ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Michael von Wolff

u b

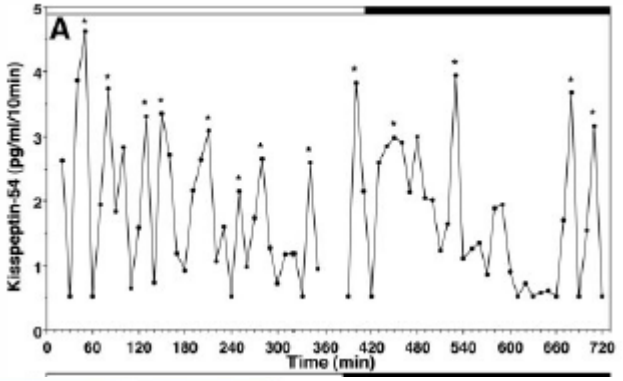
b UNIVERSITÄT BERN

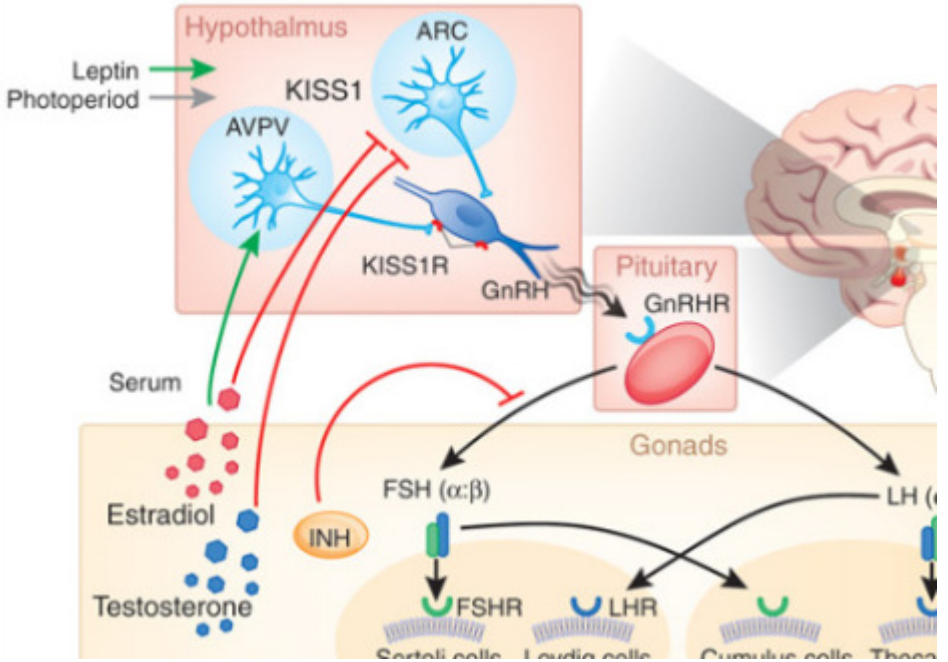
Klinik

Kisspeptin – ein neuer Trigger der GnRH-Sekretion

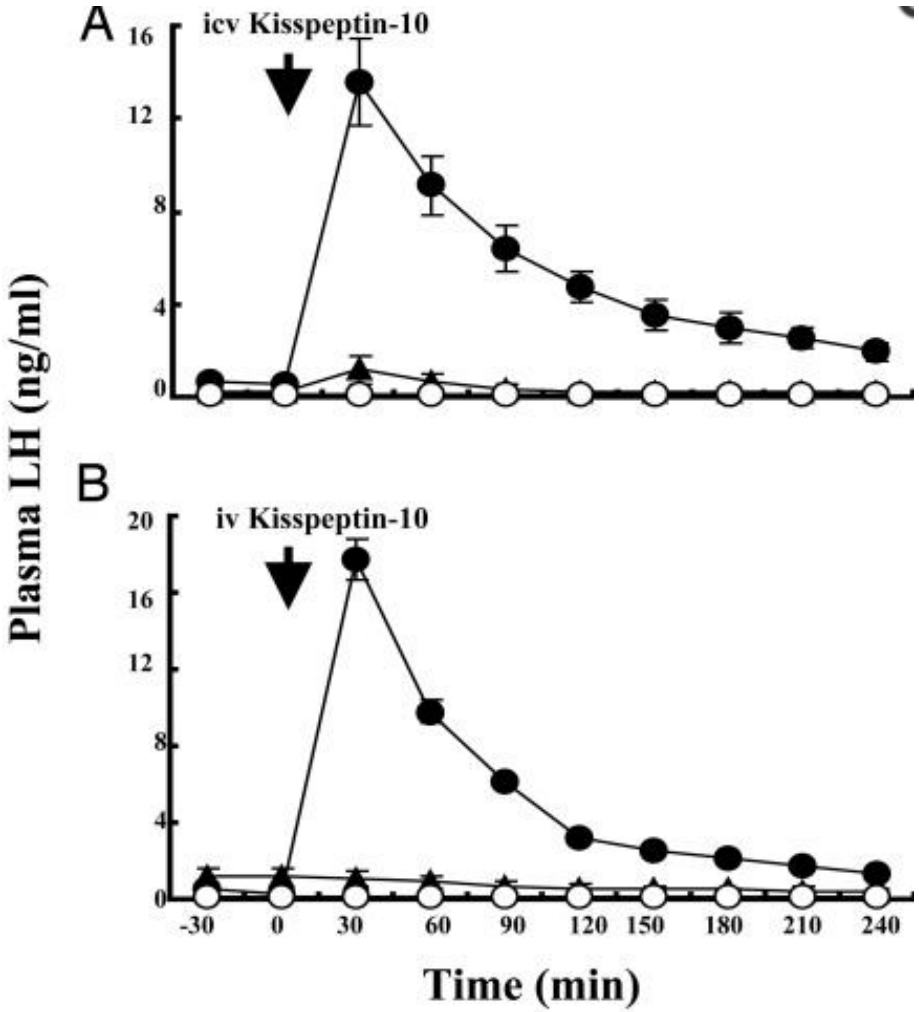
Ergebnisse

Kiss-peptin





Ergebnisse

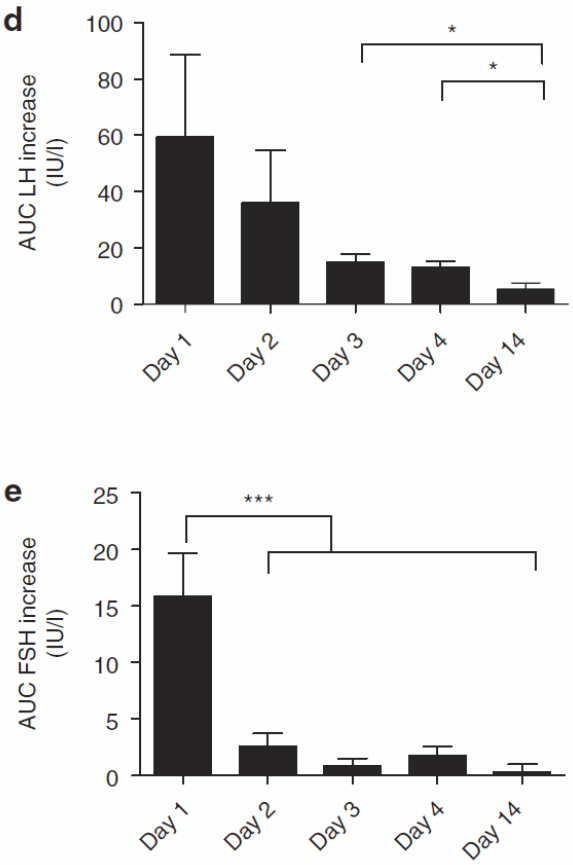


LH-Freisetzung bei intraventrikulärer (icv.) oder intravenöser (iv.) Applikation von Kisspeptin

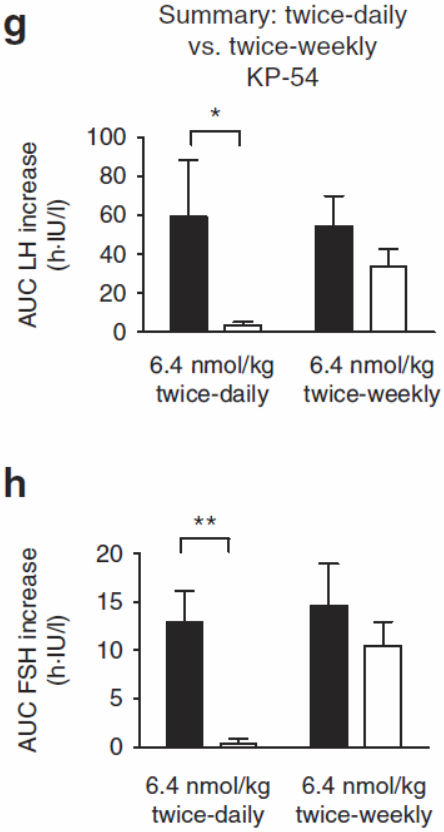
Shahab et al., 2005,
Proc Natl Acad Sci

Ergebnisse

Kisspeptin 2x tgl. subcutan



Kisspeptin 2x Woche subcutan



Jayasena et al., 2010 Clin Pharmacol Ther

Fazit für die Praxis

Therapieoptionen bei hypogonadotropem Hypogonadismus

Injektion von Gonadotropinen

- Vorteil: einfach
- Nachteil: oft multifollikuläres Wachstum mit Mehrlingsrisiko

Gabe von GnRH-Analoga, kontinuierlich appliziert über eine Pumpe

- Vorteil: Meist monofollikuläres Wachstum
- Nachteil: Wird nur in 3 Zentren der Schweiz durchgeführt (Uni Bern, Uni Basel, Lausanne)

Gabe von Kisspeptin

- Vorteil: Monofollilkuläres Wachstum bei subkutaner Gabe?
- Nachteil: Noch nicht etabliert

Ovarkarzinom und die „Incessant menstruation hypothesis“

Somigliana., Australien = 0-205

Hintergrund

Das seröse Ovarialkarzinom scheint seinen Ursprung in den Zellen des Fimbrientrichters zu haben und das endometroide Karzinom in atypischen Endometriosezellen.

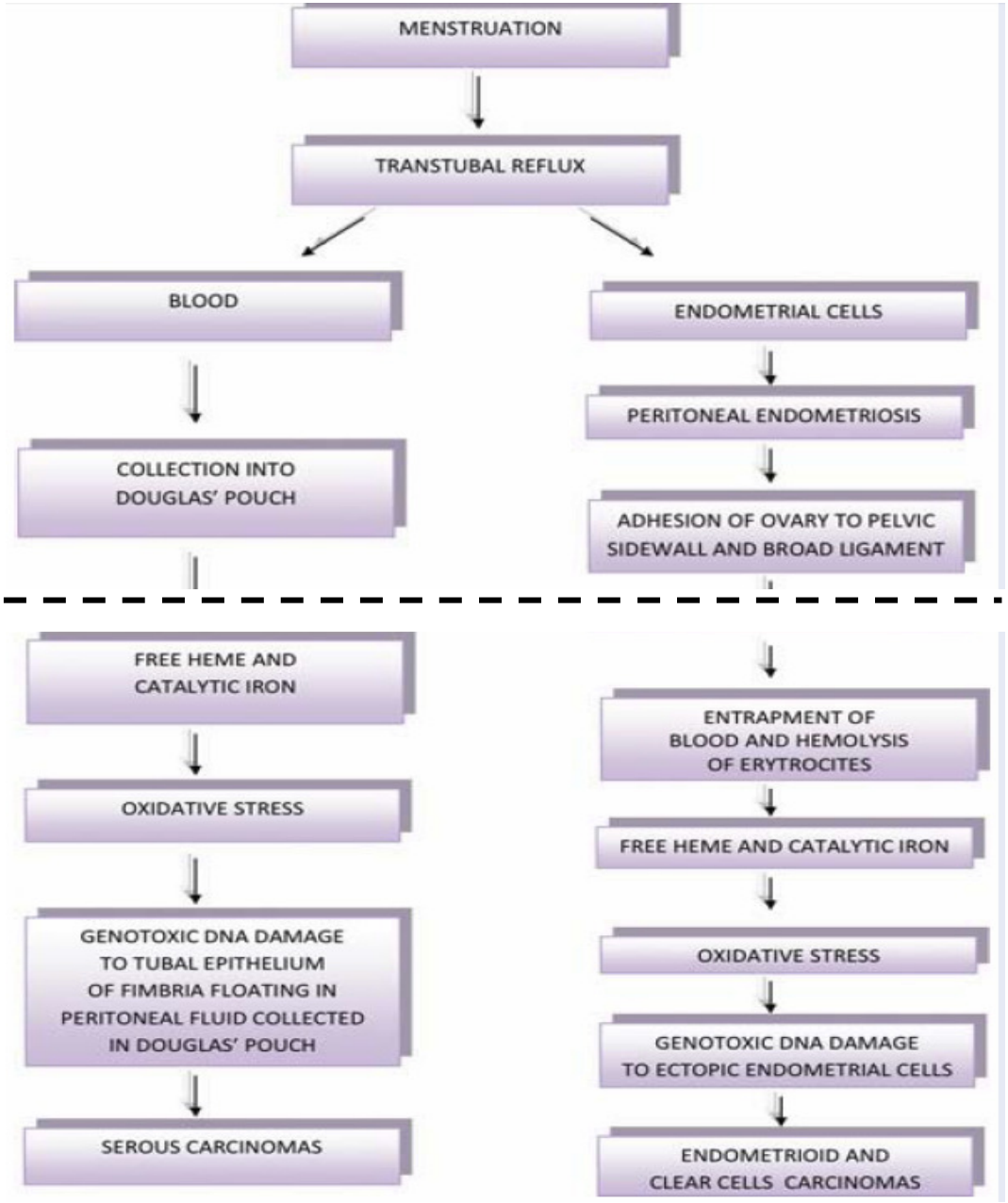
Table I Effect of different contraceptive methods on the risk of sporadic epithelial ovarian cancer (Literature data, 2007–2011).

Contraceptive method	Overall effect on epithelial cancers	Effect on serous tumours	Effect on endometrioid/clear cell tumours	Effect on mucinous tumours
Oral contraceptives	⇓⇓⇓	⇓⇓	⇓⇓⇓	⇔
Tubal ligation	⇓⇓⇓	⇓⇓	⇓⇓⇓	⇔
Intrauterine device	⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇔

Data from Tworoger *et al.* (2007), Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2008), Cibula *et al.* (2011a).

Vercellini et al., Hum Reprod 2011

Hypothese



Vercellini et al.,
Hum Reprod 2011

Fazit für die Praxis

Ein Grossteil der Ovarialkarzinome hat scheinbar seinen Ursprung ausserhalb der Ovarien

Menstruationsblut könnte wesentlich zur Pathogenese beitragen

Ökonomische Analyse der Salpingotomie versus der Salpingektomie bei einer Tubengravidität (European Surgery in Ectopic Study Group = ESEP-Studie). Eine multizentrische randomisiert kontrollierte Studie

Mol et al., Niederlande = 0-182

Bisheriger Wissensstand / Studie

Es war bisher vollkommen unklar, was kosteneffektiver/besser bei einer Tubargravidität ist: eine Salpingotomie oder eine Salpingektomie

Bei 215 Frauen wurde - randomisiert - eine Salpingotomie durchgeführt, bei 231 eine Sapingektomie (bei intakter kontralateraler Tube), Studiendauer 4Jahre.

Die Gesamtkosten inclusive der Nachoperationen, Spontanschwangerschaften etc. wurden bei Eintritt einer Spontanschwangerschaft oder 36 Monate nach der OP analysiert.

Ergebnisse I

Die spontane Schwangerschaftsrate nach der OP war in beiden Gruppen gleich (im Vortrag nicht beziffert)

	Salpingotomie (n=215)	Salpingektomie (n=231)
Dauer der OP (min.)	90	75
Wechsel auf Salpingektomie	43	0
Re-Laparoskopie	2	0
Bluttransfusion (Units)	32	17

Ergebnisse II

	Salpingotomie (n=215)	Salpingektomie (n=231)
Trophoblast-Persistenz – MTX-Injektionen	13	1
Trophoblast –Persistenz - Salpingektomie	5	0
Nochmalige EUG - Salpingotomie	6	2
Nochmalige EUG - Salpingektomie	8	7

Ergebnisse III

Totale Kosten pro Patientin:

- **Salpingotomie: 3300,-**
- **Salpingektomie: 2950,-**

Fazit für die Praxis

- **Die spontane Schwangerschaftsrate nach einer Salpingotomie versus Salpingektomie ist gleich**
- **Die gesundheitliche Belastung nach einer Salpingotomie ist höher**
- **Die Kosten sind bei einer Salpingotomie höher**

Effekt einer Salpingektomie auf die Ovarfunktion

Rustamov et. al, U.K. = 0-279

Bisheriger Wissensstand

Die Datenlage hinsichtlich des Effektes einer Salpingektomie auf die Ovarfunktion ist kontrovers

Reduziert die Salpingektomie die AMH-Konzentration?

Studie

- Die Krankenakten von 3140 infertilen Patientinnen wurden gescreent.
- 147 Patientinnen wurden identifiziert, bei denen eine Salpingektonie durchgeführt worden war.
- Verglichen wurden die AMH-Konzen-trationen mit einem Kontrollkollektiv.

Ergebnisse

Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der AMH-Konzentration

Fazit für die Praxis

- Es gibt viele Gründe, die Tuben zu entfernen
- Die Ovarreserve scheint durch eine Salpingektomie nicht reduziert zu werden
- Gemäss dieser Studien kann eine Salpingektomie unter bestimmten Voraussetzungen grosszügig indiziert werden

Adhäsiolyse oder keine Adhäsiolyse – Ergebnisse eine randomsiert kontrollierten Studie bei Frauen mit chonischen Unterbauchschmerzen

Cheong et., U.K. = 0-183

Bisheriger Wissensstand

Es gab bisher nur eine randomisiert kontrollierte Studie, die untersucht hat, ob eine Adhäsiolyse bei chronischen Unterbauchschmerzen überhaupt schmerzlindernd ist:

Swank et al., 2003, Lancet: Kein Vorteil einer Adhäsiolyse in insgesamt 100 randomisierten Patientinnen.

Studie

- **Bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen wurde eine Laparoskopie durchgeführt. Fanden sich Adhäsionen, so wurde randomisiert, ob eine Adhäsiolyse durchgeführt werden sollte (plus Icodextrin), oder nicht.**
- **Untersucht wurde das Outcome nach 0,3 und 6 Monaten. Erst dann wurde das Prozedere für die Patientin entblindet.**
- **Patieninnen mit einer Endometriose wurden ausgeschlossen**

Ergebnisse I (vor der OP)

	Adhäsiolyse (n=23)	Kontrolle (n=20)
Alter (Jahre)	31	30
Dauer bis zur Diagnose (Jahre)	3.1	1.6
Vorherige OP wegen abd. Schmerzen (n)	10	7
Pelvic assessment score	15	9

Ergebnisse II (nach der OP)

Die Schmerzen waren nach einer Adhäsiolyse geringer als ohne Adhäsiolyse (OR: 4.4)

Da die Fallzahl gering war, wurden die Daten mit der anderen randomisierten Studie (Swank et al., Lancet, 2003) gepoolt:

Ergebnis: knapp signifikant, OR 2.1

Fazit für die Praxis

Es gibt jetzt eine Studie, die zeigt, dass eine Adhäsiolyse nicht schmerzreduzierend ist und eine Studie, dass diese schmerzlindernd ist

In der Summe scheint eine Adhäsiolyse aber eine Schmerzlinderung zu bewirken.

Da auch ohne eine Adhäsiolyse oft eine Schmerzlinderung resultierte, ist der Plazeboeffekt scheinbar beträchtlich

Effekt einer Ulipristal-Behandlung (SPRM: Selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator) auf die Blutungsstäke und die Myomgrösse

Studie

PEARL I und II - Studie (2 x Donnez et al.; N Eng J Med, 2012):

Frauen mit max. 10 cm grossen Myomen und Hypermenorrhoe plus Anämie erhielten 0, 5, 10 mg Ulipristal-Acetat (UPA) (Ca. 50-100 Pat. /Studienarm) über 6 Monate oder GnRH-Analoga

Zielkriterien waren:

Primär: Die Blutungsstärke
Sekundär: Die Myomgrösse

Blutungsstärke (nach 13 Wochen)

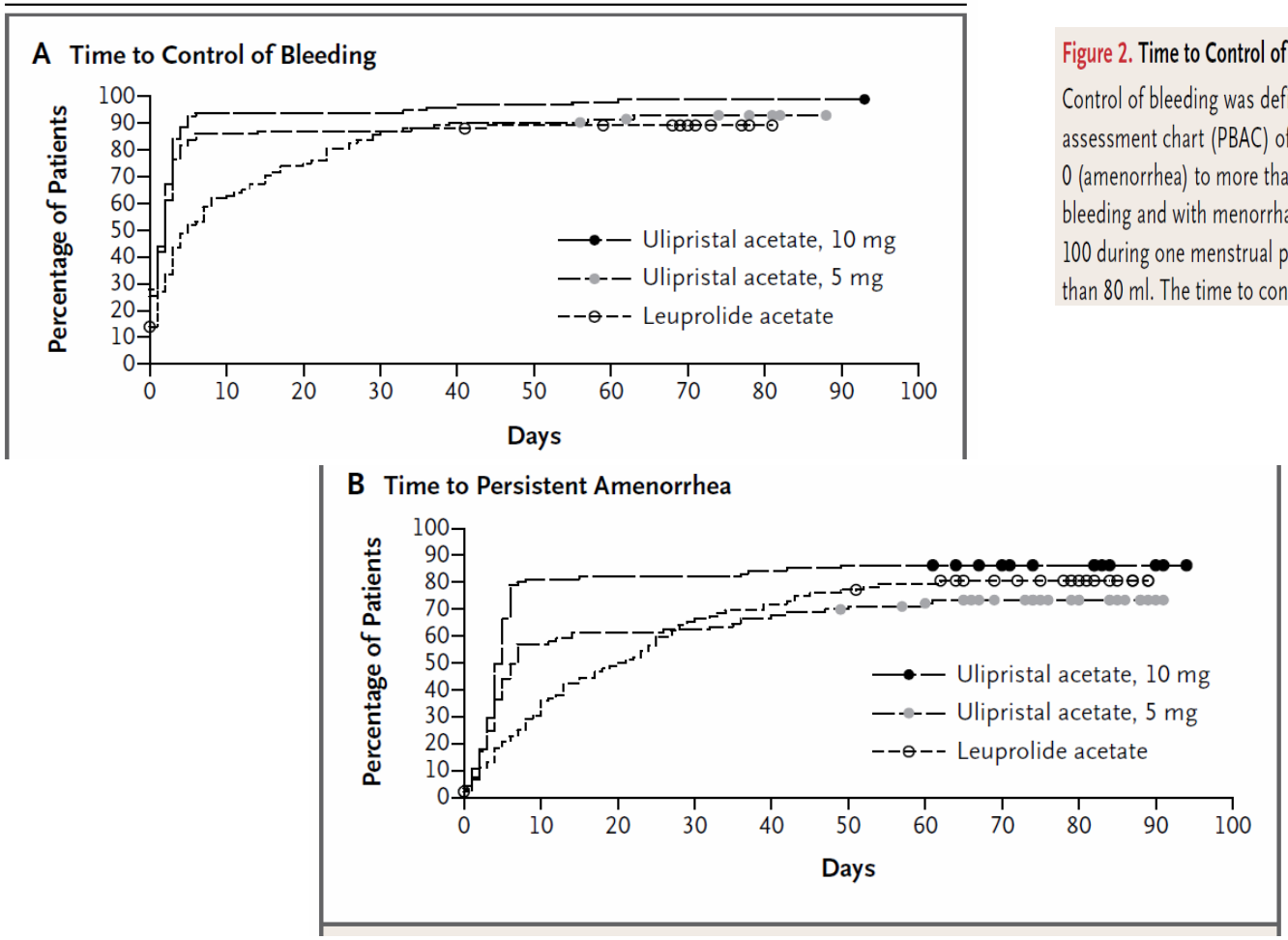


Figure 2. Time to Control of Bleeding and Persistent Amenorrhea.

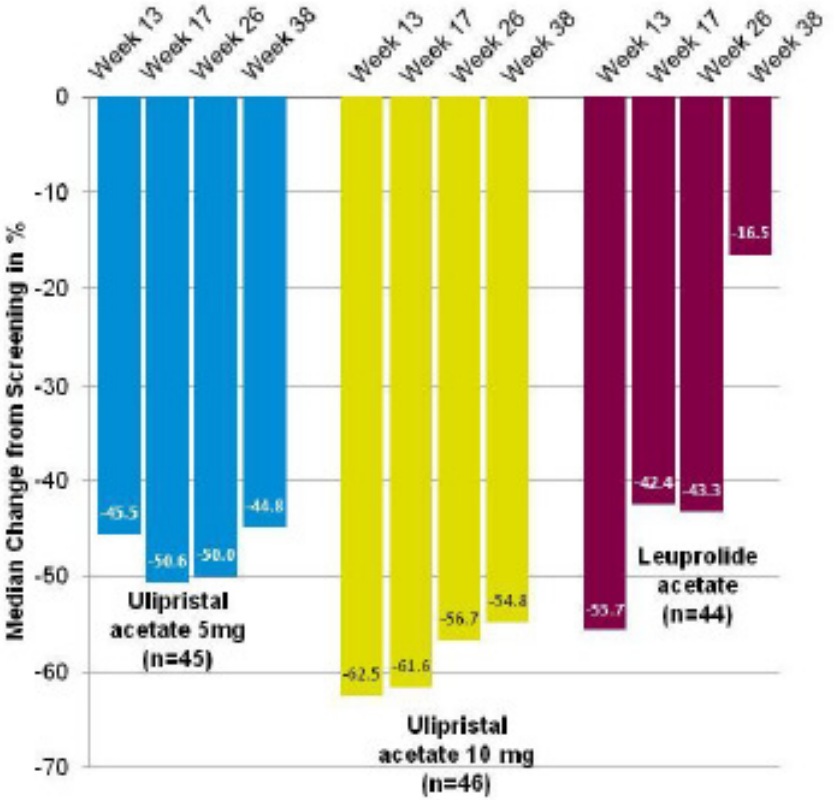
Control of bleeding was defined as a score on the pictorial blood-loss assessment chart (PBAC) of less than 75; monthly PBAC scores range from 0 (amenorrhea) to more than 500, with higher numbers indicating more bleeding and with menorrhagia defined as a PBAC score of more than 100 during one menstrual period, corresponding to a blood loss of more than 80 ml. The time to control of bleeding (Panel A) was defined by the

Myomgrösse (nach 13 Wochen)

Variable	Ulipristal Acetate		Leuprolide Acetate
	5-mg Dose	10-mg Dose	
Per-protocol population			
No. of patients	93	95	93
Score on pictorial blood-loss assessment chart			
<75 — no./total no. (%)	84/93 (90)	93/95 (98)	82/92 (89)†
Median (IQR)	0 (0 to 2)	0 (0 to 0)	0 (0 to 1)
Change from baseline — median (IQR)	−268 (−412 to −172)	−268 (−387 to −179)	−274 (−430 to −161)
≤2, indicating amenorrhea — no./total no. (%)	70/93 (75)	85/95 (89)	74/92 (80)
Total volume of three largest myomas			
Percent change from baseline — median (IQR)	−36 (−58 to −11)	−42 (−69 to −14)	−53 (−69 to −36)
Ratio to screening volume — geometric mean	0.66	0.61	0.54
Uterine volume			
Percent change from baseline — median (IQR)	−20 (−40 to −3)	−22 (−45 to 0)	−47 (−57 to −35)
Ratio to screening volume — geometric mean	0.84	0.80	0.57

Myomgrösse (nach 38 Wochen)

Sustained effect of ulipristal acetate on reduction of fibroid volume 6 months after cessation of treatment (week 13). Only includes subjects (n=135) who completed treatment and where no hysterectomy or myomectomy was performed by week 38.



Effekt auf die unterschiedliche Myomgrössen und -lokalisationen

- **Keine Unterschiede beim Effekt hinsichtlich unterschiedlicher Myomgrössen**

- **Etwas geringerer Effekt hinsichtlich der Reduktion der Blutungsstärke bei submukösen Myomen**

Fazit für die Praxis

- **Ulipristal reduziert schneller die Blutungsstärke als GnRHa**
- **Ulipristal ist weniger effektiv hinsichtlich der Reduktion der Myomgrösse als GnRHa**
- **Die Myomgrössen-reduzierende Wirkung von Ulipristal hält aber länger an.**
- **Die Wirkung von Ulipristal ist nicht abhängig von der Myomgrösse und der Myomlokalisation**
- **Ulipristal hat weniger Nebenwirkungen (Hitzewallungen bei 10% der Frauen) als GnRHa**

Niedermolekulares Heparin bei habituellen Aborten

Rogenhofer et al., Deutschland = O-009

Hintergrund

- **In einer Metaanalyse (Rey et al., Lancet 2003) wurde eine Assoziation einer Thrombophilie mit habituellen Aborten nachgewiesen.**
- **Aufgrund dessen wird meist – bisher ohne Nachweis der Wirksamkeit – Heparin in der Schwangerschaft verabreicht.**

Hintergrund

ETHIG II-Studie (randomisiert, offen, multizentrisch):
Bei Z.n. ≥ 2 idiopathische Frühaborte oder ≥ 1 Spätabort:

Studiengruppe n=226	Kontrollgruppe n=223
Dalteparin 5.000 I.E. Ab der 6.—8. SSW	Kein Heparin

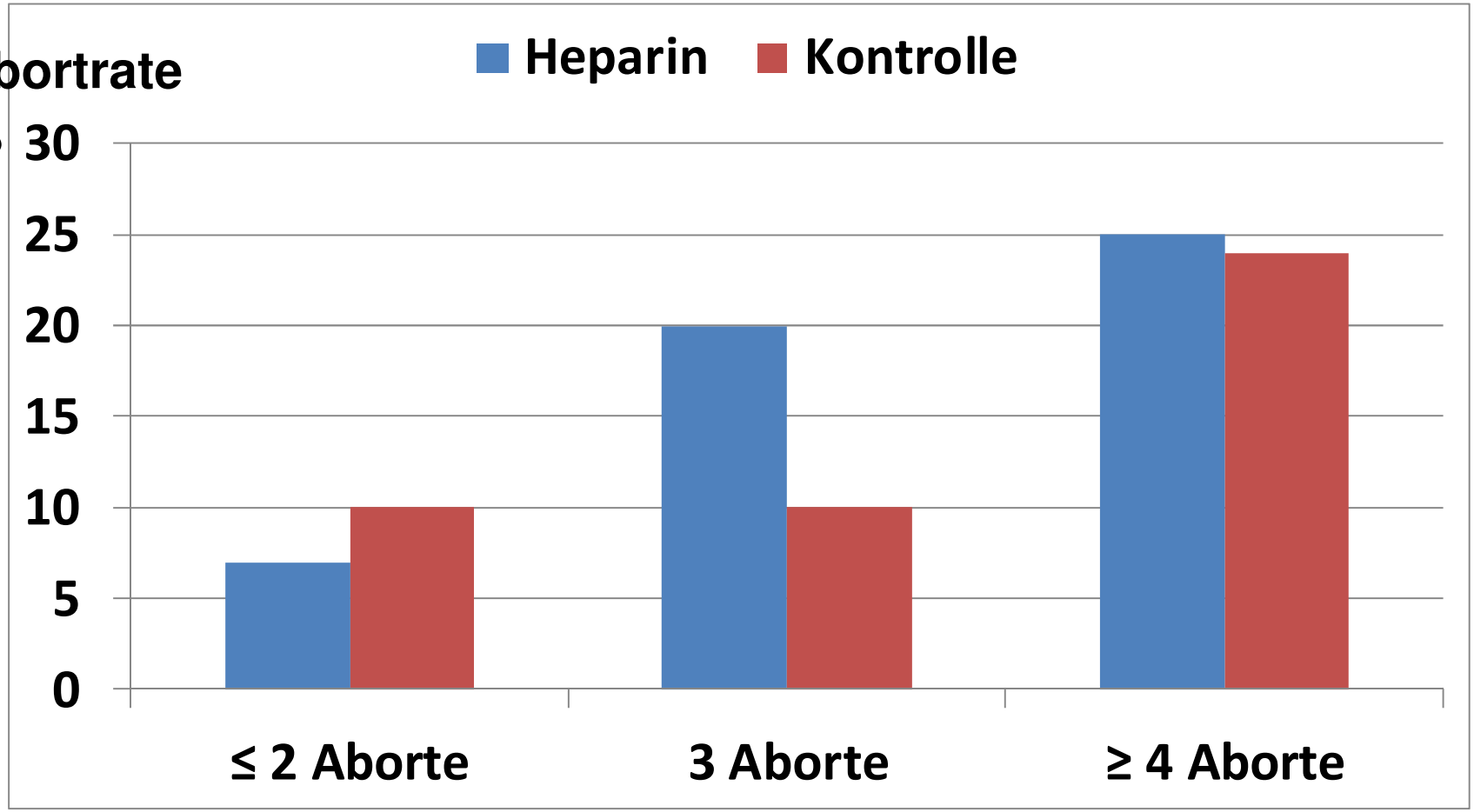
Ergebnisse I

Abortrate mit und ohne Heparintherapie

	Dalteparin	Kontrolle
Aborte (%)	13.2	12.1
Intakte SS (%)	86.8	87.9

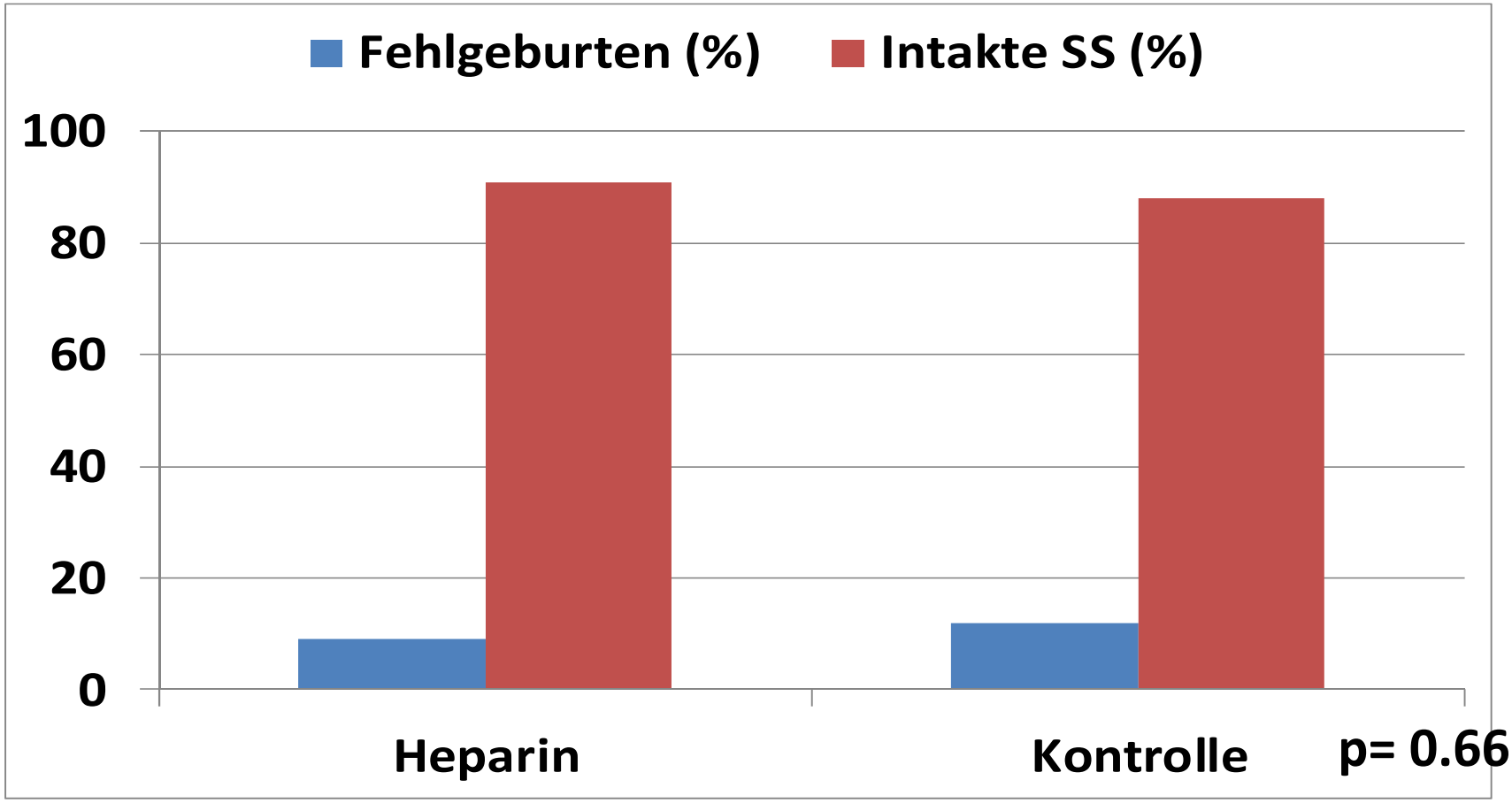
Ergebnisse II

Abortrate in Abhängigkeit von der Zahl der Aborte



Ergebnisse III

Abortrate bei einer Thrombophilie mit und ohne Heparin



Fazit für die Praxis

Eine Heparingabe reduziert das Abortrisiko weder bei idiopathischen habituellen Aborten, noch bei habituellen Aborten mit einer nachgewiesenen Thrombophilie

Somit ist eine Heparintherapie nur bei einem APS indiziert.

Die Sinnhaftigkeit einer Thrombophiliediagnostik bei habituellen Aborten muss hinterfragt werden.

Outcome nach Transplantation von Ovargewebe - Ergebnisse aus Erlangen

Lotz et al., Deutschland = P-329

Bisheriger Wissensstand

Die Ergebnisse von 3 grossen Zentren (Bruessel, Kopenhagen, IVI-Spain) (Donnez et al., Fertil Steril 2013):

- **60 Transplantationen**
- **11 Geburten**
- **2 fortlaufende Schwangerschaften:**

→ “Erfolgsrate” / Transplantation: 22%

Hintergrund

Ist die genannte Erfolgsrate auf die 3 Spitzenzentren begrenzt?

14 Frauen wurden bislang in Erlangen im Rahmen von FERTIPROTEKT transplantiert.

Gemessen wurde die Aktivität des Gewebes und die Schwangerschafts- / Geburtenrate

Indikation	Alter bei Kryo.	Alter bei Transp.	Datum der Transpl.	Lokalisation des Transplantates	Ergebnis
Anal-Karzinom	28	30	May 2007	Beckenwand	IVF und Transfer
Anal-Karzinom	34	38	August 2009	Beckenwand	IVF und Transfer
Hodgkin-Lymphom	20	23	April 2010	Beckenwand & Ovar	IVF und Transfer
Hodgkin-Lym.	26	31	May 2010	Beckenwand & Ovar	Aktivitätszeichen
Hodgkin-Lym.	27	32	June 2010	Beckenwand	**Spontane Schwangerschaft, Geburt 10/11**
Brustkrebs	35	38	July 2010	Beckenwand & Ovar	IVF und Transfer
Brustkrebs	28	31	August 2011	Beckenwand	**Spontane Schwangerschaft; Geburt 08/12**
Anal-Karzinom	33	36	April 2012	Beckenwand & Ovar	Aktivitätszeichen
Hodgkin-Lym.	35	37	June 2012	Beckenwand	**Spontane Schwangerschaft; Geburt Ende 2013**
Hodgkin-Lymphom	33	39	June 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen
Brustkrebs	37	42	July 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen
Non Hodgkin-Lymph.	34	38	November 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen
Hodgkin-Lym.	21	27	Decem. 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen

Fazit für die Praxis

Die erwartete Geburtenrate pro Transplantation liegt auch in Erlangen bei ca. 22%.

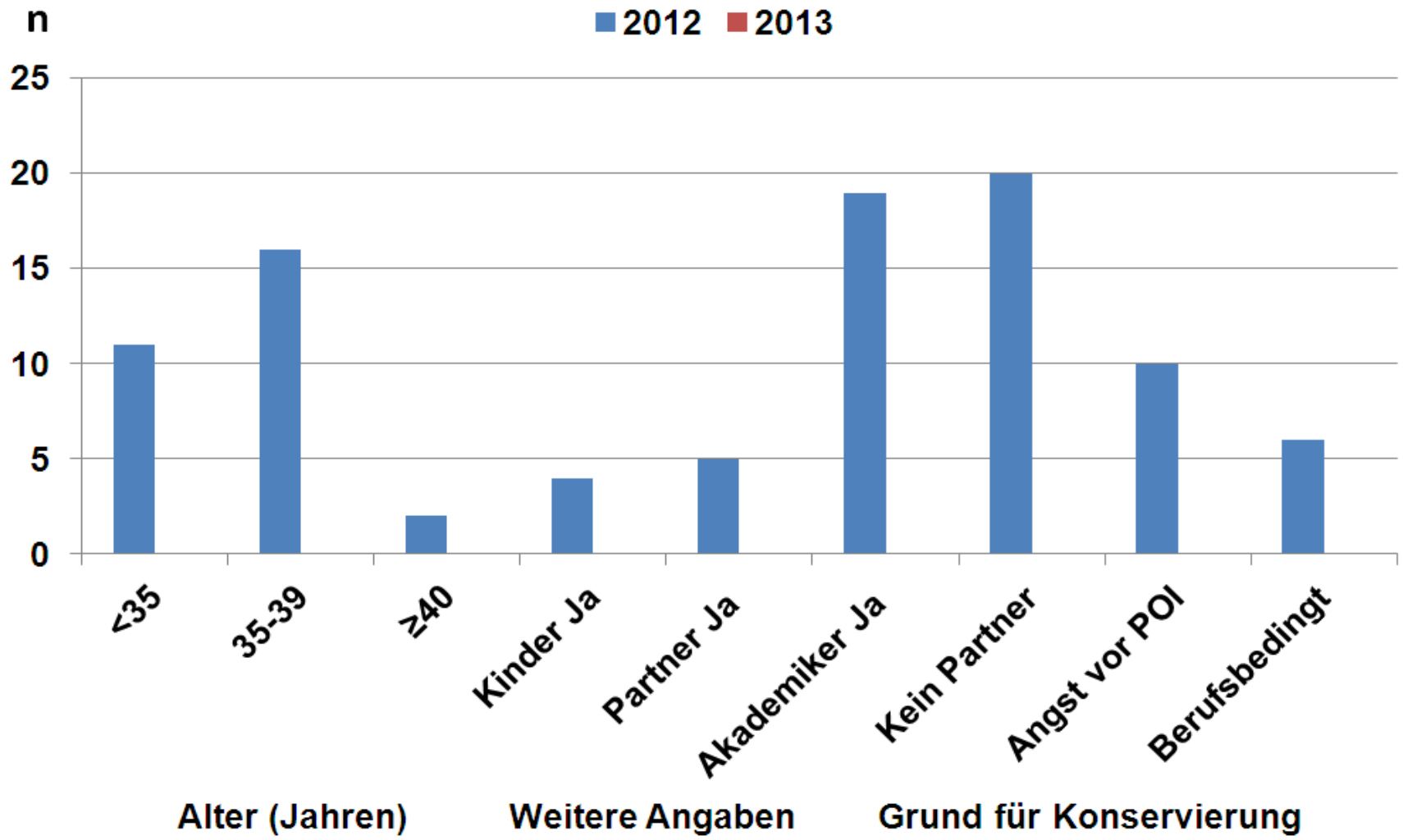
Ein weiterer Anstieg der Geburtenrate ist durch die andauernde Aktivität des Gewebes zu erwarten.

Diskussion mit Task Force Mitgliedern:
Erste Anfragen zur Transplantation von Ovargewebe zur Verschiebung der Menopause. Wird dies eine Option als Präventionsmassnahme bei steigender Lebenserwartung

Oozyten banking mit der Indikation „Anticipated Gamete Exhaustion(AGE)“ – a follow up study

Stoop et al., Belgien = O-112

Bisheriger Wissensstand



Studie

138 Frauen wurden wegen einer AGE beraten.
86 führten ein Oozyten-banking durch, 52 nicht.
Ein Telefoninterview wurde mindestens 1 Jahr nach der Beratung / ±Therapie durchgeführt (ca. 1-3 Jahre nach der Beratung).

Untersucht wurde:
- **Die Beziehungs- und die Reproduktionssituation nach der Beratung / ±Therapie**
- **Die Intentionen für oder gegen ein banking**
- **Rückblickend die Bewertung der Massnahmen**

Ergebnisse

	banker (n=65)	Non banker (n=29)
Alter bei Beratung?	36.9y	36.5y
Single bei der Beratung?	81%	83%
Was ist für Sie das Altersmaximum für eine SS?	43.6	42.3
Haben Sie versucht, seitdem schwanger zu werden? Ja:	35% (n=23)	45% (n=13)
Würden Sie anderen empfehlen, ein banking durchzuführen?	Ja: 91%	Ja: 71%
Hätten Sie ein Banking durchgeführt, wenn es deutlich billiger gewesen wäre?		Ja: 45%

Fazit für die Praxis

- **Frauen bedauern es nicht, ein banking durchgeführt zu haben und würden es wieder durchführen**
- **Nur die Hälfte glaubt, dass Sie die Oozyten jemals nutzen werden**
- **1/3 der Banker versucht innerhalb kurzer Zeit nach dem banking, spontan schwanger zu werden**
- **Die Hälfte der Hälfte der Frauen, die kein banking durchgeführt haben, waren die Kosten zu hoch**