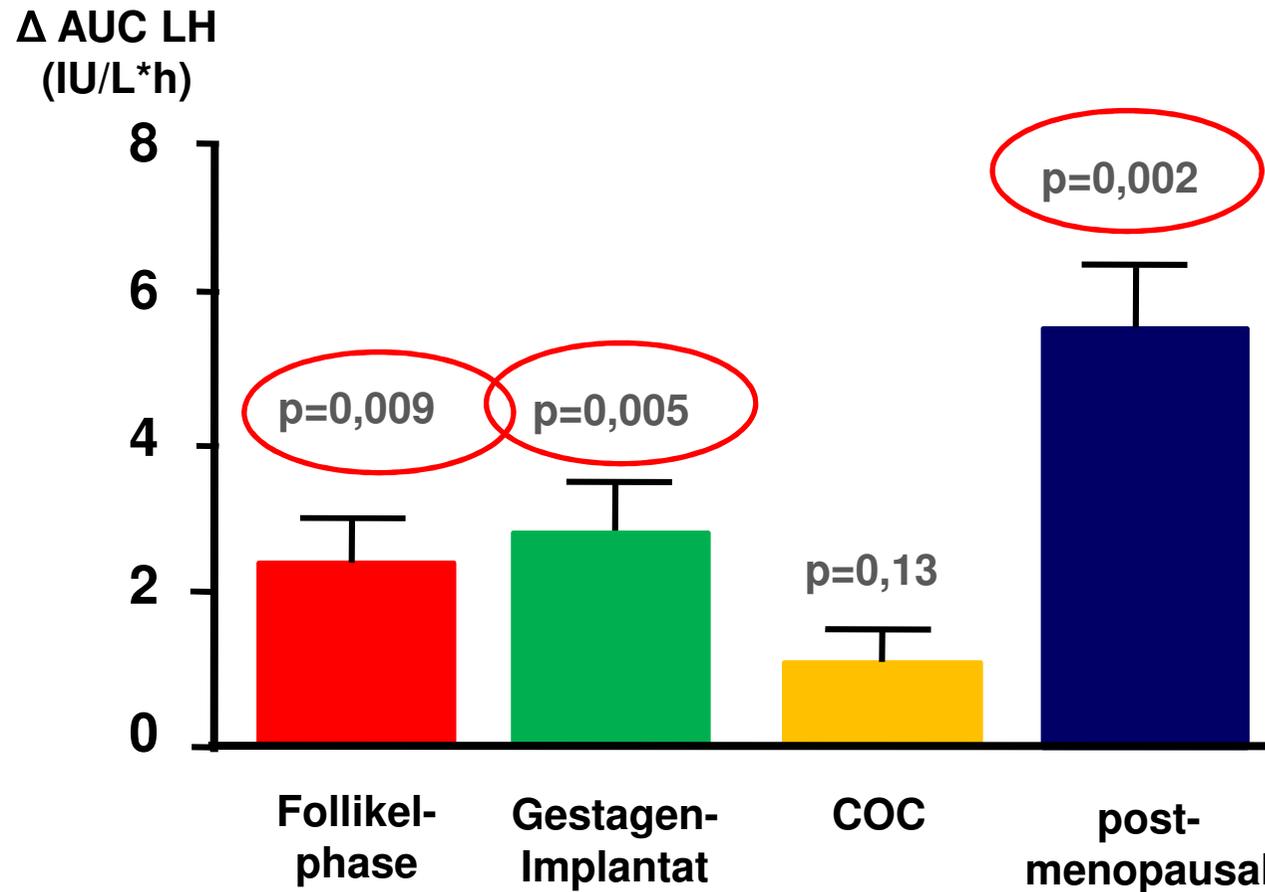
Studie: Kisspeptin 10 i.v.: „LH-Antwort“

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



Studie: Kisspeptin 10 i.v.

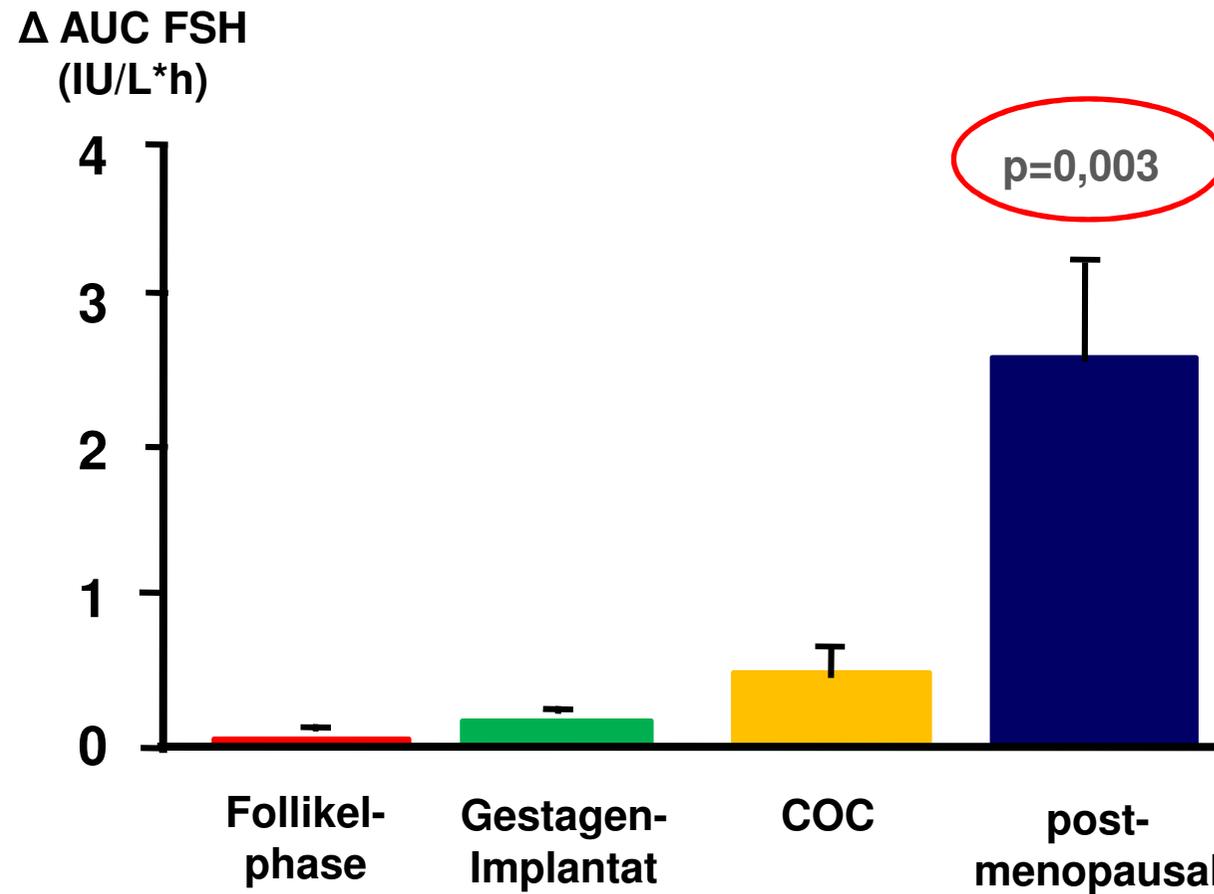
Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Studie: Kisspeptin 10 i.v.

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Studie: Kisspeptin 10 i.v.

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Kisspeptin-10 (Kp-10) stimuliert die LH-Sekretion bei Frauen.
- Im Vergleich zur frühen Follikelphase ist die Gonadotropin-Sekretion nach Kp-10 bei Frauen mit Sexualsteroidmangel (Postmenopause) verstärkt und bei Frauen unter Einnahme von exogenen Sexualsteroiden (COC) vermindert.
- Kisspeptin-10 hat einen stärkeren stimulatorischen Effekt auf LH als auf FSH.



Sexualsteroide beeinträchtigen das Ansprechen von GnRH auf Kisspeptin

George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

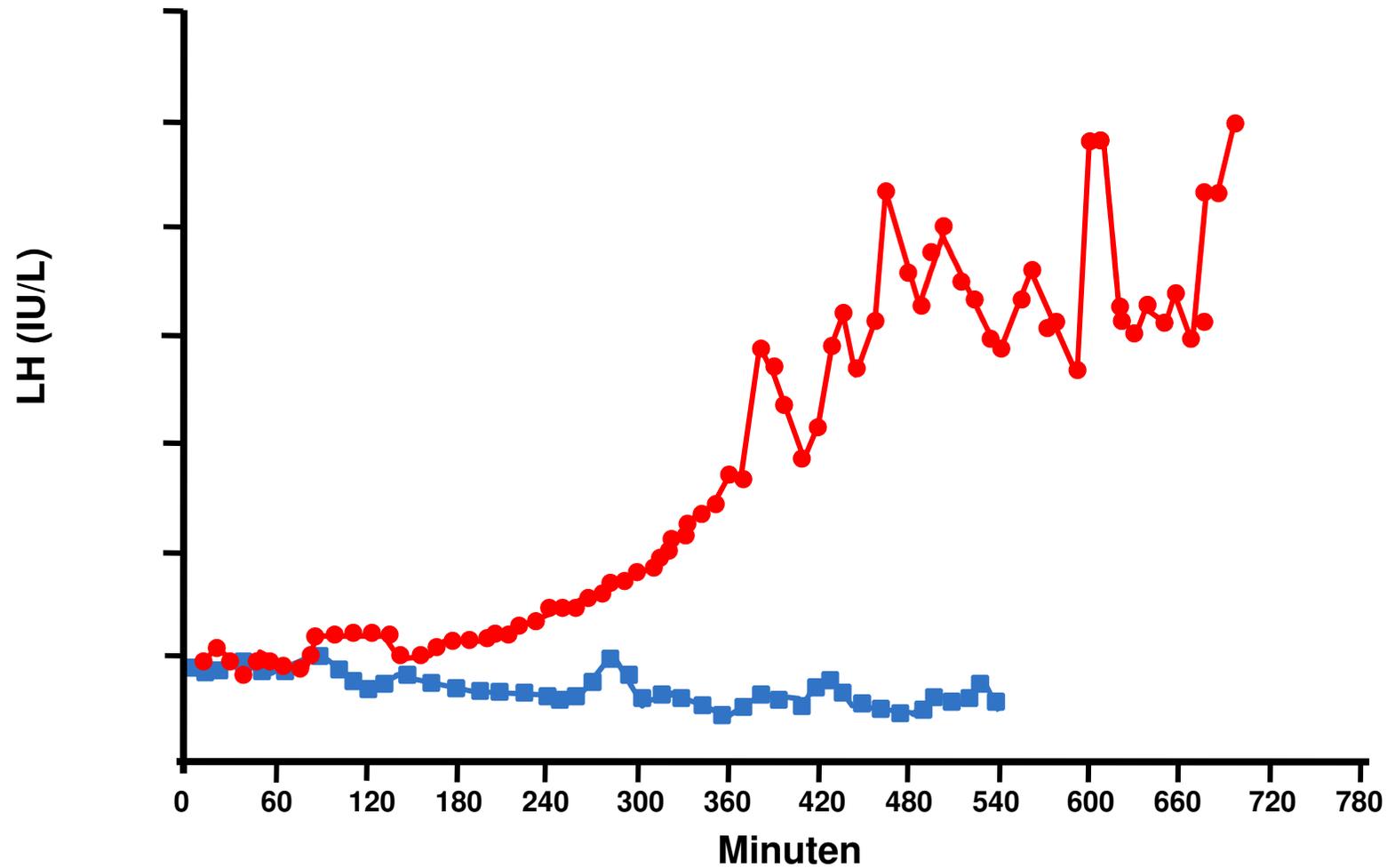
Kisspeptin-10 i.v. (Infusion) versus Plazebo

- **Probandinnen: 3 Frauen in der späten Follikelphase, ZT 10-14**
- **Randomisierte Gabe von Kisspeptin-10 oder NaCl 0,9% als Infusion**
- **Eine Stunde Baseline BE, danach Kisspeptin-10 über 11 Stunden in einer Dosierung von 4 mcg/kg/h.**
- **Blutentnahmen alle 10 Minuten**

George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

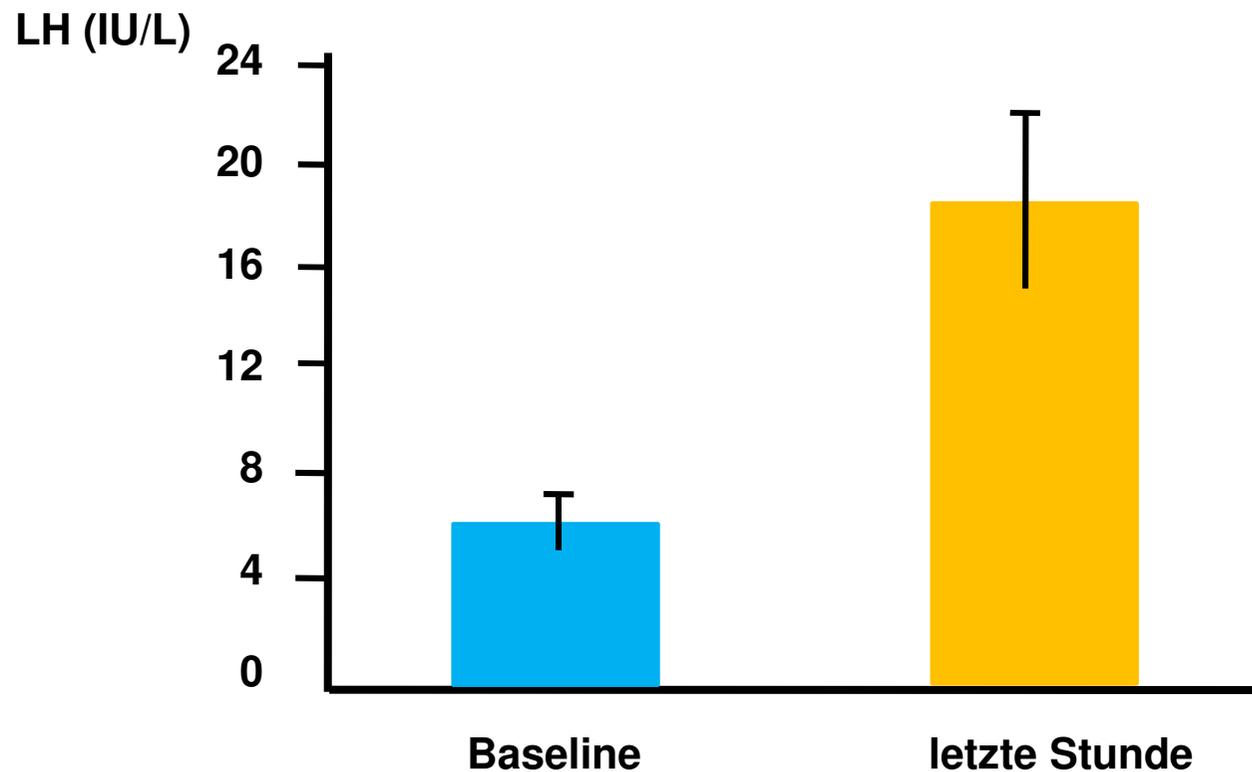
Infusion von Kisspeptin-10 oder Plazebo

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Kumulative Ergebnisse



George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

Kisspeptin-10: Fazit und Ausblick

- Kisspeptin-10 (Kp-10) als Infusion hat einen starken stimulatorischen Effekt auf die LH-Sekretion in der präovulatorischen Phase.

Mögliche therapeutische Ansätze:

- 1) Blocken des GPR 54-Rezeptors z.B. bei hormonabhängigen Erkrankungen, Pubertas praecox
- 2) Entwicklung von Kisspeptin-Derivaten zur Stimulationstherapie bei Pubertas tarda oder bei hypogonadalem Hypogonadismus
- 3) Ovulationsauslösung durch Kp-10 oder entsprechende Derivate.

George et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i45(O-116)

BMI und Reproduktion

Weltkongresse 2012
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hat die weibliche Adipositas einen Einfluss auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI?

ESHRE 2012, 0-078, Simoes et al., Lissabon, Portugal

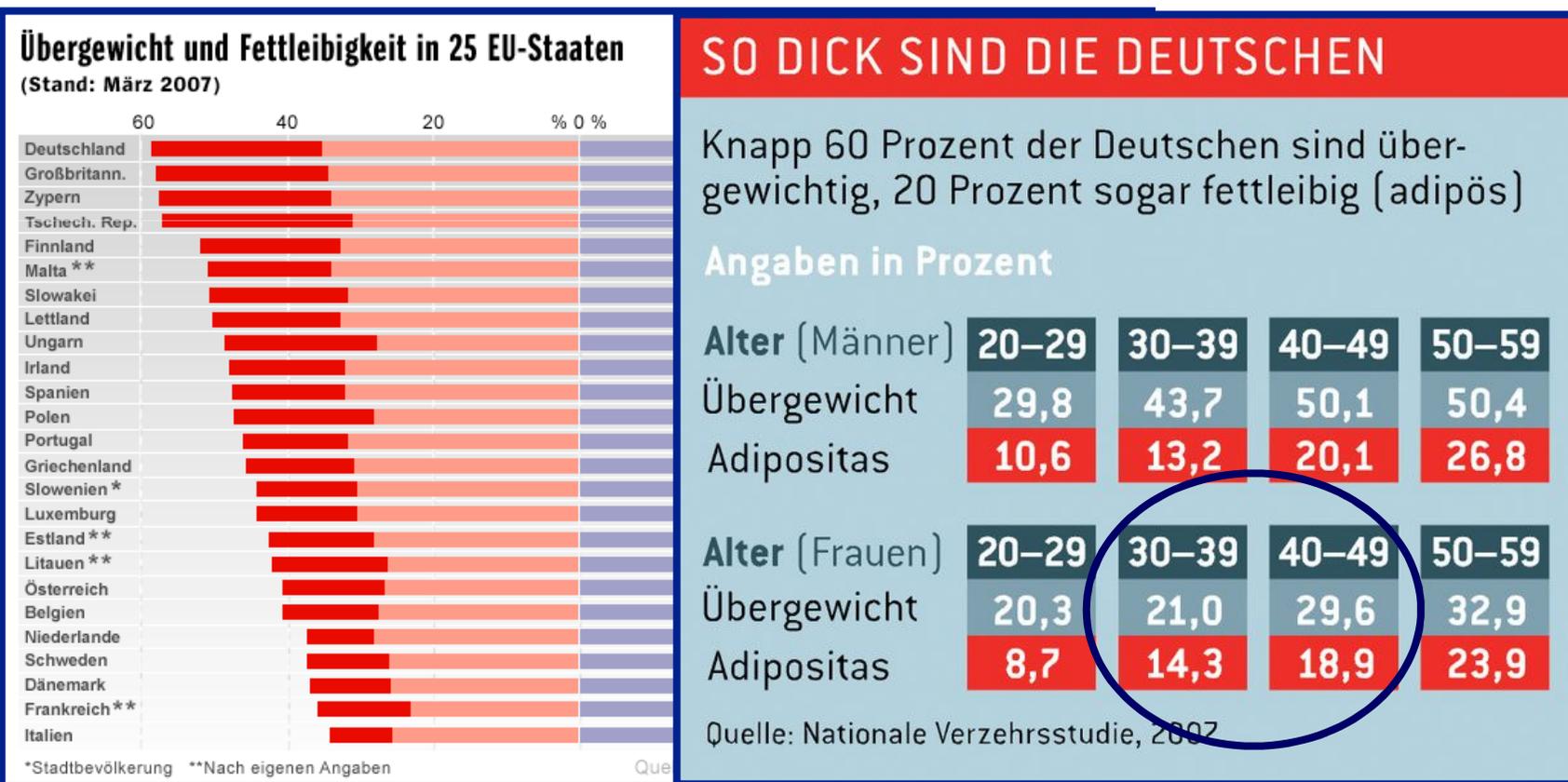
**Antwort: Ja ➡ Frauen mit Übergewicht
hatten höchste SSR**

Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Übergewicht und Adipositas in Europa

Hintergrund

- In Portugal sind 44% der Frauen übergewichtig (BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$) oder adipös (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$)



Einfluss der weiblichen Adipositas auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI „single center retrospective study“

484 Patientinnen
BMI ≥ 20 kg/m²



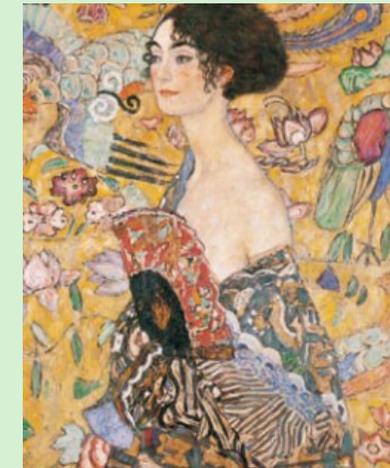
605 IVF und ICSI-Behandlungen

Studiengruppe:



74 Zyklen
69 Frauen
BMI ≥ 30 kg/m²

Kontrollgruppe:



531 Zyklen
425 Frauen
BMI: ≥ 20 kg/m²
 < 30 kg/m²

Primäres Endziel: Lebendgeburtrate pro Zyklus

Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Einfluss der weiblichen Adipositas auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI „single center retrospective study“

- kein Unterschied der Gruppen hinsichtlich Alter (im Mittel 34 Jahre), Alter des Mannes, Basis-FSH, AFC.

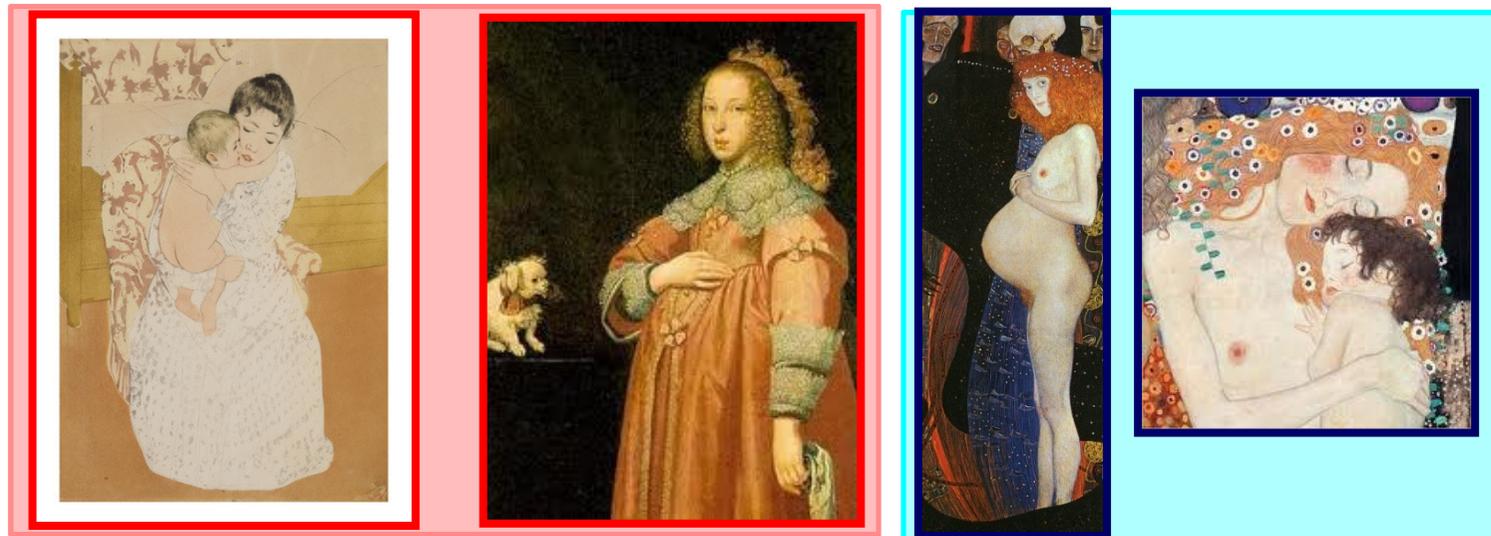
	Studiengruppe Mittelwert \pm SD	Kontrollgruppe Mittelwert \pm SD	p-Wert
Dauer der Sterilität (Jahre)	6,7 \pm 2,4	6,0 \pm 2,5	0,05
Gesamtdosis Gonadotrop. (IU)	2263 \pm 1021	2253 \pm 1099	0,94
Stimulationstage (Anzahl)	10,8 \pm 3,0	10,8 \pm 2,5	0,84
E2-Spiegel (am Tag der Ovulationsinduktion)	1689 \pm 850	1844 \pm 780	0,14
Anzahl an Oozyten	6,8 \pm 4,5	7,7 \pm 4,9	0,16
Anzahl an reifen Oozyten	4,9 \pm 3,6	5,6 \pm 3,8	0,24

Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Einfluss der weiblichen Adipositas auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI

„single center retrospective study“

	Studiengruppe n/gesamt (%)	Kontrollgruppe n/gesamt (%)	p-Wert
Klinische Schwangerschaften	17/74 (23,0%)	159/531 (29,9%)	0,27
Fehlgeburten	4/15 (27,0%)	20/155 (13,0%)	0,23
Lebendgeburten/Zyklus	11/72 (15,3%)	135/527 (25,6%)	0,06



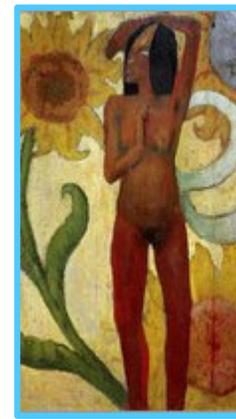
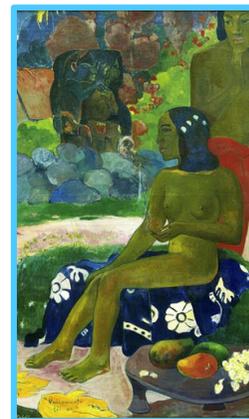
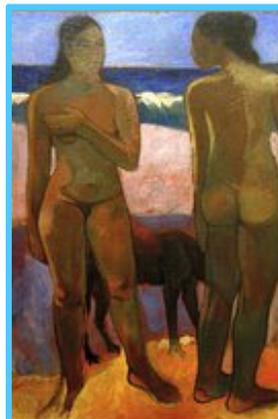
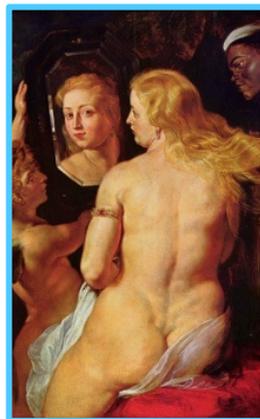
Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Einfluss der weiblichen Adipositas auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI

„single center retrospective study“

n=684 Zyklen	BMI ≥ 30 n=74	BMI 25-29,9 n=170	BMI 24,9-20 n=361	BMI < 20 n=79	Chi-Quadrat- Test p-Wert
Klinische SS	17/74 (23%)	54/170 (31,8%)	105/361 (29,1%)	18/79 (22,8%)	$x^2 = 3.3$ $p = 0,34$
„Ongoing pregnancies“	11/72 (15,3%)	47/166 (28,3%)	88/357 (24,6%)	17/78 (21,8%)	$x^2 = 4,9$ $p = 0,17$

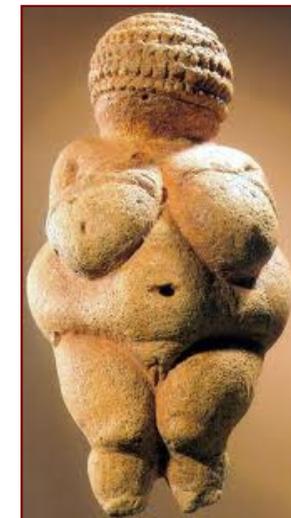
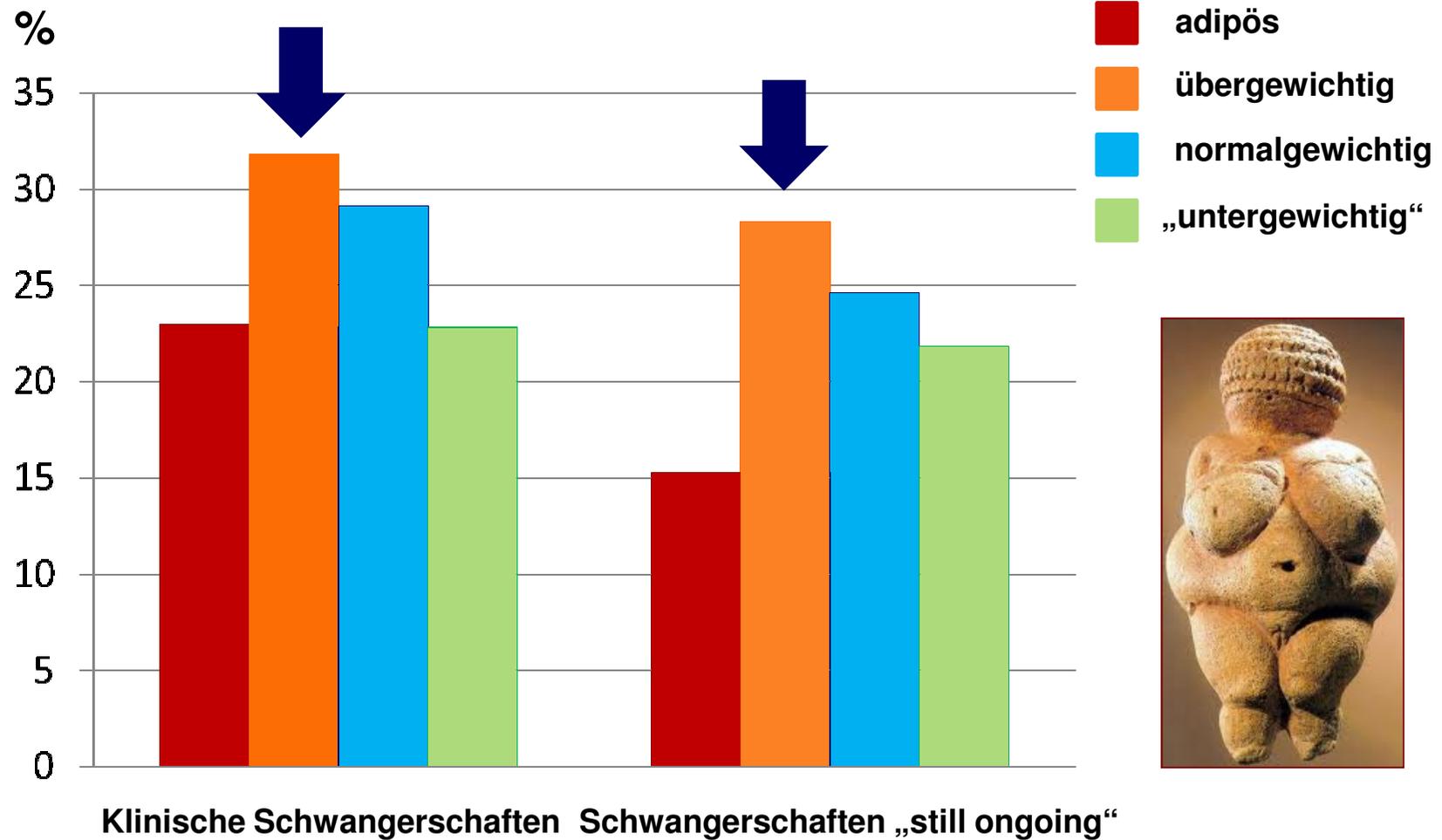
$x^2 = 4,63; p = 0,03$



Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Einfluss der weiblichen Adipositas auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI „single center retrospective study“

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Einfluss der weiblichen Adipositas auf die Erfolgsrate bei IVF/ICSI *„single center retrospective study“*

Schwachpunkt der Studie:

- Die Studienpopulation war zu klein, um klare, signifikante Aussagen über spezifische Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen zu treffen.
- Mittlerer BMI in Studiengruppe $32,5 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$, also nicht extrem hoch.
- Der andrologische Faktor wurde nicht berücksichtigt

Schlussfolgerung:

- Paare sollten vor dem Beginn einer ART auf den negativen Effekt der Adipositas hingewiesen werden. Gewichtabnahme anstreben.
- Sollte ein Grenzwert des BMI für die ART festgelegt werden?
- Wie hoch sollte dieser angesetzt werden?
- Ethisches Dilemma: Patientinnen mit Adipositas haben auch das Recht auf reproduktive Autonomie... Diskussion!

Simoes et al., oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i31(O-078)

Beeinflusst die Aufnahme von Koffein die Erfolgsrate bei IVF?

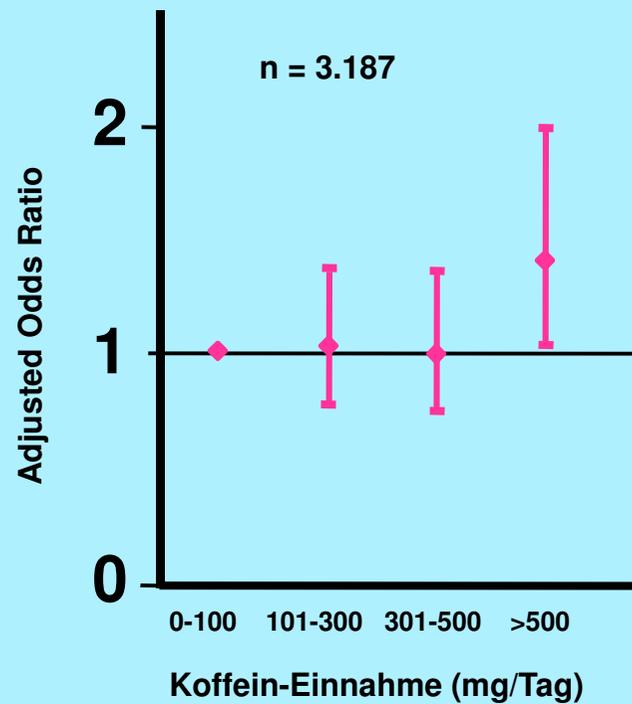
ESHRE 2012, 0-202, Kesmodel et al., Aarhus, Dänemark

Antwort: Ja → **Frauen mit Kinderwunsch sollten
nicht mehr als 5 Tassen Kaffee pro
Tag trinken**

nach Kesmodel et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i79(0-202)

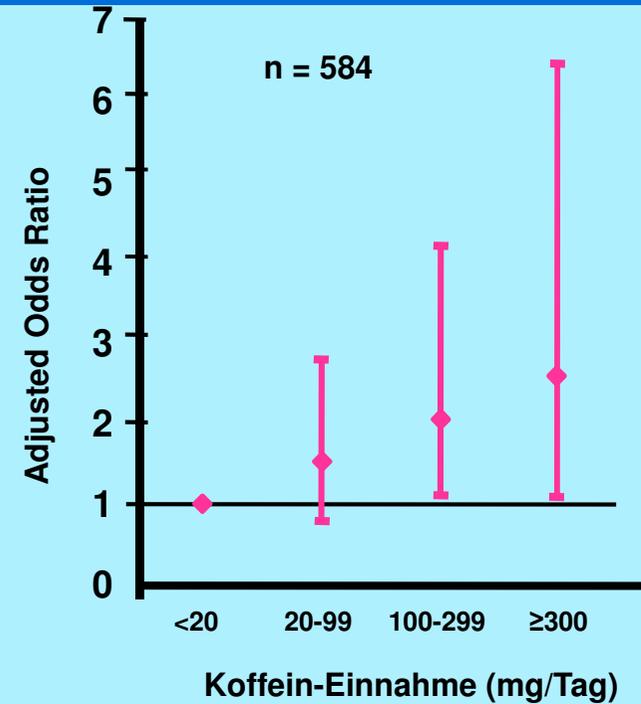
Hintergrund

Warten auf Eintritt der erste SS: > 9,5 Monate



nach Bolumar et al. 1997

Abortrate



nach Wen et al. 2001

nach Kesmodel et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i79(0-202)

Empfehlung für Schwangere

Weltkongresse 2012
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Dänemark: Trinken Sie nicht mehr als 3 Tassen Kaffee pro Tag.

UK (NICE): Schwangere sollten Ihren Koffeinkonsum auf 300 mg/Tag limitieren.

Deutschland: Schwangere sollten koffeinhaltige Getränke nur in moderaten Mengen trinken. Bis zu 3 Tassen Kaffee täglich werden als unbedenklich angesehen.

Handlungsempfehlung für Schwangere; unter Mitwirkung der DGGG, BVF,...

Eine Tasse Filterkaffee enthält etwa 80-120 mg Koffein (Stiftung Warentest);
Coca Cola: 10 mg/100 ml; **Schwarzer Tee:** 35 mg/100 ml.

nach Kesmodel et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i79(0-202)

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- **Untersuchung über den Einfluss von Kaffeekonsum während der IVF/ICSI-Behandlung auf klinische SSR und LBR**
- **3.959 IVF/ICSI Behandlungszyklen 2003-2009, Aarhus-Universitätsklinik, Dänemark. Prospektive follow-up Studie.**
- **„Confounder“:**
 - Alter der Frau**
 - Rauchen der Frau**
 - BMI der Frau**
 - Alkohol (Drinks pro Woche)**
 - Indikation für ART**
 - FSH-Dosis (gesamt)**
 - Anzahl der gewonnenen Oozyten**

Kesmodel et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i79(0-202)

Ergebnisse

Kaffeekonsum: Tassen pro Tag	RR	95% KI
IVF/ICSI: klinische SSR		
0	1	
1-5	0,91	0,80 – 1,04
>5	0,5	0,26 - 0,97
IVF/ICSI: Lebendgeburtrate		
0	1	
1-5	0,91	0,82 – 1,14
>5	0,6	0,32 – 1,18

- Der Kaffeekonsum während einer IVF/ICSI-Behandlung könnte die klinische SSR und LGR beeinträchtigen (-40-50%).
- Der Genuss von >5 Tassen Kaffee/Tag hatte den gleichen negativen Effekt wie Rauchen.

nach Kesmodel et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i79(0-202)

Tierexperimentelle Untersuchungen

- 1 ▪ Weibliche Mäuse erhielten für die Dauer von 4 Wochen Koffein
- 2 ▪ Kultur von Embryonen in Kulturmedien mit Koffeinzusatz: Morphologie

- 1
 - Reduzierte Anzahl der Oozyten mit steigender Koffeinnahme
 - Geringere Blastozystenentwicklung bei höheren Koffeinspiegeln
- 2
 - Der Zusatz von Koffein in das Kulturmedium hatte einen (dosisabhängigen) negativen Effekt auf die Blastozystenentwicklung.

Koffein beeinflusst die Oozytenproduktion und Embryoentwicklung *bei Mäusen*

Die Mechanismen sind noch unklar.....“*further studies are needed*“...

nach Kesmodel et al. oral presentation at ESHRE 2012, Istanbul; Hum Reprod 2012; 27(S1):i79(0-202)