

Reproduktions- endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Weltkongresse **2022**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Prof. Dr. Michael
von Wolff***

u^b

***UNIVERSITÄT
BERN***



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-
Frauenklinik*

Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK zur Reduktion von Aborten?**
- **IVF-Auftauzyklen im natürlichen Zyklus, warum?**
- **Erhöht getimter Geschlechtsverkehr die Schwangerschaftsrate?**
- **Gewichtsreduktion bei Männern – Verbesserung der Spermienqualität?**
- **PGT – Pränatale Konsequenzen?**

Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK zur Reduktion von Aborten?**
- **IVF-Auftauzyklen im natürlichen Zyklus, warum?**
- **Erhöht getimter Geschlechtsverkehr die Schwangerschaftsrate?**
- **Gewichtsreduktion bei Männern – Verbesserung der Spermienqualität?**
- **PGT – Pränatale Konsequenzen?**

Definitionen und viele Fragen

Definition der subklinischen Hypothyreose:
Erhöhte TSH-Werte bei normwertigen T4-Werten.

Aber, was ist ein normwertiges TSH?

< 6-10 mIU/L (gemäss Internisten)?

< 4.0 mIU/L (gemäss der Labore)?

< 2.5 mIU/L (gemäss alter/noch gültiger? Empfehlungen bei Kinderwunsch)

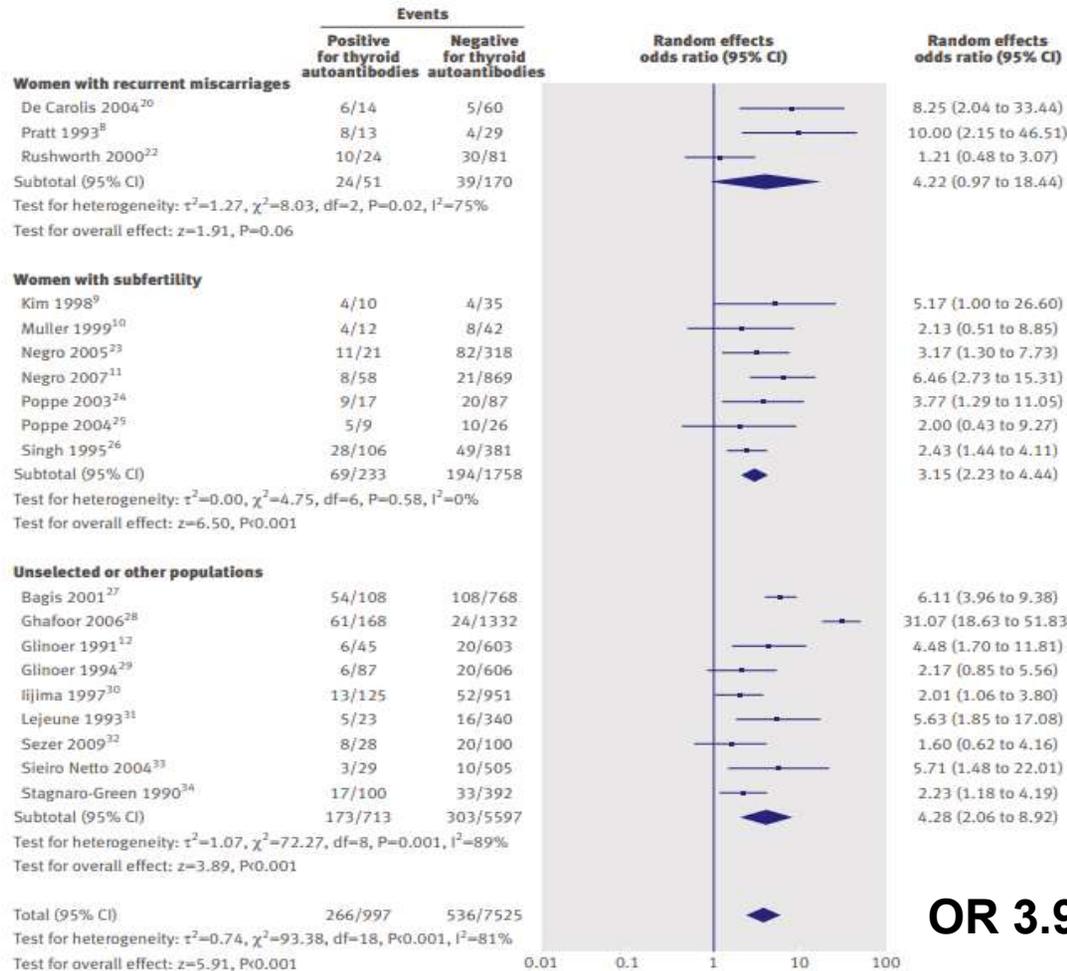
Und was ist ein normwertiges TSH wenn Schilddrüsen-Autoantikörper nachgewiesen werden (Anti-Thyroid-Peroxidase = Anti-TPO)?

Ist dann eine Schilddrüsen substitution förderlich?

Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Metaanalysen zeigen eine **starke Assoziation** von erhöhten **Schilddrüsen-Autoantikörper-Konzentrationen** und **Fehlgeburten**. Ursachen..... ->

Fehlgeburtsrisiko erniedrigt erhöht



Mögliche Effekte von Schilddrüsen-AK auf die Reproduktion

Granulosazellen, Oozyten, Trophoblastzellen und Lutealzellen exprimieren SD-Hormon-Rezeptoren.

SS-Auto-Ak scheinen die Funktion dieser Rezeptoren zu beeinträchtigen.

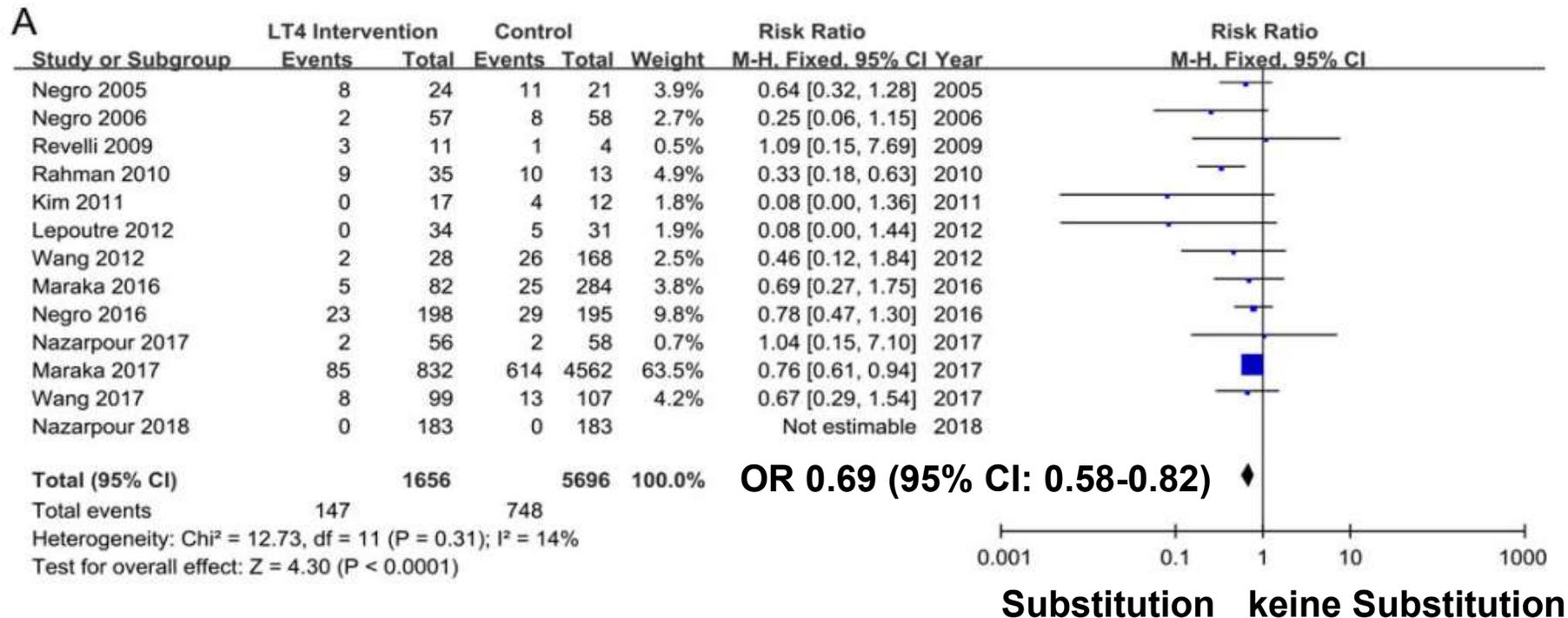
Dies kann zu einer Störung führen der

- Follikulogenese,
- Trophoblastinvasion,
- Plazentaren Angiogenese,
- Corpus luteum-Funktion.

Rao et al., Hum Reprod Update 2019

Effekte einer Substitution gemäss Metaanalysen

Effekte einer Substitution auf die **Abortrate** bei **subklinischer Hypothyreose** und/oder erhöhten **Schilddrüsenautoantikörpern**



Eine Substitution scheint positive Effekte zu haben.

Rao et al., Hum Reprod Update, 2019

Effekte einer Substitution gemäss Metaanalysen

Effekte einer Substitution auf die **Abortrate** nur bei **subklinischer Hypothyreose**



Eine Substitution scheint positive Effekte zu haben.

Rao et al., Hum Reprod Update, 2019

Effekte einer Substitution gemäss Metaanalysen

Effekte einer Substitution auf die **Abortrate** nur bei **erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern**



**Eine Substitution scheint
positive Effekte zu haben.**

Rao et al., Hum Reprod Update, 2019

Effekte einer Substitution gemäss sehr guter RCTs

Effekte einer Substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK und normalem TSH (<4.0 mIU/L) (IVF).

2017: Doppel-blinde, Plazebo-kontrollierte RCT. China, 1 Klinik, Frauen mit Anti-TPO-AK und **Infertilität und 1 IVF-Therapie**. 300 Frauen mit 25-50µg T4 vs. 300 Frauen ohne.

	Mit T4	Ohne T4	RR
Abortrate	10.3%	10.6%	0.97 (95%CI: 0.45-2.10)
Lebend- geburtenrate	31.7%	32.3%	0.98 (95%CI: 0.78-1.24)

Keine positiven Effekte.

Wang et al., JAMA, 2017

Effekte einer Substitution gemäss sehr guter RCTs

Effekte einer Substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK und normalem TSH (<4.0 mIU/L) (IVF).

2019: Doppel-Blinde, Plazebo-kontrollierte RCT. U.K., 49 Kliniken, Frauen mit Anti-TPO-AK und **Infertilität oder mit Aborten**. 952 Frauen mit 50µg T4 vs. 476 Frauen ohne.

	Mit T4	Ohne T4	RR
Lebend- geburtenrate	37.4%	37.9%	0.97 (95%CI: 0.83-1.14)

Auch keine Unterschiede bei der Abortrate

Keine positiven Effekte.

Dhillon-Smith et al., N Eng J Med., 2019

Effekte einer Substitution gemäss sehr guter RCTs

Effekte einer Substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK und normalem TSH (<4.0 mIU/L) (IVF).

2022: Doppel-Blinde, Plazebo-kontrollierte RCT. Niederlande, Belgien, Dänemark, 13 Kliniken, Frauen mit Anti-TPO-AK und ≥ 2 **Aborten**. 94 Frauen mit 25-75 μg T4 vs. 93 Frauen ohne. Vorzeitiger Studienstopp wegen Rekrutierung. .

	Mit T4	Ohne T4	RR
Lebend- geburtenrate	50.0%	48.0%	1.03 (95%CI: 0.77-1.38)

Keine positiven Effekte. Van Dijk, Lancet Diabetes Endocrinol, 2022



Erhöhte SD-AK sind mit höheren Abortraten assoziiert.

Metaanalysen zeigen einen Vorteil einer Schilddrüsen substitution bei einer subklinischen Hypothyreose und/oder erhöhten anti-TPO-AK.

3 grosse exzellente RCTs zeigen jedoch keinen Vorteil einer Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK.

Wie passt das zusammen?

Interpretation

**Es passt nicht wirklich zusammen.
Aber: Die Wertigkeit der 3 RCTs ist höher.**

Was sind die Konsequenzen?

1. Bei normwertigen TSH-Konzentrationen und erhöhten Anti-TPO-Konzentrationen ist eine SD-Substitution nicht erforderlich.
2. Die TSH-Konzentration sollte dennoch bei einer Infertilität oder Aborten nicht zu hoch steigen, da bei erhöhten Anti-TPO-Konzentrationen die SD-Funktion schwanken kann.
3. Deswegen, Inselspital Bern: TSH-Konz. muss definitiv < 3.5 mU/L sein.
4. In der Schwangerschaft sollte die TSH-Konz. kontrolliert und eine Schilddrüsen substitution zur Vermeidung einer Hypothyreose angepasst werden.

Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK zur Reduktion von Aborten?**
- **IVF-Auftauzyklen im natürlichen Zyklus, warum?**
- **Erhöht getimter Geschlechtsverkehr die Schwangerschaftsrate?**
- **Gewichtsreduktion bei Männern – Verbesserung der Spermienqualität?**
- **PGT – Pränatale Konsequenzen?**

Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Noch bis vor wenigen Jahren wurden IVF-Auftauzyklen überwiegend unter Gabe einer HRT (z.B. Progynova plus Utrogestan/Duphaston) durchgeführt.

Diese Therapien waren sehr praktisch, da durch die Unterdrückung der Follikulogenese der Auftau (definiert durch den Start des Gestagens, Start = theoretischer Zeitpunkt der Ovulation) sehr gut gesteuert werden konnte. Dies hatte praktische Vorteile für die Paare und die Kinderwunschzentren.

Der Nachteil war die Einnahme von relativ hochdosierten Hormonen bis zur 10.-12. Schwangerschaftswoche aufgrund des fehlenden Gelbkörpers.

Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



2016 zeigte eine erste Studie in Japan, dass HRT-Auftauzyklen mit erhöhten maternalen und damit auch fetalen Risiken einhergehen. Als Ursache wurden und werden der fehlende Gelbkörper angesehen.

Die Ergebnisse dieser ersten Studie wurden inzwischen in Metaanalysen bestätigt.

Auch eine Auswertung Schweizer Daten liegt inzwischen vor.

Metaanalysen

Signifikante Risikozunahmen bei IVF-HRT-Auftauzyklen versus IVF-Spontanauftauzyklen (Nur RCTs, alle Daten adjustiert für maternales Alter):

Pathologie	Zahl der Studien	Risiko- erhöhung, OR	95% CI
Hypertonie in der Schwangerschaft	6	1.95	1.58-2.41
Präeklampsie	6	2.17	1.91-2.46
Frühgeburt	7	1.19	1.05-1.36
Sectio	7	1.54	1.44-1.66
Postpartale Blutung	6	2.53	2.19-2.93

Auswertung des Schweizer IVF-Registers 2014-2019, 3646 **Lebendgeburten**. Dokumentierte Häufigkeit genannter **weiterer Pathologien**

Pathologie	Spontane Auftauzyklen	Stimulierte Auftauzyklen	HRT-Zyklus	P-Wert	OR (95% CI) HRT vs. Spontanzyklus
Hypertonie in der Schwangerschaft	0.9%	0.2%	1.8%	<0.001	2.17 (0.93-5.05) (crude)
Präeklampsie	1.7%	0.3%	2.8%	<0.001	2.13 (1.12-4.05) (adjustiert)

*J. Pape: SGRM-Preis 2022
Pape, Levy, von Wolff, Submitted



Auswertung des Schweizer IVF-Registers 2014-2019, 7356 Schwangerschaften. Dokumentierte Häufigkeit genannter Pathologien

Pathologie	Spontane Auftauzyklen	Stimulierte Auftauzyklen	HRT-Zyklus	P-Wert	Adj. OR (95% CI) HRT vs. Spontanzyklus
Blutung 1. Trimenon	3.5%	4.3%	8.4%	<0.001	1.92 (1.30-2.81)
Fehlgeburt 1. Trimenon	19.0%	19.7%	29.1%	<0.001	1.82 (1.51-2.19)
Lebendgeburt / Schwangerschaft	78.0%	77.2%	68.2%	<0.001	-

*J. Pape: SGRM-Preis 2022; Pape, Levy, von Wolff, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. In revision

Mögliche Ursachen

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Blutungen/Hypertonie/Präeklampsie/Postpartale Blutung:

- **Supraphysiologische Estradiolkonzentrationen bei HRT-Auftauzyklen mit Dysregulation des Endometriums?**
- **Störung der Plazentation durch Fehlen lutealer vasoaktiver Substanzen?**

Frühgeburt/Sectio:

- **Folge oben genannter Pathologien?**

Zusammenfassung und Interpretation

- **HRT-Auftauzyklen gehen mit einem 2-3 fach höheren Risiko für eine maternale Hypertension und/oder Präeklampsie einher.**
- **Ebenso ist das Risiko für Blutungen im 1. Trimenon und für Fehlgeburten erhöht (Schweizer Daten).**
- **Auftauzyklen sollten wenn möglich nur durchgeführt werden, wenn sich ein Gelbkörper bilden kann, d.h. in der Regel im Spontanzyklus.**
- **Bei einer Oligo-/Amenorrhoe kann alternativ eine niedrig-dosierte Gonadotropinsstimulation erwogen werden.**
- **In einem Spontanzyklus ist eine Lutealphasensubstitution nicht erforderlich, wird aber meist durchgeführt.**
- **Wird in Spontanzyklen eine Lutealphasensubstitution durchgeführt, dann nur bis zum positiven Schwangerschaftstest, längstens noch weitere 2-3 Wochen.**

Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



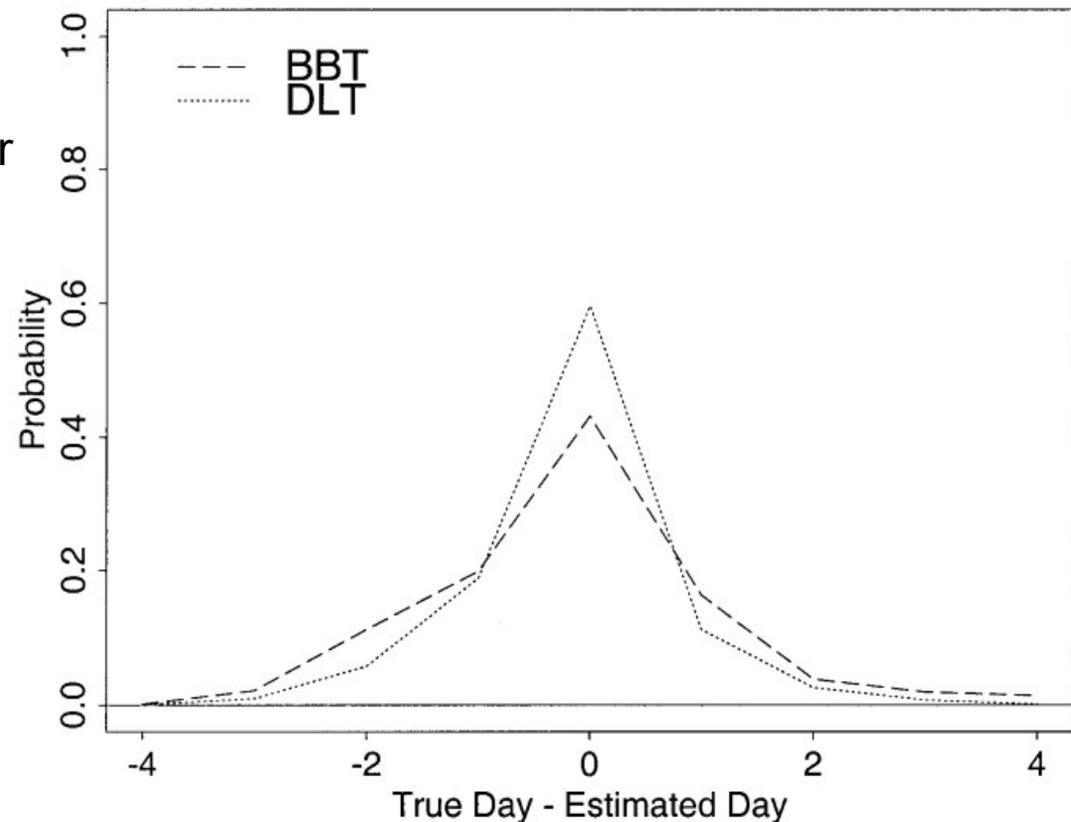
- **Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK zur Reduktion von Aborten?**
- **IVF-Auftauzyklen im natürlichen Zyklus, warum?**
- **Erhöht getimter Geschlechtsverkehr die Schwangerschaftsrate?**
- **Gewichtsreduktion bei Männern – Verbesserung der Spermienqualität?**
- **PGT – Pränatale Konsequenzen?**

Hintergrund – Ovulation und Körpertemperatur

Wahrscheinlichkeit der Ovulation, gemessen anhand der Körpertemperatur (gestrichelte Linie)

(gepunktete Linie bezieht sich auf der Genauigkeit der Werte, bewertet anhand der Messung der urinären E2 und Prog.-Messungen)

Schlussfolgerung:
Eine Messung der Körpertemperatur prognostiziert die Ovulation mit einer Genauigkeit von ca. ± 1 -2 Tagen.



Hintergrund – Getimter GV und Körpertemperatur

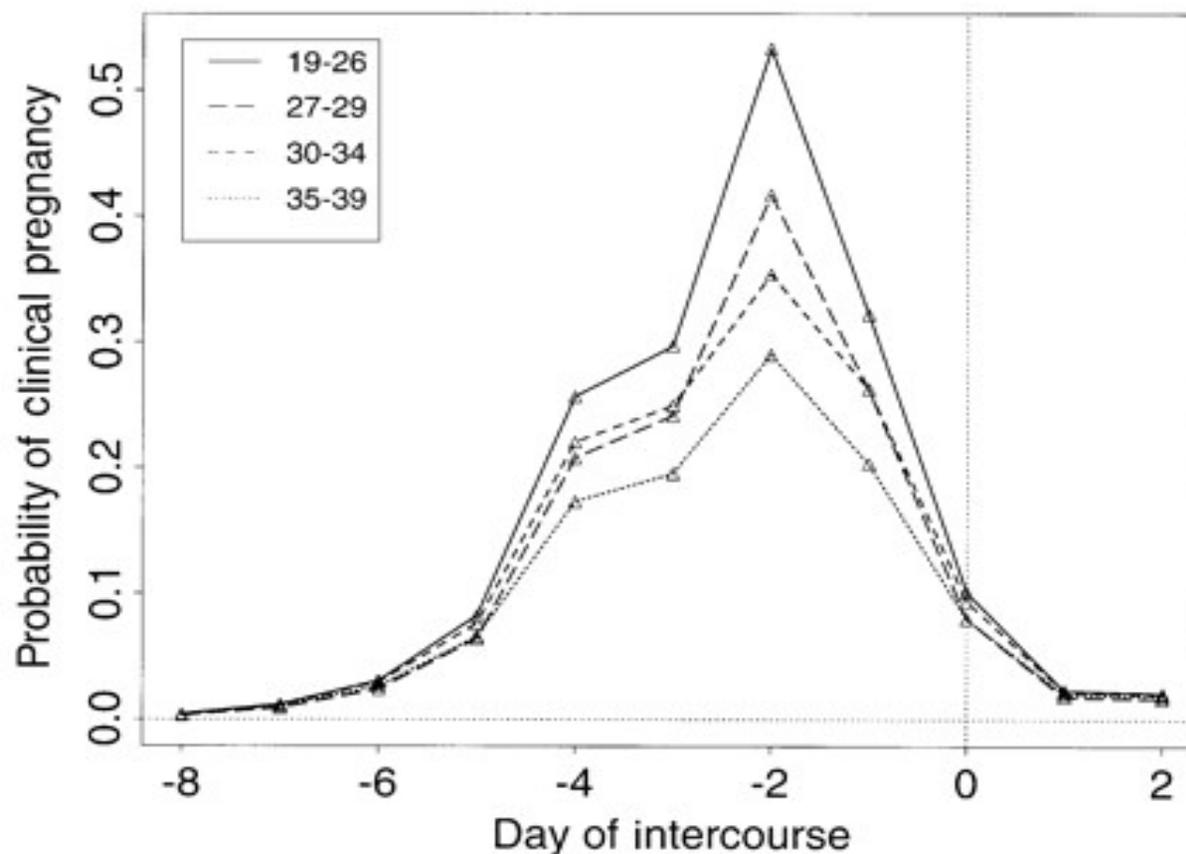
Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Tag des GV in Bezug auf die Ovulation

Ovulation bestimmt
anhand der
Körpertemperatur.
Angaben für
unterschiedliche
maternale
Altersgruppen.
5860 Zyklen bei
782 Frauen.



Hintergrund – Getimter GV und LH-Messung im Urin

Bestimmung des LH-Peaks anhand des Clear Plan Fertility Monitors mit LH-Messungen im Urin – Vergleich mit LH-Messungen im Serum und vag. Sonographien bei 150 Zyklen von 53 Frauen, Zykluslänge 21-42 Tage. Das System gibt 2 Tage mit einer sehr hohen Fertilität (Peak fertility) an.

In 14% erfolgt die Ovulation am 1. Tag des fertilen Fensters, in 76% am 2. Tag = 91%. Somit sollte der GV am ersten angegebenen Tag erfolgen.

Schlussfolgerung:

LH-Messungen sind sehr genau.

Der GV sollte am ersten angegebenen Tag erfolgen.

Day of ovulation	Frequency (%)
Before CPFEM peak fertility	0.0
During CPFEM peak fertility	91.1
1st day of peak fertility	14.8
2nd day of peak fertility	76.3
1 day after CPFEM peak fertility	5.9
>1 day after CPFEM peak fertility	3.0

Aber bringt ein getimter GV wirklich Vorteile?

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Intercourse without ovulation prediction	Timed intercourse			
Live birth rate	333 per 1000	250 per 1000 (53 to 1000)	RR 0.75 (0.16 to 3.41)	17 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}
Adverse event: total stress Perceived Stress Scale (PSS). Scale from: 0 to 40.	The mean adverse event: total stress in the control groups was 15.78	The mean adverse event: total stress in the intervention groups was 1.98 higher (0.87 lower to 4.83 higher)		77 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,5}
Clinical pregnancy rate	157 per 1000	173 per 1000 (90 to 333)	RR 1.1 (0.57 to 2.12)	177 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}
Pregnancy rate (clinical pregnancy and self-reported pregnancy)	135 per 1000	182 per 1000 (143 to 230)	RR 1.35 (1.06 to 1.71)	1387 (4 studies)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{3,4,6,7}

**Alte
Cochrane-
Analyse.**

**Keine
signifikante
Ver-
besserung.
Die
Datenlage
ist aber
nicht sehr
gut.**



Aber bringt ein getimter GV wirklich Vorteile?

Neue Cochrane-Analyse (Gibbons et al., ESHRE 2022, O-178)

6 RCTs, 2374 Paare mit Kinderwunsch (Daten bis 01 2022)

- 4 Studien KiWu < 12 Monate, 2 Studien > 12 Monate
- 4 Studien Ovulations-Urintests, 2 Studien Fertility Awareness based-Methoden (Kalkulation Ovulation anhand der Körpertemperatur, der Zykluslänge, Zervixschleim...)

Kontrollgruppe: GV alle 2-3 Tage, expektatives Vorgehen...

Zielkriterien:

- Lebendgeburtenrate (primäres Zielkriterium)
- Schwangerschaftsrate (eines der sekundären Zielkriterien)

Ergebnisse

Keine ausreichende Evidenz bzgl.

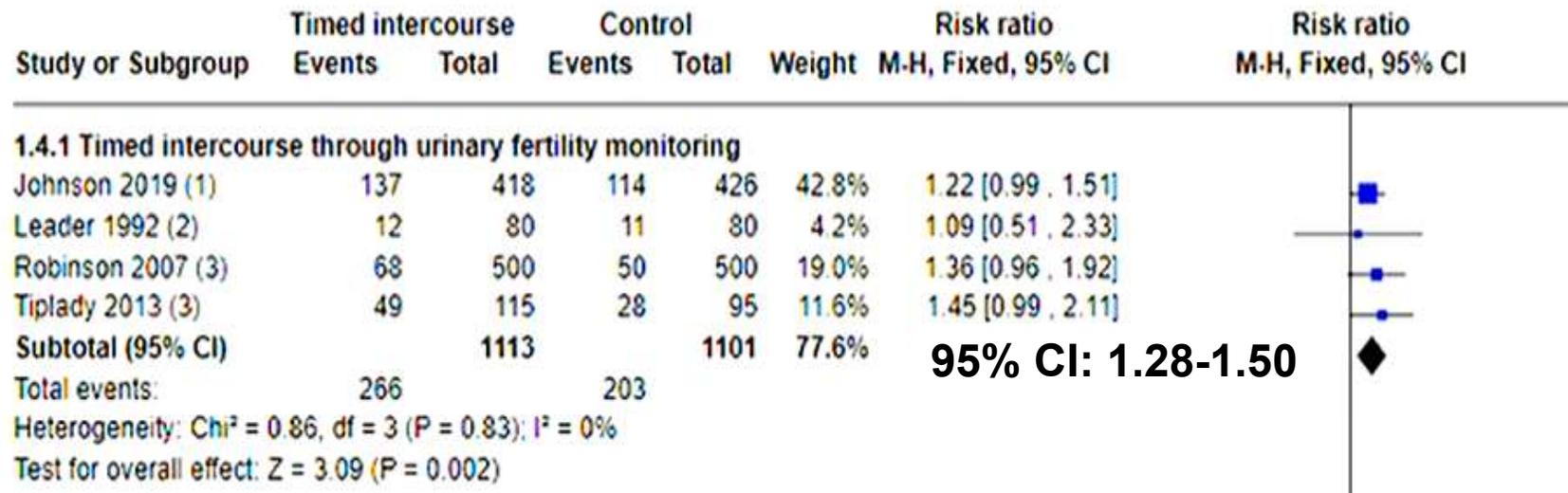
- **Lebendgeburtenrate,**
- **Klinische Schwangerschaftsrate (d.h. nachweislich bestätigt durch Ultraschall),**
- **erhöhtem Stress durch das Monitoring.**

Aber jeweils nur sehr wenige, meist nur 2 Studien.

Ergebnisse



Aber: Effekt von Ovulationstests im Urin auf die Schwangerschaftsrate (klinisch und self-reported):

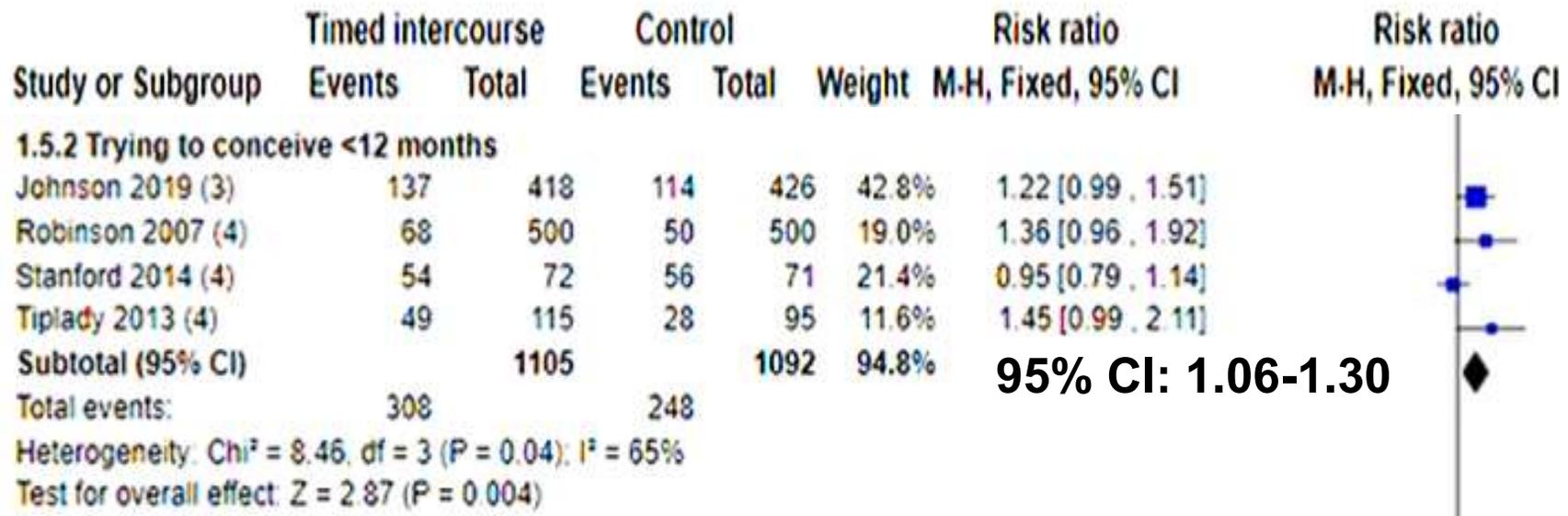


Sign. Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch Urin-LH-Tests. D.h.: Wenn die SS-Chance ohne Test 21% beträgt, dann steigt sie durch Urintests auf 22-29%

Ergebnisse

Subgruppenanalyse:

Dauer des Kinderwunsches <12 Monate vs. > 12 Monate



Verbesserung der Schwangerschaftsrate nur bei Kinderwunsch < 12 Monate.

Zusammenfassung und Interpretation

- **GV anhand der Messung der Körpertemperatur ist mässig genau.**
- **LH – Urintests prognostizieren die Ovulation in ca. 90% der Zyklen bei weitgehend regelmässigen Zyklen (21-42 Tage).**
- **(Ava-Armbänder: Diese messen genauer als orale Messungen mit Thermometern (Zhu et al., J Med Internet Res, 2021), Daten zur Genauigkeit bzgl. der Ovulation gibt es aber noch nicht).**
- **Bei einer Kinderwunschdauer < 12 Monate steigt die SS-Chance bei Verwendung von LH-Tests im Urin etwas an.**
- **Somit können LH-basierte Systeme insbesondere bei Paaren mit einer niedrigen GV-Frequenz durchaus empfohlen werden.**
- **Bei Kinderwunsch > 12 Monate (= Sterilität) sollte aber eine systematische Abklärung und individualisierte Therapie erfolgen.**

Agenda

Weltkongresse 2022

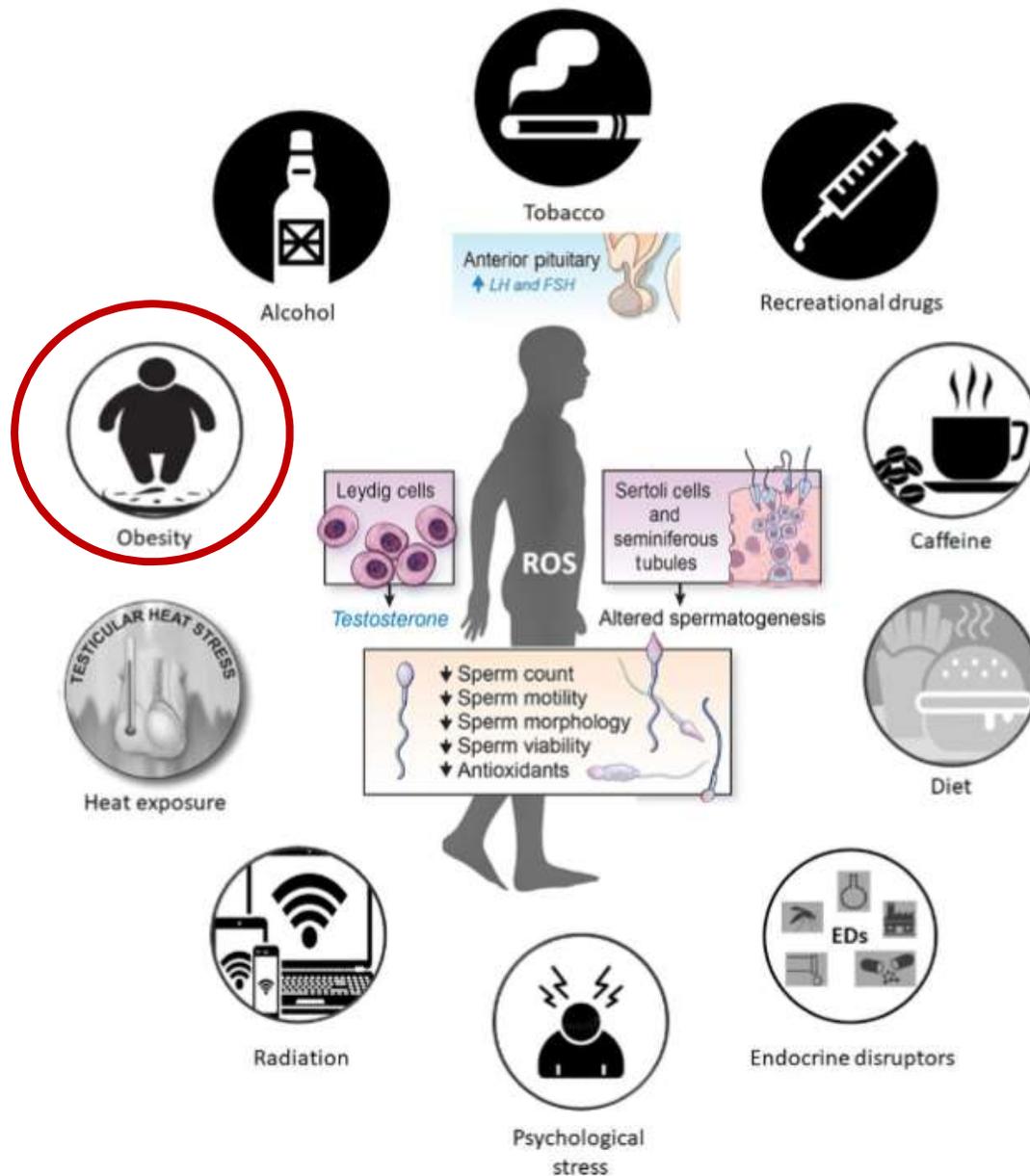
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK zur Reduktion von Aborten?**
- **IVF-Auftauzyklen im natürlichen Zyklus, warum?**
- **Erhöht getimter Geschlechtsverkehr die Schwangerschaftsrate?**
- **Gewichtsreduktion bei Männern – Verbesserung der Spermienqualität?**
- **PGT – Pränatale Konsequenzen?**

Hintergrund

Viele Faktoren wirken auf die Spermio-genese.

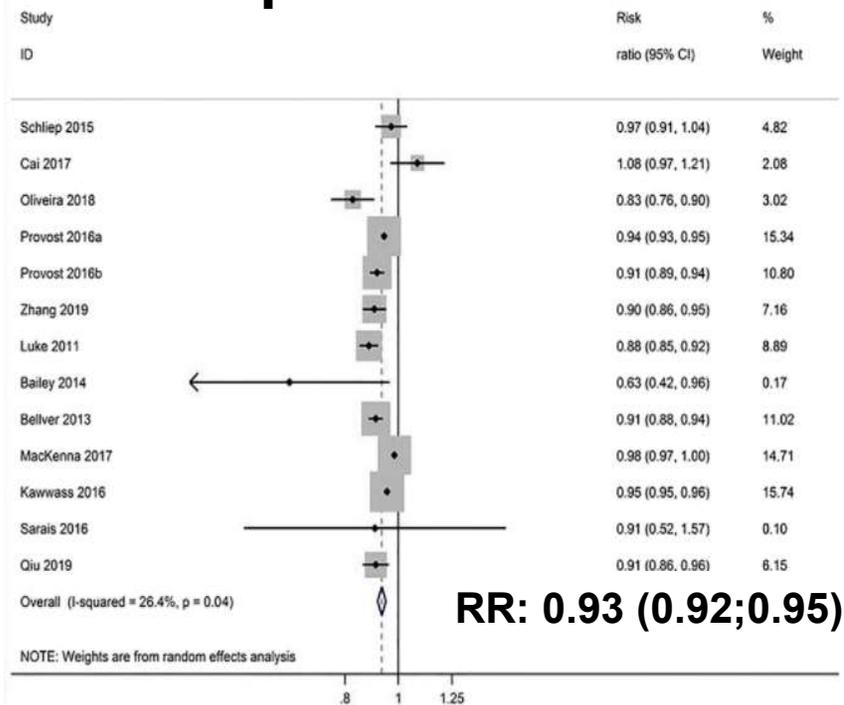


Hintergrund

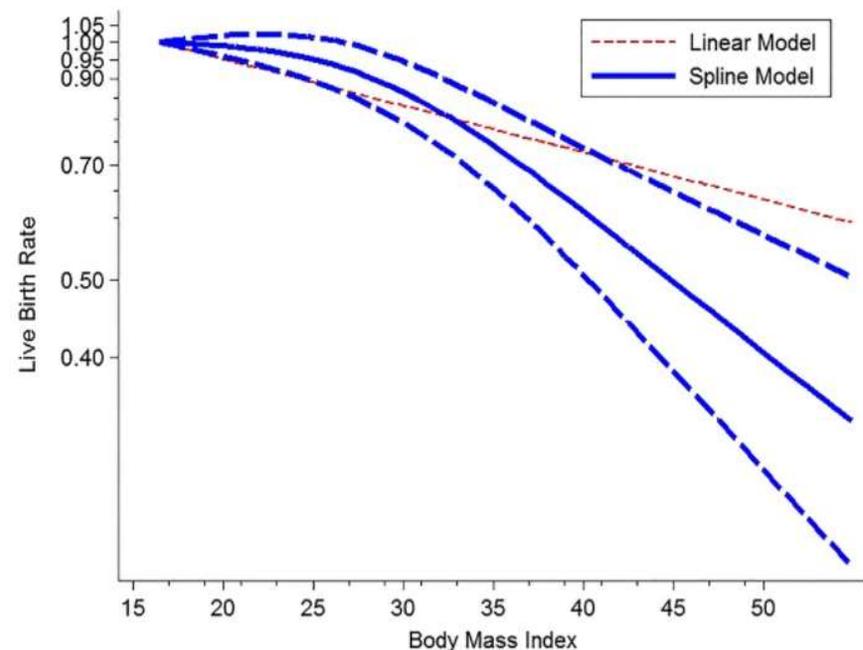
Adipositas bei Frauen

Bei Frauen geht eine Adipositas mit einer geringeren Fertilität einher. Geburtenrate in Abhängigkeit vom BMI:

pauschal



In Relation zum BMI

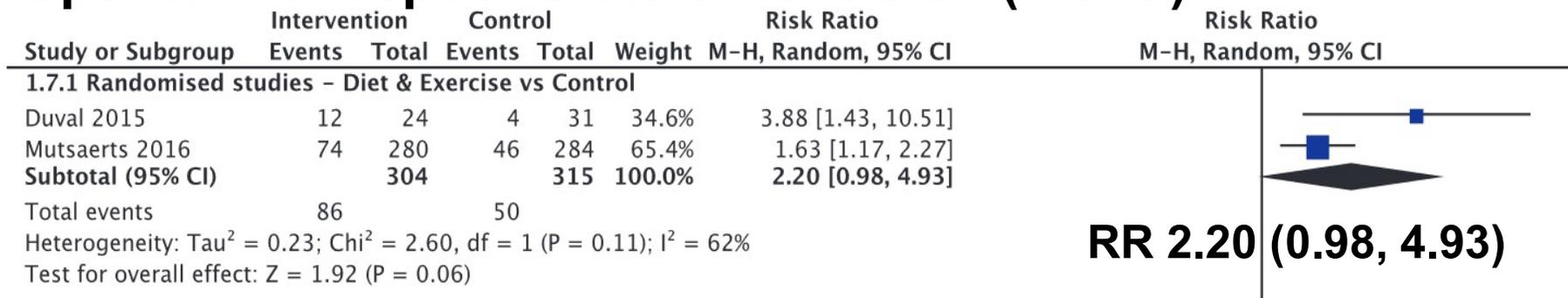


Je höher der BMI, desto niedriger die Geburtenrate.

Hintergrund

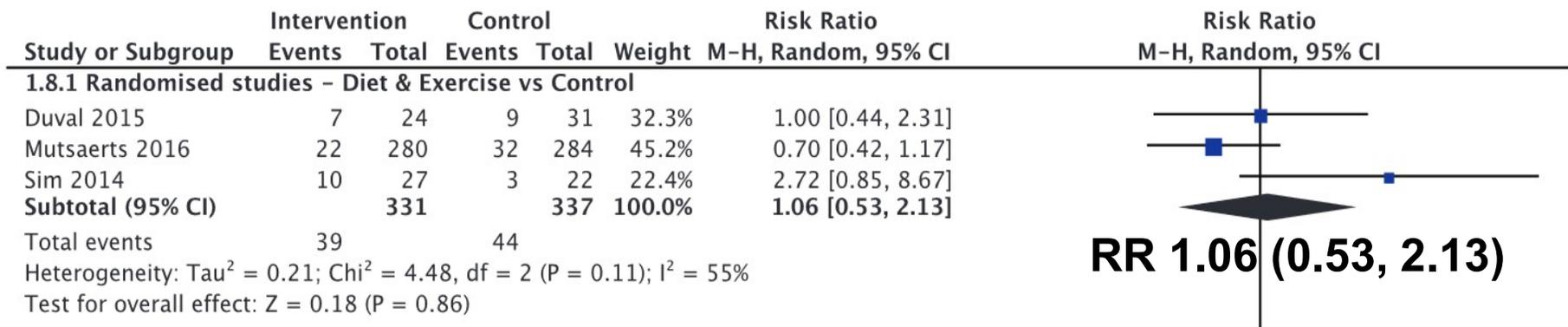
Frauen: Sport & Diät

Spontankonzeptionsrate erhöht sich (Trend):



Anovulationen verringern sich

IVF-Konzeptionsrate erhöht sich nicht:



Gewichtsreduktion und Spermienqualität

2011: Hakonsen et al., Reprod Health: 14 Männer, BMI >33 kg/m²: **Verbesserung der Spermienqualität falls Gewichtsreduktion >12% mittels Diät und Sport:**

	Weight loss in percent (%)			Test for trend*
	3.5 - 12.1 (n = 10 [#])	12.2 - 17.1 (n = 10 [#])	17.2 - 25.4 (n = 10 [#])	P-value
Sperm concentration (millions/ml) ^{a, c, d}	-11 (-49, 27)	19 (-23, 61)	17 (-24, 58)	0.33
Semen volume (ml) ^c	-1.0 (-2.3, 0.3)	1.5 (-0.4, 3.5)	1.3 (-0.9, 3.4)	0.04
Total sperm count (millions) ^{a, c}	-41 (-147, 65)	232 (77, 387)	193 (45, 341)	0.02
Normal sperm morphology (%) ^{a, b, c}	0 (-2, 4)	1 (-3, 4)	4 (1, 7)	0.16
Motile sperm (%) ^{a, c, d, e}	-2 (-15, 11)	4 (-10, 18)	11 (-3, 25)	0.22
DFI (%) ^{a, b, c, d}	7 (-2, 17)	-1 (-11, 9)	0 (-10, 10)	0.96
Testosterone (nmol/L) ^{a, b}	0.7 (-1.1, 2.5)	3.3 (1.4, 5.2)	3.7 (2.0, 5.4)	0.02

Aber: Daten nicht konklusiv, da sich nicht alle Parameter verbesserten.

Gewichtsreduktion und Spermienqualität

Neue Studie, 2022: Andersen et al., Hum Reprod (S-LITE-Studie):

47 Männer, BMI ≥ 32 kg/m²

1. 8 Wochen Diät (800kg/d).

T0 = vor der Diät, T1 = nach der Diät

2. Dann 52 Wochen follow up mit (randomisiert) (=T2):

- Placebo oder
- Placebo und Sport oder
- Glucagon like Peptide I Analogon (GLP-I, «Saxenda»), 3mg/d oder
- «Saxenda» und Sport.

Exkurs: GLP-1 bei Frauen zur Gewichtsreduktion

Weltkongresse 2022
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Vortrag P. Stute
«Endo im Hof, Modul III»

Saxenda etc. ist effektiv.

Pharmakotherapie zur Gewichtsreduktion



Evtl. (mässige Evidenz)

- 2x tgl. 100 mg **5HTP** 30 min vor dem Essen bei Heisshungerattacken
- **Melatonin** 5 mg/d
- **7-keto-DHEA** 200 mg/d
- **Cimifemin forte®**

Drug	Mode of action	Efficacy
Phentermine	Appetite suppressant	Mean weight loss of 12-13 kg versus 4.8 kg with placebo over 36 weeks [39]
Liraglutide	GLP-1 receptor agonist delays gastric emptying and reduces appetite	4-6 kg weight loss with 25 % losing > 10% body weight over 56 weeks [40]
Semaglutide 2.4	GLP-1 receptor agonist delays gastric emptying and reduces appetite	Average 15% weight loss over 68 weeks compared to 2.4 % loss on placebo [41]
Lorcaserin	Selective serotonin 2C agonist that promotes satiety	3.2 kg compared to placebo over 1 year [39]
Topiramate	Suppresses appetite and increases satiety	6.58 kg in studies of > 28 weeks [42]
Orlistat	Reduces fat absorption	3.4 kg compared to placebo over 1 year [39] 1-2 kg over 12 months [43]
Metformin	Targets insulin resistance and may be useful for those women at risk of diabetes	1-2 kg over 12 months [43]
Burpropion	Unclear mechanism. Norepinephrine and dopamine uptake inhibitor.	2.8 kg compared to placebo over 6-12 months [39]
Phentermine/topiramate		9.3 kg compared to placebo over 1 year. On 15/92 mg 67% lost > 5% of initial weight and 47% lost > 10% [39]

Fenton A. Weight, Shape, and Body Composition Changes at Menopause. J Midlife Health. 2021

Gewichtsreduktion und Spermienqualität

Gewicht und Spermienqualität nach 8 Wochen Diät:

Characteristic	Time of sampling	
	T0 (n = 47)	T1 (n = 47)
Age (years)	41 (range 20–63)	
Weight (kg)	122.3 (±13.7)	105.8 (±12.5)^a
BMI (kg/m ²)	37.0 (±2.8)	32.0 (±2.9)^a
Sperm concentration (million/ml)	78.5 (±74.9)	91.7 (±70.8)^a
<15 million/ml, n [% of all]	8 [17]	6 [13]
Sperm count (million/ejaculate)	191.2 (±189.4)	250.6 (±319.4)^a
<39 million/ejaculate, N [% of all]	11 [23]	9 [19]
Sperm motility (%)	33.3 (±20.2)	31.5 (±20.4)
<40%, N [% of all]	30 [64]	32 [68]
Motile sperm count (million/ejaculate)	71.3 (±90.9)	83.7 (±115.7)
<1 million/ejaculate, N [% of all]	6 [15]	1 [2]

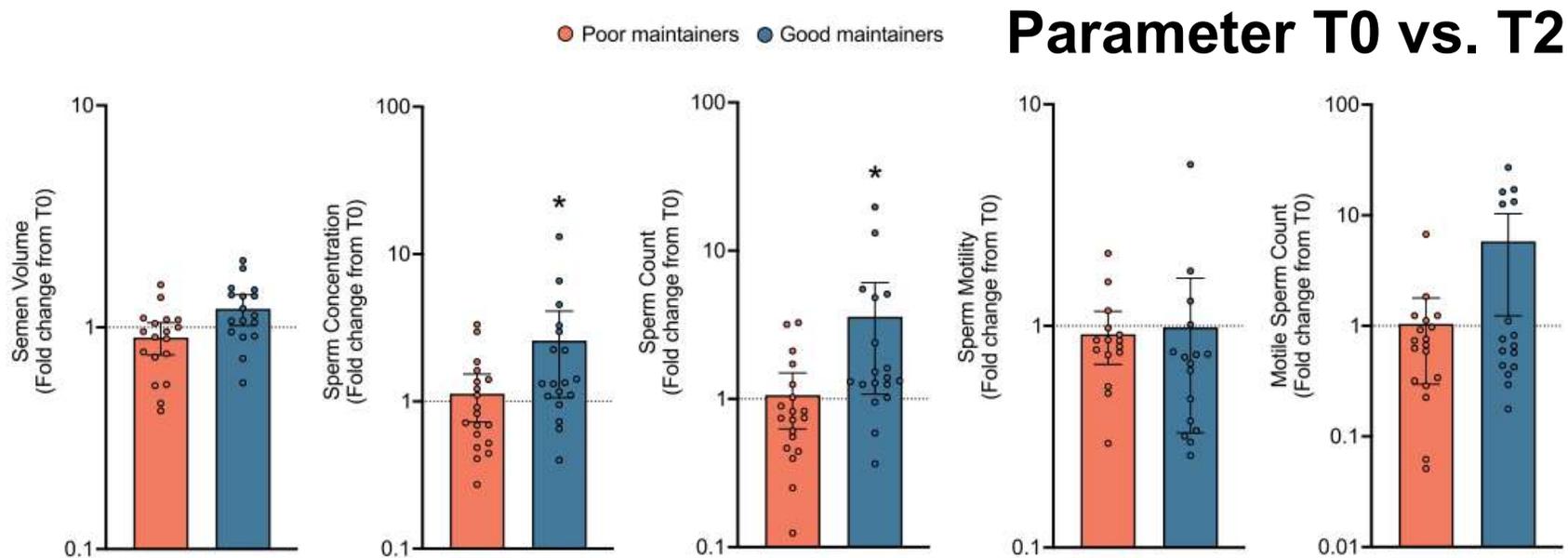
Gewichtsreduktion \emptyset : 16.5kg
 \uparrow Spermienkonzentration \emptyset : 1.49 fach (95% CO: 1.18-1.88)

Gewichtsreduktion und Spermienqualität

Gewicht und Spermienqualität nach 52 Wochen follow up:

Poor maintainers: erneute Gewichtszunahme

Good maintainers: gleiches Gewicht oder weitere Gewichtsabnahme



Poor maintainers:

Rückfall der Werte auf die Vorwerte vor der Diät (T0, y-Achse = 1)

Gewichtsreduktion und Spermienqualität

Gewichtsentwicklung in den Gruppen:

Characteristic	Liraglutide + Exercise ↔			Liraglutide ↑		
	T0 (n = 13)	T1 (n = 13)	T2 (n = 13)	T0 (n = 7)	T1 (n = 7)	T2 (n = 7)
Weight (kg)	121.7 (±9.52)	104.4 (±7.61)^a	104.4 (±12.9)^a	130.2 (±13.1)	110.3 (±12.9)^a	113.6 (±19.3)^a
BMI (kg/m ²)	36.7 (±2.9)	31.6 (±3.0)^a	31.6 (±4.3)^a	38.2 (±2.5)	32.4 (±2.8)^a	33.4 (±5.26)^a

Characteristic	Exercise ↑			Placebo ↑↑		
	T0 (n = 9)	T1 (n = 9)	T2 (n = 9)	T0 (n = 8)	T1 (n = 8)	T2 (n = 8)
Weight (kg)	117.6 (±14.6)	101.7 (±16.9)^a	104.8 (±18.7)^a	123.8 (±13.2)	106.6 (±12.5)^a	114.5 (±11.9)^a
BMI (kg/m ²)	36.8 (±3.2)	31.8 (±3.7)^a	32.8 (±4.5)^a	35.76 (±2.81)	30.8 (±3.03)^a	33.15 (±3.27)^a

Zusammenfassung und Interpretation aller Studien

Bei einem BMI ≥ 32 kg/m² verbessert eine Gewichtsreduktion mittels Diät:

- Spermien DNA-Fragmentierung,
- Spermienanzahl und -konzentration (nicht aber die Motilität).

Allerdings ist eine Gewichtsreduktion von ca. >10% erforderlich.

Eine erneute Gewichtszunahme kann gleichermassen mit Sport und mit «Saxenda» verhindert werden, wobei die Kombi aus «Saxenda» plus Sport am effektivsten ist.

Eine erneute Gewichtszunahme geht wieder mit einer Verschlechterung der Spermienqualität einher.

Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schilddrüsen substitution bei erhöhten Anti-TPO-AK zur Reduktion von Aborten?**
- **IVF-Auftauzyklen im natürlichen Zyklus, warum?**
- **Erhöht getimter Geschlechtsverkehr die Schwangerschaftsrate?**
- **Gewichtsreduktion bei Männern – Verbesserung der Spermienqualität?**
- **PGT – Pränatale Konsequenzen?**

PGT - Definitionen

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



PGT: Preimplantation Genetic Testing

Bei bekannten genetischen Erkrankungen:

- **PGT-M:** bei **M**onogenetischen Erkrankungen
- **PGT-SR:** bei **S**truktRelle Chromosomenaberrationen

Zur «Verbesserung» der IVF-Erfolgsrate:

- **PGT-A:** Zum Ausschluss von chromosomalen Aneuploidien

PGT in CH - Zahlen

Daten des BFS: PGT in der Schweiz, 2020:

- PGT-M + SR: n= 22
- PGT-A: n= 333
- PGT –M + SR + PGT-A: n= 25
- Geburten nach PGT: n=54 (2.5% der IVF-Geburten)

PGT-A-Zyklen nehmen seit 2017 kontinuierlich zu, PGT-M & PGT-SR nicht.

PGT-A bei ca. 2.5% aller IVF-Zyklen in der Schweiz,
in 2-3 Jahren: ca. 5% der Zyklen = ca. 100 Geburten/Jahr
= 5% der IVF-Geburten in der Schweiz?

PGT-M - bei welchen Erkrankungen, Kosten, Zeit

Weltkongresse 2022
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



2020, Schweiz: Erkrankungen mit PGT-M, 2-5 Fälle pro folgender Diagnose:

- Zystische Fibrose
- M. Huntington
- Myotone Dystrophie
- Fragiles X-Syndrom
- BRCA-Mutation

- **18 weitere Diagnosen mit nur 1 Fall**

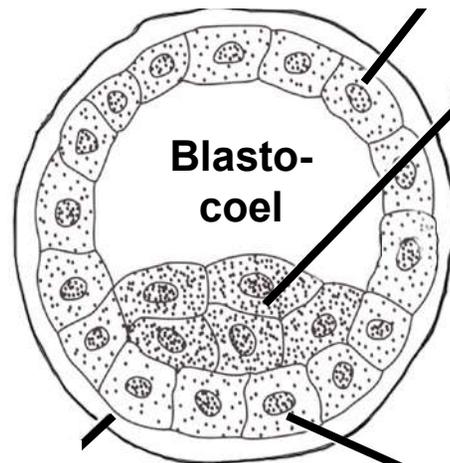
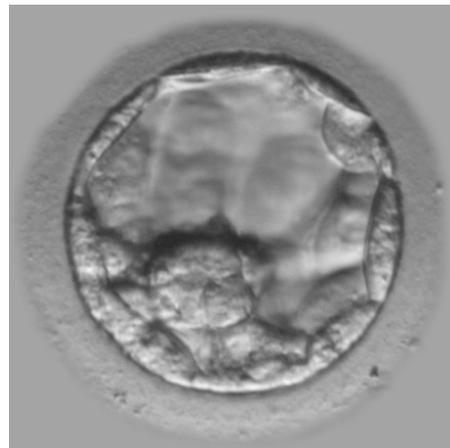
Kosten für eine 50%-Chance, ein Kind nach einer PGT zu gebären: $\geq 10.-15.000,-$ als Selbstzahler (Schätzung MvW).

Zeit von Anmeldung im KiWu-Zentrum bis zum Embryotransfer ≥ 6 Monate (Schätzung MvW).

PGT – Embryo (= Blastozyste) – Biopsie (vom Trophektoderm)

Blastozyste 5-6 Tage nach Follikelpunktion

Murales Trophektoderm
-> bildet Amnion



Embryoblast
-> bildet
Embryo

Polares
Trophek-
toderm ->
bildet
Plazenta

Zona
pellucida

Trophektoderm- Biopsie

Murales Trophektoderm,
ca. 5 Zellen



Bruno Laborde, IVF-
Labor Inselspital

.....
Endometriumsoberfläche
(Implantation über polares Trophektoderm)

PGT-M

Fehlerrate: ca. 1-2%?

Somit:

Die fetalen Risiken einer invasiven pränatalen Diagnostik sind ähnlich hoch wie das Risiko für eine Fehldiagnose bei der PGT-M.

Aufgrund des erheblichen Aufwandes, der Kosten und der Risiken: Sollte nach einer PGT-M eine Empfehlung zur invasiven Pränataldiagnostik eher mit Vorsicht ausgesprochen werden?

(Gespräch immer dokumentieren!)

PGT-SR

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



PGT-SR und PGT-A werden meist mit der gleichen molekularbiologischen Technik untersucht.

Deswegen wird bei einem PGT-SR meist auch eine PGT-A durchgeführt.

Aufgrund gelten die folgenden Folien für die PGT-A überwiegend auch für die PGT-SR.

PGT-A

Bei Frauen im jüngeren Alter nicht vorteilhaft, wahrscheinlich sogar kontraproduktiv, definitiv zeitlich aufwändiger und teuer.

Aber:

Ggf. sinnvoll bei Frauen Ende 30 und älter bei guter

Ovarreserve. (Murphy et al., Hum Reprod 2019, Munne et al., Fertil Steril 2019; Yan et al., N Eng J Med).

Ziel: Vermeidung von Fehlgeburten durch Selektion von euploiden Embryonen.

PGT-A generiert aber auch diagnostische Probleme:

- Falsch positive Befunde,
- Falsch negative Befunde,
- Diagnose von Mosaiken.

Was eine PGT-A nicht leisten kann

Eine PGT-A schliesst nicht alle chromosomalen Aberrationen aus.

Beispiel Bern, Genomics Lab Inselspital: VERISEQ-Assay der Firma ILLUMINA (Next generation Sequencing):

- **Varianten unterhalb der Auflösung (< 10 Mb),**
- **Balanzierte Rearrangements,**
- **Punktmutationen,**
- **Uniparentale Disomien (UPD) (beide Allele von nur einem Elternteil),**
- **Triplodien (3-facher Chromosomensatz).**



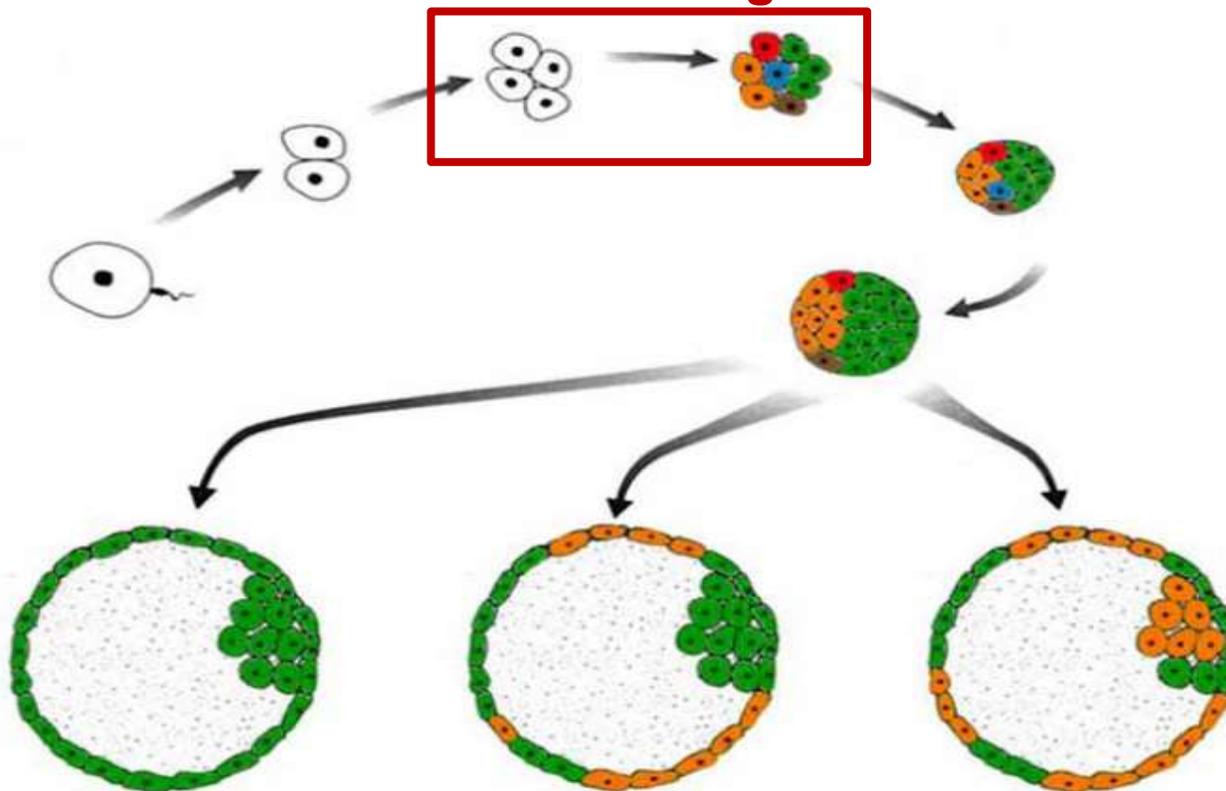
Und: Eine PGT-A generiert diagnostische Probleme:

- Falsch positive Befunde,
- Falsch negative Befunde,
- Diagnose von Mosaiken.

Insbesondere durch Mosaikembryonen.

Wie und wann entstehen embryonale Mosaik?

Mosaik entstehen überwiegend im 4-8-Zellstadium, d.h. zu Beginn der embryonalen Zellteilung



Mosaik sind eine natürliche Variante des Genoms.

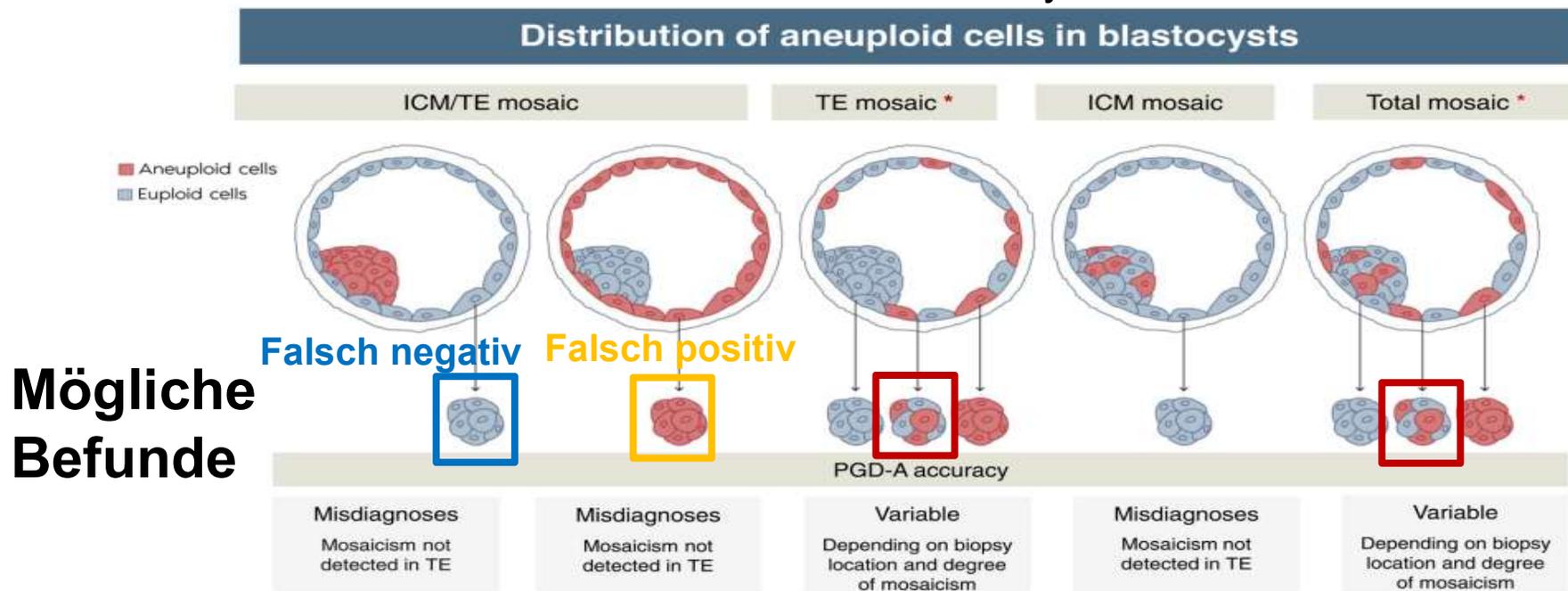
Meist hilft die Natur sich selbst:

- Kein Eintritt einer Schwangerschaft,
- (Teil?)-Eliminierung aneuploider Zellen im Embryoblasten.

PGT-A – Fehlbefunde durch embryonale Mosaik

Wieso entstehen bei einer PGT-A Fehlbefunde? - Das Problem der Mosaik.

McCoy et al., Trends Genet. 2017



Mögliche Befunde

Mosaikbefund: Häufigkeit 5-15% (Leigh et al., Reprod Bioned Online, 2020)

Auswirkungen von Mosaiken auf die SS

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Transfer von 1000 Mosaik-Embryonen. Low = niedriggradig = <50%; High = hochgradig ≥ 50%; complex = mehrere Chromosomen betroffen)

Mosaic group	Implantation per embryo transfer	Ongoing pregnancy or birth per embryo transfer	Spontaneous abortions per implanted embryo	P value
Euploid (n = 5,561)	57.2%	52.3%	8.6%	
Mosaic all (n = 1,000)	46.5%	37.0%	20.4%	<.0001
Mosaic whole chromosome (n = 517)	41.8%	31.3%	25.0%	<.0001
Mosaic no selection (n = 467)	44.1%	35.3%	20.4%	<.0001
Mosaic no knowledge (n = 164)	55.5%	37.2%	33.0%	<.0001
Mosaic low segmental (n = 385)	50.9%	43.9%	13.8%	
Mosaic high segmental (n = 94)	52.1%	41.5%	20.3%	
Mosaic low 1 chromosome (n = 190)	48.9%	39.5%	19.2%	
Mosaic low 2 chromosomes (n = 93)	45.2%	39.8%	11.9%	
Mosaic low complex (n = 88)	34.1%	25.0%	26.7%	<.0001
Mosaic high 1 chromosome (n = 67)	32.8%	22.4%	31.7%	
Mosaic high 2 chromosomes (n = 30)	33.3%	20.0%	40.0%	
Mosaic high complex (n = 38)	23.7%	13.2%	44.0%	

Je höher der Grad und die Komplexität von Mosaiken, desto: Schwangerschaftsrate↓, Abortrate↑, Lebendgeburtenrate↓.

(Komplexe und hochgradige Mosaik-Embryonen werden meist nicht transferiert)

Was passiert nach Transfer eines Mosaikembryos?

249 Schwangerschaften nach Transfer von Mosaikembryonen: Amniocentese war auffällig in 13 Fällen.

Gelb/grün: PGT und Amniozentesebefund verschieden, **blau:** Beide Befunde gleich, d.h. Abbildung des PGT-Befundes im Genom des Kindes.

	Case	PGT-A Result	Abnormal Test	Outcome
Small segmental gain/loss	221	mos(-10p) [20%]	Amnio Microarray (1Mb duplication of unknown significance in a different chromosome)	Birth
	734	mos(+13q) [31%]	Amnio Microarray (Duplication of unknown significance in a different chromosome below the resolution of NGS PGT-A, maternally inherited)	Birth
	772	mos(+5p) [36%]	Amnio Microarray (Likely benign duplication in different chromosome below the resolution of NGS PGT-A, maternally inherited)	Birth
	785	mos(-5p) [37%]	Amnio Microarray (Likely benign unrelated deletion in a different chromosome below the resolution of NGS PGT-A, maternally inherited)	Birth
	865	mos(-2,-8) [30%]	Amnio Microarray (Interstitial microdeletion Chr2q13, 84.11 Kb)	Birth
	884	mos(-17) [30%]	Amnio Microarray (Translocation; 46, XY, t(1:16)(p32-p13.3))	Birth
	893	mos(+16p) [30%]	Amnio Microarray (Unrelated microdeletion in XX fetus, below the resolution of NGS PGT-A)	Birth
	1138	mos(+1p) [20-40%]	Amnio Microarray (Likely benign CNV, below the resolution of NGS PGT-A)	Birth
Spontaneous Abortion POC	1007	mos(+18p) [40%]	POC Cytogenetic Karyotype (Tetraploidy 92,XXXX) ~8 weeks into pregnancy)	Spontaneous Abortion
	751	mos(-2) [22%]	POC Microarray (mos(+2,+14,+X)), Confirmed No Maternal Contamination	Spontaneous Abortion
Mosaicism Reflected in Prenatal Testing!	1076	mos (+1q,-7,-8,+9,-19,-20,+21) [40%]	CVS Karyotype G-Banding (mos+21, 80%), CVS Array (mos+21), Amnio Karyotype and FISH (mos+21, 16%)	Terminated
	1289	mos(-1p36.33_p31.1) [40%]	Amnio FISH: 15% of cells with a deletion in 1p36	Terminated

Transfer eines Mosaikembryos?

Weltkongresse 2022
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die 2 blau markierten Fälle Befunde, bei denen sich der PGT-Befund im Genom des Kindes abbildete (1% der Schwangerschaften):

Case 1076 PGT-A Result: $\text{mos}(+1q,-7,-8,+9,-19,-20,+21)$ [40%]

Komplexes, niedrig-gradiges Mosaik

CVS Karyotype ($\text{mos}+21$, 80%)

CVS Array ($\text{mos}+21$)

Amnio Karyotype and FISH ($\text{mos}+21$, 16%)

Anomalies in Ultrasound at week 19, with examination showing anomalies in fetus and placenta

Termination

Case 1289 PGT-A Result: $\text{mos}(-1p36.33_p31.1)$ [40%]

Niedrig-gradiges Mosaik

Amnio FISH ($-1p36.33_p31.1$, ~71Mb, 15%).

Termination (This deletion is associated with severe intellectual disability)

Biopsies of the material: skin, chorion, brain, myocardium and bone marrow

Deletion present 1.5% in brain cells.

PGT-A-Mosaik-Befunde und Schwangerschaft: Was tun?

ESHRE (Europa) PGT consortium good practise recommendations, Hum Reprod, 2020:

Bei Eintritt einer Schwangerschaft sollte das Paar nochmals über die Möglichkeit einer Fehldiagnose informiert werden. Allen Frauen sollten eine pränatale Diagnostik angeboten werden mit Diskussion der verschiedenen Techniken.

ASRM (USA):

Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group der American Society for Reproductive Medicine, Fertil Steril 2020:

Pränatales genetisches Counselling wird streng empfohlen incl. der Diskussion der Risiken und Vorteile der CVS und Amnioncentese.

Pränataldiagnostik? – aber welche?

Non invasive prenatal test (NIPT), ≥ 10 . SSW: Untersuchung der placentaren DNA (entstanden aus den murinen Trophoektodermzellen).

Problem: Fehldiagnose möglich bei Mosaiken da nicht fetale DNA (gleiches Problem wie bei der PGT). Nur Nachweis der Trisomie 13, 18, 21, Klinefelter, Turner.

Chorionzottenbiopsie, 10.-14.SSW: Untersuchung der placentaren DNA (entstanden aus den murinen Trophoektodermzellen).

Problem: Fehldiagnose möglich bei Mosaiken da nicht fetale DNA (gleiches Problem wie bei der PGT).

Amniozentese, ≥ 16 .SSW: Untersuchung der fetalen DNA = Kind.
Problem: Diagnostik erst spät in der Schwangerschaft möglich.

Zusammenfassung und Interpretation

CH: PGT-M und PGT-SR werden wenig durchgeführt, PGT-A zunehmend häufiger.

PGT-M und PGT-SR: Pränatal: Fehldiagnosen sind eher selten, aber nicht ausgeschlossen. Deswegen: Die Möglichkeit einer Diagnostik muss diskutiert werden, der Entscheid ob und wie untersucht werden sollte, ist aber individuell zu treffen.

PGT-A:

- **Mosaik sind eine natürliche Variante der Natur!**
- **Mosaik gehen mit einer geringeren Implantationswahrscheinlichkeit und höheren Abortrate einher. Je komplexer das Mosaik, desto problematischer.**
- **Nach Transfer eines Mosaik-Embryos: Fetale Aneuploidien und Mosaik sind unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen.**
- **SS mit Mosaik-Embryo: Die Möglichkeit einer Diagnostik muss diskutiert werden.**
- **Pränataldiagnostik:**
 - **Bei niedrig-gradigen Mosaiken erwägen.**
 - **Bei hoch-gradigen oder komplexen (mehrere Chromosomen betroffen) Mosaiken empfehlen.**