Reproduktions-Endokrinologie und Kinderwunsch

Weltkongresse 2020
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

- Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: a randomised controlled trial.
- Results of a highly significant, prematurely halted Dutch multicenter randomized double-blinded placebo-controlled study of pretreatment with mifepristone to misoprostol in early pregnancy failure.
- Maternal and treatment contributions to perinatal outcomes after transfer of fresh and cryopreserved embryos in assisted reproduction: A Nordic sibling study.
- Arteficially prepared frozen embryo transfer cycles are associated with an increased risk of preeclampsia.
- Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilisation in couples with non-male factor infertility: a randomised controlled trial.
- PGT-A and embryo mosaicism, a still unsolved problem.

Studie

Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: a randomised controlled trial

(Westvik-Johari et al., Norwegen, ESHRE 2020, O-029)

= Müssen/sollen wir ein Septum bei einer Sterilität/bei Aborten entfernen oder nicht?

Eine 1. Studie mit einem grossen Kollektiv wurde soeben in Hum Reprod publiziert. Bei der ESHRE wurde eine Subanalyse mit randomisierten Patientinnen vorgestellt.

Hintergrund

Der Nutzen einer Septum-Resektion ist unklar.

Bisherige Studien hatten eine kleine Fallzahl, hatten einen Bias und die Studien wurden nicht für Einflussgrössen korrigiert.

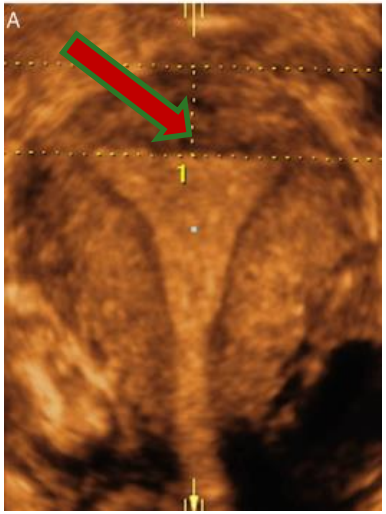
Empfehlungen sind unterschiedlich:

- ASRM guideline für einen Uterus septus, 2016: Uterussepten sollten entfernt werden.
- NICE guideline 2015 für wiederholte Fehlgeburten: Septen sollten entfernt werden.
- RCOG & ESHRE guideline 2011/2017: für wiederholte Fehlgeburten: keine Empfehlung ein Septum zu entfernen. Weitere Studien sollten abgewartet werden.
- AWMF guideline, 2018 (Deutschland, Schweiz, Österreich):

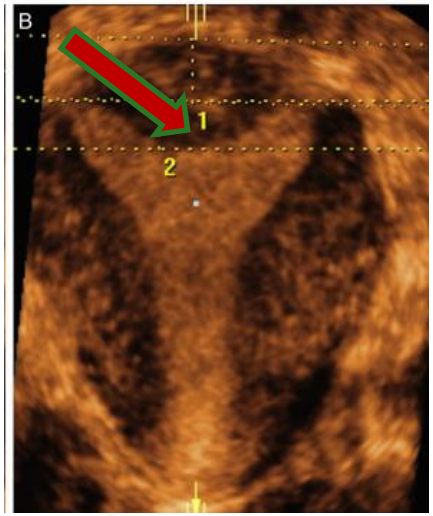
Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und Uterusseptum soll eine hysteroskopische Septumdissektion durchgeführt werden.	

Hintergrund

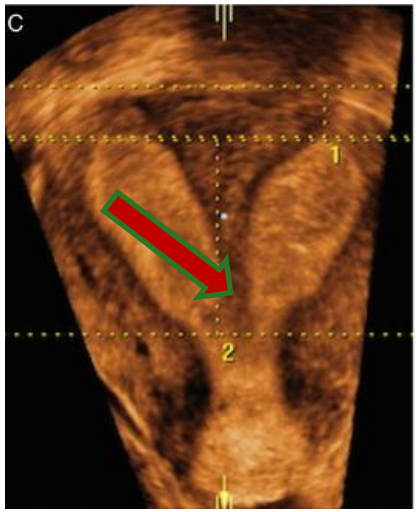
Das Problem: Wann ist ein Septum ein Septum?



Normaler Uterus, U0:
Dicke der Vorwölbung <50% der Uteruswanddicke.



Partielles Uterusseptum, U2a:
Dicke der Vorwölbung >50% der Uteruswanddicke, endet oberhalb des inneren Muttermundes.



Uterusseptum, U2b:
Dicke der Vorwölbung/Länge des Septums >50% der Uteruswanddicke, reicht bis zum inneren Muttermund.

Grimbizis et al., Hum Reprod 2013
Grimbizis et al., Hum Reprod 2016

Methodik – 1. Studie

Die Gesamt-Studie, die 2020 publiziert wurde und bei der alle Patienten, incl. jener, die nicht randomisiert worden waren, eingeschlossen wurden (Rikken et al., Hum Reprod. 2020):

- **Multizentrische Kohortenstudie.**
- **21 Zentren in 3 Ländern in Niederlanden, U.K., USA.**
- **Studium der Patientenakten von Patienten, bei denen ein Septum 2000 – 2018 diagnostiziert wurde.**
- **Manche wurden operiert, andere nicht.**
- **Einschluss von Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch.**
- **Primäres Zielkriterium: Lebendgeburtenrate.**
- **Sekundäre Zielkriterien: Fehlgeburten, Frühgeburt Adjustiert für Alter, BMI, Nikotin, Fehlgeburten, Frühgeburten und vorherige Geburten.**

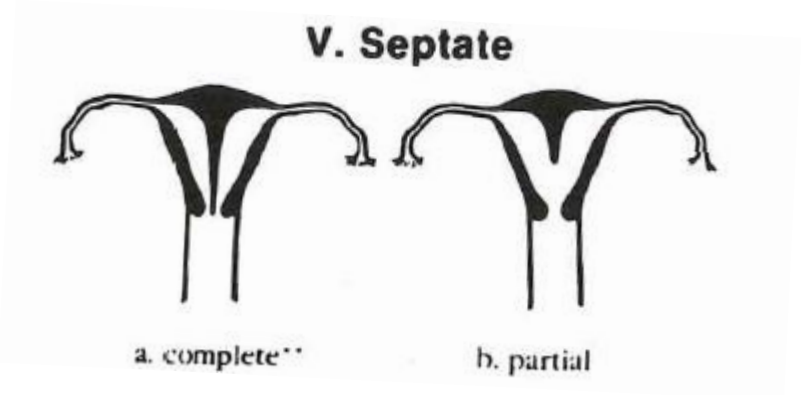
Methodik – 1. Studie

Definition eines septierten Uterus in dieser Studie:

«defined by the physician according to the classification system at that time»

Verwendete Definitionen:

- **Grimbizis et al., 2013: s. vorherige Folie**
- **ASRM, Fertil Steril, 2016:**
- **AFS, Fertil Steril, 1988:**



Keine Angaben der Septumgrösse

Methodik – 1. Studie

Patientencharakteristika

	Septum-resektion n = 151	Keine Septum-resektion n = 106	P-Wert
Subfertilität	54 (36%)	21 (20%)	*
St. n. Abort	72 48%)	43 (42%)	*
St. n. Frühgeburt	19 13%)	11 11%)	*

*Gesamtverteilung: p<0.001

Ergebnisse – 1. Studie

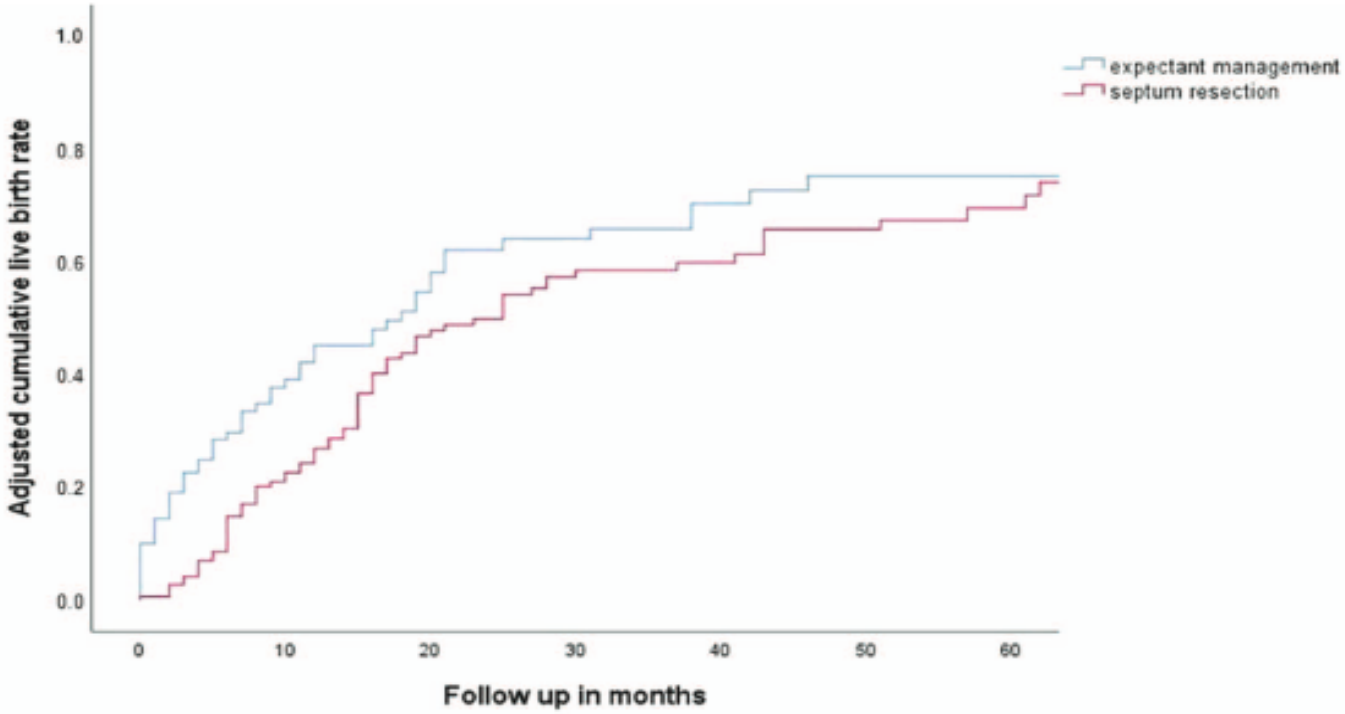


Figure 3 Adjusted cumulative live birth. Adjusted for age, BMI, smoking, ethnicity, country, classification, diagnostic procedure, subfertility, pregnancy loss, preterm birth and previous live birth.

Die kumulative Lebendgeburte war gleich: mit und ohne Septumentfernung

Rikken et al., Hum Reprod, 2020

Ergebnisse – 1. Studie

Alle Frauen

Nach der «Intervention»:	Septum-resektion n = 151	Keine Septum-resektion n = 106	P-Wert*
Abort Ja	51 (47%)	31 (34%)	
Abort Nein	58 (53%)	59 (66%)	OR 1.58 (95% CI 0.81-3.09)

Frauen mit einem vorgängigen Abort

Nach der «Intervention»:	Septum-resektion n = 92	Keine Septum-resektion n = 50	P-Wert*
Abort Ja	42 (58%)	16 (40%)	
Abort Nein	30 (42%)	24 (60%)	OR 2.65 (95% CI 1.05-6.67)

Rikken et al., Hum Reprod, 2020

Ergebnisse – 1. Studie

Frauen mit einem kompletten Septum

Nach der «Intervention»:	Septum-resektion n = 27	Keine Septum-resektion n = 14	P-Wert*
Fortlaufende Schwanger-schaft Ja	19 (70%)	12 (86%)	
Fortlaufende Schwanger-schaft Nein	8 (30%)	2 (14%)	HR 0.26 (95% CI 0.07-0.91)

Die Septumresektion brachte keinen Vorteil, sie schien sogar nachteilig zu sein!

Fragestellung
- ESHRE-Studie -

Können diese Studienergebnisse auch bei einer Subanalyse der Patienten der gezeigten und bereits publizierten Studie (n=256) bestätigt werden, bei denen die Septumresektion randomisiert kontrolliert durchgeführt wurde (n=80)?

Material & Methoden

- **Randomisiert kontrollierte Studie.**
- **10 Zentren in 3 Ländern in Niederlanden, U.K., USA.**
- **80 Frauen wurden randomisiert: Septum versus keine Septumresektion.**
- **Primäres Zielkriterium: Lebendgeburtenrate.**
- **Sekundäre Zielkriterien: Fehlgeburten, Frühgeburt.**

Ergebnisse

	Keine Septum-resektion	Septum-resektion	CI
SS-Rate, n (%)	22 (59.5%)	19 (51.4%)	1.18 (0.75-1.85)
Abortrate, n (%)	10 (43.5%)	5 (26.3%)	1.56 (0.70-3.47)
Geburtenrate, n (%)	12 (32.4%)	14 (37.8%)	0.89 (0.56-1.41)

Die Septumresektion brachte keinen Vorteil.

Westvik-Johari et al., ESHRE 2020, O-029

Fazit für die Praxis

Die Entfernung eines partiellen Septums bei Frauen mit einem Kinderwunsch ist nicht erforderlich.

Ob dies auch für Frauen mit einem wiederholten Implantationsversagen oder mit habituellen Aborten gilt, wurde nicht untersucht und ist somit weiterhin unklar. Es ist aber anzunehmen, dass auch bei diesen Frauen ein partielles Septum keinen negativen Effekt hat.

Fazit für die Praxis

Die Entfernung eines partiellen Septums bei Frauen mit einem Kinderwunsch ist nicht erforderlich.

Ob dies auch für Frauen mit einem wiederholten Implantationsversagen oder mit habituellen Aborten gilt, wurde nicht untersucht und ist somit weiterhin unklar. Es ist aber anzunehmen, dass auch bei diesen Frauen ein partielles Septum keinen negativen Effekt hat.

Studie

Results of a highly significant, prematurely halted Dutch multicenter randomized double-blinded placebo-controlled study of pretreatment with mifepristone to misoprostol in early pregnancy failure (triple m) (Hamel et al., Niederlande, ESHRE 2020, O-300)

= Was ist besser bei Fehlgeburten in der 6.-14. SSW? Misoprostol (Cytotec®, Misoone®) alleine oder mit vorgängig verwendeten Mifepriston (Mifegyne®)

Hintergrund

Aborte werden oft mit Misoprostol oral oder vaginal (z.B. 800 µg vaginal) (off label) behandelt, um eine Curettage zu vermeiden. Curettagen können intrauterine Synechien verursachen.

Schwangerschaftsabbrüche erfolgen meist mit Mifeproston (Progesteronrezeptorantagonist) plus Prostaglandinanaloga (Misoprostol):
200mg (Bern) -600 mg Mifepriston oral, 36 bis 48 Stunden später 400 µg Misoprostol oral, ggf. nach 4 Stunden nochmals.

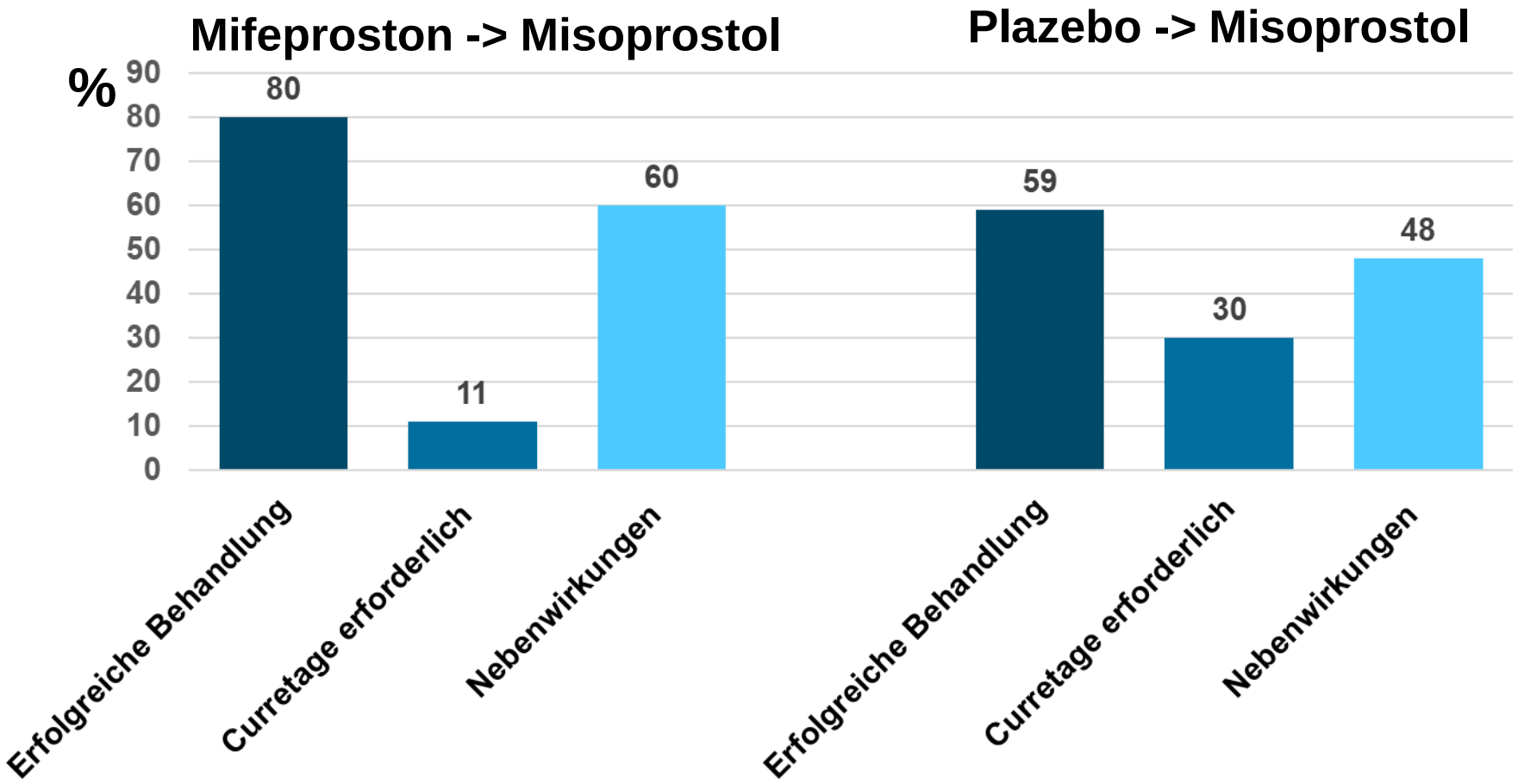
Bei Aborten:
NEJM: Kombi aus Mifeproston und Misoprostol besser (Schreiber et al. 2018)
Cochrane: Kombi ist nicht besser (Lemmer et al., 2019)

Was stimmt denn nun?

Methodik

- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in 18 Spitälern der Niederlande.
- Beginn 2018. Interim-Analyse 2019 nach Einschluss von 50% der Patienten (n=344).
- Abbruch der Studie wegen einer signifikanten Überlegenheit der Studiengruppe.
- Vorgehen: Abort 6-14 SSW, 1 Woche warten dann Randomisierung:
  - Zunächst: Orales Mifepriston (600mg) oder Plazebo.
  - Dann in beiden Gruppen 36-48h später: Misoprostol oral 2x 400mg (4 Std. Abstand). Falls kein Gewebeabgang nach 24h: nochmals Misoprostol.

Ergebnisse



Nebenwirkungen: Übelkeit, Schwindel, Diarrhoe

Fazit für die Praxis

Mifepriston, gefolgt von Misoprostol 2d später

ist bei Aborten in der 6.- (14.?)

Schwangerschaftswoche deutlich effektiver als

Misoprostol alleine.

(beides ist in der Schweiz off label)

Somit: Die Studie von Schreiber et al., NEJM, 2018 wurde bestätigt

Studie

Maternal and treatment contributions to perinatal outcomes after transfer of fresh and cryopreserved embryos in assisted reproduction: A Nordic sibling study (Westvik-Johari et al., Norwegen, ESHRE 2020, O-029)

= Peripartales Outcome nach IVF/ICSI:

Welchen Effekt hat die IVF-Technik selber?

Das peripartale outcome nach IVF/ICSI- Übersicht

TABELLE 1

Risiko von gesundheitlichen Veränderungen des Kindes nach Einsatz von In-vitro-Fertilisations-Behandlungen* gemäß aktueller Metaanalysen

Risikofaktoren	Referenzen	eingeschlossene Studien	Anzahl untersuchter Probanden	signifikante statistische Risikoerhöhungen	absolute Risikoveränderungen (absolute Zahlen oder Kalkulation gemäß RR und OR)
generelles Risiko für Fehlbildungen	Qin et al. 2015 (4)	57 Studien	118 846 IVF-Kinder, 1 028 Kinder nach Insemination oder hormoneller Stimulation versus 1 212 320 Kinder nach Spontankonzeption	RR: 1,33; 95-%-KI [1,24; 1,43]	Erhöhung von ca. 4,6 % (4) auf 6,1 % (gemäß RR [× 1,33])
Risiko für Herzfehler	Giorgione et al. 2018 (6)	8 Studien	25 856 IVF-Kinder versus 287 995 Kinder nach Spontankonzeption	OR: 1,45 [1,20; 1,76]	Erhöhung von ca. 0,7 % (6) auf ca. 1,0 % (gemäß OR [× 1,45])
Risiko für einen erhöhten Blutdruck	Guo et al. 2017 (11)	19 Studien	2 112 IVF-Kinder/Erwachsene versus 4 096 Kinder/Erwachsene nach Spontankonzeption	systolische Druckerhöhung: +1,88 mm Hg [0,27; 3,49] diastolische Druckerhöhung: +1,51 mm Hg [0,34; 2,70]	Erhöhung um Blutdruck systolisch: +1,88 mm Hg (11), Blutdruck diastolisch: +1,51 mm Hg (11)
Risiko für Frühgeburten (< 37. Schwangerschaftswoche) und niedriges Geburtsgewicht (< 2 500 g) Risiko für Fehlbildungen einzelner Organsysteme	Hoorsan et al. 2017 (5)	30 Studien	297 440 IVF-Kinder, 17 962 Kinder nach Insemination oder hormoneller Stimulation versus 5 154 779 Kinder nach Spontankonzeption	Frühgeburt: OR: 1,79 [1,21; 2,63] niedriges Geburtsgewicht: OR: 1,89 [1,36; 2,62] Urogenitaltrakt: OR: 1,58 [1,28; 1,94] muskuloskelettales System: OR: 1,35 [1,12; 1,64] Zentralnervensystem: OR: 1,36 [1,10; 1,70]	Erhöhung von ca. 7 % (Schweiz) (12) auf ca. 12,5 % (gemäß OR [× 1,79]), von ca. 6,5 % (Schweiz) (12) auf ca. 12,3 % (gemäß OR [× 1,89]), von ca. 1,7 % (13) auf ca. 2,7 % (gemäß OR [× 1,58]), von ca. 1,6 % (13) auf ca. 2,2 % (gemäß OR [× 1,35]), von ca. 0,4 % (13) auf ca. 0,54 % (gemäß OR [× 1,36])
Risiken für Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht nach Transfer von zuvor kryokonservierten Embryonen	Maheshwari et al. 2018 (9)	20 Studien	ca. 80 000 IVF-Einlingskinder nach Kryokonservierung der Embryonen versus ca. 200 000 Einlingskinder ohne Kryokonservierung	Frühgeburt: RR: 0,90 [0,84; 0,97] niedriges Geburtsgewicht: RR: 0,72 [0,67; 0,77] Makrosomie (> 4 000 g): RR: 1,85 [1,46; 2,33]	Veränderung von ca. 9,4 % (9) auf ca. 8,5 % (9) (gemäß RR [× 0,9]), von ca. 8,8 % (9) auf ca. 6,3 % (9) (gemäß RR [× 0,72]), von ca. 6,2 % (9) auf ca. 11,5 % (9) (gemäß RR [× 1,85])
Risiko für Fehlbildungen des Urogenitaltraktes bei Fertilisierungen per ICSI	Massaro et al. 2015 (10)	22 Studien	24 240 IVF-Kinder ohne ICSI-Fertilisierung versus 12 270 IVF-Kinder mit ICSI-Fertilisierung	OR: 1,27 [1,02; 1,59]	Erhöhung von ca. 0,8 % (10) auf ca. 1,0 % (gemäß OR [× 1,27])

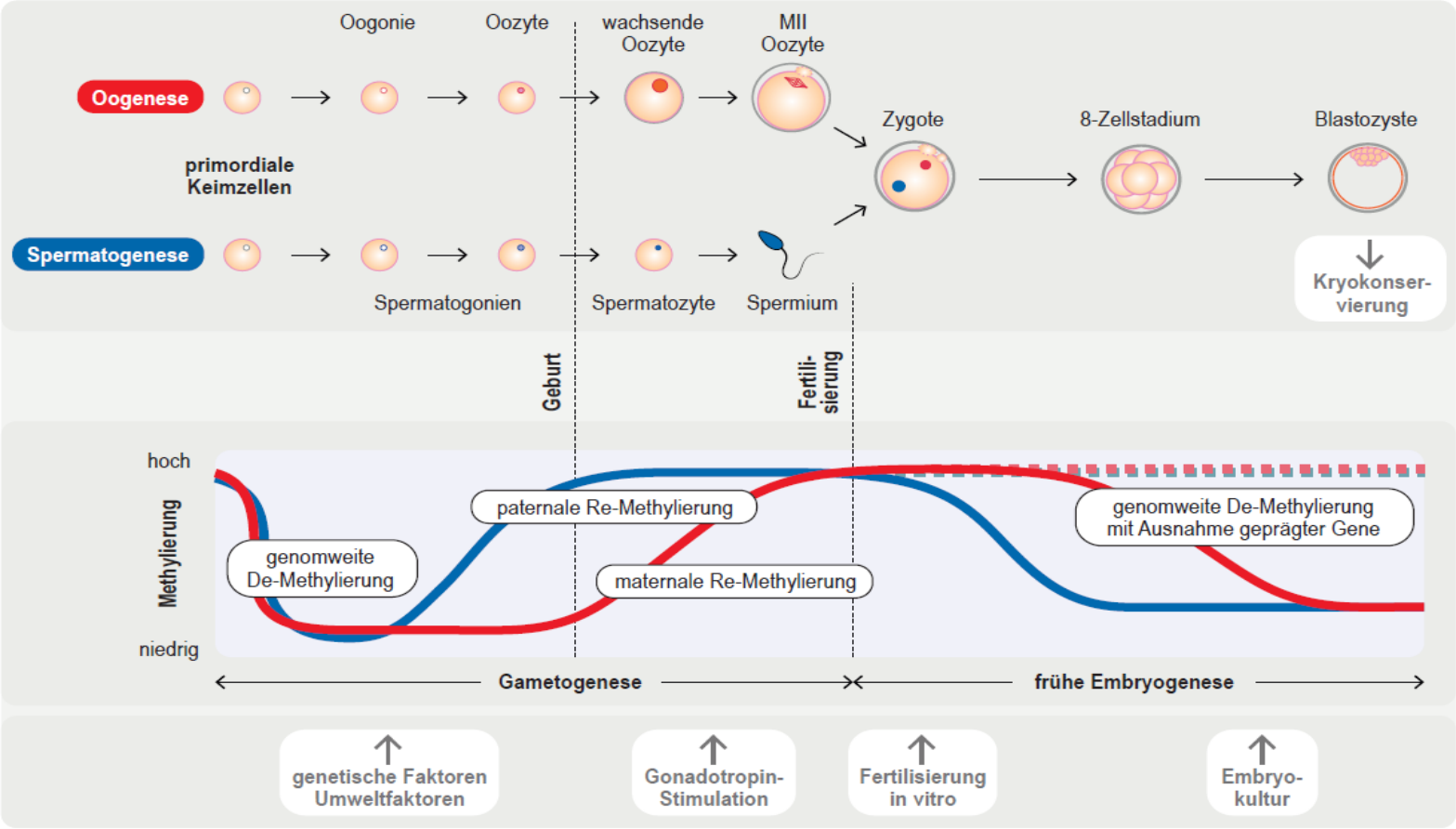
ICSI, intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-vitro-Fertilisation; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds-Ratio; RR, relatives Risiko

* Als IVF-Behandlungen werden – wenn nicht anders beschrieben – alle IVF-Technologien bezeichnet, das heißt In-vitro-Fertilisationen, unabhängig von der Technik (Insemination oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion) und unabhängig davon, ob die Embryonen kryokonserviert wurden oder nicht

von Wolff & Haaf, Dtsch Arztebl Int 2019

Hintergrund

Mögliche Effekte der IVF/ICSI während der Oogenese und Embryogenese



von Wolff & Haaf, Dtsch Arztebl Int 2019

Hintergrund

Kinder nach IVF/ICSI: gemäss v. Wolff & Haaf, 2019

Risiko für Makrosomie nach Kryokonservierung:	**RR1.85 (95% CI 1.46-2.33)**
Frühgeburtenrisiko, Frisch	**OR1.79 (95% CI 1.21-2.63)**

Unklar ist: Welche Risikoerhöhung beruht auf der IVF/ICSI-Technik als solche und ist somit nicht maternal oder paternal bedingt?

von Wolff & Haaf, Dtsch Arztebl Int 2019

Methodik

- **Registerstudie der CoNARTaS (Committee of Nordic ART und Safety): Dänemark, Norwegen, Schweden.**
- **Daten von 1988-2015**
- 2.563.837 Kinder nach Spontankonzeption
- 53.345 Kinder nach IVF mit Frisch-Transfer
- 14.405 Kinder nach Kryokonservierung
- **Davon: 27.041 Geschwisterpaare mit mindestens 2 der Konzeptionsformen**
- **Untersucht wurden: Geburtsgewichte und Frühgeburtsrisiken (nicht Fehlbildungen!)**

Ergebnisse

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

	Nach IVF Frisch-Transfer im Vergleich zum Geschwister nach Spontankonzeption	Nach IVF Kryokonservierung im Vergleich zum Geschwister nach Spontankonzeption
Gewicht, g	- 56g (95% CI -65 - -47)	+ 73g (95% CI 59 - 87)
LGA		OR 1.75 (95% CI 1.42 – 2.2)
SGA	OR 1.31 (95% CI 1.13 – 1.52)	
Frühgeburt, <37 SSW	1.26 (95% CI 1.13 - 1.41)	1.23 (95% CI 1.03 – 1.48)

Alle IVF-Kinder: 1.85

Alle IVF-Kinder: 1.79

Ergebnisse

Das entspricht einer Risikozunahme in absoluten Zahlen (basierend auf den Zahlen in v. Wolff & Haaf, 2019):

LGA (nach Kryokonservierung):	**?**
SGA (nach Frisch-Transfer):	**?**
Frühgeburt (nach Frisch-Transfer):	**7%→8%**
Frühgeburt (nach Kryokonservierung):	**7%→8%**

Ergebnisse

Ursachen:

- **Frisch-Transfer nach Stimulation: Endometriale Dysfunktion und Funktionsstörung der Plazenta?**
- **Kryokonservierung: Effekte der Kryokonservierung auf den Embryo, fehlende Ovulation im Auftauzyklus?**

Vorsicht:
Die Zahlen basieren auf allen Geburten seit 1988 und beziehen nicht die mögliche Reduktion einzelner Risiken durch die Veränderung der IVF-Technik mit ein.

Fazit für die Praxis

Es gilt weiterhin:
(von Wolff & Haaf, 2019)

Kernaussagen

- Zum einen scheinen die Risiken auf maternalen und paternalen Faktoren, zum anderen aber auch auf der IVF selbst zu beruhen.
- Inwieweit eine Modifikation der IVF-Technologie, wie zum Beispiel die Reduktion der Stimulationsdosis, die gesundheitlichen Risiken der Kinder nachhaltig verringert, kann noch nicht abgeschätzt werden.
- Eine IVF-Therapie sollte nur durchgeführt werden, wenn eine Schwangerschaft anderweitig nicht erzielt werden kann.

- **IVF/ICSI-Risiken sind, in absoluten Zahlen, gering.**
- **Die Risiken müssen dennoch bei einer Kinderwunschtherapie berücksichtigt und kommuniziert werden.**
- **Dies gilt auch für ein Social freezing.**

Studie

Arteficially prepared frozen embryo transfer cycles are associated with an increased risk of preelampsia

(Roelens et al., Belgien, ESHRE 2020, O-242)

= Führt die Hormonsubstitution bei Auftauzyklen zu einer Risikoerhöhung für eine Präeklampsie?

Hintergrund

Warum überhaupt eine Hormonsubstitution im Auftauzyklus:

- Bei sehr unregelmässigen Zyklen erforderlich
- Bei etwas unregelmässigen Zyklen einfacher, da weniger Kontrollen
- Höhere Flexibilität bei der Festlegung des Blastozytenauftaus, Auftau und Transfer kann nicht auf das Wochenende fallen
- Bei *Freeze all* zur Vermeidung eines OHSS
- Bei *Aneuploidie-Screening*
- Bei *Social freezing*

Hintergrund

Präeklampsierisiko nach einem Auftauzyklus nach IVF

Schweden (Ernstad et al., Am J Obstet Gynecol., 2019)

Spontan-konzeption 1.127.566 Geburten	IVF-Frisch-zyklus 24.365 Geburten	Auftau im natür-lichen Zyklus 6.297 Geburten	Auftau im stimulier-ten Zyklus 1.983 Geburten	Auftau mit Hormonsubstitution 1.446 Geburten
2.8%	3.7%	4.4%	4.3%	8.2%
				aOR vs. natür. Zyklus: 2.63 95% CI 2.20-3.13)
				aOR vs. stim. Zyklus: 2.87 95% CI 2.29-3.60)

Hintergrund

Präeklampsierisiko nach einem Auftauzyklus nach IVF

Japan (Saito et al., Hum Reprod., 2019)

Auftau im natürlichen Zyklus 7.737 Geburten	Auftau mit Hormonsubstitution 16.248 Geburten
3.0%	4.0%
Adj. Risiko	aOR vs. natür. Zyklus: 1.43 95% CI 1.14-1.80)

China (Wang et al., Front Med, 2020)

Auftau im natürlichen Zyklus 10.211 Geburten	Auftau mit Hormonsubstitution 4.162 Geburten
3.8%	8.8%
Adj. Risiko	aOR vs. natür. Zyklus: 2.55 95% CI 2.06-3.16)

Methodik

- **Retrospektive Kohortenstudie eines Zentrums**
- **Daten von 2010-2019**
- 324 Auftauzyklen im natürlichen Zyklus
- 213 Auftauzyklen im Hormon-substituierten Zyklus
- **Untersucht wurden: Inzidenz der Präeklampsie**

Ergebnisse

	Auftauzyklus im natürlichen Zyklus	Auftauzyklus im Hormon-substituierten Zyklus	Auftauzyklus Natürlicher Zyklus versus Hormonsubstitution
Risiko für eine Präeklampsie	3.7%	11.3%	P=0.001
Risiko nach multipler Adjustierung			aOR 0.35 (95% CI 0.17 – 0.74) P=0.006

Somit:
Auch diese Studie bestätigt eine ca. Verdoppelung des Risiko für eine Präeklampsie durch eine Hormonsubstitution bei einem Auftauzyklus.

Ergebnisse

Weitere Risikoerhöhungen im substituierten Zyklus:

Postpartale Blutung:

Ernstad et al: aOR 2.63 (95%CI 2.20-3.13) (19.4 statt 7.9%)
Wang et al.: aOR 2.94 (95% 1.44-5.99) (0.7 statt 0.2%)

Plazenta accreta:

Saito et al.: aOR 6.91(95% CI 2.87-16.66) (0.9 statt 0.1%)

Mögliche Ursachen für die Risikoerhöhung in hormonsubstituierten Auftauzyklen:

Das fehlende Corpus luteum, das Substanzen freisetzt (welche ist unklar), die zu einer besseren endometrialen, und dann plazentaren Funktion führen. (von Versen–Höynck et al., 2019)

Ergebnisse

Führt denn die Hormonsubstitution im Auftauzyklus zu erhöhten Erfolgsraten?

Comparison 4. Modified natural cycle FET (HCG trigger) versus HT FET

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of partici-pants	Statistical method	Effect size
1 Live birth rate per woman	1	959	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.34 [0.88, 2.05]
2 Ongoing pregnancy rate per woman	1	959	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.21 [0.80, 1.83]
3 Clinical pregnancy rate per woman	1	959	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.22 [0.87, 1.70]
4 Cycle cancellation rate per woman	1	959	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.70 [0.52, 0.95]
5 Endometrial thickness	1	959	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.10 [-0.13, 0.33]

Nein!

Ghobara et al., Cochrane Database Syst rev., 2017

Hintergrund

Präeklampsierisiko nach einem Auftauzyklus nach IVF
Wie sieht es in der Schweiz aus?

Schweiz, 2014-2018 (FIVNAT)

Basisrisiko	Auftau im natürlichen oder Hormon-stimulierten Zyklus (mit Corpus luteum) 1.676 Geburten	Auftau mit Hormonsubstitution 4.048 Geburten (ohne Corpus luteum)
Ca. 2%	1.0%	2.4%

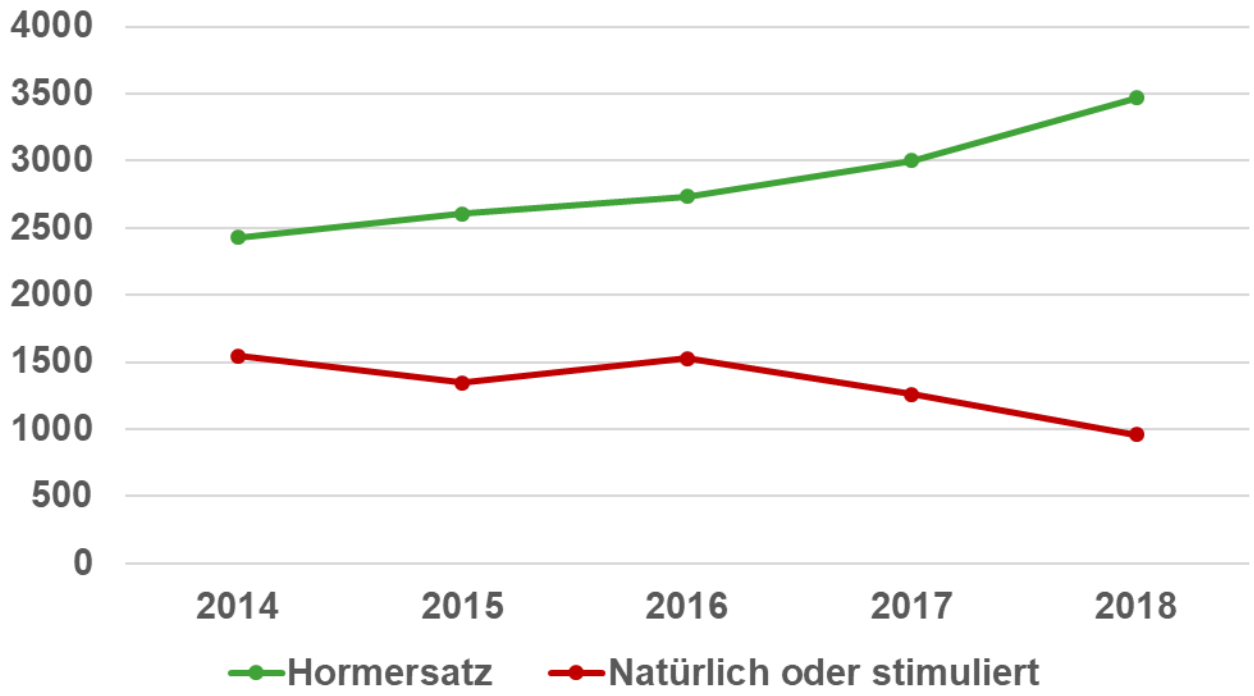
Genauso! Das Risiko verdoppelt sich!

(Die niedrigen Präeklampsie-Inzidenzen nach der IVF beruhen vermutlich auf der Dokumentation).

Hintergrund

Entwicklung der Anzahl der Auftauzyklen mit einem Transfer in der Schweiz

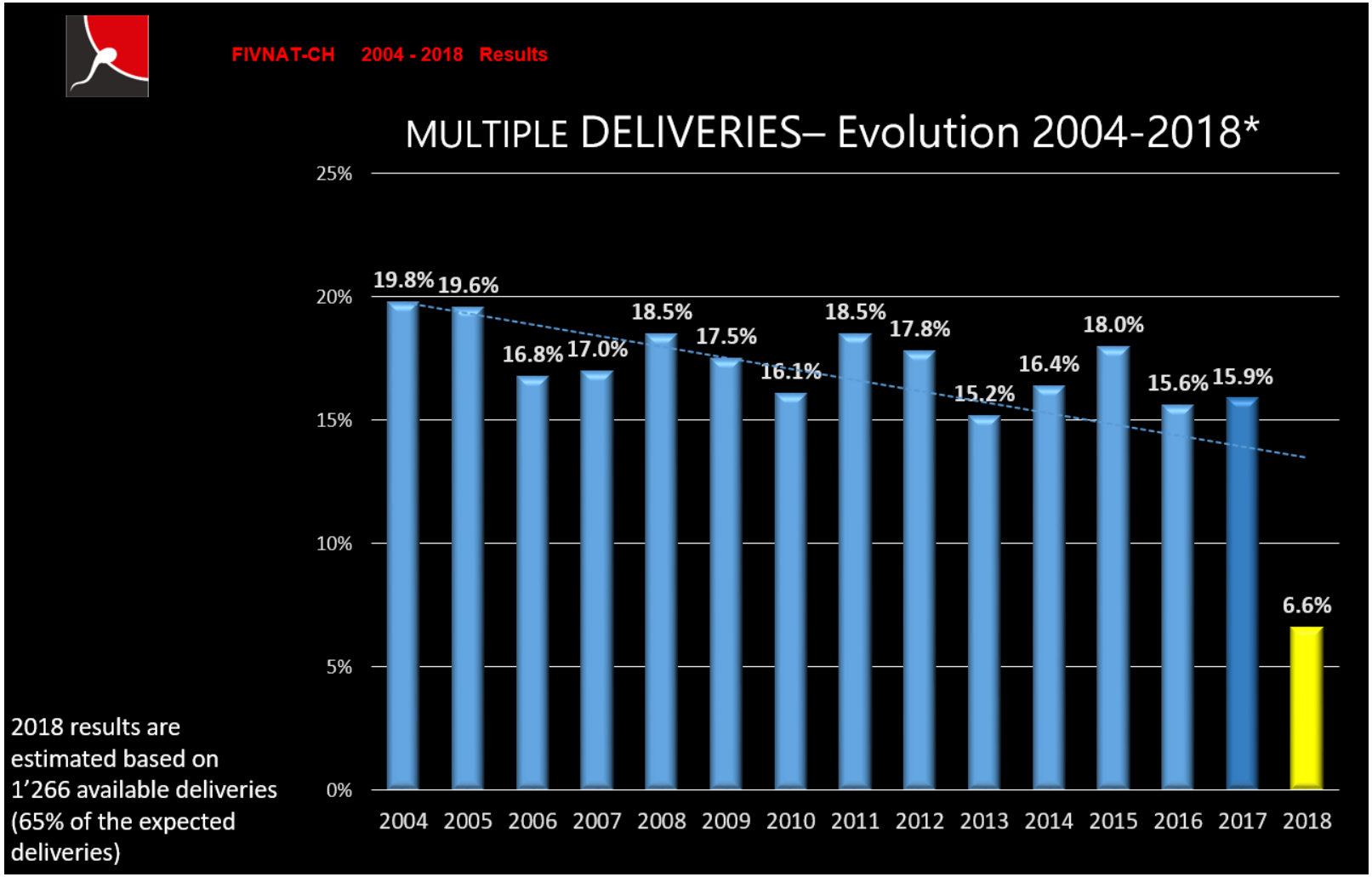
Schweiz, 2014-2018 (FIVNAT)



Fazit für die Praxis

- **Sicherheit sollte über Bequemlichkeit gehen: Auftauzyklen sollten im natürlichen oder stimulierten Zyklus (mit Corpus luteum) erfolgen.**
- **Schwangerschaften nach hormonsubstituierten Auftauzyklen erfordern eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich einer Präeklampsie und postpartalen Blutungen.**

Aber: Ein Lob auf die Schweizer Zentren.....



Studie

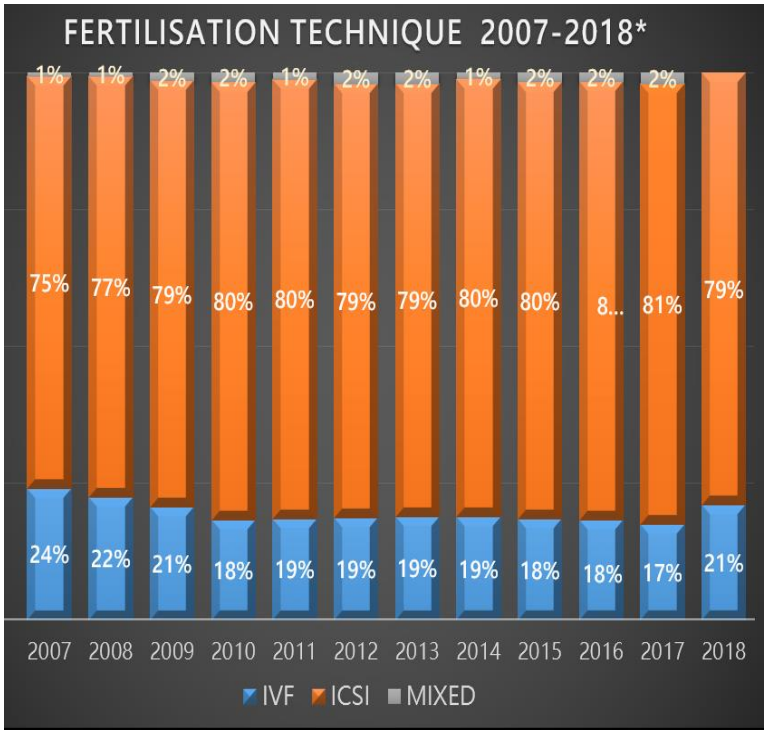
Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilisation in couples with non-male factor infertility: a randomised controlled trial

Dang et al. 0-167, Vietnam

= IVF oder ICSI bei einem guten Spermiogramm?

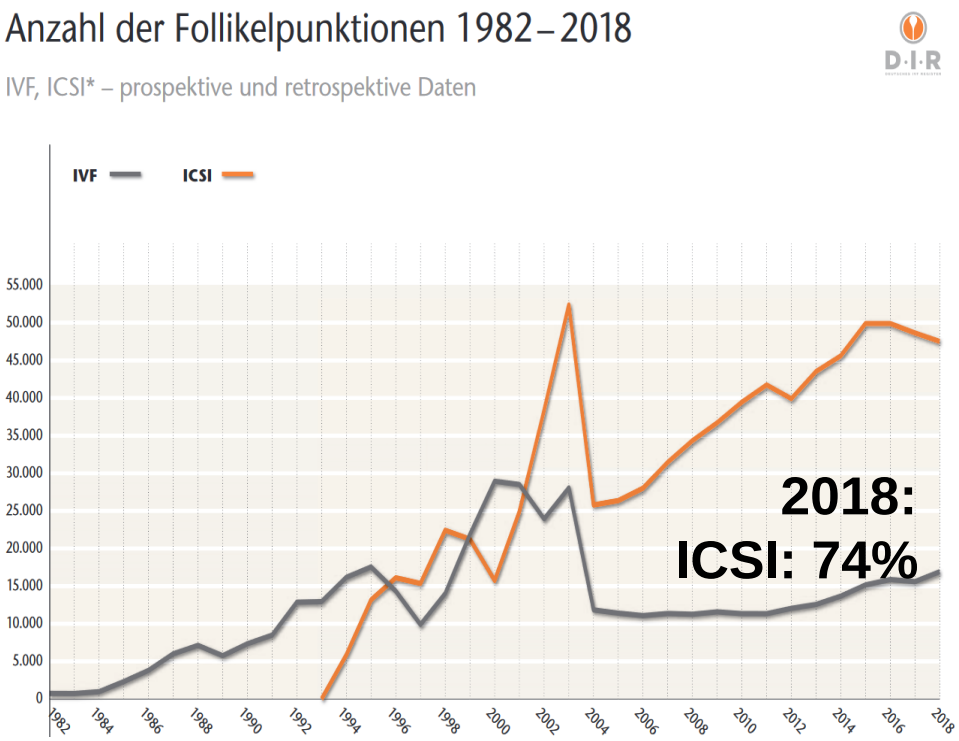
Hintergrund

Schweiz



FIVNAT, **2018 extrapoliert am 01.10.18**

Deutschland



DIR, **https://www.deutsches-ivf-register.de**

Weltweit nehmen die ICSIs zu.

Hintergrund

Bei einer ICSI sind die Risiken für genitourinäre Fehlbildungen erhöht (vermutlich bei sehr schlechten Spermiogrammen). Absolute Risikoerhöhung von 0.8% auf 1.0%. Aber keine Risikoerhöhung für andere Fehlbildungen!
(von Wolff & Haaf, Dtsch. Arztebl, 2020).

Bei normalen Spermiogrammen:
Die Fertilisierungsrate der Oozyten ist bei einer ICSI erhöht. (Sauerbrun-Cutler, J Assist Reprod Genet., 2020)

Aber auch die Geburtenrate?
Es gibt nur 1 gute RCT, die dies untersucht. Diese zeigt eine Gleichwertigkeit von IVF und ICSI. (Bhattacharya et al., Lancet 2001)

Es braucht mehr Evidenz!

Material & Methoden

- 2- zentrische randomisierte Studie in Vietnam.
- Normale Spermienkonzentration und Motilität.
  ≤ 2 bisherige IVF-Versuche.
- 1064 Paare wurden randomisiert: IVF versus ICSI.
- Ausschlusskriterien: Kryospermien, geringe Fertilisationsrate in Vorzyklen.
- Zielkrierium: 10% höhere Lebendgeburtenrate per ICSI.

Ergebnisse

	ICSI N=532	IVF N= 532	Unterschied oder RR (95% CI)	P-Wert
Fertilisationsrate per inseminierter Oozyte	70.1%	64.4%	5.7 (2.5-9.0)	0.001
Fertilisationsrate per gewonnener Oozyte	55.6%	52.7%	2.9 (-0-1-5.8)	0.06
Klinische Schwanger-schaftsrate	42.7%	39.8%	RR 1.07 (0.93-1.24)	0.38
Lebendgeburten-rate per 1. Transfer	34.6%	31.2%	RR 1.11 (0.93-1.32)	0.27

Fazit für die Praxis

Die ICSI führt zu signifikant 5% höheren Fertilisationsraten. (Bhattacharya et al., Lancet 2001: 7%)

Die Lebendgeburtenraten waren nicht signifikant 3.4% höher.

Die Morphologie der Spermien floss nicht in die Studie mit ein. Ist dies die Ursache für die geringen Unterschiede?

Wir sollten weniger ICSI-Therapien durchführen.

Sollten wir die IVF aber nur machen, wenn auch die Morphologie der Spermien normal ist?

Studie

PGT-A and embryo mosaicism, a still unsolved problem

New evidence on mosaic developmental potential: multicentric study of 822 mosaic embryos diagnosed by preimplantation genetic testing with trophectoderm biopsy

(Spinella et al., Italien, ESHRE 2020, O-081)

Complex mosaic embryos after preimplantation genetic testing: go for a second biopsy?

(Shuang et al., China, ESHRE 2020, O-281)

etc.

= PGT-A (Preimplantation testing – aneuploidy screening) und Mosaike – ein weiterhin ungelöstes Problem

Hintergrund

PGT-A bis 2011:

- **Blastomerenbiopsie am Tag 3**
- **Untersuchung einzelner Chromosemen**

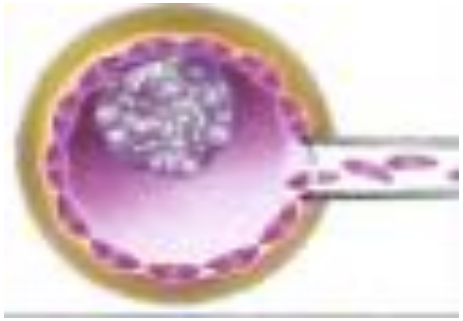
Das Ergebnis (Mastenbroek et al., N Eng J Med. 2007) erschütterte 2007 die Reproduktionsmedizin:

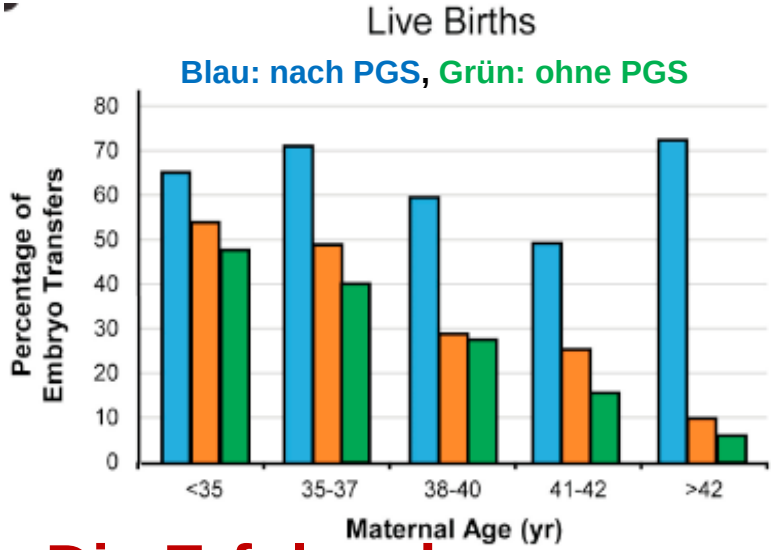
	Mit PGT-A	Ohne PGT-A	P
SS-Rate	25%	37%	0.01
Geburtenrate	24%	35%	0.01

Hintergrund

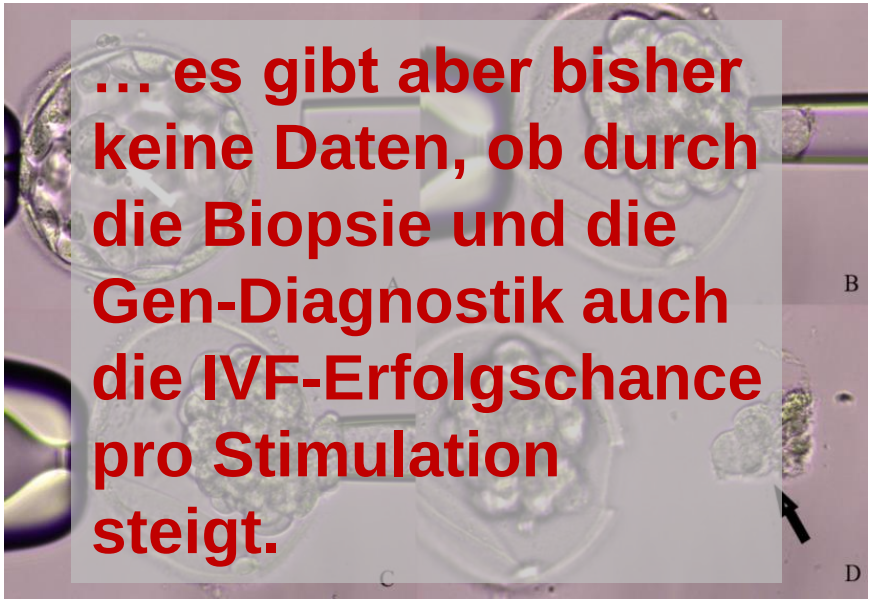
PGT-A ab 2011:

- **Trophoblastbiopsie am Tag 5/6**
- **Untersuchung aller Chromosomen**





Die Erfolgschance pro Transfer steigt…..



… es gibt aber bisher keine Daten, ob durch die Biopsie und die Gen-Diagnostik auch die IVF-Erfolgschance pro Stimulation steigt.

Simon et al., Fertil Steril, 2018

Greco et al., Int J Mol Sci, 2020

Hintergrund

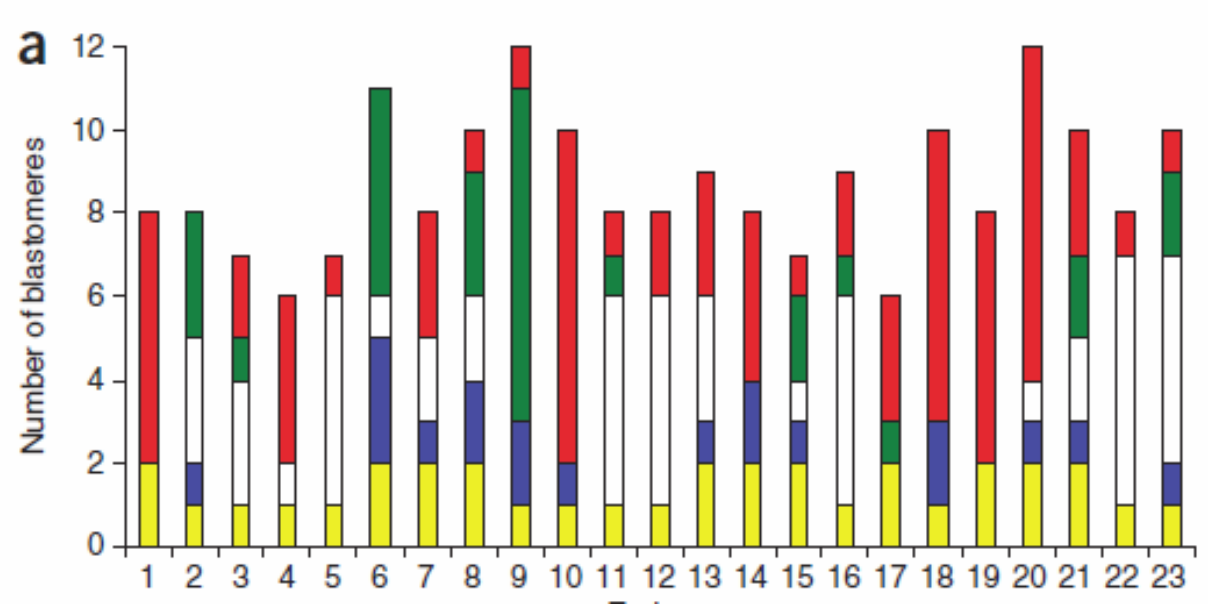
Häufigkeit der PGT-A in der Schweiz – Erste Daten

2018	Polkörperanalyse	PGT-M und SR*	PGT-A*
Paare	7	14	183
Analysierte n Oozyten/Embryonen	65	98	704
Embryonen analysiert und kryokonserviert	13	92	682
Embryonen analysiert und transferiert	0	20	107
Geburten	?	5	32

*M=Monogenetisch, SR: Strukturelle Irregularitäten, A=Aneuploidien

Hintergrund

Chromosomen-Aberrationen sind häufig und treten oft erst während der Zellteilungen nach der Meiose auf. Deswegen meist Mosaike.

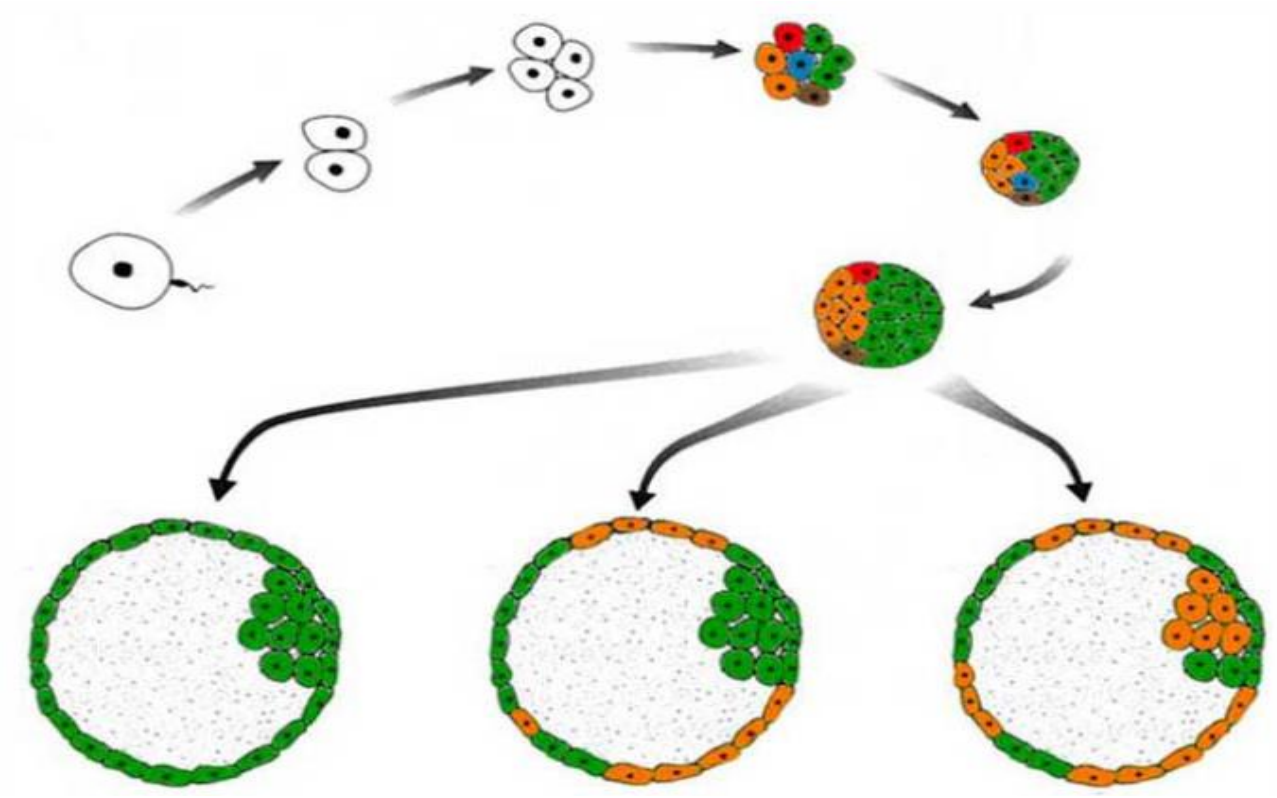


23 Embryonen (Alter der Frau <35J) mit dem Aneuploidiestatus der Blastomeren: Grün: keine Aneuploidie, rot: Aneuploidie. Andere Farben: Technische Defekte etc.

Robberecht et al., 2010, Current Genomics

Hintergrund

Embryonale Mosaike im Verlauf der Embryonalentwicklung und mögliche Verteilung im Embryo:



Robberecht et al., 2010, Current Genomics

Hintergrund

Unsere Fragen:

1. **Ist eine Aneuploidiebildung physiologisch und wie geht die Natur mit aneuploiden Zellen um? Induziert die IVF Aneuploidien?**
2. **Ist die Aneuploidiebildung unterschiedlich bei jungen und bei älteren Frauen?**
3. **Induziert die Gonadotropinstimulation Aneuploidien?**
4. **Wie verlässlich ist eine Aneuploidiediagnostik?**
5. **Wie hoch ist die Schwangerschaftsrate nach dem Transfer von Embryonen mit Mosaiken?**
6. **Wie hoch sind die Risiken eines Transfers von Embryonen mit Mosaiken und Aneuploidien?**
7. **Was sagt die SAMW?**

Studie

1. Ist eine Mosaikbildung physiologisch und wie geht die Natur mit aneuploiden Zellen um? Induziert die IVF Aneuploidien?

81 Frauen wurden stimuliert. 4-6 Tage nach der IUI wurde eine uterine Lavage durchgeführt. Der Ploidiestatus der gewonnen Blastozysten wurde untersucht (= Aneuploidierate in stimulierten Zyklen ohne IVF).

Bei 20 Frauen konnte zusätzlich eine IVF-Therapie durchgeführt werden. Der Ploidiestatus der IVF-Blastozysten wurde ebenso untersucht (=Aneuploidierate in stimulierten Zyklen mit IVF).

Munne et al., Hum Reprod 2019

Ergebnisse

	In vivo-Blastozysten (IUI)	In vitro-Blastozysten (IVF)	P-Wert
Frauen/Zyklen mit Embryonen	20/28	20/20	-
Untersuchte Embryonen	65	163	-
Euploid	35 (54%)	83 (51%)	>0.05
Niedriggradiges Mosaik (≤ 40%)	6 (9%)	22 (13%)	>0.05
Hochgradiges Mosaik (>40%)	3 (5%)	14 (9%)	>0.05
Aneuploidie	13 (20%)	28 (17%)	>0.05

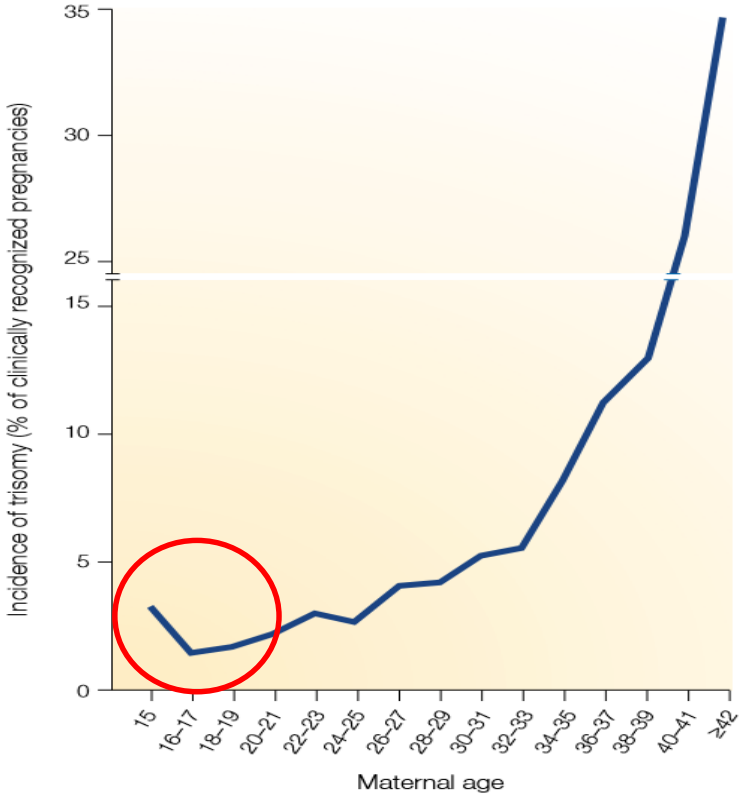
Mosaike sind physiologisch!
Eine Korrektur ist möglich durch Apoptose aneuploider Zellen und durch deren ggf. reduzierte Teilungsrate.

Munne et al., Hum Reprod 2019

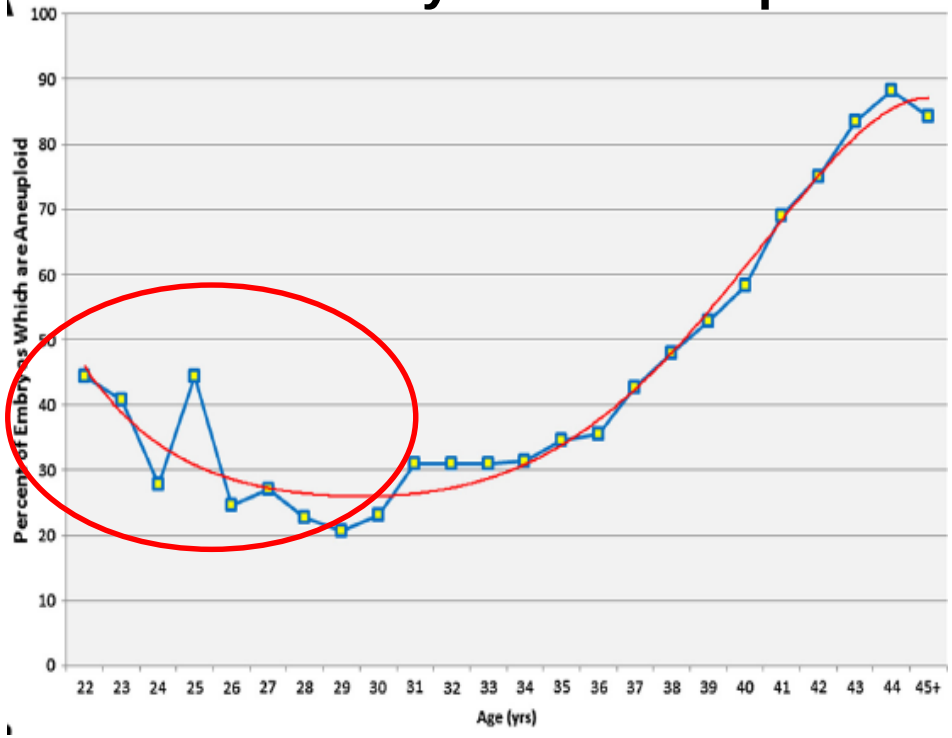
Hintergrund

2. Ist die Aneuploidiebildung unterschiedlich bei jungen und bei älteren Frauen?

Prävalenz von Trisomien



Prävalenz embryonaler Aneuploidien



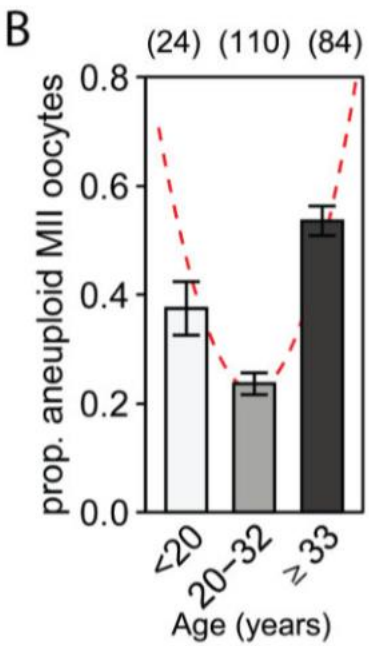
s. Weltkongresse 2019

Hassold & Hand, 2001, Nat Rev Genet

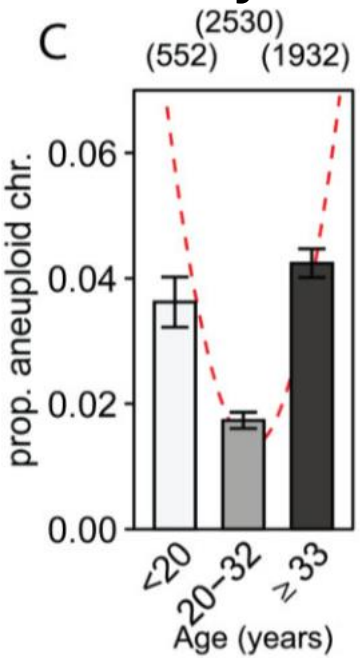
Franasiak et al., 2010 Fertil Steril

Studie

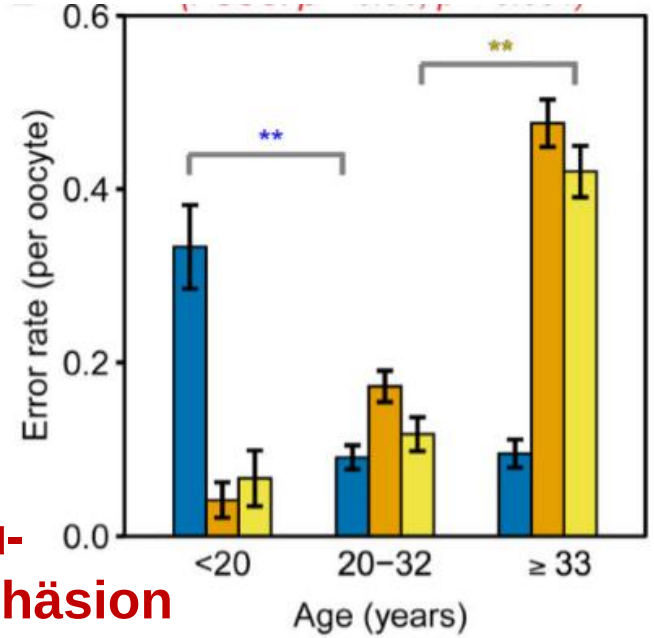
Oozyten



Embryonen



- **Non-Dysjunction der Chromosomen (Meiose I) (Verbindung/Kohäsion zu fest)**
- **Segregation der Schwesterchromatiden (Meiose II) (Verbindung/Kohäsion zu schwach)**

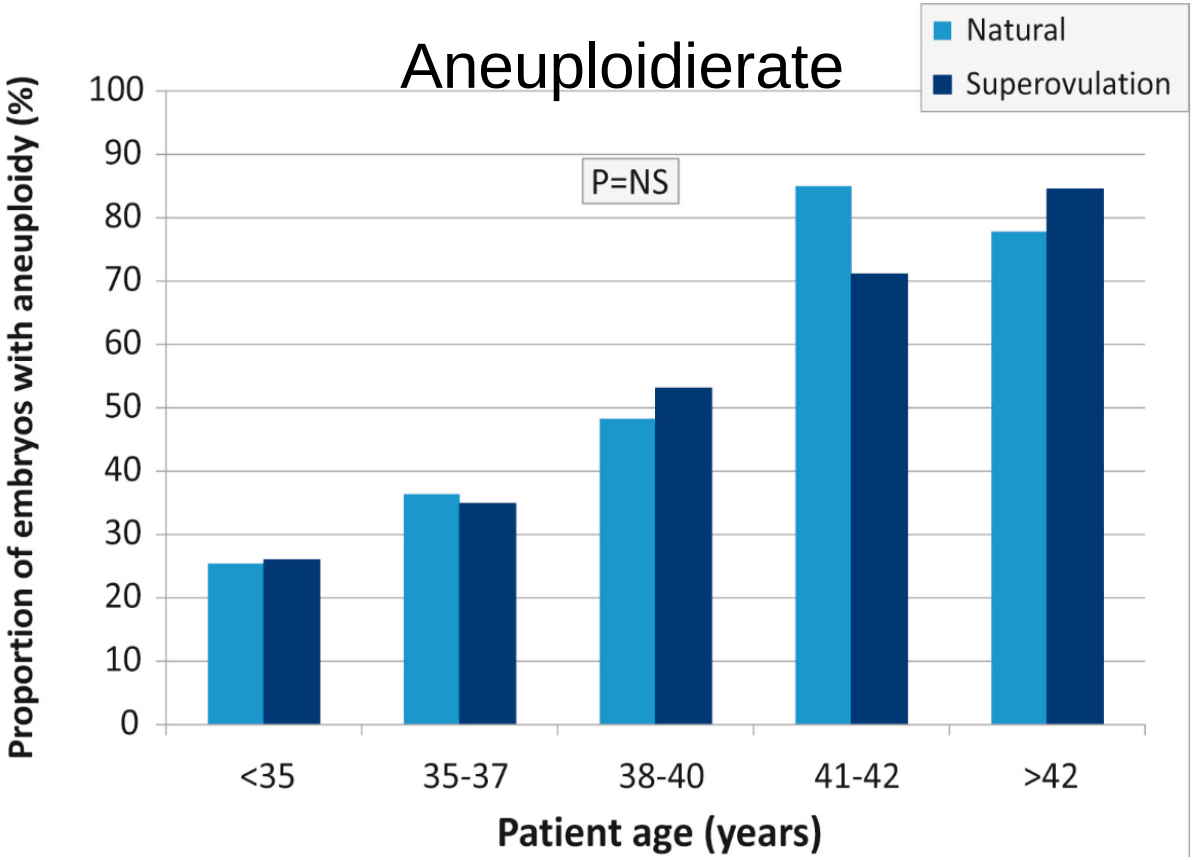


Junge und ältere Frauen haben häufiger Aneuploidien. Ursache sind Veränderungen der Kohäsion der Chromosomen (Junge Frauen,Meiose I) und Schwesterchromatiden (Ältere Frauen, Meiose II/Mitose). Ab Mitose Möglichkeit der Korrektur.

Gruhn et al., Science 2019

Studie

3. Induziert die hoch-dosierte Gonadotropinstimulation Aneuploidien?



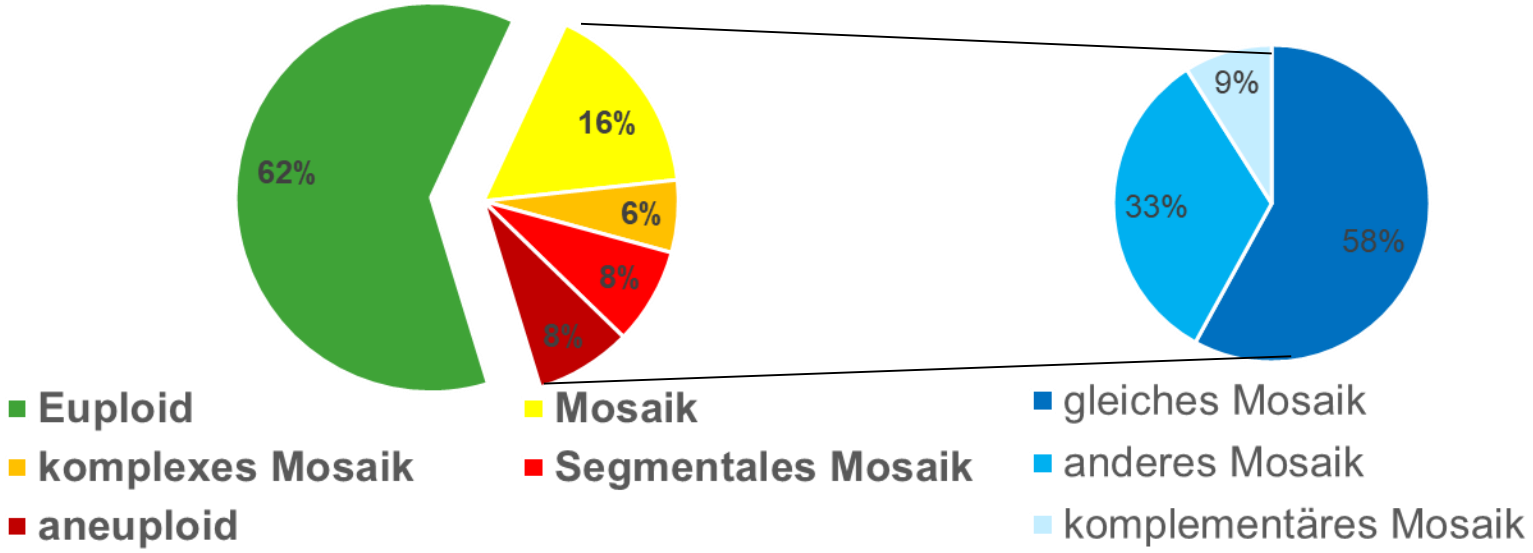
Nein!

Hong et al., Fertil Steril 2019

Studie

4. Wie verlässlich ist eine Aneuploidiediagnostik?

89 Embryonen mit einem Mosaik und einer Aneuploidie (gelb/orange) wurden aufgetaut, wieder biopsiert und nochmals untersucht (blau):



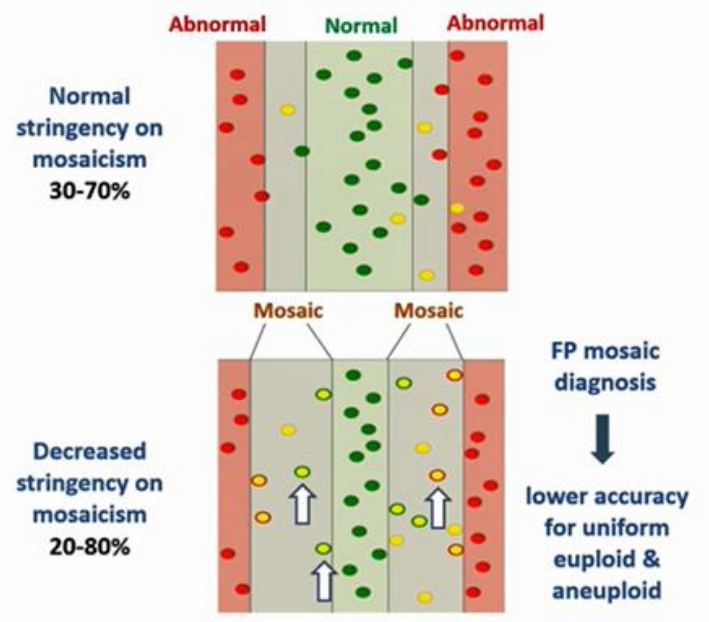
Die Diagnostik von Mosaiken ist ungenau und anfällig für Fehler – mit potentiellen klinischen Konsequenzen.

Shuang et al., 0-082, ESHRE 2020

Studie

4. Wie verlässlich ist eine Aneuploidiediagnostik?

Das Problem ist, dass «gesunde» Embryonen fälschlicherweise «krank» gewertet werden und dann nicht transferiert werden. Wenn aber die diagnostische Stringenz verringert wird……..



NGS basierte PGT-A

	Stringenz 30-70%	Stringenz 20-80%
Mosaik bestätigt	9/70 (12.2%)	3.8%
Mosaik nicht bestätigt	65/70 (87.8%)	95.4%

….. dann werden noch weniger Mosaike des Embryoblasten korrekt erkannt.

Girardi et al., 0-082, ESHRE 2020

Studie

5. Wie hoch ist die Schwangerschaftsrate nach dem Transfer von Embryonen mit Mosaiken?

Fortlaufende Schwangerschafts- und Geburtenrate nach Transfer von 1000 Embryonen mit einem Mosaik

Euploid	Segmente eines Chromosoms, <50% der Zellen	Segmente eines Chromosoms, >50% der Zellen	1 oder 2 ganze Chromosomen, <50% der Zellen	1 oder 2 ganze Chromosomen, >50% der Zellen	Komplex (>2 ganze Chromosomen), >50% der Zellen
52%	44%	42%	30%	22%	13%

Die Schwangerschaftsrate verringert sich mit der Ausprägung/Komplexität der Mosaike

Spinella et al., 0-081, ESHRE 2020

Studie

6. Wie hoch sind die Risiken eines Transfers von Embryonen mit Mosaiken?

Es gibt keine grössere Studien, die systematisch die Gesundheit der Kinder beurteilen. Somit kann die Frage (noch) nicht beantwortet werden.

Der Transfer von geringgradigen Mosaiken wird vorsichtig befürwortet. Der von komplexen Mosaiken wird kritisch gesehen. Der Transfer von aneuploiden Embryonen wird nicht empfohlen.

Bei Schwangerschaften nach dem Transfer von Mosaikembryonen wird eine Pränataldiagnostik in einigen Publikationen empfohlen. Welche Art der Diagnostik ist nicht definiert. Die ESHRE-Guideline «Chromosomal mosaicicm in PGT-A» wird 2021 erwartet.

7. Was sagt die SAMW?

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, SAMW, hat 2020 Empfehlungen unter Mitarbeit von 15 Reproduktionsmedizinern, Geburtshelfer, Juristen, Patientenvertreter usw. herausgegeben:
https://www.samw.ch/de/Ethik/Themen-A-bis-Z/Fortpflanzungsmedizin.html

- **Vor der PGT-A muss festgelegt werden, in welcher Reihenfolge Embryonen transferiert werden und welche verworfen werden.**
- **Der Umgang mit Überschussinformationen muss schriftlich geklärt werden (Das Geschlecht und ein Trägerstatus einer Erkrankung darf bei gesunden Anlageträgern vom Genetischen Labor nicht an den Arzt/das Paar weitergegeben werden).**
- **Informationen, wie nach dem Transfer von Mosaikembryonen verfahren werden soll, gibt es nicht.**

Fazit für die Praxis

- **Die PGT-A verringert das Abortrisiko.**
- **Die PGT-A hat nur einen Nutzen bei den wenigen Frauen mit knapp 40J oder älter mit einer hohen Ovarreserve (Verkürzung der Time to pregnancy).**
- **Die PGT-A schafft Probleme durch die Diagnose von Mosaiken (ca. 20% der Embryonen) und reduziert deswegen möglicherweise auch die Gesamterfolgschance einer IVF pro Zyklus.**
- **Die Bedeutung der Mosaike, der Umgang mit Mosaik-Embryonen sowie die sich daraus ableitenden Risiken und die Konsequenzen bei der Pränataldiagnostik sind unklar.**

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn

Endo

Repro

Zusammenfassung: 4 Stunden Fortbildung in 3 Minuten

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

Wir wünsch Euch einen guten Heimweg.

Wir sehen uns wieder am

16. September 2021
zum 10-jährigen Jubiläum