Gynäkologische Endokrinologie

Weltkongresse 2018
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Dr. Petra Stute

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

1. Metformin and endometrial function
2. PCOS – a lifelong disorder?
3. MicroRNAs – ready for endometriosis diagnostics?
4. Measuring Active and Healthy Ageing

Metformin and endometrial function

Dr. Amanda Machado Weber

Unifrauenklinik Heidelberg und Brasilien

Hintergrund

Risikofaktor Endometriumkarzinom	Relatives Risiko
Alter	1.4% Prävalenz Endometriumkarzinom in Altersgruppe 50-70 Jahre
Östrogenmonotherapie	2 - 10
Tamoxifentherapie	2
Frühe Menarche	unbekannt
Späte Menopause (> 55 Jahren)	2
Nulliparität	2
PCOS (chronische Anovulation)	3
Adipositas	Typ I: OR 1.5 für Übergewicht, 2.5 für Adipositas I, 4.5 für Adipositas II, 7.1 für Adipositas III Typ II: OR 1.2 für Übergewicht, 1.7 für Adipositas I, 2.2 für Adipositas II, 3.1 für Adipositas III
Diabetes mellitus	2
Lynch Syndrom	22 - 50% Lebenszeitrisiko
Familiäre Belastung: EndometriumCa, OvarialCa, MammaCa, KolonCa	unbekannt

Hintergrund

Metformin

- Biguanid, „Insulinsensitizer“
  - Hemmung der Glukoneogenese in der Leber
  - Reduktion der Insulinresistenz
  - Erhöhung der Glucoseaufnahme in den Muskel
- Zusätzliche pleiotrope Effekte
  - kardio- und vasoprotektiv, appetithemmend, lipidsenkend
  - antiproliferativ, antiinvasiv, antimetastasierend ...
- Indikation: Diabetes mellitus Typ II

Methodik

Systematische Literatursuche und Metaanalyse

- n= 1344 Studien > n=19 erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien
- n=14 Beobachtungsstudien und n=6 Interventionsstudien
- Studien zur **atypischen endometrialen Hyperplasie** (n=5)
- Studien zu immunhistochemisch bestimmten molekularen **Biomarkern** in **Endometriumkarzinomen** (n=7)
- Studien zum **Survival** bei **Endometriumkarzinom** (n=8)

Meireles CG et al., Gynecol Oncol 2017

Ergebnisse

Atypische endometriale Hyperplasie (AEH)

- n = 1-17 Frauen mit AEH
- **Intervention**

  Gestagen > MET (3-6 Mo 1000-1500 mg/d) vs. MET mono (3-6 Mo 1000-1500 mg/d)

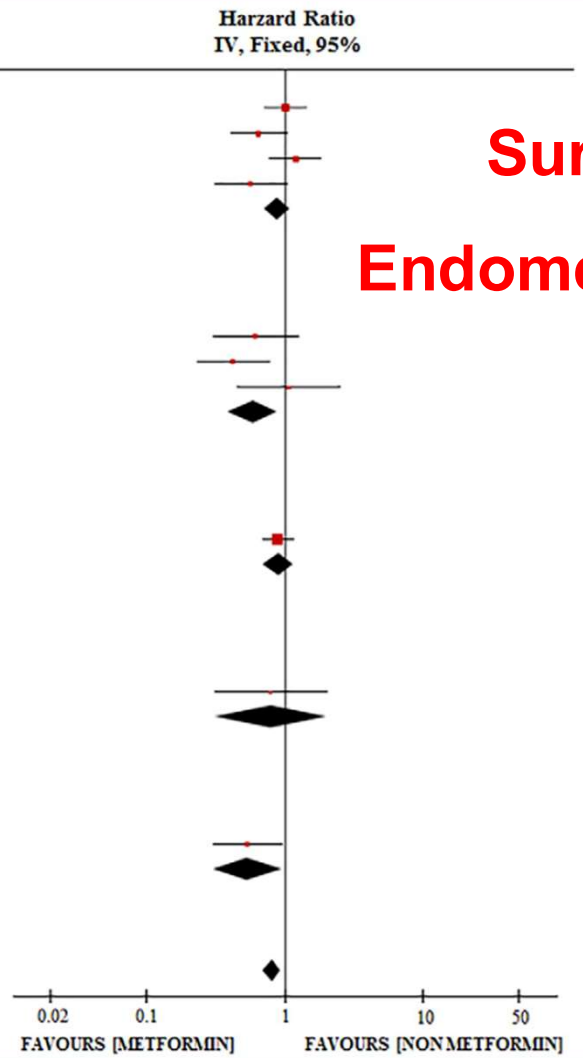
  Gestagen (MPA/MGA) + MET (1 Mo 500 mg/d) vs. Gestagen mono (MGA)

  Kombinierte hormonale Kontrazeption + MET (3 Mo 1500 mg/d)
- **Ergebnisse**
  - Metformin +/- Gestagen bewirkt mehrheitlich Umkehr zu normalem Endometrium
  - Metformin + Gestagen ist Gestagen mono überlegen
  - Metformin + Gestagen (26%) reduziert signifikant Rezidiv-AEH vs. Gestagen mono (86%)

Ergebnisse

A

Study or Subgroup	log[Harzard Ratio]	SE	Weight	Harzard Ratio IV, Fixed, 95%
Diabetics metformin users *vs* non diabetics non metformin users				
Al Hilli *et al.*, 2015	0.01	0.1727	19%	1.01 [0.72, 1.42]
Ezewuiro *et al.*, 2015	-0.4308	0.2351	10.3%	0.65 [0.41, 1.03]
Ko *et al.*, 2014	0.1823	0.2198	11.8%	1.20 [0.78, 1.85]
Nevadunsky *et al.*, 2014	-0.5621	0.3108	5.9%	0.57 [0.31, 1.05]
Subtotal (95% CI)			**47%**	**0.89 [0.72, 1.11]**
Heterogeneity: Chi^2= 6.23, df= 3 (P= 0.10); I^2=52%				
Test for overall effect: Z=1.05 (P= 0.30)				
Diabetics metformin users *vs* diabetics non metformin users				
Al Hilli *et al.*, 2015	-0.4943	0.3621	4.3%	0.61 [0.30, 1.24]
Ezewuiro *et al.*, 2015	-0.8675	0.3072	6.0%	0.42 [0.23, 0.77]
Lemanska *et al.*, 2015	0.077	0.4355	3.0%	1.08 [0.46, 2.54]
Subtotal (95% CI)			**13.3%**	**0.59 [0.39, 0.88]**
Heterogeneity: Chi^2= 3.16, df= 2 (P= 0.21); I^2=37%				
Test for overall effect: Z= 2.59 (P= 0.010)				
(Diabetics non metformin users and non diabetics non metformin users) *vs* metformin users				
Seebacher *et al.*, 2016	-0.1054	0.1356	30.9%	0.90 [0.69, 1.17]
Subtotal (95% CI)			**30.9%**	**0.90 [0.69, 1.17]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z= 0.78 (P= 0.44)				
Endometrioid histological: metformin users *vs* non metformin users				
Nevadunsky *et al.*, 2014	-0.2357	0.4773	2.5%	0.79 [0.31, 2.01]
Subtotal (95% CI)			**2.5%**	**0.79 [0.31, 2.01]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z= 0.49 (P= 0.62)				
Non Endometrioid histological: metformin users *vs* non metformin users				
Nevadunsky *et al.*, 2014	-0.6162	0.2999	6.3%	0.54 [0.30, 0.97]
Subtotal (95% CI)			**6.3%**	**0.54 [0.30, 0.97]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z= 2.05 (P= 0.04)				
Total (95% CI)			**100%**	**0.82 [0.70, 0.95]**
Heterogeneity: Chi^2= 15.03, df= 9 (P= 0.09); I^2=40%				
Test for overall effect: Z= 2.69 (P= 0.007)				
Test for subgroup differences: Chi^2= 5.64, df= 4 (P= 0.23); I^2=29.1%				



Survival nach Endometriumkarzinom

Ergebnisse

Survival nach Endometriumkarzinom

- MET (DM) vs. non-MET (non-DM) HR 0.89 (n.s.)
- **MET (DM) vs. non-MET (DM) HR 0.58 (sig.)**
- non-MET (DM/non-DM) vs. MET HR 0.90 (n.s.)
- EndometriumCa Typ I (hormonabhängig)

  MET vs. non-MET HR 0.79 (n.s.)
- EndometriumCa Typ II (hormonunabhängig)

  MET vs. non-MET HR 0.54 (sig.)
- **Total HR 0.82 (sig.)**

Studie / Ergebnisse

- **Metformin** > **ovulatorische Zyklen** bei 50% der Frauen mit PCOS und Oligomenorrhoe. Moghetti P et al., Clin Endocrinol Metab 2000; Yang PK et al. J Clin Endocrinol Metab 2018
- **PCOS** ist mit einer **gestörten endometrialen Regulation** assoziiert.
  Orostica L et al., Curr Pharmaceutical Design 2016
- Prospektive Kohortenstudie an 40 Frauen mit PCOS, die während 3 Monate mit 2x850 mg **Metformin**/Tag behandelt wurden; Endpunkt u.a. prä/post Vergleich der endometrialen Expression tumorregulierender Gene (p53, cyclin D2, BCL-2) per qPCR > **signifikante Hochregulierung des Tumorsuppressorgens p53**
  Shafiee MN et al., Gynecol Endocrinol 2014
- Prospektive Kohortenstudie an 5 Frauen mit PCOS, die während 3 Monate mit 750 mg Metformin/Tag behandelt wurden; Endpunkt u.a. prä/post Vergleich der endometrialen Expression des Androgenrezeptors (AR) per Immunhistochemie > **Reduktion der endometrialen AR Expression** bei 4/5 Frauen mit PCOS
  Ito-Yamaguchi A et al., Gyn Endocrinol 2015

Studie / Ergebnisse

Mammakarzinom + Tamoxifen

- Plazebo-kontrollierte RCT an 102 postmenopausalen MaCa Patientinnen mit Tamoxifen-Therapie: MET 2x850 mg/Tag vs. Plazebo über 1 Jahr
- **Endpunkte**: doppelte Endometriumdicke (TVUS) und Glukosemetabolismus (Blut: BZ, Insulin, HOMA-IR)
- **Ergebnisse**
  - Endometriumdicke unter TAM + MET signifikant niedriger als unter TAM (2.3 mm vs. 3.0 mm); keine Endometriumhyperplasie / -karzinom
  - MET reduzierte signifikant Gewicht, Bauchumfang und HOMA-IR
- **Fazit: MET hemmt TAM-induzierte Endometriumeffekte**

Davis SR et al., Clin Endocrinol 2018

Fazit für die Praxis

Metformin (1500-2000 mg/Tag)

- hat beim **PCOS** günstige endometriale Effekte
- fördert (in Kombination mit Gestagenen) die Regression von **AEH** zu normalem Endometrium
- hat beim **Endometriumkarzinom** günstigen Einfluss auf Zellproliferation
- verbessert beim Endometriumkarzinom das Gesamtüberleben
- schützt beim **Mammakarzinom** das Endometrium vor **Tamoxifen**
- Metformin zur **Endometriumprotektion** bei Risikofaktoren?!

  Prädiabetes, Diabetes mellitus, PCOS, Metabolisches Syndrom, Adipositas

  Campagnoli C et al., Gynecol Endocrinol 2013

PCOS – a lifelong disorder

Dr. med. Annette Bachmann

Unifrauenklinik Frankfurt

Hintergrund PCOS

- Endokrine und metabolische Störung
- Prävalenz während der reproduktiven Lebensphase 10-15%
- **Zyklusstörung**: Oligo- oder Amenorrhoe (ca. 60%)

  > erhöhtes Risiko für anovulatorische Sterilität und Endometriumkarzinom
- **Androgenisierung**: Hyperandrogenämie (ca. 50-90%)
- **Metabolische Erkrankungen**:

  Adipositas (>50%), Insulinresistenz/Glukosetoleranzstörung (ca. 35%),

  Diabetes mellitus Typ II (ca. 10%)
- **Affektstörung**: Depression, Angststörung und Essstörung
- Nicht-alkoholische **Steatohepatitis**
- Evtl. erhöhtes Risiko für **koronare Herzerkrankung** (KHK)

PCOS und Menopause

- Bisher keine diagnostischen Kriterien
- Anamnese mit langjähriger Oligoamenorrhoe und Hyperandrogenismus während der reproduktiven Lebensphase
- Problem: wechselnde Definitionen, d.h. für jetzt menopausale Frauen gab es die Rotterdam Kriterien „damals“ noch nicht

Legro et al., J Clin Endocrinol & Metabolism 2013

PCOS und Menopause

- Das geschätzte Menopausenalter ist bei Frauen mit PCOS 2 Jahre über dem von gesunden Kontrollen

- *cave: Regressionsmodell basierend auf AMH i.S. bei Frauen +/- PCOS im reproduktiven Alter (28-36 Jahre), n=378 mit PCOS (Rotterdam Kriterien) vs. n=784 ohne PCOS, AMH 5.4 ng/ml (IQR 2.8-9.1) vs. 1.4 ng/ml (IQR 0.6-2.7)*

Minooee et al., Climacteric 2018

PCOS und Menopause

21 Jahre Follow-up von Frauen mit PCOS (n=25) vs. Kontrollen (n=68)

(PCOS Diagnose per Histologie)

- Kein Unterschied: Menopausenalter, BMI, Bauch/Hüft-Ratio
- Der Unterschied der Bauch/Hüft-Ratio bei Frauen mit PCOS verschwindet nach der Menopause, da die Kontrollen zunehmen
- Frauen mit PCOS haben signifikant höheren FAI, aber signifikant niedrigeres FSH und SHBG iS als Kontrollen
- Frauen mit PCOS haben signifikant häufiger Hirsutismus, aber signifikant weniger menopausale Symptome als Kontrollen

Schmidt et al., J Clin Endocrinol Metabolism 2011

PCOS und Menopause

Midlife Women‘s Health Study an 780 Frauen (Alter 45-54 Jahre), davon anamnestisch 42 Frauen mit PCOS n. Rotterdam Kriterien

- Frauen mit PCOS hatten mittleres Alter 48 Jahre und BMI 27.3
- Kein Unterschied zwischen Frauen +/- PCOS:

  FSH, Testosteron, Progesteron, Estradiol iS
- Kein erhöhtes Risiko für Hitzewallungen beim PCOS

Yin et al., Menopause 2018

PCOS und Menopause

Empfehlungen zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos

- Die 3. **ESHRE/ASRM PCOS Workshop** Gruppe empfiehlt die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei allen Frauen mit PCOS unabh. vom Alter:
  > psychischer Stress, Blutdruck, BZ, Lipidprofil, Bauchumfang, Bewegung, Ernährung und Nikotin Fauser et al., Fertil Steril 2012
- Die **Endocrine Society** empfiehlt die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei allen Frauen mit PCOS unabh. vom Alter:
  > Familienanamnese für frühe kardiovaskuläre Erkrankungen, Nikotin, pathologische Glukosetoleranz/Diabetes mellitus Typ II, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Obstruktives Schlafapnoesyndrom, (abdominale) Adipositas Legro et al., J Clin Endocrinol Metabolism 2013

Fazit für die Praxis

- **PCOS ist die häufigste endokrine Störung bei Frauen im reproduktiven Alter.**

- **Es ist weitestgehend unklar, wie das Management von Frauen mit <u>PCOS in der Peri- und Postmenopause</u> sein sollte**
  > v.a. achten auf Endometrium (präventiv Metformin??), Metabolismus und Herz-Kreislaufsystem

MicroRNAs – ready for endometriosis diagnostics?

Prof. Dr. rer. nat. Martin Götte

Unifrauenklinik Münster

Hintergrund

Endometriose

- betrifft 10% der Frauen im reproduktiven Alter
- ist eine chronische systemische inflammatorische Erkrankung
- Diagnose per LSK + Histologie
- Zeitraum von Symptomstart bis Diagnosestellung 8-12 Jahre

- Ziel: nicht-invasiver Biomarker für Diagnosestellung, Monitoring, Entwicklung neuer Medikamente, sek. Prävention

Hintergrund

- **miRNA** sind kurze, nicht-kodierende RNAs
- miRNA sind post-transkriptionale Regulatoren der Genexpression, v.a. Unterdrückung der Translation zu Protein
- 1 miRNA kann > 100 mRNAs regulieren
- 1 mRNA wird von mehreren miRNA reguliert
- miRNA Isolation aus Serum, Plasma, Urin, Gewebe möglich
- Bisher sind 2000 miRNAs beim Menschen bekannt, die die Pathogenese diverser Erkrankungen beeinflussen, u.a. von Endometriose

Agrawal S et al., Int J Mol Sci 2018

Methodik

Systematisches Review

- N=9 Studien
- Total 357 Frauen mit und 255 Frauen ohne Endometriose
- Alle Stadien (n=5), Stadium I-II (n=1), Stadium III-IV (n=3)
- Serum n=5, Plasma n=4 Studien

Agrawal S et al., Int J Mol Sci 2018

Ergebnisse

Systematisches Review: Ergebnis

- Bei Frauen mit Endometriose waren 21 miRNA hoch- und 21 miRNA runterreguliert

miRNA ↑ reguliert	**miRNA ↓ reguliert**
15b, 16, 191, 195, 362-5p, 1973, 1974, 1978, 1979, 4284	**17-5p**, **20a**-5p, 22
122, **199a**	9-3p, **141**-5p, **145**-3p, 542-3p
18a-5p, 125b-5p, **143**-3p, **145**-5p, 150-5p, 342-3p, 451a, 500a-3p	**199a**-5p
185-5p, 424-3p	141-3p, **200a**-3p
145	Let-7b, 135a, let-7d, 7f
Vielversprechende miRNA bei Endometriose in **ROT**	3613-5p, 6755-3p
	15b-5p, **20a**-5p, 30c-5p, 99b-5p, 127-3p
Agrawal S et al., Int J Mol Sci 2018	31

Ergebnisse

Systematisches Review: Ergebnis

- Bei Frauen mit Endometriose waren 21 miRNA hoch- und 21 miRNA runterreguliert

miRNA	Sensitivität	Spezifität
16 + 191 + 195	88%	60%
Let-7d (Follikelphase)	83.3%	100%
145	70%	96%
200a	90.6%	62.5%
zum Vergleich:		
CA-125	27%	97%

Sensitivität = Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Subjekte an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Subjekte
Spezifität = Anteil der korrekt als negativ klassifizierten Subjekte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Subjekte

Agrawal S et al., Int J Mol Sci 2018

Fazit für die Praxis

- **miRNA** sind vielversprechende **nicht-invasive Biomarker** für Endometriose
- Es mangelt noch an **standardisierten Prozessen** (zB Probengewinnung und –lagerung, Analysemethoden) > World Endometriosis Research Foundation hat eine globale Initiative ins Leben gerufen: **Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project**
- **Therapeutisch** zu Kortison äquipotente **miRNA-145-Antagonisten** im Allergie-Tiermodell

Collison A et al., J Allergy Clin Immunol 2011

Measuring

Active and Healthy Ageing

Prof. Dr. med. Petra Stute

Unifrauenklinik Bern

Hintergrund

Weltkongresse 2018
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

World Health Organization

1948 WHO Einführung der **ICD**
International Classification of Diseases
2001 WHO Einführung der **ICF**
International Classification of Functioning, Disability and Health
Ziel der ICF: Definition, Klassifikation, Messung und Verbesserung von Gesundheitszuständen und nicht nur von Krankheiten (ICD).

European Innovation Partnership on Active and **Healthy Ageing** EIP-AHA
Launch 2012 durch EU Kommission
Ziel: Anheben der **gesunden** Lebensspanne um 2 Jahre
(= Altern in Gesundheit)

Kaum praktische Umsetzung der ICF bzw. Zielerreichung der EIP-AHA,

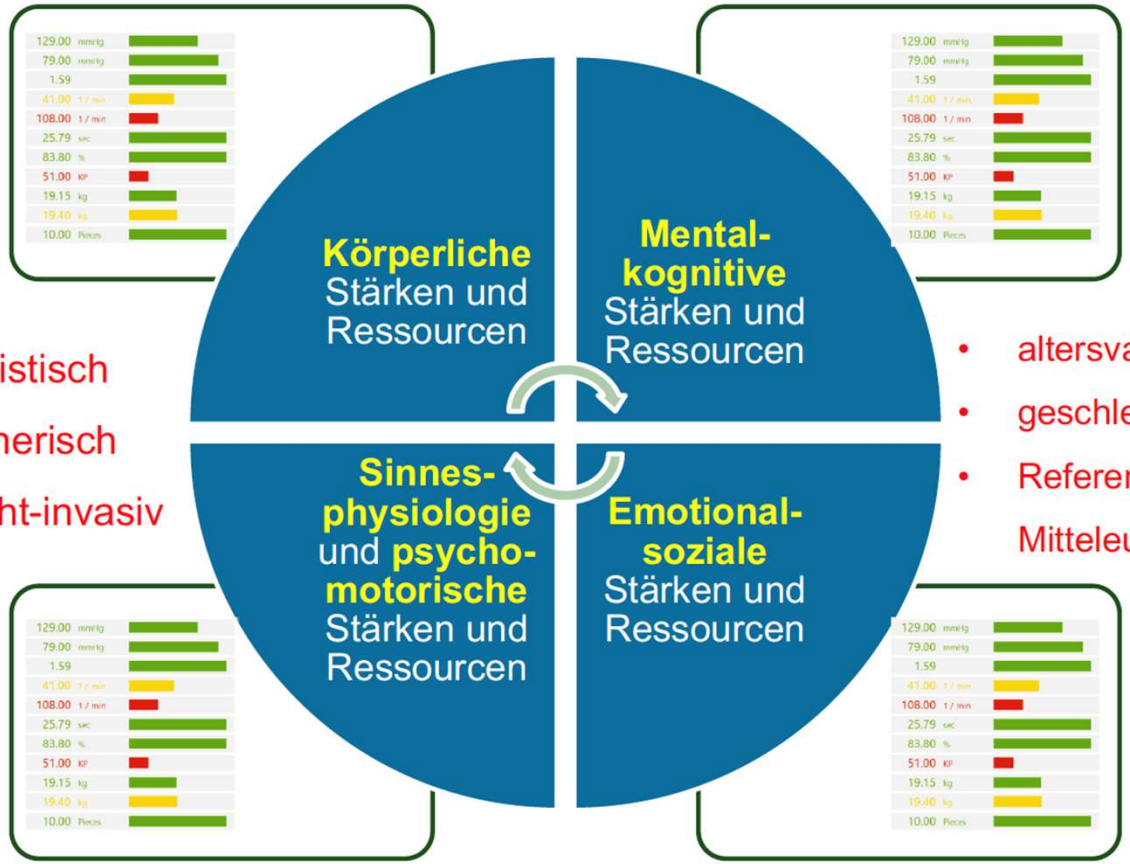
Zangger M., ..., Stute P. Swiss Medical Weekly 2017

da bisher keine validierte und praktikable Methode zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit / funktionalen Gesundheit existierte.

Methodik

Der bio-funktionale Status als Lösungsansatz zur Messung von funktionaler Gesundheit

- holistisch
- generisch
- nicht-invasiv



- altersvalidiert
- geschlechtsvalidiert
- Referenzpopulation Mitteleuropa

Methodik BeCS-14

Standardisierte Anamnese (10 min)

→ Biofunktionaler Status (45 min)

↓ Validierte Fragebögen (25 min)
SF-36, TICS, HADS

TEILSTUDIE I
Ernährung/Bewegung
Einschluss: BMI > 25
Validierte Fragebögen
AD-EVA, PATEF
(75 min)

TEILSTUDIE II
Betriebliches Gesundheits-management (BGM)
Einschluss: Berufstätigkeit
Validierter Fragebogen
IMPULSTEST
(10 min)

TEILSTUDIE III
Herzfrequenz-variabilität (HRV)
Einschluss: morgens, kein Kaffee, 1. Zyklushälfte
Standardisiertes Testverfahren
(10 min)

TEILSTUDIE IV
Gedächtnisleistung
Validierter Fragebogen
IGD
(55 min)

single-centre, cross-sectional, observational, non-interventional trial
in 680 subjects aged 18-65 years

Methodik BeCS-14

Ziel der ersten Publikation:

1) Einpassung von BFS und BFA in ein komplexes ICF-kompatibles AHA Assessment Model

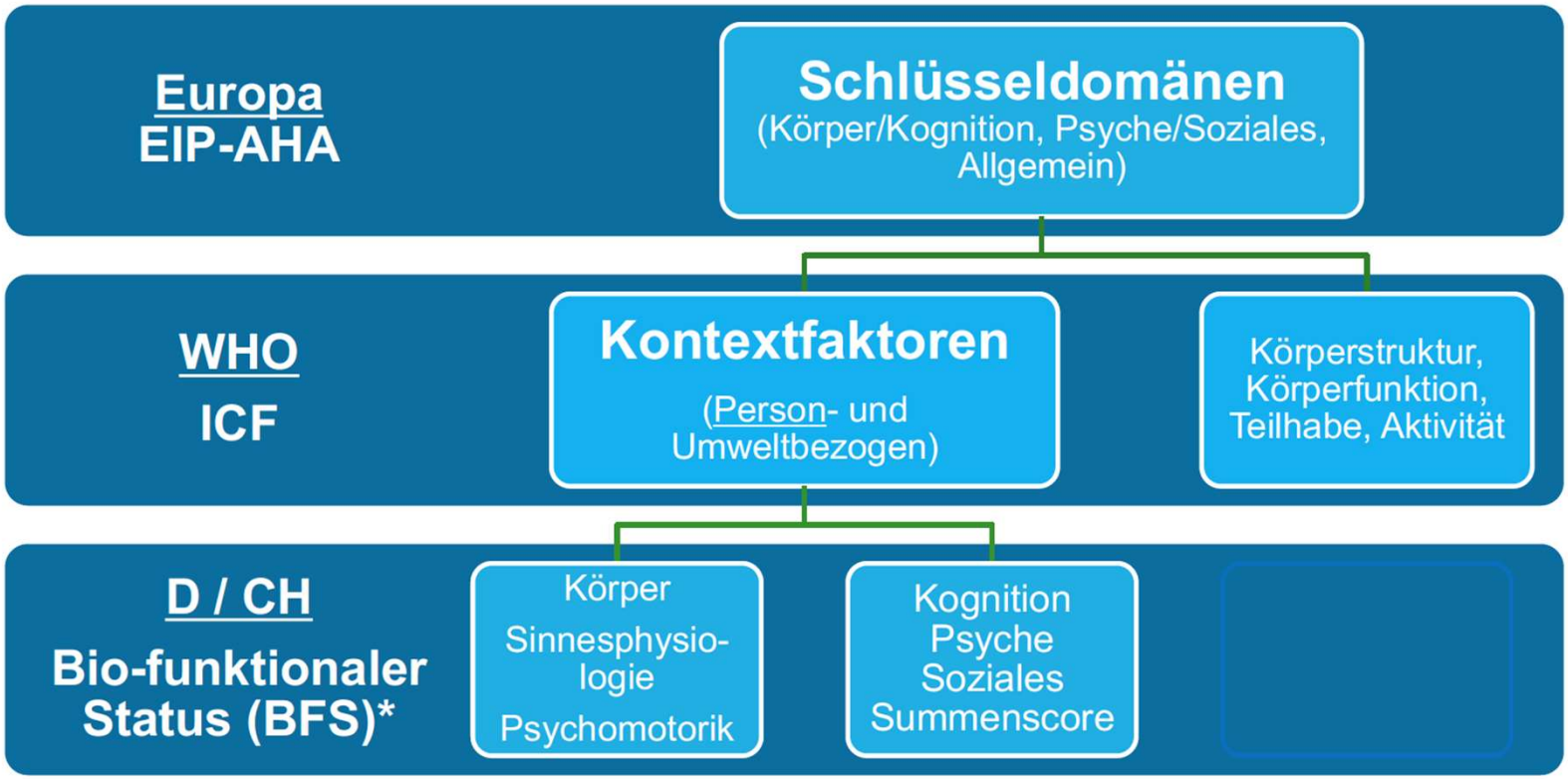
2) Analyse der qualitativen Unterschiede von 2 Subdomänen zwischen den Kohorten

3) Vergleich des BFA von BeCS-14 mit LeCS-84

Stute P et al., Measuring Active and Healthy Ageing: Applying a GENERIC Interdisciplinary Assessment Model Incorporating ICF. J Nutr Health Aging. 2017;21(9):1002-1009.

Ergebnisse

Messen von Funktionaler Gesundheit



Stute P et al. JNHA 2017

Berner Kohortenstudie BeCS-14

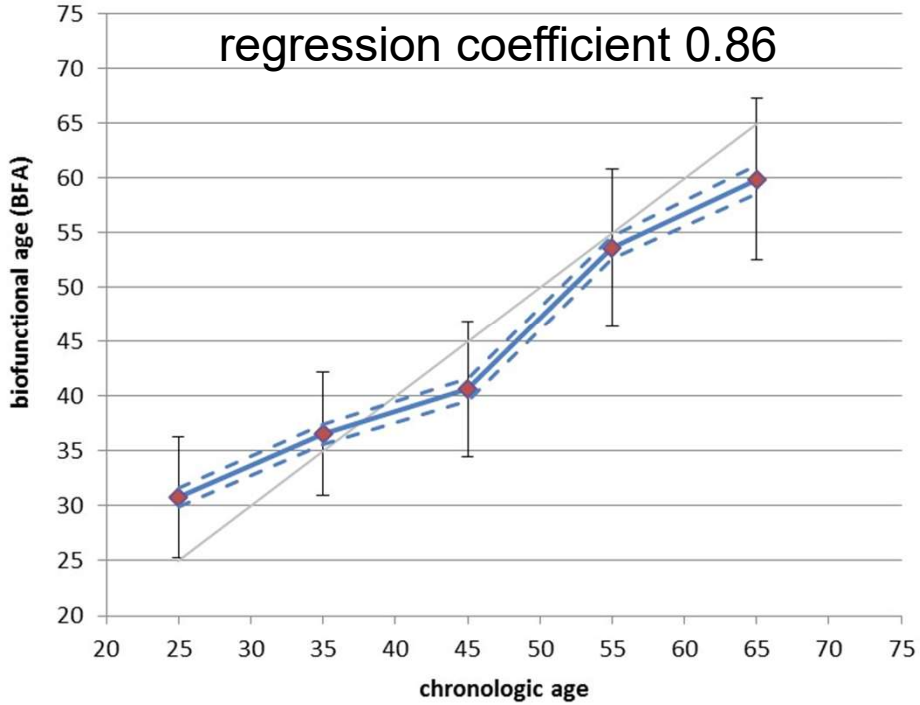
Monozentrische Transversalstudie an 680 Personen (w/m) zw. 18 - 65 Jahren.

Ergebnisse

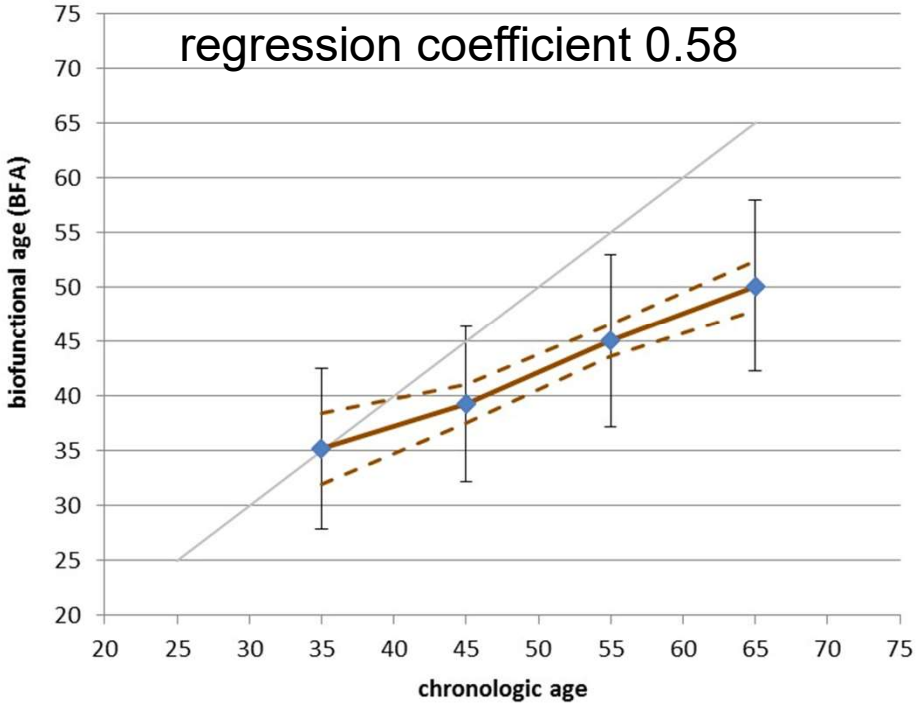
Weltkongresse 2018
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Modellierung des Bio-funktionalen Alters (nur Frauen)

Leipzig 1984



Bern 2014



Fazit für die Praxis

- Der Begriff der **Funktionalen Gesundheit** wird von der WHO als Erweiterung der ICD durch die ICF gefordert.
- Funktionalität gemäß ICF der WHO lässt sich durch den sog. **Biofunktionalen Status** operationalisieren und erfüllt die Forderungen der **EIP-AHA.**
- Das BFS/BFA Assessment Tool kann sowohl auf Individual- als auch Populationsebene für die Messung von **strenghs and ressources** genutzt werden (case and care management).

Weltkongresse 2018

Gyn
Endo
Repro

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

VIFOR PHARMA

medisupport
LE RÉSEAU SUISSE DE LABORATOIRES RÉGIONAUX
SCHWEIZER NETZWERK REGIONALER LABORATORIEN

medinova

FERRING
ARZNEIMITTEL

IBSA

MERCK

zeller medical

TEVA Pharma

Theramex
For Women, For Health

Gynäkologische Endokrinologie

Weltkongresse 2018
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Dr. Michael von Wolff

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

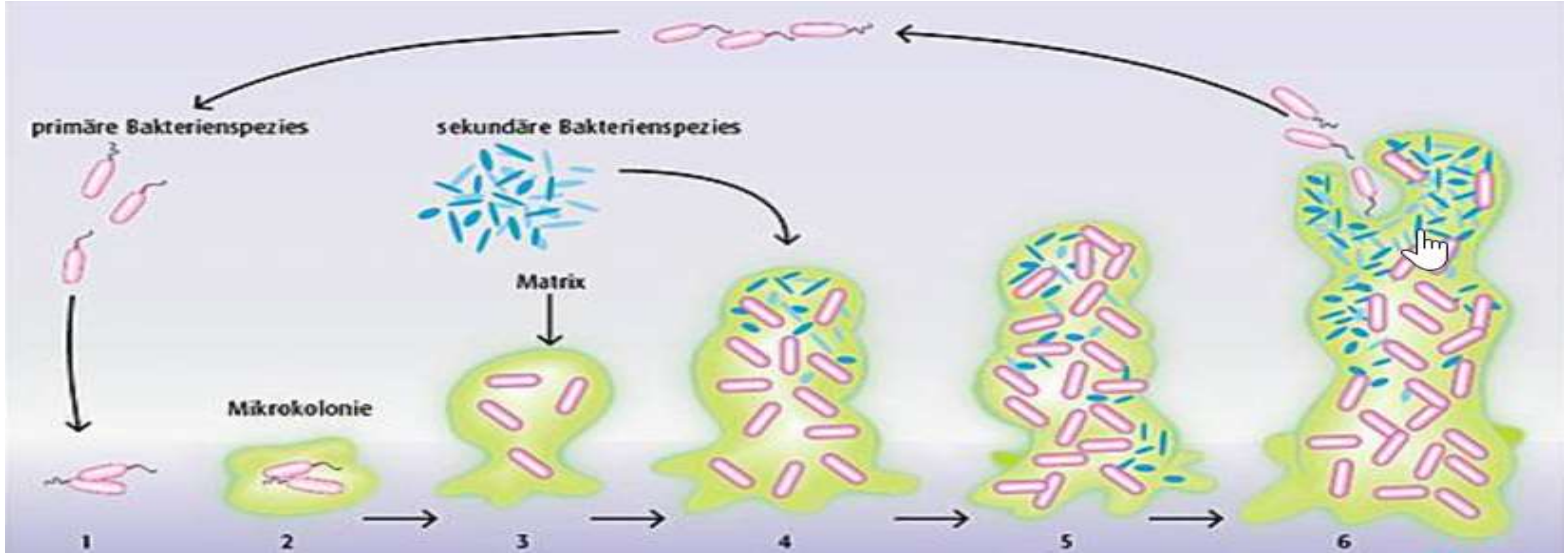
- **«Genitales» Mikrobiom – Was ist das und was für eine Rolle spielt es?**
- **Stress und Reproduktion – Viel Stress um Nichts?**

«Genitales» Mikrobiom – Was ist das und was für eine Rolle spielt es bei einem Kinderwunsch?

- Spielt eine bakterielle Vaginose eine Rolle?
- Spielt das vaginale Mikrobiom ohne eine bakterielle Vaginose eine Rolle?
- Spielt das endometriale Mikrobiom eine Rolle?

Hintergrund

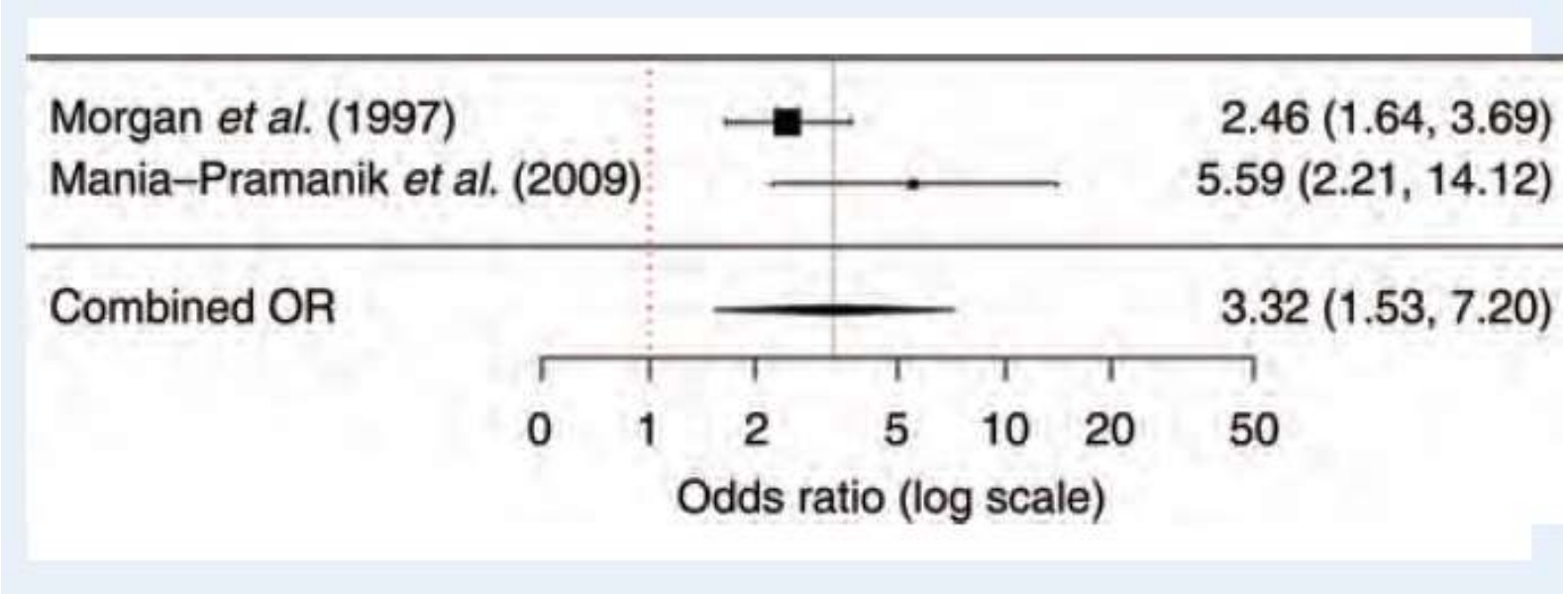
Bildung eines vaginalen Biofilms, insbesondere bei Gardnerella vaginalis



Biofilme bestehen aus Bakterien, aus einer Polysacharid-Matrix und aus anderen Bakterien, aufgrund dessen eine Eliminierung durch das Immunsystem und Antibiotika schwierig ist.

Ergebnisse

Häufigkeit von bakteriellen Vaginosen bei infertilen Patientinnen

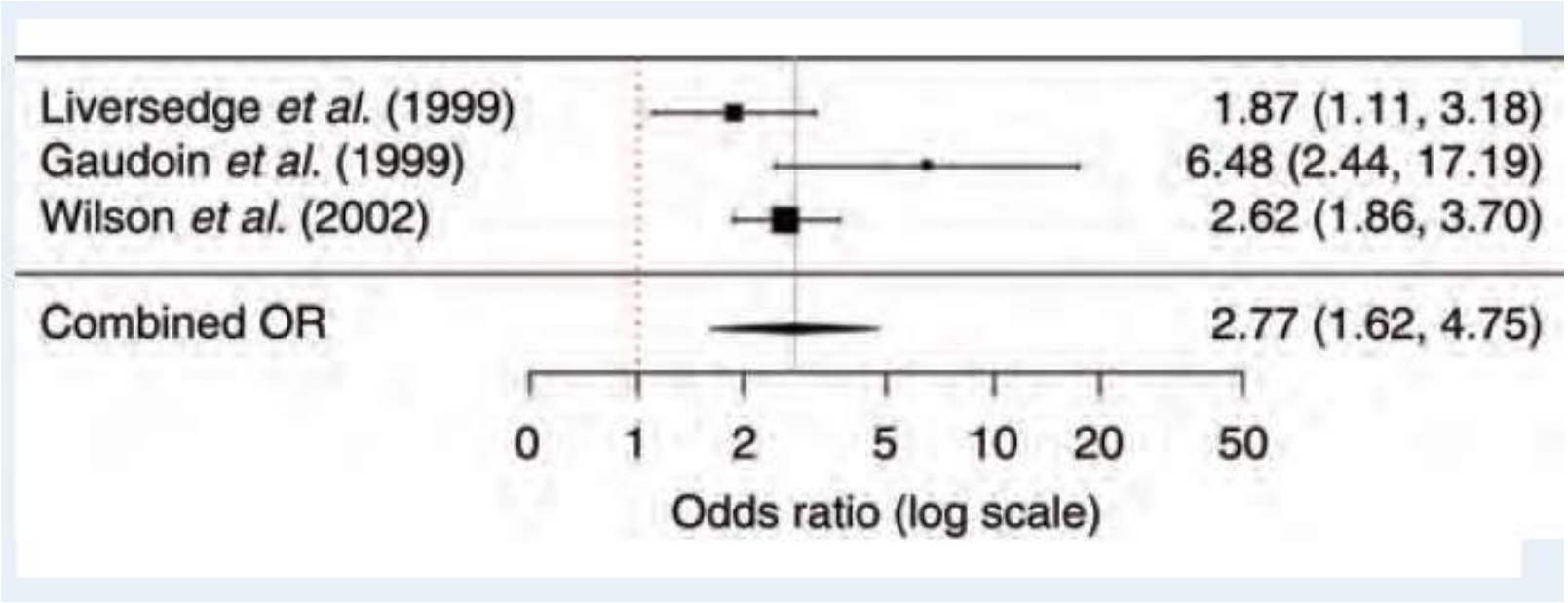


Bakterielle Vaginosen finden sind <u>häufiger</u> bei infertilen Frauen.

Van Oostrum et al., Hum Reprod 2013

Ergebnisse

Häufigkeit von bakteriellen Vaginosen Frauen mit einem Tubenfaktor

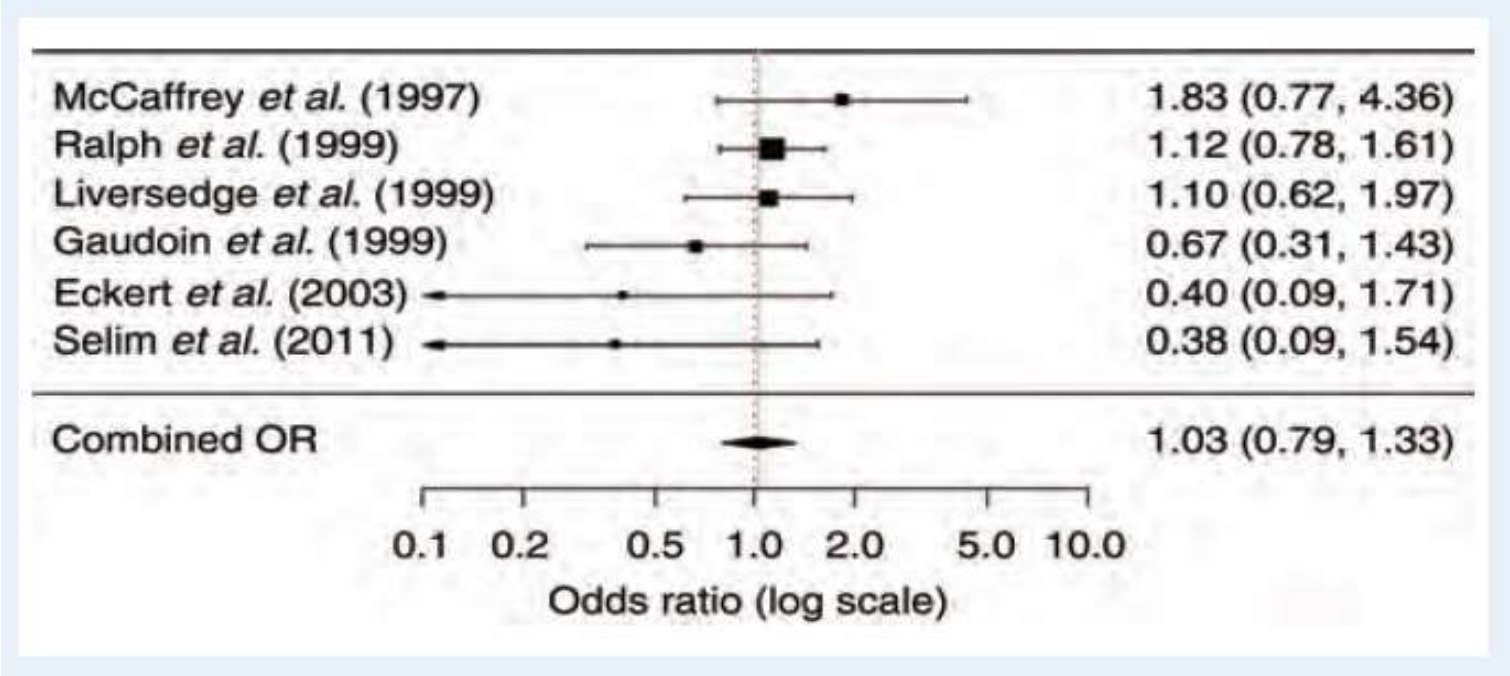


Bakterielle Vaginosen finden sind <u>häufiger</u> bei Frauen mit einem Tubenfaktor.

Van Oostrum et al., Hum Reprod 2013

Ergebnisse

Assoziation von bakteriellen Vaginosen mit der Schwangerschaftsrate bei einer IVF-Therapie

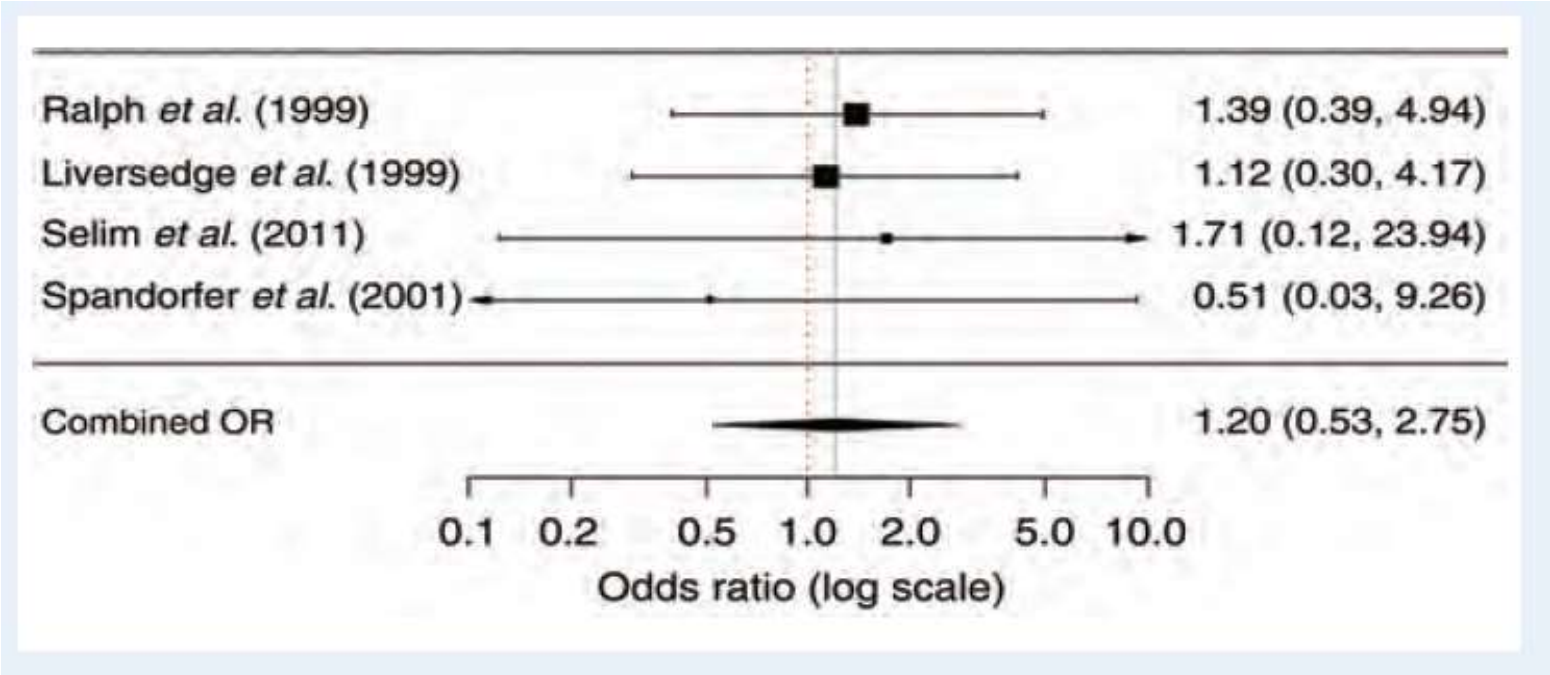


Bakterielle Vaginosen sind <u>nicht</u> assoziiert mit der SS-Rate bei IVF-Therapien.

Van Oostrum et al., Hum Reprod 2013

Ergebnisse

Assoziation von bakteriellen Vaginosen mit der Abortrate im ersten Trimenon nach IVF-Therapien

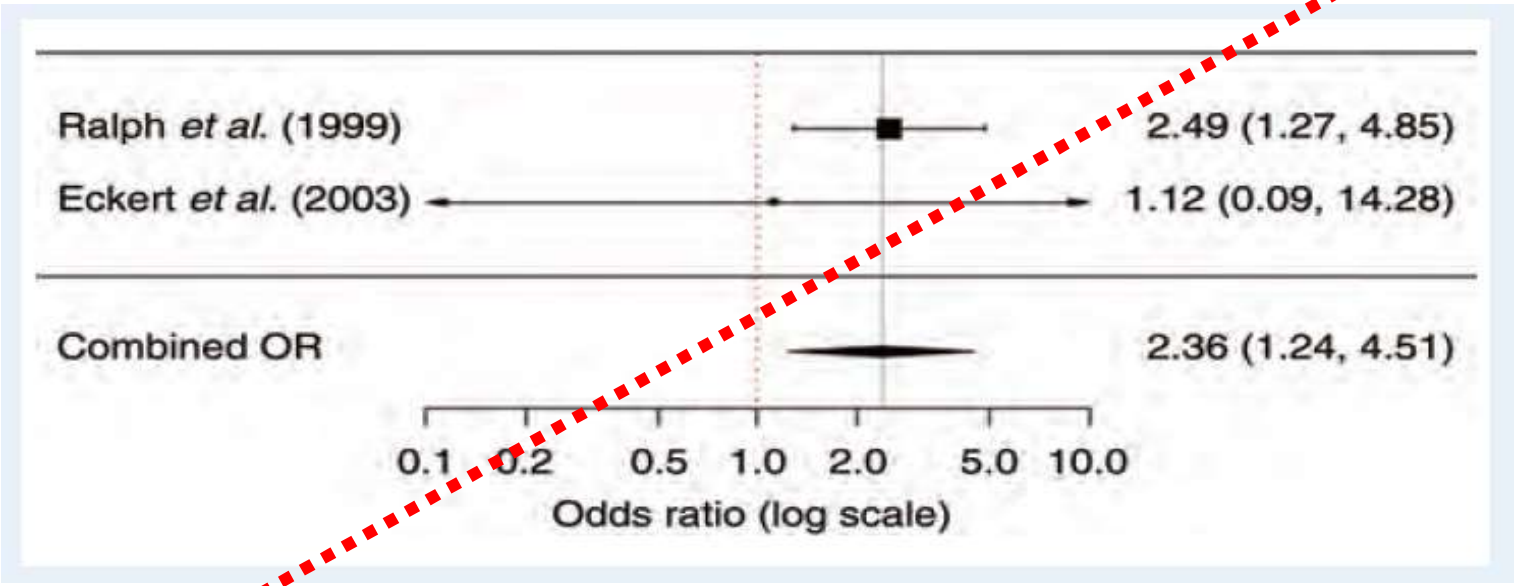


Bakterielle Vaginosen sind nicht assoziiert mit der Abortrate bei IVF-Therapien.

Van Oostrum et al., Hum Reprod 2013

Ergebnisse

Assoziation von bakteriellen Vaginosen mit der Abortrate biochemischer Schwangerschaften bei einer IVF-Therapie



Bakterielle Vaginosen sind möglicherweise assoziiert mit der Rate biochemischer SS bei IVF-Therapien.

Van Oostrum et al., Hum Reprod 2013

Fazit für die Praxis I

Somit:

Bakterielle Vaginosen spielen bei einem Kinderwunsch keine?/kaum? eine Rolle.
Ein routinemässiger Ausschluss einer bakteriellen Vaginose/vaginaler Abstrich ist nicht erforderlich (Cave: In der fortgeschrittenen SS spielt eine bakterielle Vaginose wohl eine Rolle).

Sollte eine bakterielle Vaginose behandelt werden, so scheint eine Behandlung mit oralem Clindamycin 2x300mg, 5-7 Tage die beste Option zu sein, da diese Medikation am besten bei einer Biofilm-assoziierte Vaginose wirkt (Haahr et al., Front Physiol, 2017).

Und wie ist es mit dem vaginalen Mikrobiom als solches, also die Zusammensetzung der vaginalen Flora ohne dass eine klassische bakterielle Vaginose vorliegt?

Studie

2 Studien, vorgestellt bei der ESHRE 2018

Studie 1: Vaginal microbiota profile at the time of embryo transfer does not affect pregnancy in IVF cycles with donated oocytes.
O-246: Vergaro et al., Barcelona, Spanien

Studie 2: The vaginal microbiome as predictor for in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection outcome; a prospective study.
O-249: Koedooder et al., Amsterdam, Niederlande

Hum Reprod 2018, 33, Suppl I

Methodik

Studie 1:
Bestimmung der DNA von 4 Laktobazillen und von 4 Nicht-Laktobazillen (Bakterielle Vaginose-assoziierte Bakterien).
Definition eines Laktobazillen-dominiertem Profils (>50% Laktobazillen-DNA) und Bakterielle Vaginose-dominierten Profils (>50% andere DNA)
Durchführung der Bestimmungen bei 150 Eizell-Spende-Empfängerinnen mit einem SET.

Studie 2:
Bestimmung der bakteriellen ribosomalen DNA mittels Inter space pro-Technik (IS-pro) nach Abgleich mit den Ergebnissen des Next Generation Sequencing (beide Untersuchungen zeigten ähnliche Resultate).
300 Frauen (20-44J) führten 1. IVF durch.
Zuordnung bestimmter Bakterienprofile zum IVF-Erfolg (SS-Rate).

Ergebnisse – Studie 1

	Klinische SS	Keine SS
Laktobazillen-dominiert	82.8% (53/64)	81.4% (70/86)
Bakterielle Vaginose- dominiert	17.2% (11/64)	18.6% (16/86)
Total	43.7% (64/150)	57.3% (86/150)

	Aborte	Keine Aborte
Laktobazillen-dominiert	72.2% (19/24)	80.7% (46/57)
Bakterielle Vaginose- dominiert	20.8% (5/24)	19.3% (11/57)
Total	16.0% (24/150)	38.0% (57/150)

Ergebnisse – Studie 2

Mittels Clusteranalyse Bestimmung von Bakterienprofilen, die eher mit dem Eintritt einer SS oder einem Nicht-Eintritt einer SS assoziiert waren.

Ein besonders «SS-ungünstiges Profil» fand sich bei 34 IVF-Frauen.
32/34 dieser Frauen wurden tatsächlich nicht schwanger:
Prädiktive Genauigkeit: 94%, Sensitivität: 26%, Spezifität: 97%.

Fazit für die Praxis II

Studie 1: Das vaginale Mikrobiomprofil scheint bei Eizellspende-Empfängerinnen nicht mit der SS-Rate assoziiert zu sein.

Studie 2: Ein Mikrobiomprofil, erstellt mittels IS-pro, ermöglicht doch mit einer hohen Genauigkeit eine Vorhersage der IVF-Implantation.

Fazit: Die Datenlage ist kontrovers. Somit macht derzeit eine prophylaktische Behandlung (noch?) keinen Sinn.

Thema / Methodik

- **Und wie ist es mit dem Mikrobiom des Endometriums?**
- **Spielt möglicherweise das Mikrobiom des Endometriums eine Rolle?**
- **Und wenn ja, ist das Mikrobiom des Endometriums assoziiert mit dem Mikrobiom der Vagina?**

Moreno et al., AJOG, 2016:
Das endometriale Mikrobiom wurde bei Frauen in Cavum-Aspiraten und in endometrialen Biopsien sowie Vaginalproben per PCR in der Lutealphase vor einer IVF-Therapie untersucht.

Klassifiziert wurden die Frauen als

- **Endometrial Laktobacillus-dominant (LDM) (>90% Laktobazillen) oder**
- **Nicht-Endometrial Laktobacillus-dominant (NLDM) (<10% Laktobaz.)**

Ergebnisse

- **Das endometriale Mikrobiom <u>unterscheidet</u> sich weitgehend von dem vaginalen Mikrobiom.**
- **Frauen mit einem endometrialen <u>Laktobacillus-dominanten</u> Mikrobiom (LDM) (>90% Laktobazillen) hatten <u>höhere</u> IVF-Erfolgsraten:**

Characteristics and outcomes	LDM, n = 17	NLDM, n = 15	*P* value
Age, y	40.06 ± 3.47	39.00 ± 5.09	.49
Pregnancy rate/transfer	12/17 (70.6%)	5/15 (33.3%)	.03[a,b]
Implantation rate/transfer	17/28 (60.7%)	6/26 (23.1%)	.02[a,b]
Ongoing pregnancy/transfer	10/17 (58.8%)	2/15 (13.3%)	.02[a,b]
Miscarriage rates	2/12 (16.7%)	3/5 (60%)	.07
Live birth rate/transfer	10/17 (58.8%)	1[c]/15 (6.7%)	.002[a,b]

Fazit für die Praxis III

- **Es ist unklar, ob das vaginale Mikrobiom eine Rolle bei der Fertilität spielt.**
- **Das endometriale Mikrobiom könnte jedoch eine Rolle spielen.**
- **Aus dem vaginalen Mikrobiom kann man aber scheinbar nicht auf das endometriale Mikrobiom schliessen.**
- **Therapeutische Konsequenzen im Sinne einer vaginalen Sanierung können derzeit noch nicht abgeleitet werden.**
- **Nur die Durchführung einer Endometriumbiopsie bei Implantationsversagern und habituellen Aborten und die Behandlung mit Doxycyclin 200 1xtgl. über 2 Wochen bei dem Nachweis von Plasmazellen (=Infektion) ist ggf. <u>unter wissenschaftlichen Bedingungen (Bern)</u> eine Option.**

Stress und Reproduktion – Viel Stress um Nichts?

- Verursacht ein unerfüllter Kinderwunsch Stress?
- Verursacht eine Kinderwunschtherapie Stress?
- Reduziert Stress die Schwangerschaftschancen?
- Falls ja, gibt es Möglichkeiten, dies zu beeinflussen?

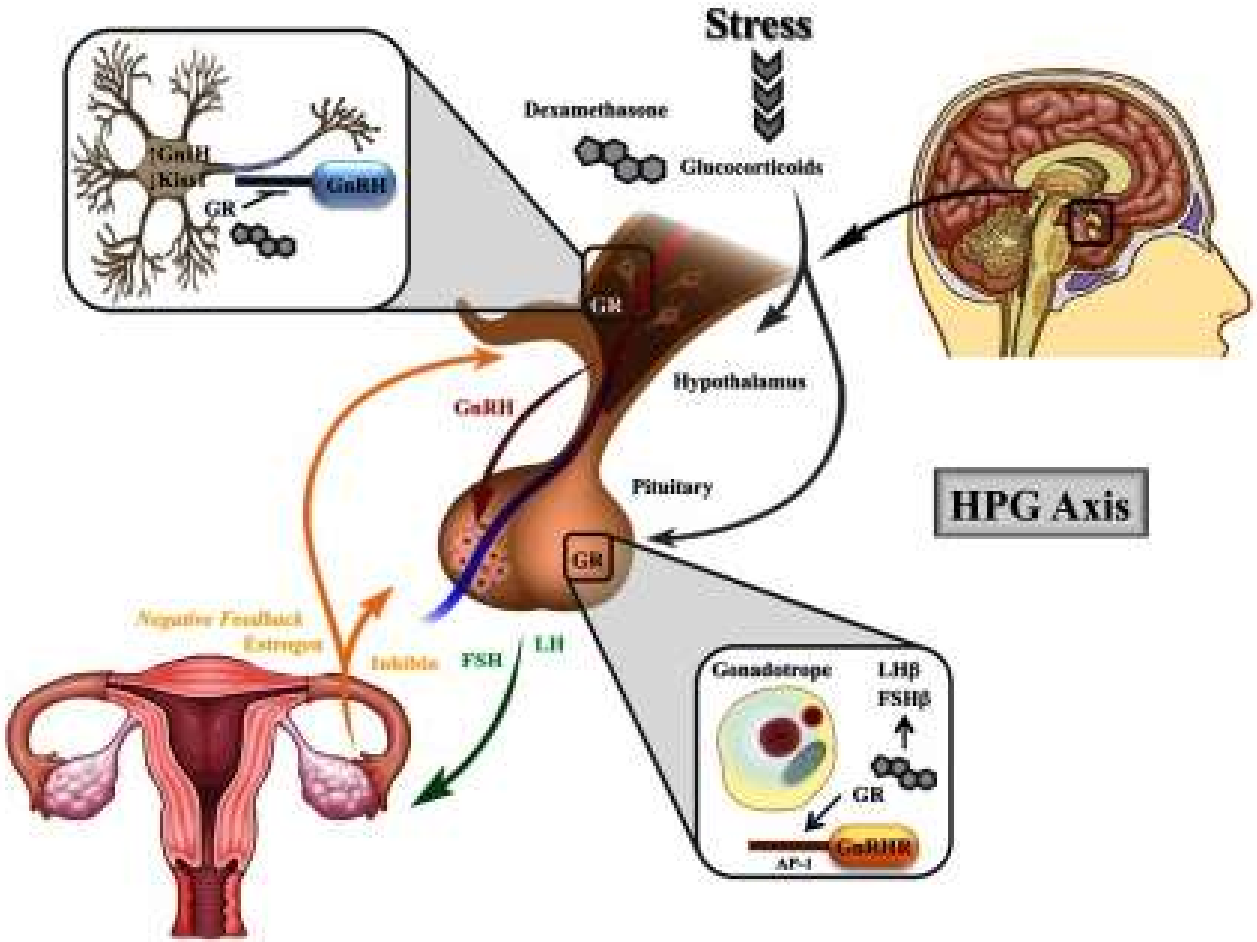
Hintergrund

Sarah Berger präsentierte bei dem ISGE-Kongress viele interessante Effekte von Stress auf das Endokrinium und führte sogar Hinweise für den Effekt von Stress auf epigenetische Modifikationen auf.

Es fehlten aber handfeste Daten, mit denen wir in der täglichen Praxis arbeiten können, wenn uns die Frage gestellt wird:

Liegt es an meinem Stress, dass ich nicht schwanger werde?

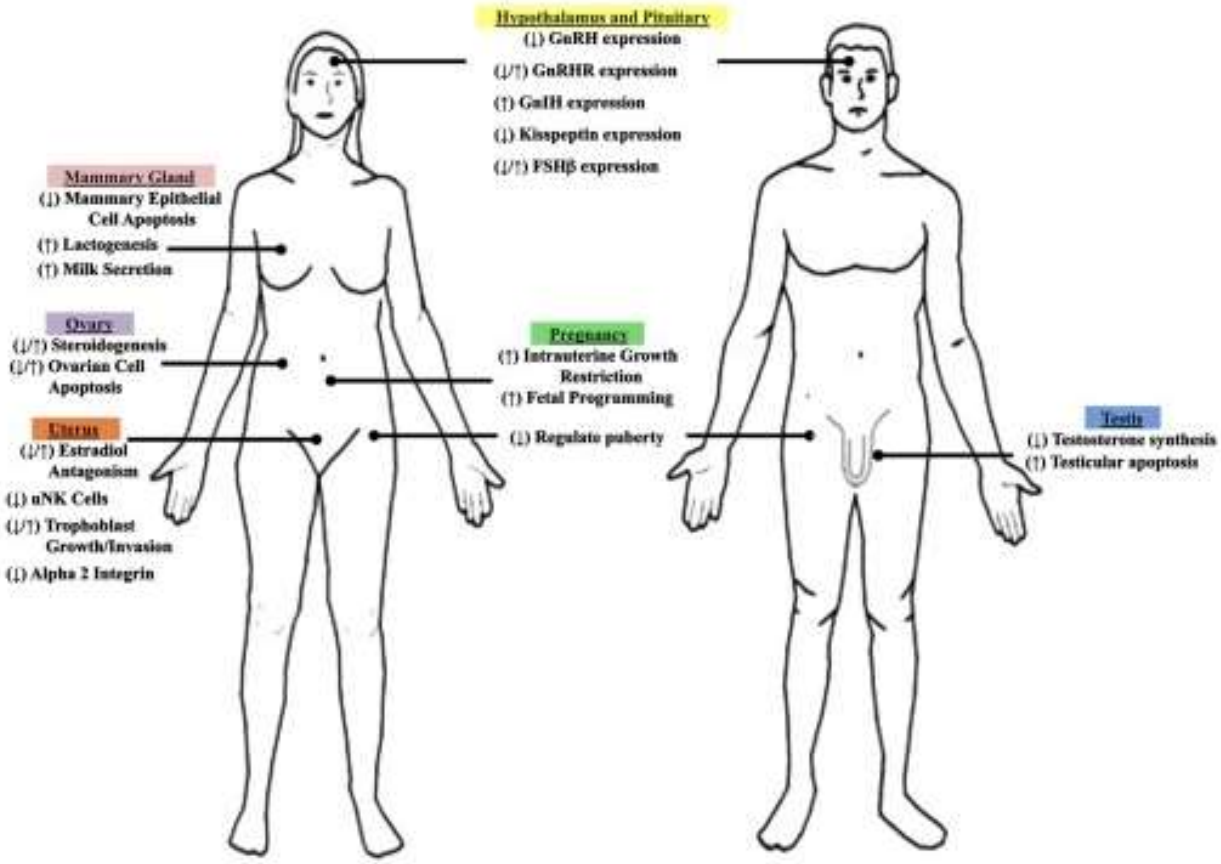
Hintergrund



Whirledge & Cidlowski, Endocrinology, 2013

Stress induziert die Freisetzung von Glukokortikoiden, die die Freisetzung von GnRH und damit die Gonadotropin-Sekretion beeinflussen (Taktstörung, erniedrigte Konzentration).

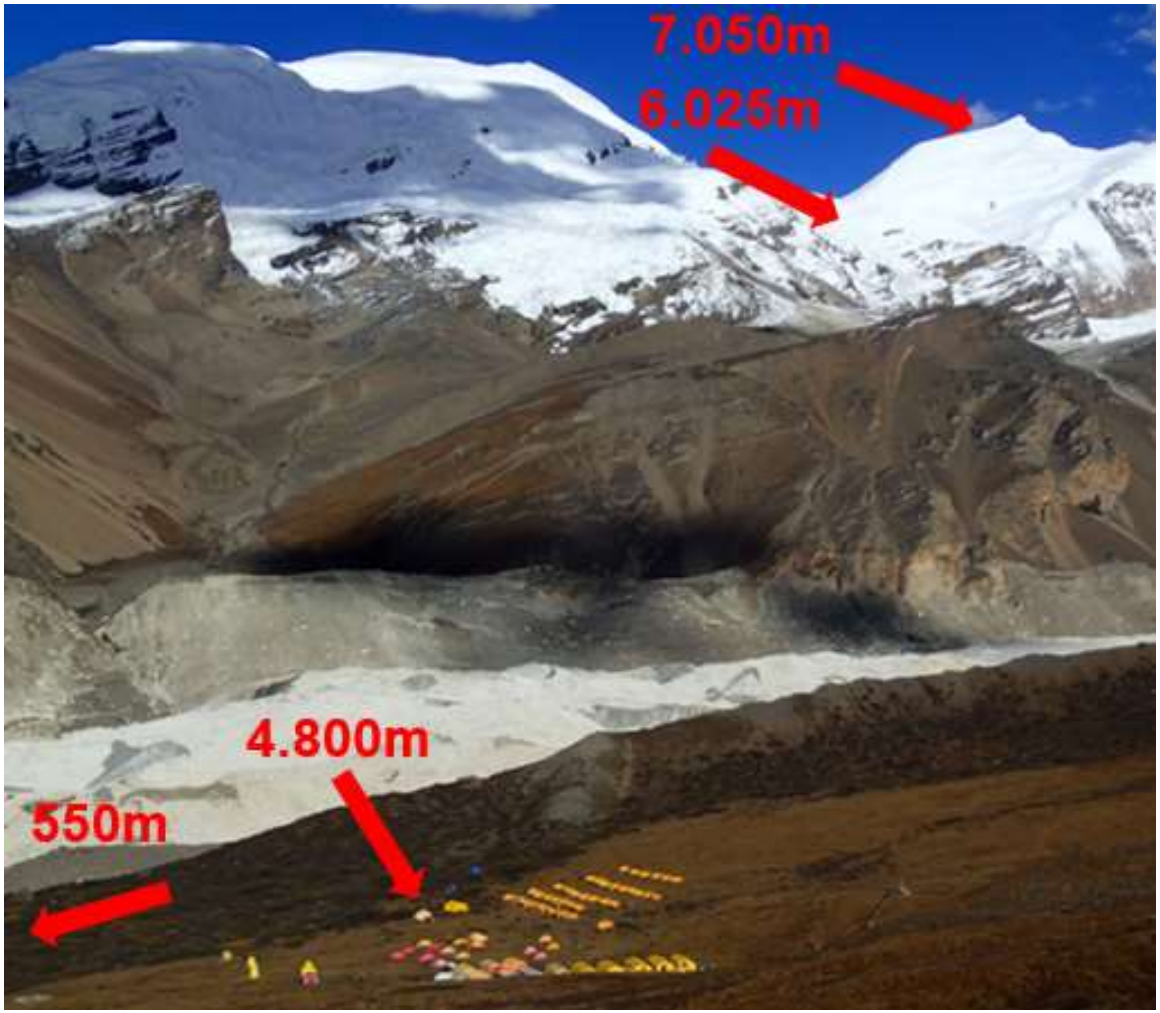
Hintergrund



Whirledge & Cidlowski, Endocrinology, 2013

Effekte von Gluko-kortikoiden auf das weibliche und männliche Reproduktions-system

Hintergrund

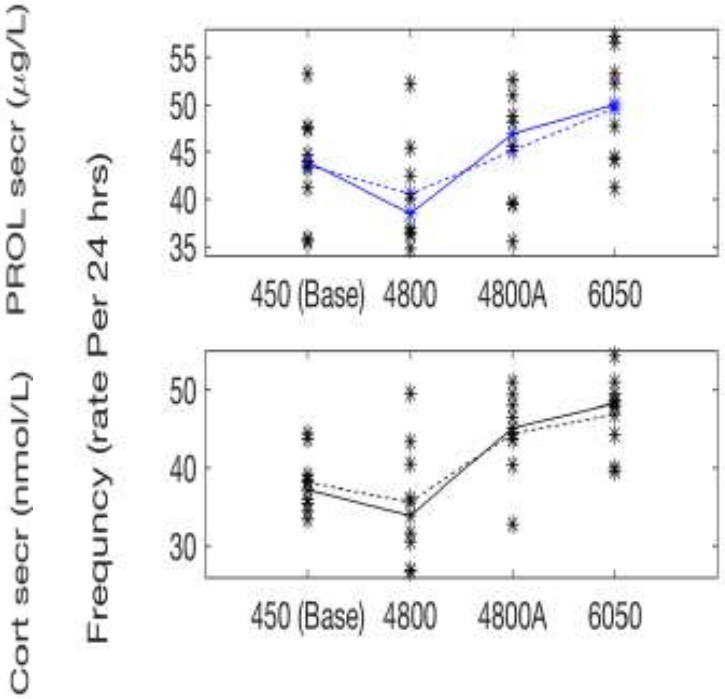


Höhen-medizinische Expedition auf den Himlung Himal in Nepal, 2013

(Swiss High Altitude Medical Research Expedition Himlung 2013)

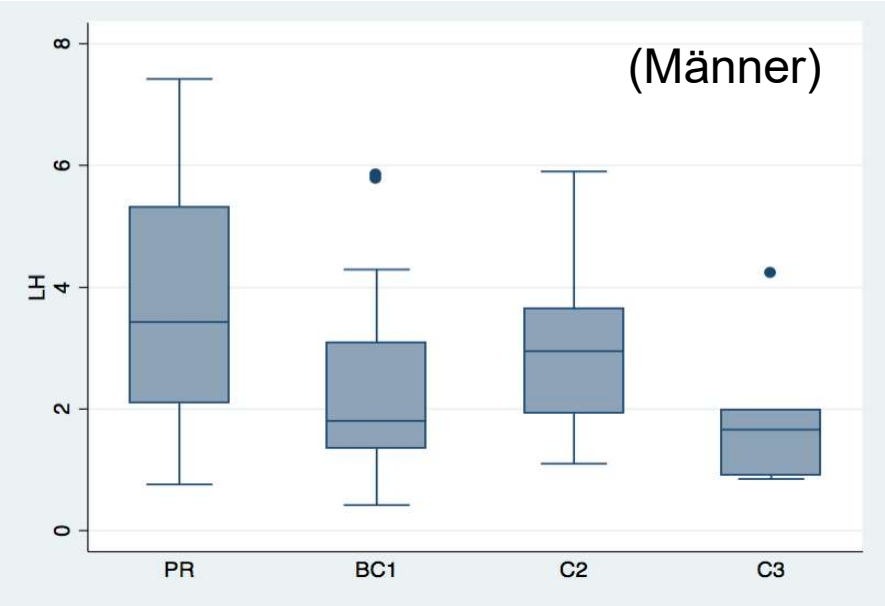
Hintergrund

Taktfrequenz der Prolaktin- und Cortisol-Freisetzung in Bern (450m) und auf 4.800 und 6.050 Höhenmetern



Keenan, Veldhuis, Pichler Hefti, von Wolff. In Vorbereitung

LH-Konzentrationen in Bern (PR) auf 4.800 (BC), 6050 (C2) und 7.050 (C3) Höhenmetern



von Wolff et al., Endocrine connect, in press (adapted)

Verursacht ein unerfüllter Kinderwunsch Stress?

Ergebnisse

120 Frauen in Pakistan mit und ohne Fertilitätsproblemen im Alter von 20-35 Jahren

(IPAT Anxiety und IPAT Depression Scale)

	Anxiety («Stress»)-Niveau	Depressions-Niveau
Fertile Frauen	24.4 ±9.6	21.8 ±10.9
Infertile Frauen	36.2 ±12.5	32.0 ±12.4

Begum & Hasan, J Pak med Assoc, 2014

Ergebnisse

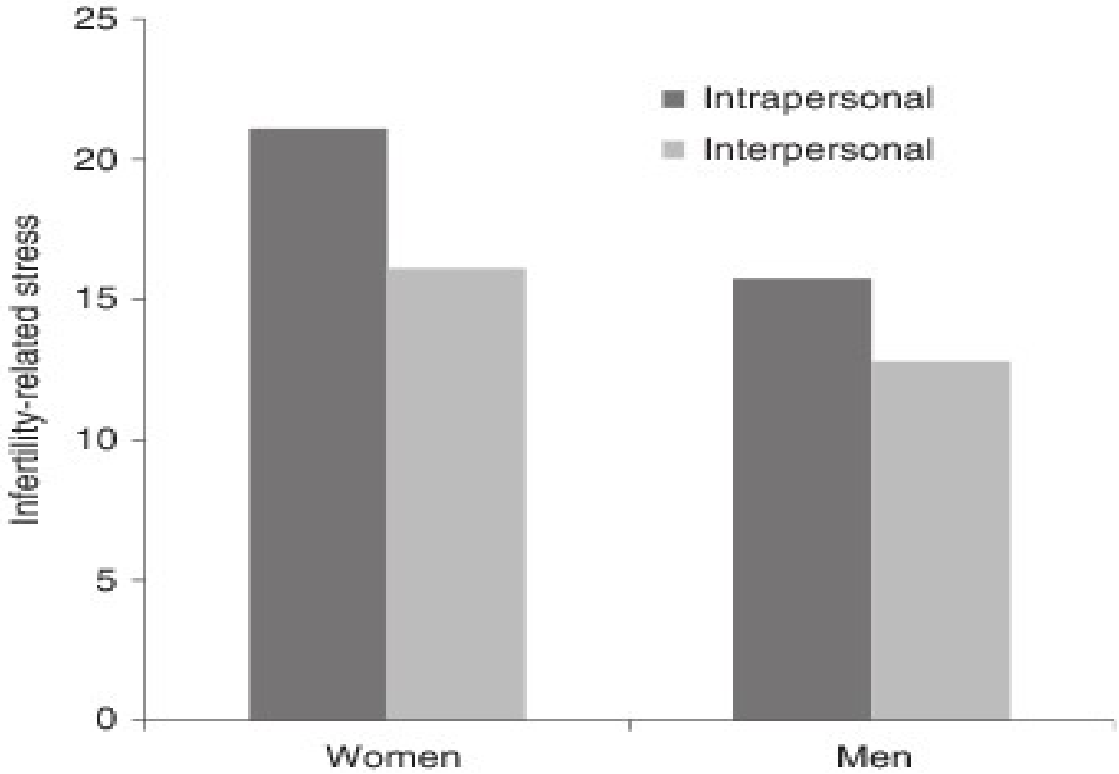
Infertilitäts-bezogenes Stressniveau bei Frauen und Männern mit einem niedrigen und einem hohen vorbestehenden Anxiety («Stress»)- und Depressionsniveau. (Infertility related Stress Scale, IRSS)

Anxiety («Stress»)- und Depressionsniveau vor der Kinderwunschtherapie	Infertilität-bezogenes Stress-Niveau
Niedrig	12.1
Hoch	26.1

Casu & Gremigni, J Adv Nurs, 2016

Ergebnisse

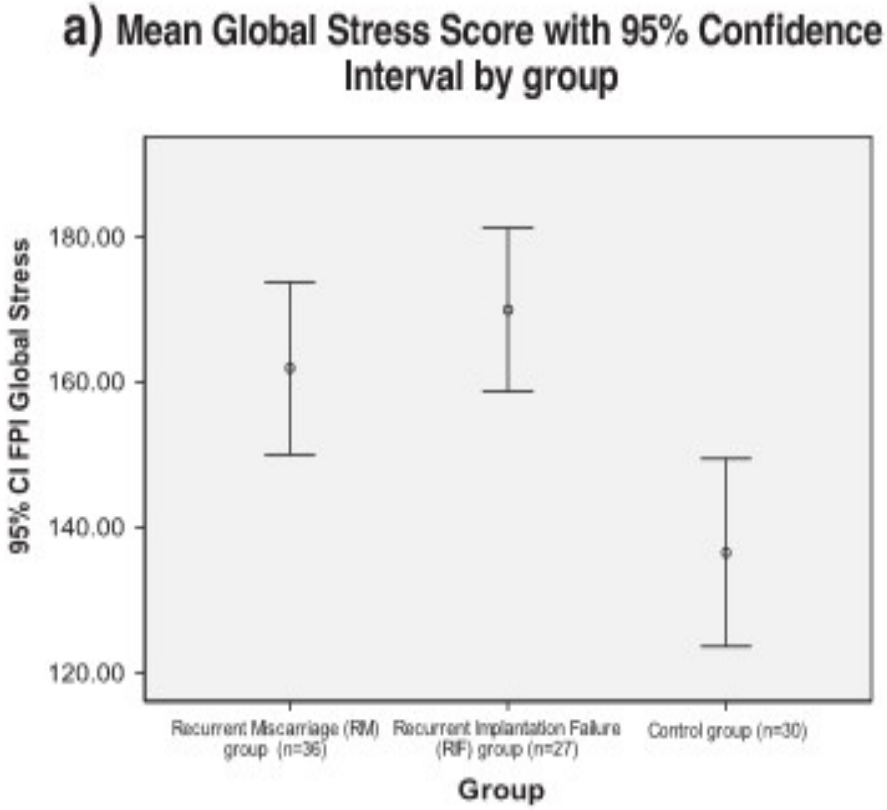
Infertilitäts-bezogenes Stressniveau bei Frauen und Männern (Intrapersonell: Bzgl. Sex., Zufriedenheit, Wohlbefinden etc.; Interpersonell: Bzgl. Verwandte, Freunde, Kollegen etc.)



Casu & Gremigni, J Adv Nurs, 2016

Ergebnisse

Infertilitäts-bezogenes Stressniveau bei Frauen mit einer frustranen IVF-Therapie oder habituellen Aborten



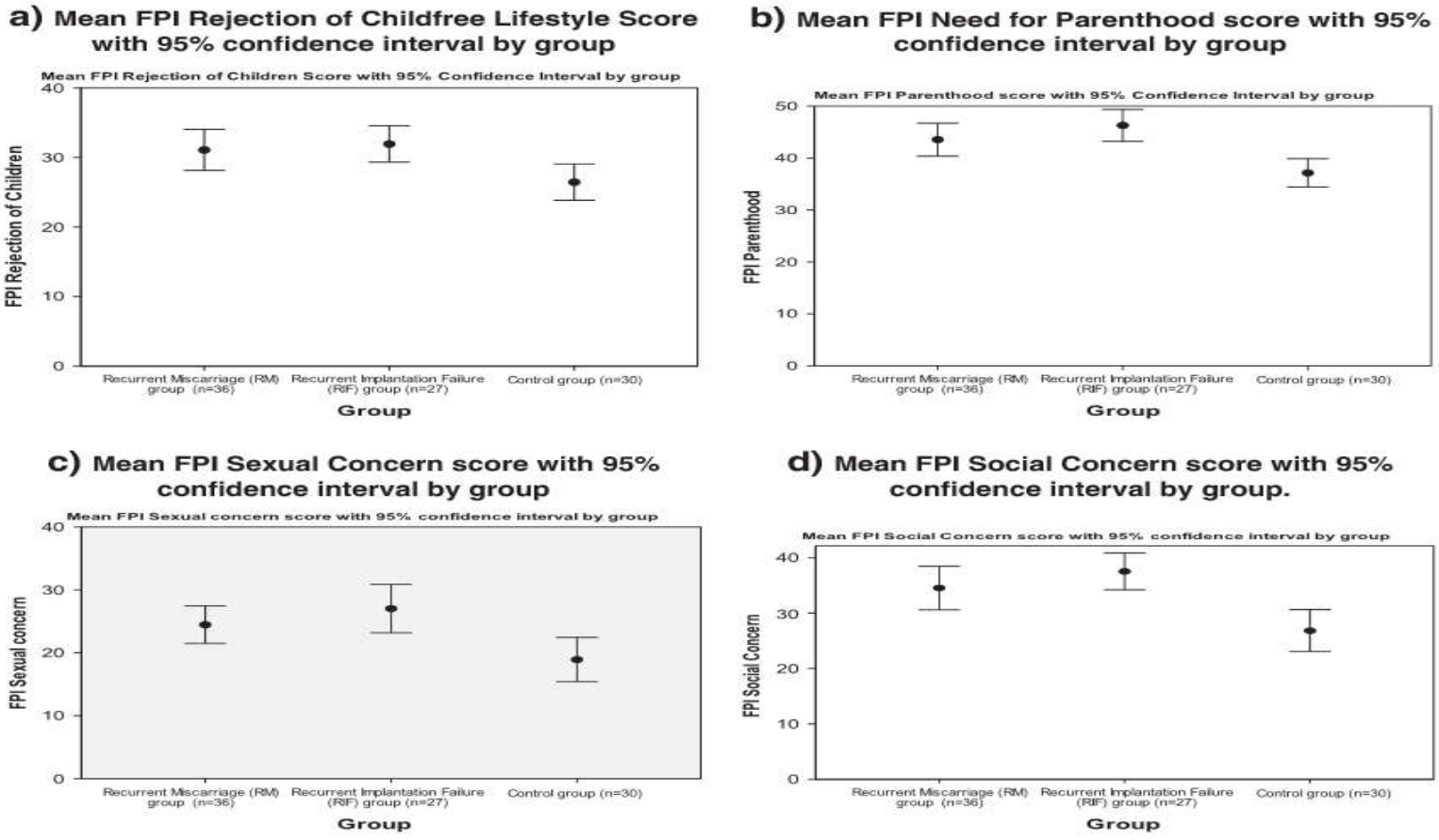
Individual scales in the Fertility Problem Inventory.[a]

Scale	Definition
Social concern	Sensitivity to comments, reminders of infertility, feelings of social isolation, alienation from family or peers
Sexual concern	Diminished sexual enjoyment or sexual self-esteem, scheduled sexual relations difficult
Relationship concern	Difficulty talking about infertility, understanding/accepting sex differences, concerns about impact on relationship
Need for parenthood	Close identification with role of parent, parenthood perceived as primary or essential goal in life.
Rejection of childfree lifestyle	Negative view of childfree lifestyle or status quo, future satisfaction or happiness dependent on having a child (or another child)
Global stress	Total score measuring overall infertility-related stress

Coughlan et al., Int J Gynaecol Obstet, 2014

Ergebnisse

Effekte einer frustranen IVF-Therapie oder von habituellen Aborten auf verschiedene Eigenschaften, Ängste und Verhaltensweisen



Coughlan et al., Int J Gynaecol Obstet, 2014

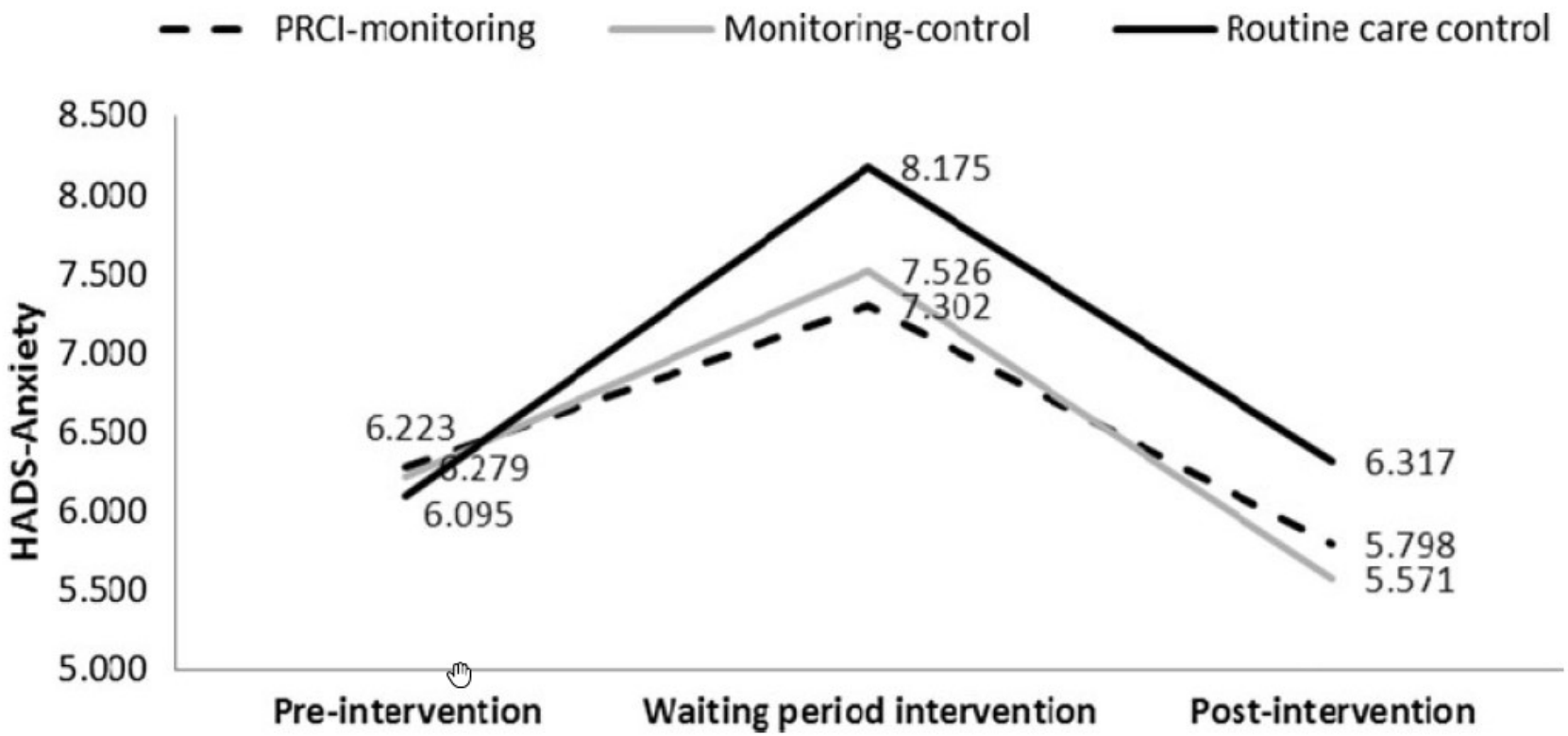
Fazit I

- **Kinderlosigkeit ist ein Stressfaktor für Frauen und Männer.**
- **Das Stressniveau ist besonders hoch bei Frauen und Männern mit einem hohen vorbestehenden Angst- und Depressionsniveau.**
- **Frauen haben ein höheren Sterilitäts-bezogenes Stressniveau.**
- **Eine frustrane Kinderwunschtherapie und habituelle Aborte erhöhen das Stressniveau und haben einen Einfluss auf viele andere Faktoren wie «Gefühl der sozialen Isolierung», «Reduzierte Freude an Sexualität», «Partnerschaft» u.a.**

Verursacht eine Kinderwunschtherapie Stress?

Ergebnisse

IVF: Anxiety («Stress») vor der IVF-Therapie, während der Wartezeit nach dem Embryotransfer und nach der Therapie



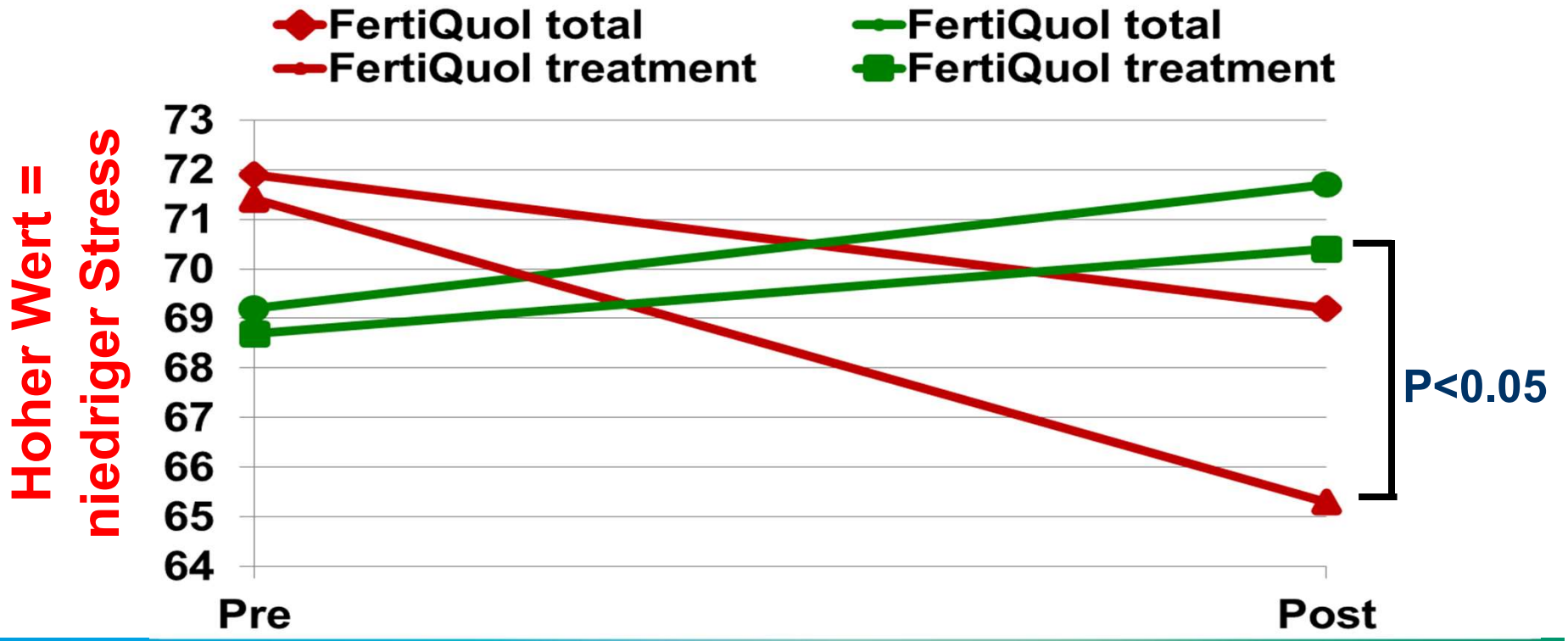
Ockhuijsen et al., Hum Reprod, 2014

Ergebnisse

Weltkongresse 2018
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Behandlungsinduzierter Stress bei 1 klass. IVF vs. 3 IVF-Naturelle® (Natural Cycle) Behandlungen

Rot: klassische IVF, grün: IVF-Naturelle



Hämmerli …. von Wolff. Acta Obstet Gynecol Scand., 2018

Fazit II

- **Ein Kinderwunschtherapie führt wahrscheinlich erst einmal zu einer Stressminderung, da die Kinderlosigkeit aktiv angegangen wird (persönlicher Eindruck).**
- **Während der Wartezeit auf den Schwangerschaftstest /Periode ist der Stress am höchsten.**
- **Behandlungen mit einer geringeren Interventionsintensität (konkret: Natürliche IVF vs. Klassische IVF) führen zu einem geringen Stress- und Depressionsniveau.**

Reduziert Stress die Schwangerschaftschancen?

Ergebnisse

Messung von Stress:

a. Fragebögen
b. Cortisol im Blut
c. Cortisol im Speichel
d. α-Amylase im Speichel
e. Cortisol im Haar

a. Fragebögen (=subjektiv empfundener Stress): kontroverse Daten (Rooney & Domar, Dialogues Clin Neurosci., 2018)
b. Keine Assoziation der IVF-Erfolgsrate mit der Cortisolkonzentration im Blut (Massey et al., Psychoendocrinol, 2016)
c. Keine Assoziation der IVF-Erfolgsrate mit der Cortisolkonzentration im Speichel (Taguchi et al., Clin Exp Obstet Gynecol, 2015)

Ergebnisse

Somit gibt es keine gesicherte Assoziation der Cortisolkonzentration im Blut mit der SS-Rate.

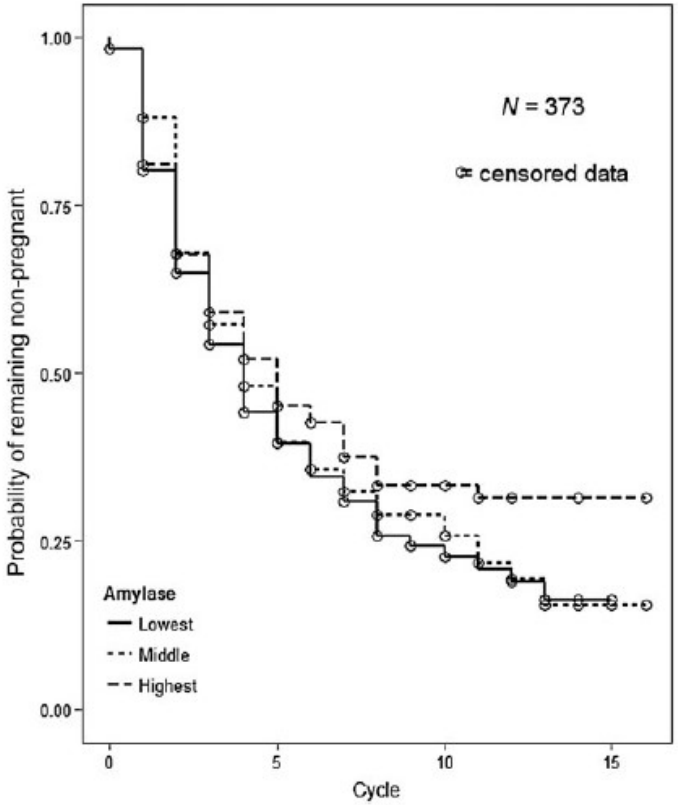
Das Problem:

1. Es gibt Frauen mit und ohne einer Glukokortikoidresistenz (Barnes & Adcock Lancet, 2009). Somit kann Cortisol das Immunsystem sowohl aktivieren als auch inhibieren. Niemand weiss aber, was für den Eintritt einer Schwangerschaft besser ist.

2. Die Gabe von Cortisol bei Implantationsversagern brachte weder eine Erhöhung noch einer Verringerung der IVF-Erfolgsrate. **Aber:……**

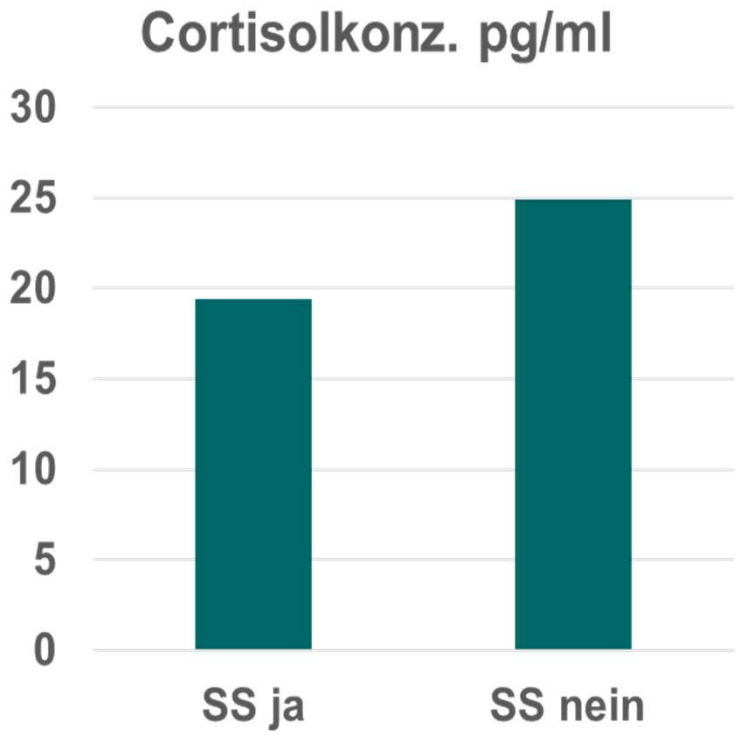
Ergebnisse

Spontane Schwangerschaftsrate in Abh. von der α-Amylase- Konz. im Speichel über 12 Monate



Lynch et al., Hum Reprod, 2014

IVF-Schwangerschaftsrate in Abh. von der Cortisol-Konz. im Haar



Massey et al., Psychoendocrinol, 2014

Fazit III

- **Ein subjektiv empfundener Stress (=Stressfragebogen) zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Stress und Sterilität.**
- **Cortisol im Blut: kein Zusammenhang mit Sterilität.**
- **Cortikosteroide oral: Keine Verbesserung der SS-Raten bei IVF-Therapien.**
- **Niedrige Cortisolkonz. im Haar und niedrige α-Amylasekonz. im Speichel sind mit höheren SS-Raten bei IVF-Therapien assoziiert.**

Somit: Es gibt möglicherweise doch einen gewissen Zusammenhang zwischen Stress und Sterilität.

Thema

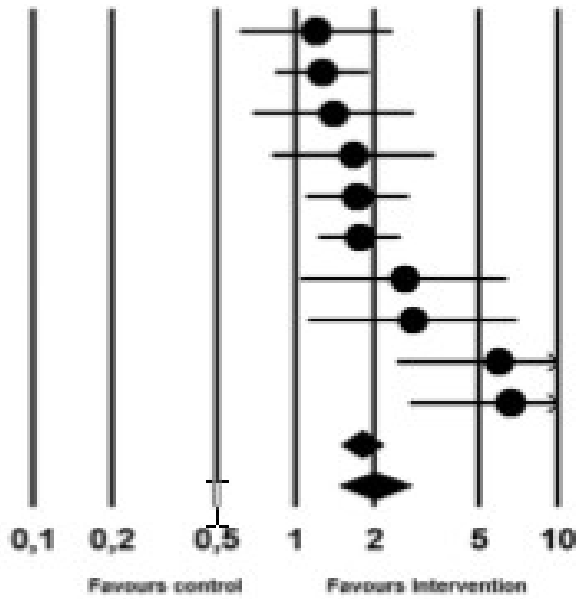
Gibt es effektive Möglichkeiten, den Behandlungserfolg durch Stress-mindernde Behandlungen zu beeinflussen?

Ergebnisse

Effekt verschiedener psychosozialer Interventionen bei unterschiedlichen Sterilitätsursachen und verschiedenen Sterilitätstherapien

Pregnancy rates

Model	Study name	Outcome	Risk ratio	Total
	Panagopoulou 2009	Pregnancy	1,198	148
	Domar 2011	Pregnancy	1,263	138
	Tuil 2007	Pregnancy	1,394	91
	Chan 2006	Pregnancy	1,662	173
	Gorayeb 2012	Pregnancy	1,718	188
	Levitas 2006	Pregnancy	1,757	194
	Terzioglu 2001	Pregnancy	2,600	60
	Hosaka 2002	Pregnancy	2,800	74
	Domar 2000	Pregnancy	5,956	118
	Sarrel 1985	Pregnancy	6,600	140
Fixed			1,798	1324
Random			2,006	1324



Frederiksen et al., BMJ open, 2015

Ergebnisse

Weitere Ergebnisse der Studie:

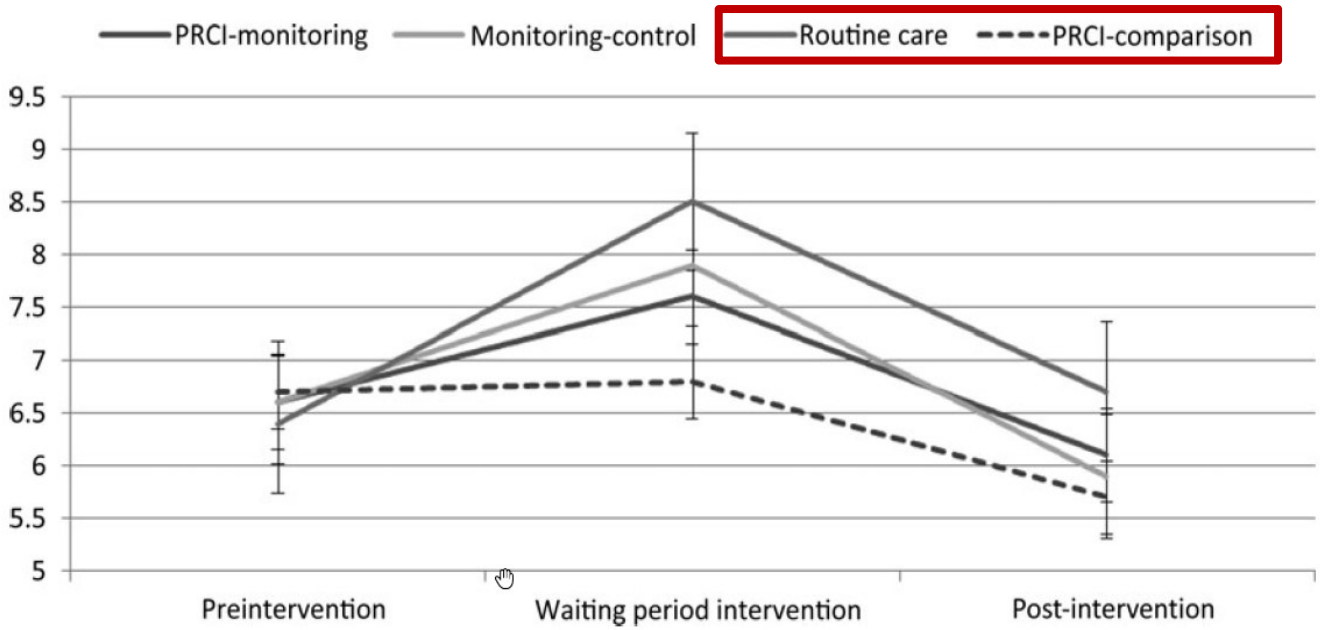
- **Der Effekt einer psychosozialen Intervention war grösser bei Frauen als bei Männern.**
- **Insbesondere die Reduktion des Parameters «Anxiety» (=«Stress») geht mit einer Verbesserung der klinischen SS-Rate einher.**
- **Es konnte nicht ermittelt werden, welche Form der Intervention den besten Effekt hatte.**

Eine mögliche, einfache Massnahme……..

Frederiksen et al., BMJ open, 2015

Ergebnisse

Effekt einer Positive reappraisal coping Intervention (PRCI) (= Kognitive Strategie zur Emotionsregulation mittels einer positiven Umbewertung von bedrohlichen Zuständen/Empfindungen), durchgeführt in der Zeit zwischen Embryotransfer und SS-Test bei IVF-Therapien:



	Klin. SS-Rate
Ohne PRCI n=124	39.8%
Mit PRCI (n=110)	23.0%

Ockhuijsen et al., Hum Reprod, 2014

Ergebnisse

PRCI:
Eine Karte mit 10 Statements musste mindestens morgens und abends, bei Bedarf auch häufiger, gelesen werden.

Was Du während der Behandlung tun solltest:

- Mache Dinge, die dir gut tun!
- Siehe die Dinge positiv!
- Schaue auf das Licht und nicht auf den Schatten!
- Mache das Beste aus jeder Situation!
- Konzentriere dich auf die wichtigen Dinge im Leben!
- Konzentriere dich in jeder Situation auf das Positive!
- Finde immer etwas Gutes bei allem was passiert!
- Versuche, etwas Sinnvolles zu machen!
- Konzentriere dich auf die Vorteile und nicht auf die Schwierigkeiten!
- Lerne aus deiner Erfahrung!

Original übersetzt und adaptiert durch M. von Wolff: Ockhuijsen et al., Hum Reprod, 2014

Fazit IV

- **Psychosoziale Interventionen können ggf. die SS-Rate bei Kinderwunschtherapien erhöhen.**
- **Der Effekt ist stärker bei Frauen als bei Männern.**
- **Inbesondere «Anxiety» (=«Stress») lässt sich mit diesen Interventionen reduzieren.**
- **«Anxiety» (=«Stress») ist besonders ausgeprägt bei IVF-Therapien zwischen Transfer und SS-Test.**
- **Eine Reduktion der «Anxiety» ist möglich, z.B. mit einer *Positive reappraisal coping Intervention (PRCI)*, was möglicherweise sogar die SS-Rate verbessert.**

Fazit für die Praxis

- **Objektiver Stress (im Sinne einer Cortisolerhöhung, d.h. einer körperlichen Reaktion, nicht aber im Sinne eines subjektiv empfundenen Stresses) scheint mit geringeren SS-Raten assoziiert zu sein.**
- **Sollte routinemässig vor einer Kinderwunschtherapie mittels eines Stressfragebogens evaluiert werden, welche Frauen ein besonders hohes Stressniveau haben?**
- **Sollte das Stressniveau in die Therapieplanung mit einbezogen werden (Zunächst Inseminationen?, Sofort möglichst effektive Therapien wie die klass. IVF mit möglichst kurzer «Time to Pregnancy»? IVF-Naturelle®)?**
- **Sollten Frauen mit einem hohen Stressniveau einer psychosozialen Intervention zugeführt werden und sollten bei Sterilitätstherapien einfache psychosoziale Interventionen wie ein PRCI angeboten werden?**