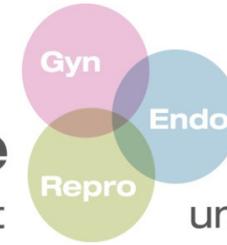


ESHRE - Reproduktions- medizin

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

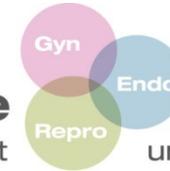
Prof. Dr. Michael
von Wolff; Bern

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



Hysteroskopie vor einer IVF – Erhöht diese die Schwangerschafts / Geburtenrate?

-Ergebnisse einer Metaanalyse –

Session 07, 0-035, El-Toukhy, U.K.

**Antwort: Ja – zumindest gemäss der
vorliegenden retrospektiven Studiendaten**

Hintergrund

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

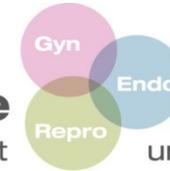
Eine Metanalyse im Jahr 2008 schloss 5 Studien ein und zeigte eine verbesserte Schwangerschaftsrate bei einer nachfolgenden In vitro Fertilisation (RR=1.75)

Diese Metaanalyse wurde nun aktualisiert

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Eingeschlossen wurden:

➤ **3 randomisierte Studien**

➤ **7 Observationsstudien**

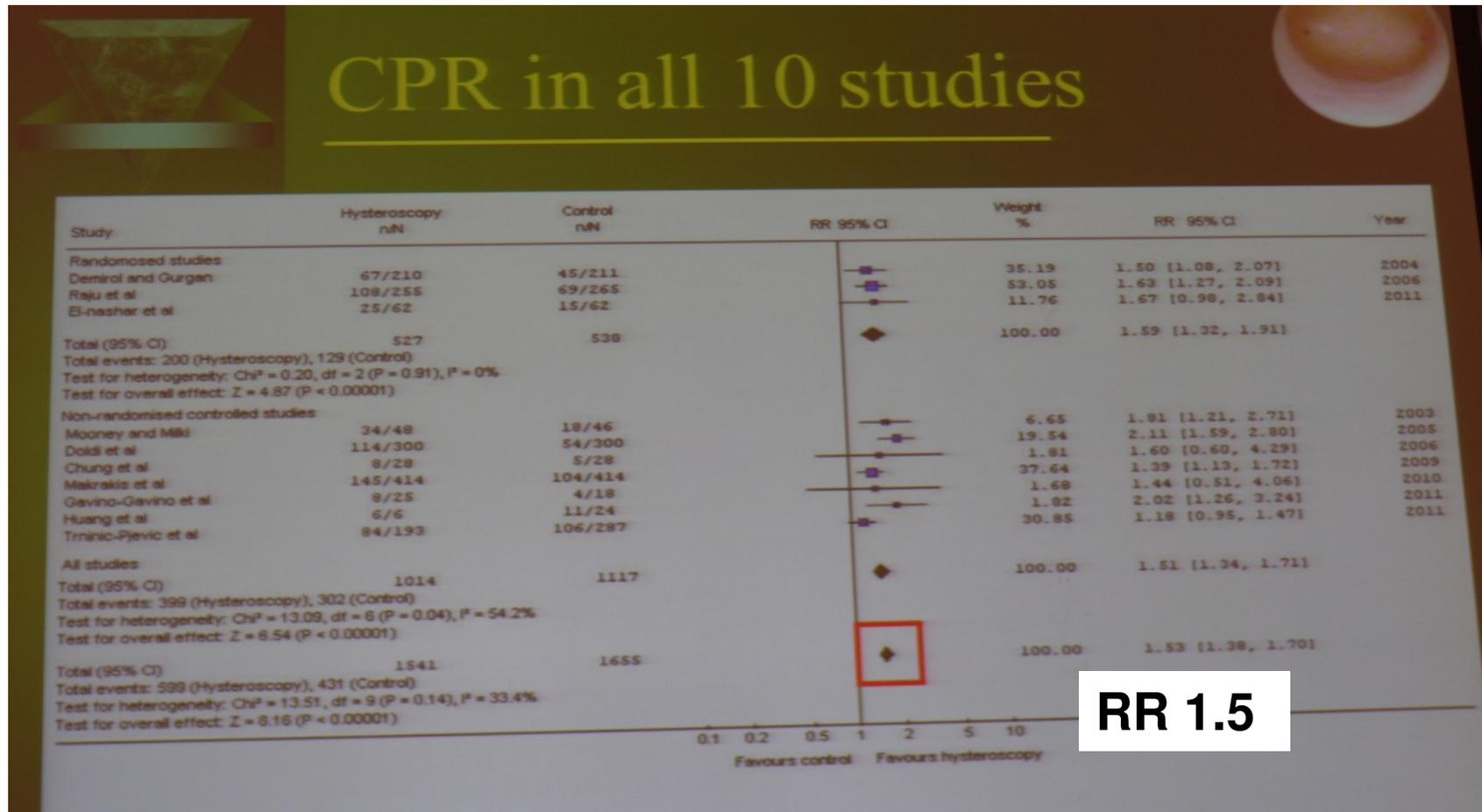
= insgesamt 3196 Frauen

Ergebnisse I

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



Klinische SS-Rate (CPR) in allen 10 Studien



Ergebnisse II

Weltkongresse

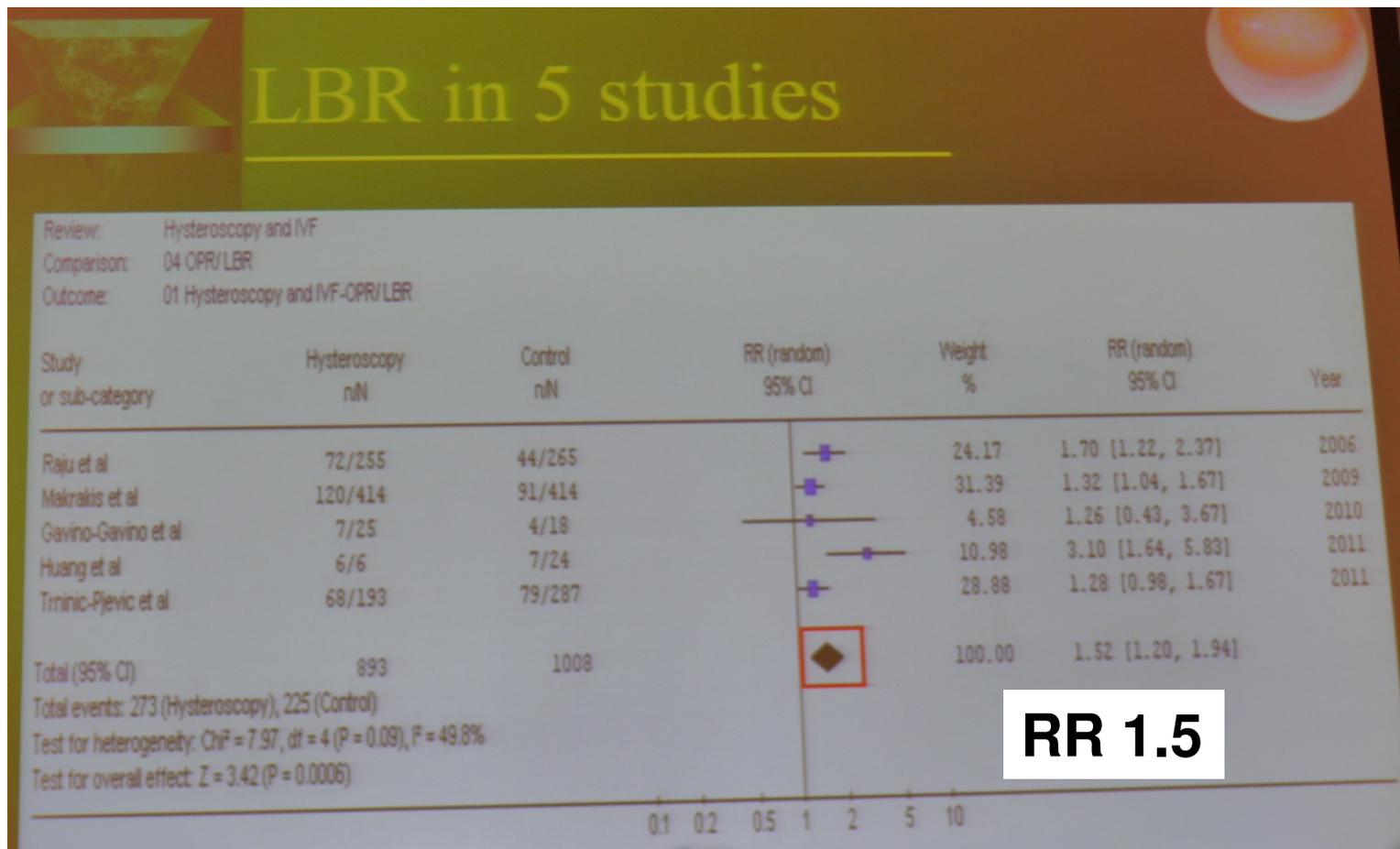
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Lebendgeburten-Rate (LBR) in 5 Studien

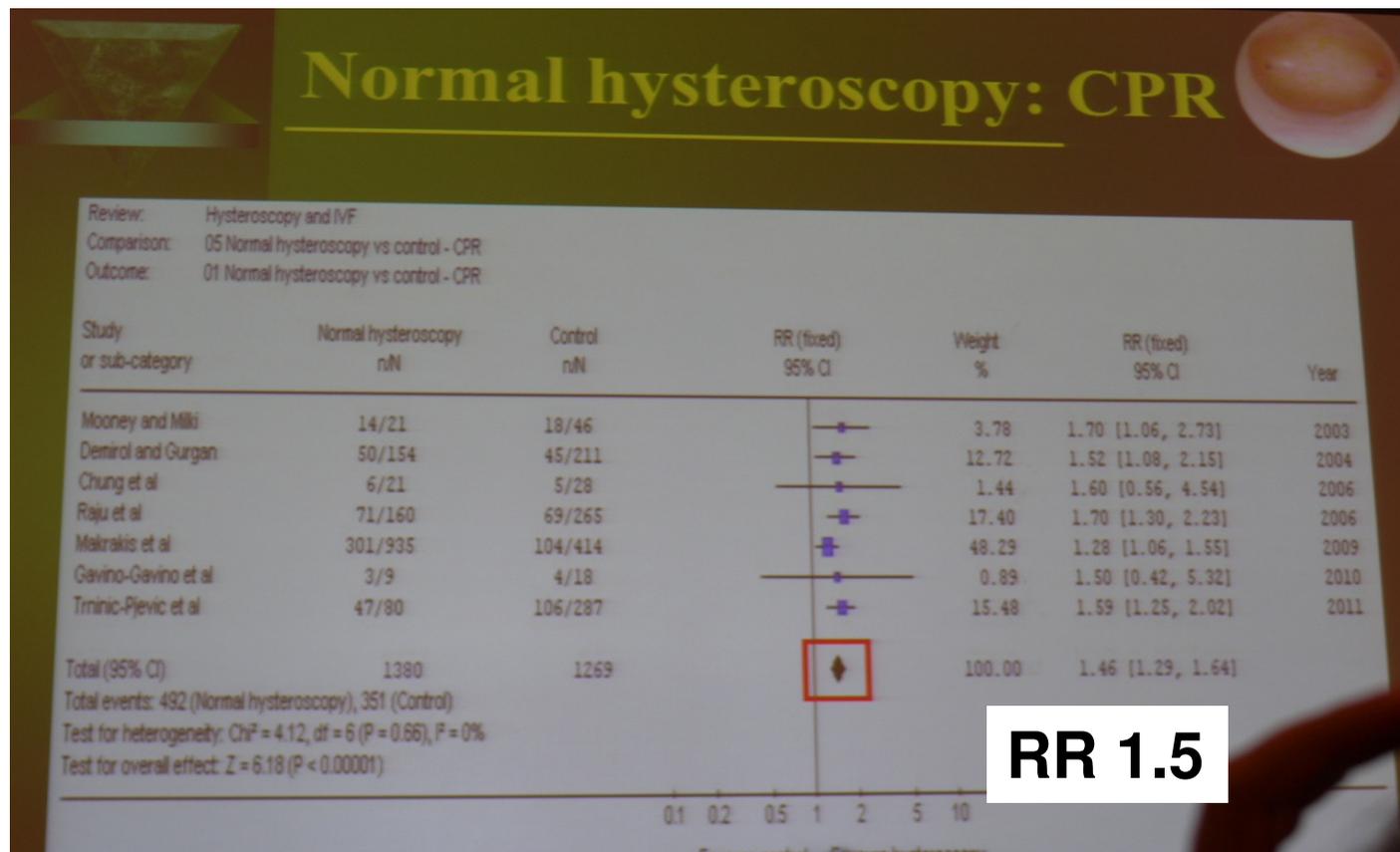


Ergebnisse III

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



Schwangerschaftsrate-Rate (CPR) bei einem normalen Hysteroskopie-Befund

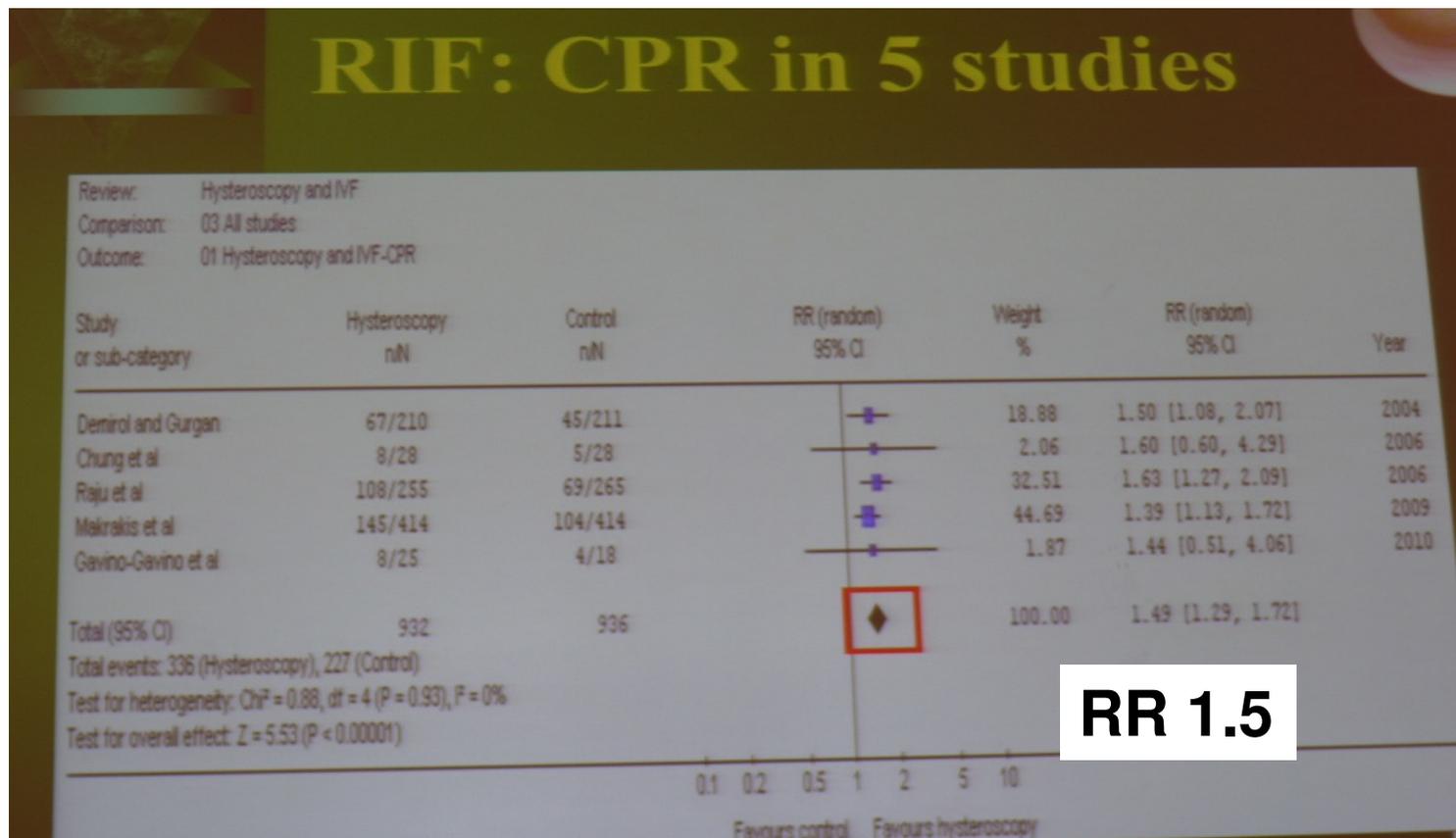


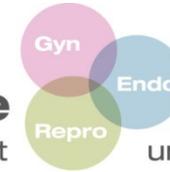
Ergebnisse IV

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



Schwangerschaftsrate-Rate (CPR) bei einem wiederholten Implantationsversagen (RIF)





- Eine Hysteroskopie erhöht gemäss publizierter Studien die Schwangerschaftsrate um ca. 50%
- Die Datenlage ist weitgehend konsistent

Wie erklärt sich der Vorteil einer Hysteroskopie auch ohne pathologischen Befund:

- Korrektur einer endometrialen Pathologie (30%)?
- Bahnung eines späteren Transfers?
- Endometriale Stimulation durch eine Verletzung des Endometriums?

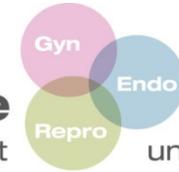


Die Indikation für eine Hysteroskopie vor einer IVF-Therapie sollte grosszügig gestellt werden.

Aber:

**Ist eine Hysteroskopie in Narkose vertretbar?
Nur eine Office Hysteroskopie (Verwendung von
Mikroinstrumenten, keine Narkose) ist hinsichtlich
einer Nutzen/Risiko-Kalkulation zu empfehlen.
Diese wird (leider) in der Schweiz fast nicht
durchgeführt.**

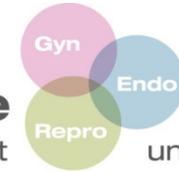
**Die Kinderwunschabteilung am Inselspital führt
diese ab Herbst 2012 durch.**



Laparoscopic ovarian drilling (LOD) bei Clomifen (CC)-resistentem PCOS – profitieren IVF-Patientinnen mit einem hohen AMH von einem LOD?

Session 07, 0-034, Pabuccu al., Türkei

Antwort: Nein



Eine Cochrane-Analyse (Farquhar et al., 2012) hat gezeigt, dass ein LOD hinsichtlich der SS-Rate, Geburtenrate und Abortrate bei CC-resistenten Patientinnen keinen Vorteil hat (bei Ovulations-Induktions-Patientinnen).

Deswegen:

Gibt es vielleicht einen Vorteil bei einem Subkollektiv, d.h. bei CC-resistenten Frauen mit einem Anti-Müller-Hormon $>4\text{ng/ml}$? (bei IVF-Patientinnen)

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- **Retrospektive Analyse 2004-2007**
- **56 Patientinnen mit einem CC-resistenten PCOS wurden vor einer IVF identifiziert**
- **Die Patientinnen wurden z.T. mit einem LOD behandelt.**
- **LOD: Pro Ovar wurden 4 Punktionen (a 60 Watt, 5 sec.) durchgeführt.**

Die Patientengruppen

	AMH >4, +LOD	AMH >4, -LOD	AMH 1-4	Signifikanz
Alter (Jahre)	28	27	28	n.s.
BMI	26	26	26	n.s.
AMH (ng/ml)	Vor: 5.6 Nach: 2.7	6.4	2.4	p<0.05

Die IVF-Ergebnisse

	AMH >4, +LOD	AMH >4, -LOD	AMH 1-4	Signifikanz
Oozytenzahl	11	17	11	p=0.036
MII-Oozyten	8	12	9	p>0.05
Fertilisation s-Rate	73%	59%	63%	p>0.05
SS-Rate	37%	17%	26%	p>0.05



LOD sollte vor einer IVF-Therapie mit Vorsicht angewendet werden, da die Ovarreserve sinkt und kein Benefit hinsichtlich einer IVF-Therapie nachgewiesen werden konnte.

In der Summe kann auch bei einer Subanalyse in Relation zur AMH-Konzentration kein Nutzen einer LOD für eine IVF abgeleitet werden.

Eine LOD sollte deswegen bei einer CC-Resistenz nur wohl begründeten Einzelfällen vorbehalten bleiben



Wie lange bleibt transplantiertes Ovargewebe aktiv

Session 73, 0-298, Kim, U.S.

**Antwort: mindestens ca. 1 Jahr, maximal
>7 Jahre.**

Hintergrund

Eine der fertilitätsprotektiven Massnahmen vor einer zytotoxischen Therapie ist (neben der Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten und fertilisierter Oozyten sowie der Gabe von GnRHa) die Kryokonservierung von Ovargewebe – die allerdings nur von versierten Zentren durchgeführt werden sollte.

Zunehmend transplantiert wird das Ovargewebe weltweit seit ca. 8 Jahren.

Unklar ist:

Wie lange das Gewebe aktiv bleibt und somit:

- 1. Schwangerschaften generieren und**
- 2. eine Hormonersatztherapie vermeiden kann.**

Studie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- **2001 – 2011 wurden bei 5 Patientinnen Transplantationen nach einer zytotoxischen Therapie durchgeführt**
- **Alter der Patientinnen bei der Kryokonservierung: 28-37 Jahre**
- **Alle Transplantationen erfolgten heterotop in den Rektus-Muskel**

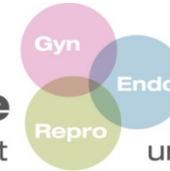
Ergebnisse

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012
und präsentiert

- **Alle Patientinnen entwickelten eine Hormonproduktion 12-20 Wochen nach der Transplantation**
- **Bei 4 Patientinnen wurde ein 2. Mal transplantiert**
- **Das Gewebe war/ist 9 Monate bis > 84 Monate aktiv**



- Ovargewebe bleibt lange aktiv,
- bei der Kryokonservierung bei Frauen <35J und solchen mit einer hohen Ovarreserve wahrscheinlich mehrere Jahre.
- Während dieser z.T. mehrjährigen Phase können Schwangerschaften generiert werden
- Die Transplantation von Ovargewebe hat als Nebeneffekt noch den Nutzen der Vermeidung einer Hormonersatztherapie

Aber:

- Die HRT-Vermeidung ist weiterhin keine Indikation für eine Kryokonservierung



Wie viele transferierte Embryonen sind erforderlich, um eine Geburt zu erzielen?

Plenarvortrag, Juan Garcia Velasco, Spanien

Kumulative Geburtenrate nach Transfer von 10 Embryonen:

< 35 Jahre: 70%

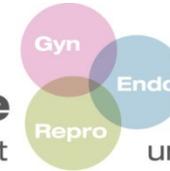
35-37 Jahre: 65%

38-40 Jahre: 60%

≥ 40 Jahre: 30%

Hintergrund

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

- Die Effektivität der IVF ist schwer zu beziffern
- Meistens werden statt Geburtenraten Schwangerschaftsraten kommuniziert
- Klassische IVF-Therapien sollten nur bei einer ausreichenden Ovarreserve durchgeführt werden.
- Bei einer sehr niedrigen Ovarreserve sind IVF-Therapien ohne und mit wenig Gonadotropinen zu favorisieren (z.B. in Bern: IVF-Naturelle, www.IVF-Naturelle.ch)

Aber:

Für eine Beratung hinsichtlich einer klassischen IVF sollten nachvollziehbare Erfolgsraten vorliegen

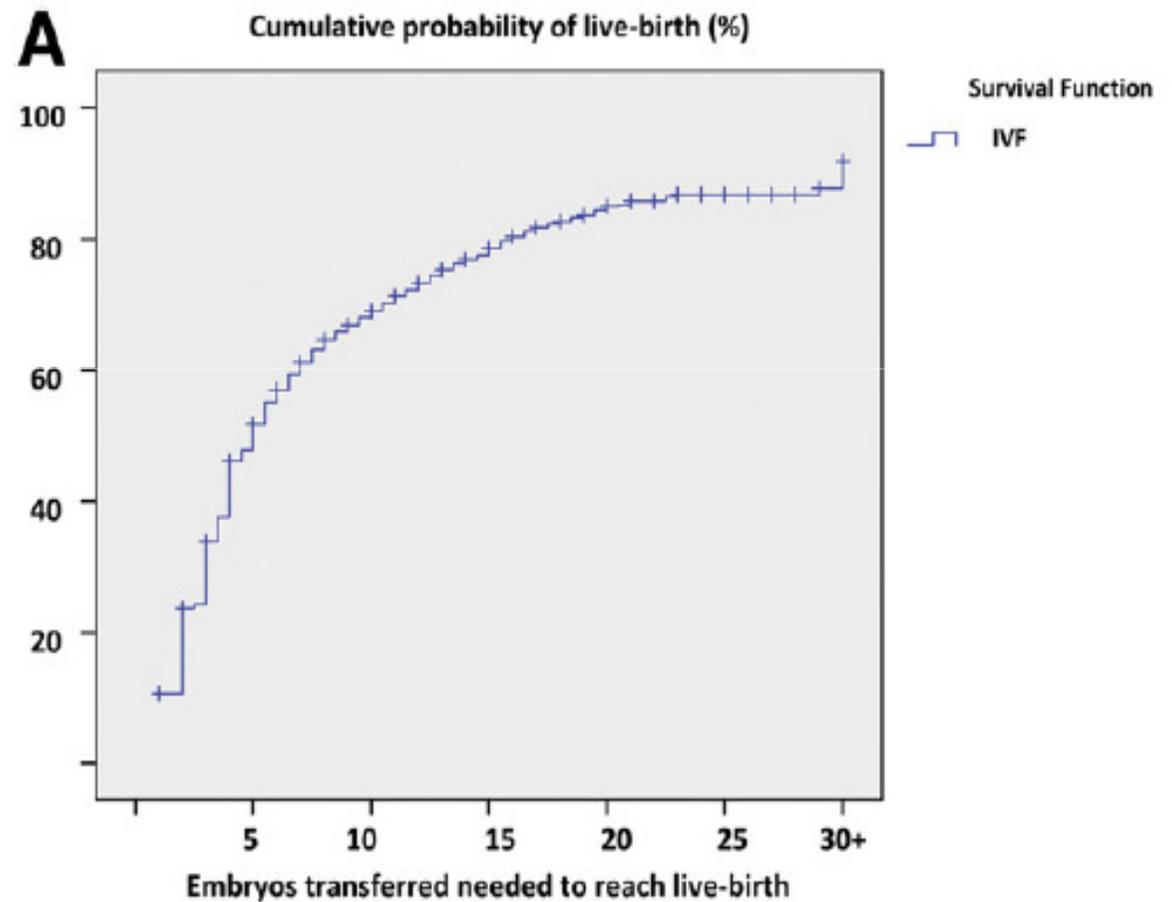
Ergebnisse I

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



Geburtenrate bei IVF/ICSI in Abhängigkeit von der Zahl transferierter Embryonen

- 11.425 Frauen,
- 20.718 Zyklen,
- 6449 Geburten



Garrido et al., Fertil Steril 2011

Ergebnisse II

Weltkongresse

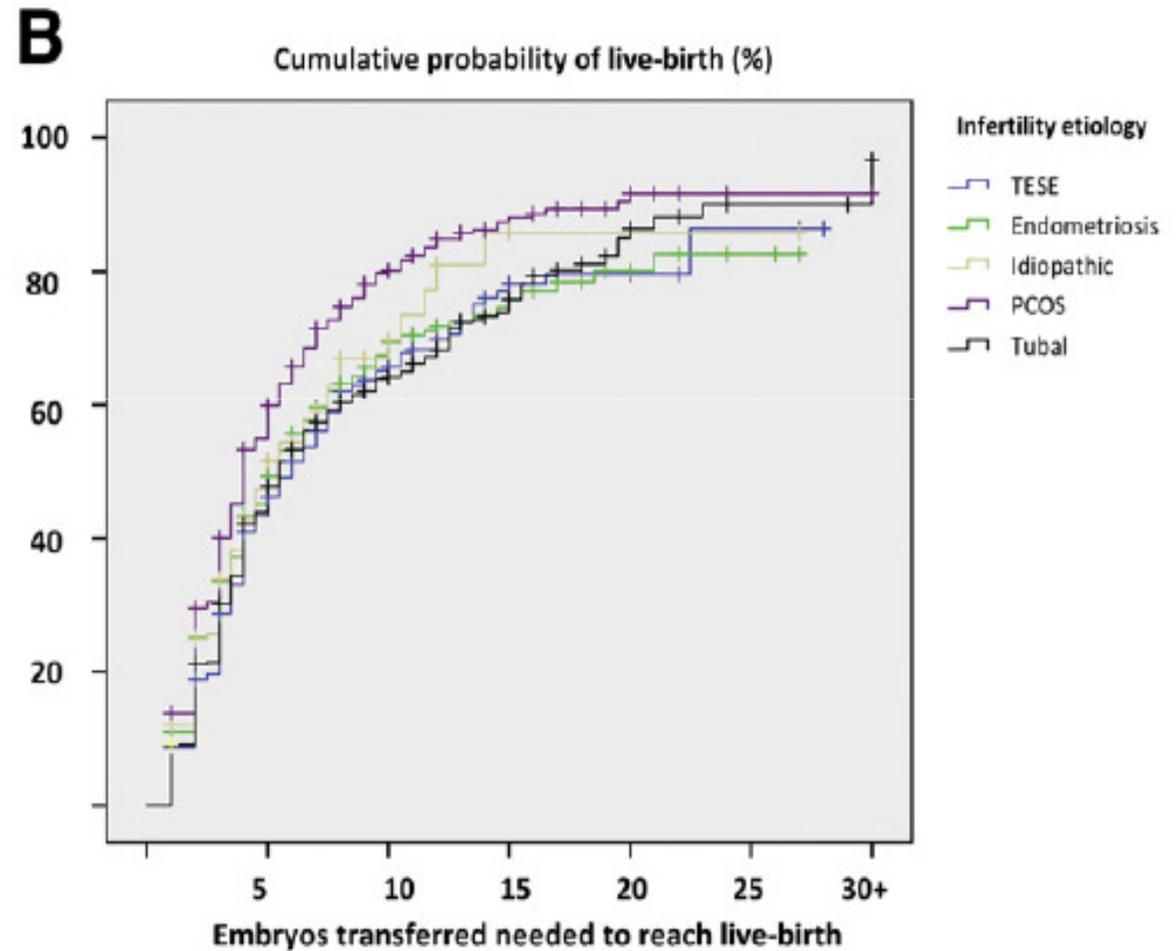
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Geburtenrate bei IVF/ICSI in Abhängigkeit von der Sterilitätsursache



Garrido et al., Fertil Steril 2011

Ergebnisse III

Weltkongresse

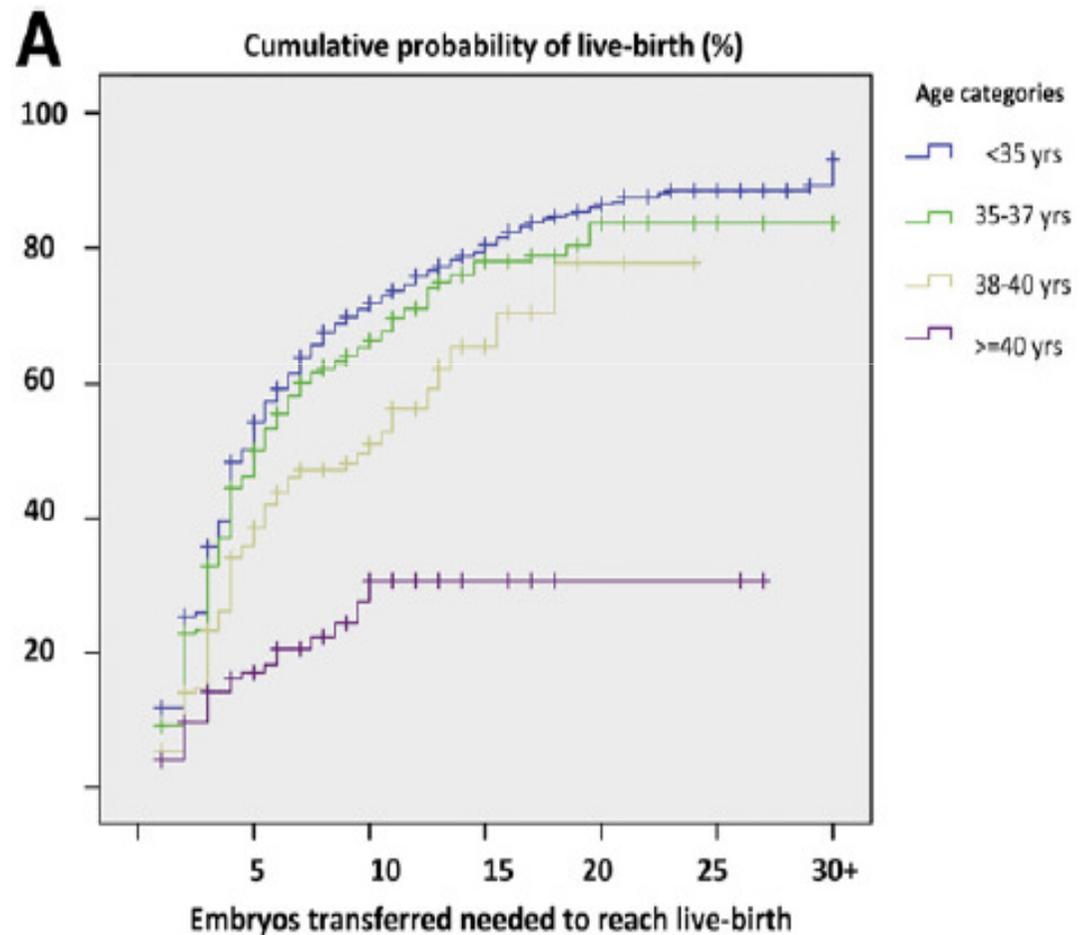
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Geburtenrate bei IVF/ICSI in Abhängigkeit vom Alter der Frau



Garrido et al., Fertil Steril 2011

Ergebnisse IV

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert

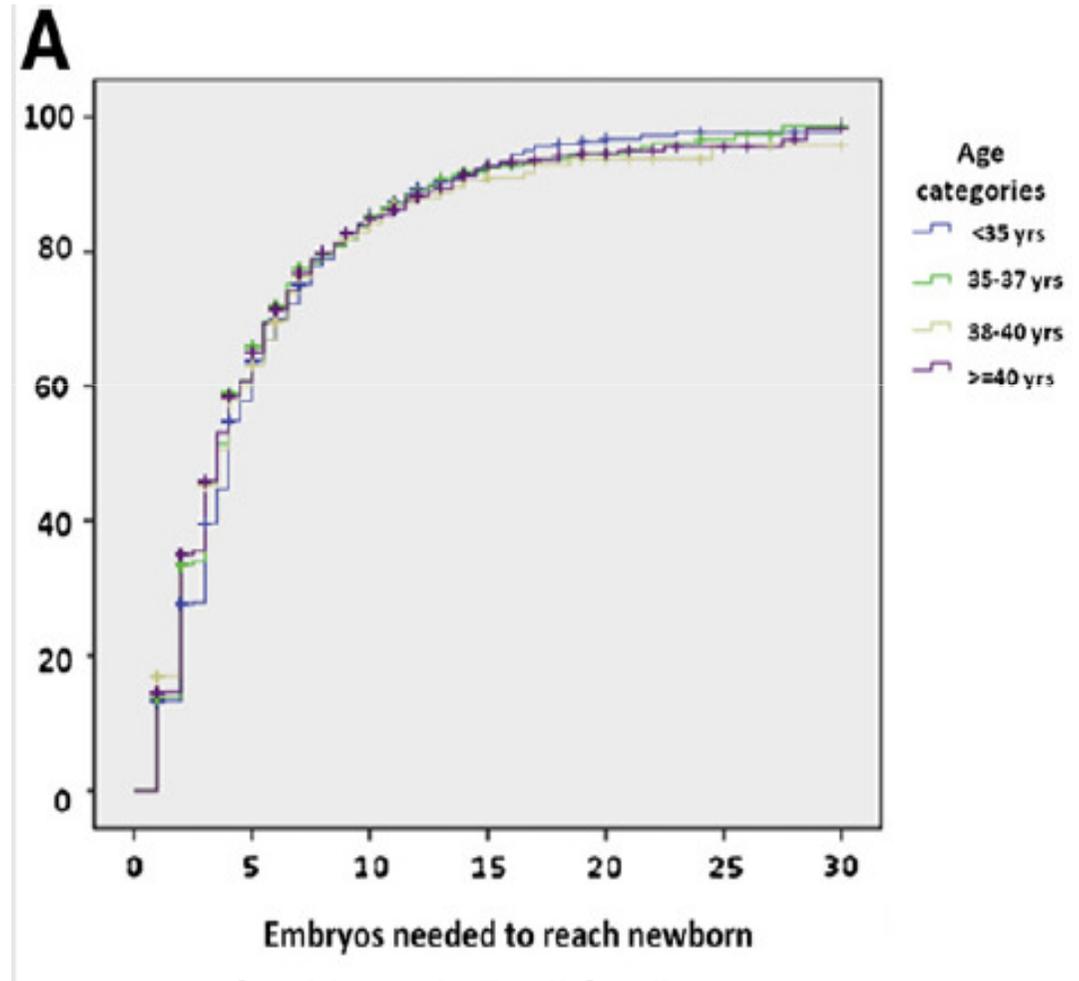


2012

und präsentiert

Geburtenrate bei einer Eizellspende in Abhängigkeit vom Alter der Frau (Empfängerin)

- 8.895 Frauen,
- 15.792 Zyklen,
- 6126 Geburten



Garrido et al., Fertil Steril 2012



Die kumulative Geburtenrate nach Transfer von 10 Embryonen (das bedeutet je nach ovarieller response und Alter der Frau durchschnittlich 2-4 klassische IVF-Therapien = ½ - 1 Jahr Therapiedauer = CHF 15 - 40.000,-) beträgt:

- **< 35 Jahre: 70%,**
- **35-37 Jahre: 65%,**
- **38-40 Jahre: 60%,**
- **≥ 40 Jahre: 30%**

Nach dem Transfer von 10-20 Embryonen ist eine Fortführung der Behandlung nicht sinnvoll.



Wie erfolgreich ist eine Gonadotropintherapie bei einem hypogonadotropen Hypogonadismus beim Mann?

- Wie lange sollte eine HCG/FSH-Therapie durchgeführt werden
- Wann ist eine ICSI indiziert
- Wann ist eine TESE indiziert?

P-048, Sahin et al., Türkei

Ergänzt durch Kliesch et al., 1994; Büchter et al., 1998

Ursachen der Hypogonadotropie:

- Angeborene Hypothalamus- und Hypophysendefekte
- Infektionen
- Traumata
- Tumoren
- etc.

Therapie (z.B.):

HCG s.c. 1.500 – 3.000 IE, 2x / Woche, falls keine

Wirkung zusätzlich:

FSH s.c. 150 IE 3x / Woche

Ergebnisse I

Weltkongresse

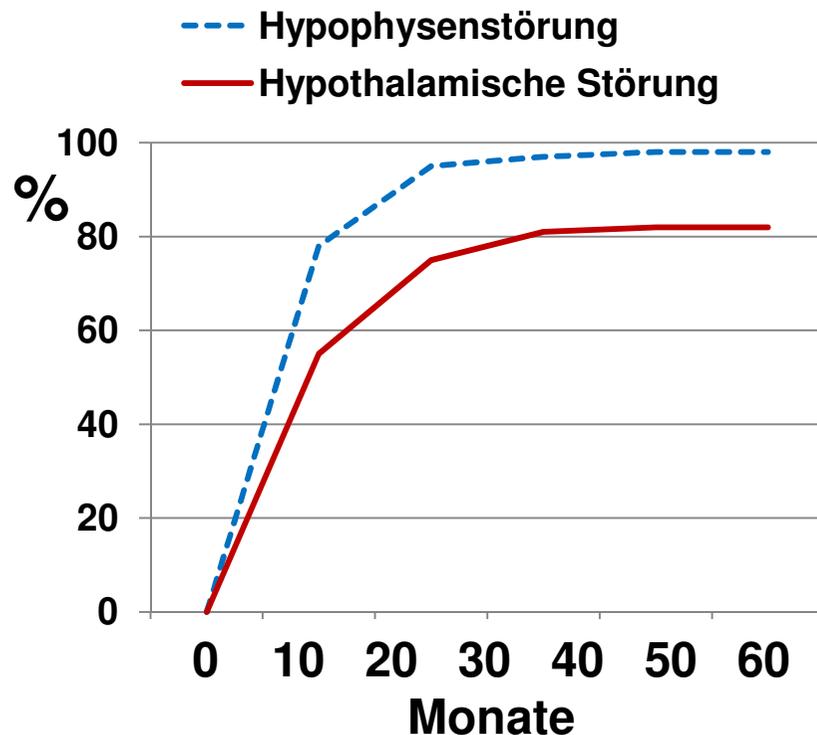
Für Sie besucht, kondensiert



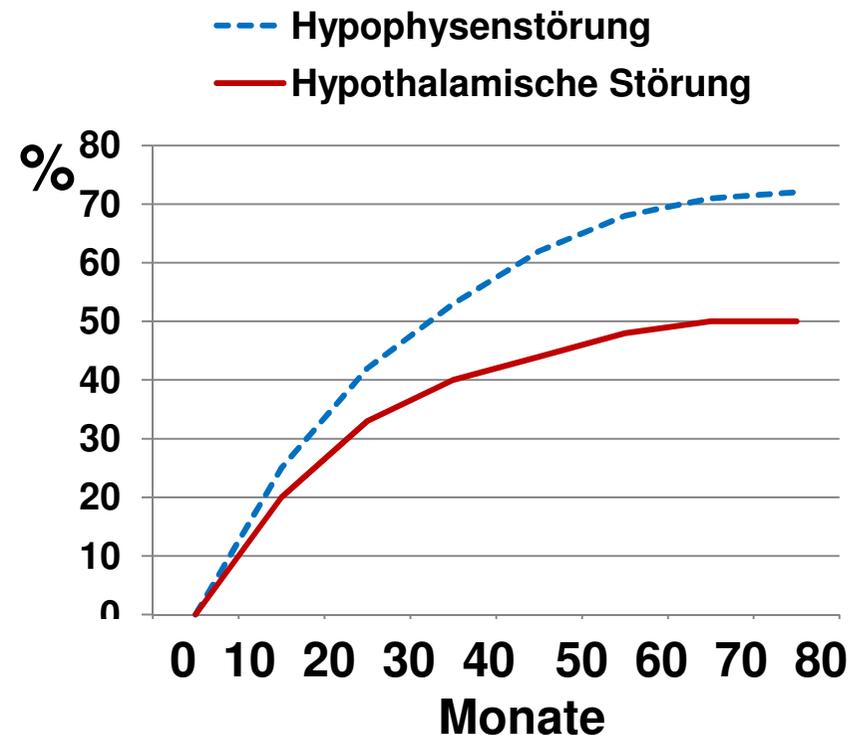
2012

und präsentiert

Induktion der Spermio-genese unter HCG / FSH-Therapie



Induktion von Spontan-Schwangerschaften unter HCG / FSH-Therapie



Adaptiert nach Kliesch et al., 1994; Büchter et al., 1998

Ergebnisse II

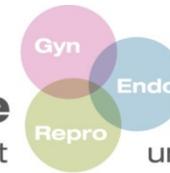
Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



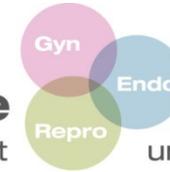
Induktion von Spontan-Schwangerschaften unter HCG / FSH-Therapie in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration

Spermienkonzentration	Anzahl von SS (n)
10 Mill. (Normalwert)	8
100.000 – 1 Mill.	15
1 – 10 Mill.	10

Adaptiert nach Kliesch et al., 1994; Büchter et al., 1998



- **Bei einer Kinderwunschbehandlung sollte HCG/FSH mindestens 12-20 Monate verabreicht werden.**
- **60% der Paare konzipieren trotz einer Oligozoospermie innerhalb von 30 Monaten, so dass eine IVF/ICSI zunächst zurückhaltend indiziert werden sollte.**
- **Eine TESE und/oder ICSI sollte nur bei einer hochgradigen Ologozoospermie und nach einem ausreichenden Behandlungsintervall empfohlen werden.**



Reduzieren Ovulationstests den Kinderwunsch-Stress und sollten somit empfohlen werden?

P-025, Ledger et al., Australien

**Eine Reduktion des Stresslevels durch einen
Ovulationstest konnte nicht nachgewiesen
werden, aber auch keine Erhöhung des
Stresslevels durch einen Ovulationstest**

Hintergrund

- **Ovulationstests sind relativ verlässlich, frei verkäuflich und nicht zu teuer**
- **In Australien wird von einem Timing abgeraten (Current National Institute of Clinical Excellence, NICE)**

Patientinnen

Testgruppe (Clearblue-Digitaltest)	n= 115
Kontrollgruppe (NICE-Guidance)	n= 95

Messung des Stresslevels am Tag 6 und am Tag der Ovulation mittels:

- Fragebogen (PSS, PANAS, SF-12)
- Biochemisch (Cortisol im Urin)
- Telefoninterview

Ergebnisse

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Signifikante Unterschiede wurden mit und ohne Ovulationstest nicht gemessen

Die Schwangerschaftsrate in der Testgruppe war 38% höher als in der Kontrollgruppe



- Grundsätzlich können Ovulationstests zur Vermeidung des Stresslevels nicht empfohlen werden.
- In bestimmten Fällen (Dyspareunie, Erektionsstörungen etc.) sind sie zur Verringerung der GV-Frequenz aber sicherlich sinnvoll.
- Insbesondere bei Paaren, die periovulatorisch seltener als alle 2-3 Tage GV haben, dürften Ovulationstests zu einer Verbesserung der Schwangerschaftsrate führen und somit indirekt den Stress durch eine Verkürzung der Sterilitätsdauer reduzieren.



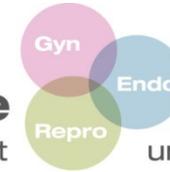
Wie wird eine rezidivierendes Implantationsversagen definiert? Gibt es eine Therapie?

Juan Garcia Velasco, Spanien; Tin-Chiu Li, U.K.

- **Erst wenn trotz einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 70-80% keine Schwangerschaft eingetreten ist, sollte man von einem wiederholten Implantationsversagen sprechen**
- **Die therapeutischen Möglichkeiten sind dürftig**

Hintergrund

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Patienten vermuten als Ursache eines frustranen IVF-Zyklus oft eine endometrial bedingte Implantationsstörung.

Die Relevanz einer endometrialen Funktionsstörung wird aber weit überbewertet.

Somit stellt sich die Frage:

- **Wann spricht man von einem Implantationsversagen?**
- **Gibt es diagnostische/therapeutische Optionen falls ein Implantationsversagen vermutet wird.**

Ergebnisse I

Weltkongresse

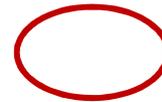
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Wahrscheinlichkeit, dass die Embryonen nicht implantieren

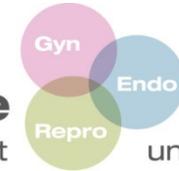


Ab wann ein Implantationsversagen vorliegt

Anzahl transferierter Embryonen	Implantationsrate: 20% (=Frischzyklen <35J)	Implantationsrate: 10% (=Frischzyklen 40J oder Kryozyklen <35J)
1	80%	90%
2	64%	81%
3	51%	73%
4	41%	66%
5	33%	59%
6	26%	53%
7	21%	48%
8	17%	43%
9	14%	39%
10	11%	35%

Wahrscheinlichkeit, dass Inseminationen nicht zur Schwangerschaft führt

Anzahl von Inseminationszyklen	Schwangerschaftsrate pro Insemination: 15%
1	85%
2	72%
3	61%
4	52%
5	44%
6	37%



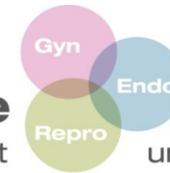
**Diagnostik/Therapie bei einem V.a. eine Implantationsstörung:
(Evidenzlevel 1 = mehrere randomisiert kontrollierte Studien):**

- **Hysteroskopie zum Ausschluss einer uterinen Pathologie**
- **Sicherer Ausschluss (Sonographie?, Salpingographie?, Laparoskopie) einer Hydrosalpinx und Entfernung derselben**
- **Entfernung submuköser Myome und Polypen**



Evidenzlevel 4 (nur Expertenmeinungen):

- Estradiol zusätzlich bei der Stimulation bei dünnem Endometrium
- Endometrialer Scratch (Endometriumsbiopsie in dem Monat vor dem Stimulationszyklus zur „Stimulation“ des Endometriums
- Karyotypisierung
- Thrombophilieabklärung und Antikoagulation
- Immundiagnostik und Immuntherapie



Selbst wenn bei einer IVF-Therapie keine Schwangerschaft nach mehreren Zyklen eintritt, sollte eine weitere Diagnostik nicht zu früh erfolgen.

Eine Diagnostik und ggf. Therapie sollte sich auf die Therapien mit einem Evidenzlevel ≤ 4 (Level 3: Überprüfung in mehreren methodisch guten Studien, Level 2: Eine randomisiert kontrollierte Studie, Level 1: Mehrere kontrolliert randomisierte Studien = Metaanalyse) beschränken.



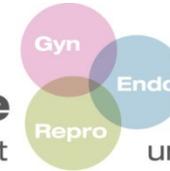
GnRHa und GnRHant als medikamentöse Massnahmen zur Vermeidung einer Ueberstimulation – wie wirksam sind sie?

0-067, Budak et al.,
0-070, Fabregues et al.,

- **Die Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten (GnRHa) ist eine effektive Sekundärprävention**
- **Die Tertiärprävention mit GnRH-Antagonisten (GnRHant) in der Lutealphase hat keinen Effekt**

Hintergrund

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Das ovarielle Ueberstimulation (mit Aszites, Pleuraergüssen, Thrombemolien) ist mit einer Häufigkeit von 2-4% weiterhin ein relevanter Risikofaktor bei der klassischen IVF-Therapie

Die Verwendung des Antagonistenprotokolls senkt das Risiko bereits um um ca. 50%.

Des Weiteren erlaubt das Antagonistenprotokoll zusätzliche Massnahmen wie die Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten und die Verwendung von GnRH-Antagonisten in der Lutealphase, die das Risiko weiter senken sollen.

Studie I - Ergebnisse

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012
und präsentiert

O-067 - Budak et al.,

Durchgeführt wurde ein Antagonistenprotokoll plus GnRHa oder HCG zur Ovulationsinduktion (Sekundärprävention)

	Ovulations- induktion mit GnRH- Agonisten (n=28)	Ovulations- induktion mit HCG (n=32)	Signifikanz
Eizellen total	14.5 3.5	14.5 3.5	n.s.
Reife Eizellen	10 2.6	10 3.2	n.s.
SS-Rate > 12. SSW	39.2%	40.6%	n.s
OHSS II° und III° (n)	0	3	n.s

Studie I - Fazit

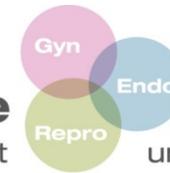
Die Daten von Budak et al. bestätigen mehrere vorhergehende Studien von Humaidan et al., dass eine Ovulationsinduktion mit GnRHa das Risiko einer Ueberstimulation weiter senkt.

Allerdings bedingt diese Therapie die Kryokonservierung aller Pronukleide, da die Lutealphase durch die vorzeitige Luteolyse gestört ist und dies auch durch eine Lutealphasensubstitution nur bedingt kompensiert werden kann.

Das Antagonistenprotokoll mit einer Ovulationsinduktion mit GnRHa ist das ideale Protokoll bei einer drohenden Ueberstimulation und bei einer Stimulation zur Gewinnung von Oozyten vor einer Chemotherapie

Studie II - Ergebnisse

Weltkongresse
Für Sie besucht, kondensiert



2012
und präsentiert

O-070 – Fabregues et al.,

Durchgeführt wurde ein Antagonistenprotokoll plus HCG zur Ovulationsinduktion
Patientinnen mit >20 Follikeln und >20 gewonnenen Oozyten wurden zusätzlich wie folgt behandelt:

	3 Tage nach Follikel-punktion zusätzlich GnRH-Antagonisten über 7 Tage (n=20) (Tertiärprävention)	Keine zusätzlichen GnRH-Antagonisten (n=18)	Signifikanz
OHSS III°	21%	7%	n.s.

Studie II - Fazit

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Die Tertiärprävention einer GnRH-Antagonistengabe nach der Follikelpunktion scheint keinen Vorteil zu bringen.

Ausserdem:

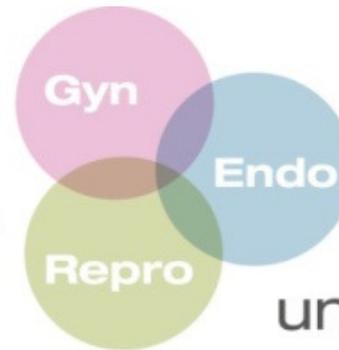
Eine Störung der Lutealphase ist nicht auszuschliessen, was die Schwangerschaftsrate verringern würde.



- Bei einem grundsätzlich hohen Risiko einer Ueberstimulation sollte immer ein Antagonistenprotokoll verwendet werden.
- Bei einer sehr ausgeprägten ovariellen response sollte die Ovulation dann mit GnRH-Agonisten (2x Deca 0.1, 36 Stunden vor der Aspiration) ausgelöst und alle Pronukleide kryokonserviert werden.
- Die Gabe von GnRH-Antagonisten nach der Follikelpunktion ist teuer (ca. 500,-) und wahrscheinlich nicht wirksam

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

Vielen Dank