

Reproduktions- Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Prof. Michael
von Wolff***

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



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

Agenda

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **IUI – kurz liegen bleiben oder direkt aufstehen?**
- **Idiopathische Sterilität ohne Vorbehandlung – IUI plus FSH oder direkt IVF?**
- **Essure[®] – eine Alternative zur Salpingektomie?**
- **Ist ein Lutealphasensupport nach IVF-Naturelle nötig?**
- **Erhöhen Lifestyle-Modifikationen bei adipösen Frauen die Fertilität?**



Sollten Frauen nach der Insemination 15 Minuten liegen bleiben oder aufstehen?

van Rijswijk et al., Amsterdam

ESHRE 2016, O-165

***Und daraus ableitend: Macht es Sinn, nach
dem GV liegen zu bleiben?***



Custers et al., BMJ, 2009:

15 Minuten Liegen nach der IUI verbessert die SS-Rate:

- **SS-Rate 18% vs. 27%**

- **Live birth rate 17% vs. 27% (RR 1.6, 95% CI: 1.1-2.4)**

(prospektiv, randomisierte, multizentrische Studie mit 391 Paaren: 3 IUI Zyklen mit CC, FSH oder ohne Stimulation: 15 Minuten nicht Liegen versus Liegen)

Aber: Kommentar von Ledger et al, BMJ, 2009:

- **Fehlende biologische Plausibilität (Spermien erreichen in 5 Minuten die Tuben)**

- **Heterogenes Kollektiv**

- **Relativ niedrige SS-Rate bei Frauen, die nicht lagen.**



Studiendesign:

Prospektiv, randomisierte, monozentrische Studie

Patientenkollektiv:

- **Milde andr. oder idiopathische Infertilität**
- **Ovulatorische Zyklen, offene Tuben, $>2 \times 10^6$ Spermien**

Studienintervention:

3 Zyklen IUI ohne FSH, dann 3 Zyklen IUI mit FSH

IUI 40-42 Std. nach HCG, 15 Minuten nicht Liegen vs. Liegen.

Statistik: Primäres Zielkriterium: Ongoing SS-Rate nach 6 IUI-Zyklen. 229 Frauen pro Studienarm geplant

Studienkollektiv

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Nicht Liegen	Liegen
n	236	243
Alter	35.1 (31.9-37.9)	35.5 (32.3-38.4)
BMI	22.6 (20.3-25.9)	22.1 (20.3-24.8)
Dauer der Infertilität (J)	2.4 (1.8-3.6)	2.1 (1.6-3.0)
Idiopathische Infertilität	80.1%	78.2%
Zyklen pro Paar	4 (3-6)	4 (3-6)

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Nicht Liegen	Liegen	RR (95% CI)	p
n	236	243		
Ongoing Pregnancy (gemäss Protokoll)	69 (29.2%)	90 (37.0%)	0.79 (0.61-1.02)	0.07
Aborte	24 (10.2%)	30 (12.3%)	0.82 (0.5-1.37)	n.s.
Lebendgeburtenrate (Bei Analyse gemäss Protokoll)	67 (28.3%)	85 (35.0%)	0.81 (0.62-1.06)	0.12

Fazit für die Praxis I

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Eine 15-minütige Ruhephase führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Schwangerschaftsrate.

Allerdings:

- **Es gibt einen Trend in Richtung Verbesserung.**
- **Eine Studie im Jahr 2009 zeigte eine signifikante Verbesserung.**

➤ **Da der Trend hinsichtlich einer Verbesserung ausgeprägt ist und eine Vorstudie einen Nutzen einer Ruhephase aufzeigte: Eine Ruhephase scheint Vorteile zu bringen**



Macht es auch Sinn, nach dem Verkehr liegen zu bleiben?

Bisherige Studien haben gezeigt: Nein.

Aber: es gibt so viele Einflussgrößen, dass die Fragestellung kaum untersucht werden kann. Nur bei einer Inseminationsstudie sind die Bedingungen einheitlich.

Allerdings: Ejakulat, aufbereitet für eine IUI ist dünnflüssiger. Sind somit IUI und Verkehr vergleichbar?



Stimulation plus IUI versus Klassische IVF als first line treatment bei idiopathischer Sterilität –

Muss es immer gleich IVF sein?

Nandi et al., London

ESHRE 2016, O-167



Pandian et al., Cochrane Database Syst Rev. 2015:

In women pretreated with clomiphene + IUI, IVF appears to be associated with higher birth rates than IUI + gonadotropins.

However in women who are treatment-naive there is no conclusive evidence of a difference in live birth rates between IVF and IUI + gonadotropins or between IVF and IUI + clomiphene.



Studiendesign:

Prospektiv, randomisierte, monozentrische Studie

Patientenkollektiv:

- **Frauen, 23-37J, reg. Zyklen, offene Tuben, Sterilität >1 Jahr**
- **Keine vorherige Sterilitätstherapie**

Studienintervention:

3 Zyklen IUI + FSH (75IU) versus 1 IVF (150-450IU)

Statistik

Primäres Zielkriterium: Lebendgeburtenrate von Einlingen.
160 Frauen pro Studienarm geplant

Studienkollektiv

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	IUI + FSH	IVF	P
Alter (Median, IQR)	32 (30-35)	32.5 (30-35)	0.9
BMI (mean \pm SD)	23.7 \pm 3.4	23.5 \pm 2.9	0.7
AMH median (IQR) pmol/L	18.2 (10.5- 30.4)	21.6 (11.4- 31.1)	0.6
Dauer des unerfüllten Kinderwunsches (Median, IQR)	2 (2-4)	3 (2-3)	0.8
Totale progressiv motile Spermien (Median, IQR)	27.2 (16.2- 52.5)	33.5 (15.9- 53.2)	0.6



Abbruch der Rekrutierung nach Einschluss von 207 Frauen. Deswegen Auswertung der Studie nach Abbruch der Rekrutierung.

Grund:

Reduzierung der Kostenübernahme durch den NHS nach Publikation der NICE-Guidelines:

“The guidance recommends IVF treatment for women with unexplained infertility who have not conceived after 2 years of regular unprotected sexual intercourse”.

O’Flynn, Br J Gen Pract, 2014

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	IUI + FSH	IVF
n	101	106
Start 1. IUI (n)	90	
Start 2. IUI (n)	84	
Start 3. IUI (n)	69	
Lebendgeburten (%)	22/101 (21.8%)	36/106 (33.9%)
Aborte	3	13
EUGs	2	0
Zwillinge	2	2
Drillinge	0	1
OHSS	0	3

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



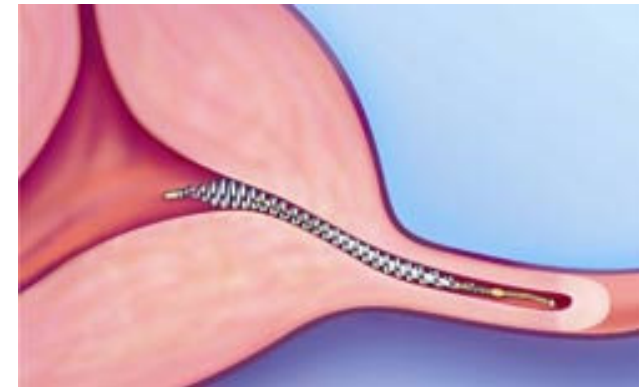
	IUI + FSH	IVF	RR (95% CI)
n	101	106	
Einlingsgeburt n (Rate/Paar)	20 (19.8%)	33 (31.1%)	0.64 (0.4-1.03)
Klinische SS (Rate/Paar)	25 (24.8%)	49 (46.2%)	0.53 (0.36-0.79)
Aborte (Rate/Paar)	3/25 (12%)	13/49 (26.5%)	0.45 (0.14-1.44)



Bei einer seit 2-3 Jahren (Median) bestehenden idiopathischen Sterilität, ist die Schwangerschaftsrate, nicht aber die Geburtenrate, nach einer IVF höher als nach 3 IUIs \pm FSH.

Wenn die «Time to pregnancy» relevant ist, ist somit eher eine IVF als eine IUI zu erwägen.

Aber: Wegen der gegebenen Erfolgsrate der IUI wären viele IVFs nicht erforderlich, wenn eine IUI zuvor durchgeführt würde.



DESH-Studie:

Ist der proximale Tubenverschluss mittels der Essure[®]-Spirale gleich effektiv wie eine laparoskopische Salpingektomie – bezogen auf die Schwangerschaftsrate bei einer IVF?

Dreyer et al., Amsterdam

ESHRE 2016, O-201



Effekt von Hydrosalpingen auf IVF-Schwangerschaften und Effekte verschiedener Therapien

- Fehlgeburtenrate \uparrow : RR: 2.3
- Lebendgeburtenrate \downarrow : RR 0.56 Zeyneloglu et al., Fertil Steril, 1998
- Laparoskopische Salpingektomie vs. keine Intervention
OR 2.2, 95% CI: 1.3-3.8
- Laparoskopische Tubenligatur vs. Salpingektomie
OR 1.7, 95% CI: 0.7-3.7
- Laparoskopische Salpingostomie: keine RCTs
- Aspiration von Hydrosalpingen vs. keine Aspiration:
OR 1.97, 95% CI: 0.62-6.29 Johnson et al., Cochrane Database Syst Rev 2010



Studiendesign:

Prospektiv, randomisierte, multizentrische Studie

Patientenkollektiv:

- **Frauen mit uni- oder bilateralen Hydrosalpingen**
- **IVF-Indikation, 18-41 Jahre**

Studienintervention:

Essure[®]-Einlage vs. laparoskopische Salpingektomie, gefolgt von einer kompletten (Transfer aller Embryonen) IVF, 2009-2014

Statistik

Non-inferiority trial, erwartete SS-Rate 35%, Marge 5%, 80 Pat.: 95% CI -15% - +25%, power 80%

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Essure®	Salpin- gektomie	RR (95% CI)
n	42	43	
Hydrosalpingen bds.	57%	63%	
SS-Rate pro Pat.	11/42 (26%)	24/43 (56%)	0.47 (0.27- 0.83)
SS-Rate pro ET	11/78 (14%)	22/60 (37%)	0.38 (0.20- 0.73)
Abortrate pro ET	2/78 (2.6%)	1/60 (1,7%)	n.s.
Life birth rate pro Pat.	9/42 (21.4%)	20/43 (46.5%)	0.46 (0.24- 0.89)



Essure[®] ist weniger effektiv als eine Salpingektomie bei sonographisch darstellbaren Hydrosalpingen.

Eine Salpingektomie ist weiterhin die Methode der Wahl vor einer IVF.



Ist eine Lutealphasen-Unterstützung bei einer Natural Cycle IVF erforderlich?

Rohner et al., Bern

ESHRE 2016, P-727



Hohe E2-Konzentrationen supprimieren die LH-Ausschüttung, wodurch die Corpus luteum-Funktion beeinträchtigt wird und die SS-Raten sinken.

Deswegen:

- Bei einer klassischen IVF ist ein Lutealphasen-Support obligat.**
- Bei einer FSH-Stimulation ist ein Lutealphasen-Support bei supraphysiologischen E2-Konzentrationen zu empfehlen.**

Bei einer NC-IVF erfolgt keine FSH-Stimulation. Allerdings wird meistens der Follikel mehrfach gespült, um die Eizellausbeute zu erhöhen, wobei Granulosazellen herausgespült werden, die später Corpus luteum-Zellen bilden.



Studiendesign:

Prospektive Kohorten-Phase II-Studie

Patientenkollektiv:

- 24 Frauen, die eine NC-IVF (nur HCG) durchführten

Studienintervention:

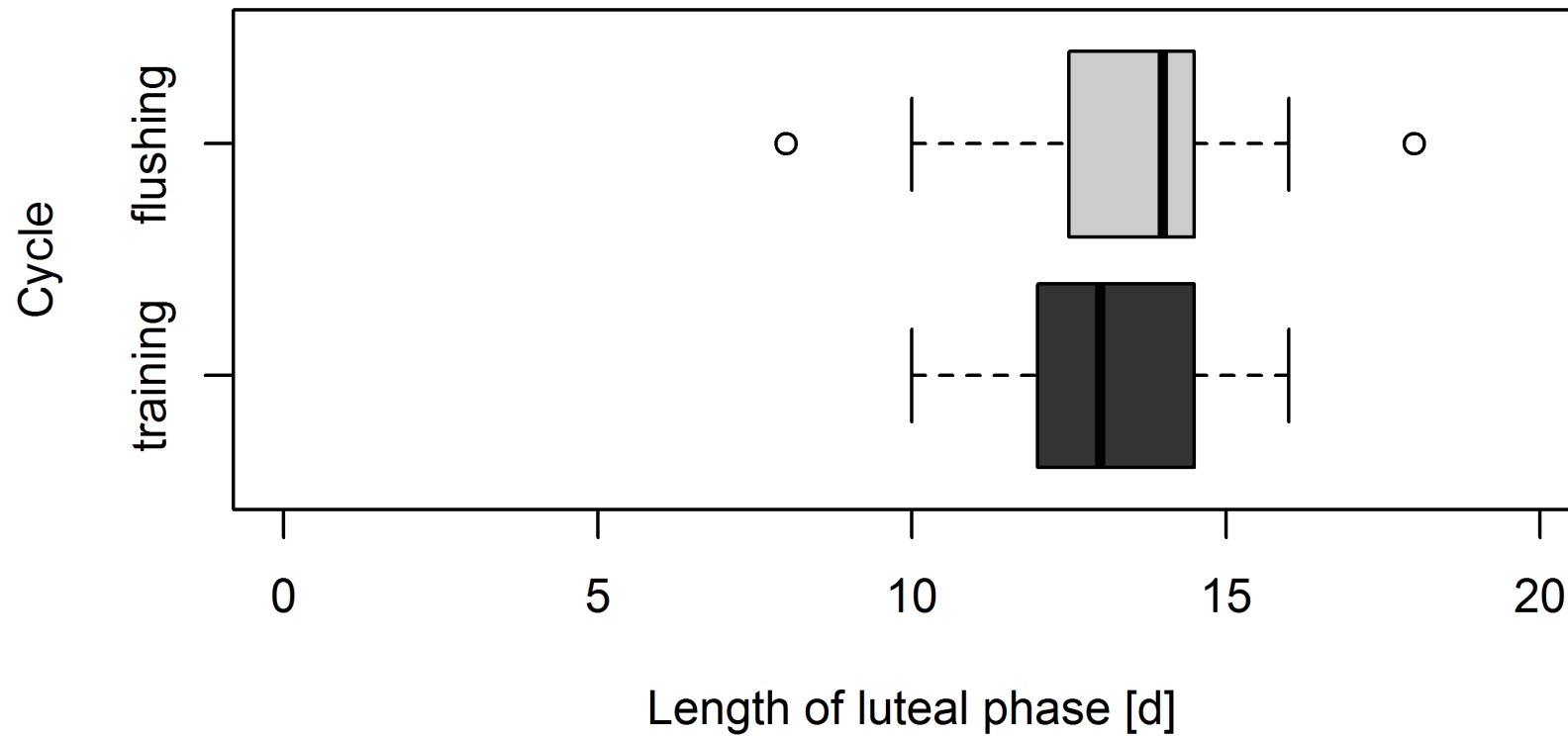
- Pro Pat. 2 Zyklen: 1. Zyklus (“training”) nur HCG, keine Follikelpunktion. 2. Zyklus: plus Aspiration und Follikelspülung (“flushing”)
- Vergleich der Lutealphasenlängen und der P- und E2-Konzentrationen 2-3, 6-7 und 10-11 Tage post ovulationem

Statistik

22 Probanden waren erforderlich (Power 80% und $p < 0.05$) um eine Verkürzung der Lutealphasenlänge zu detektieren.

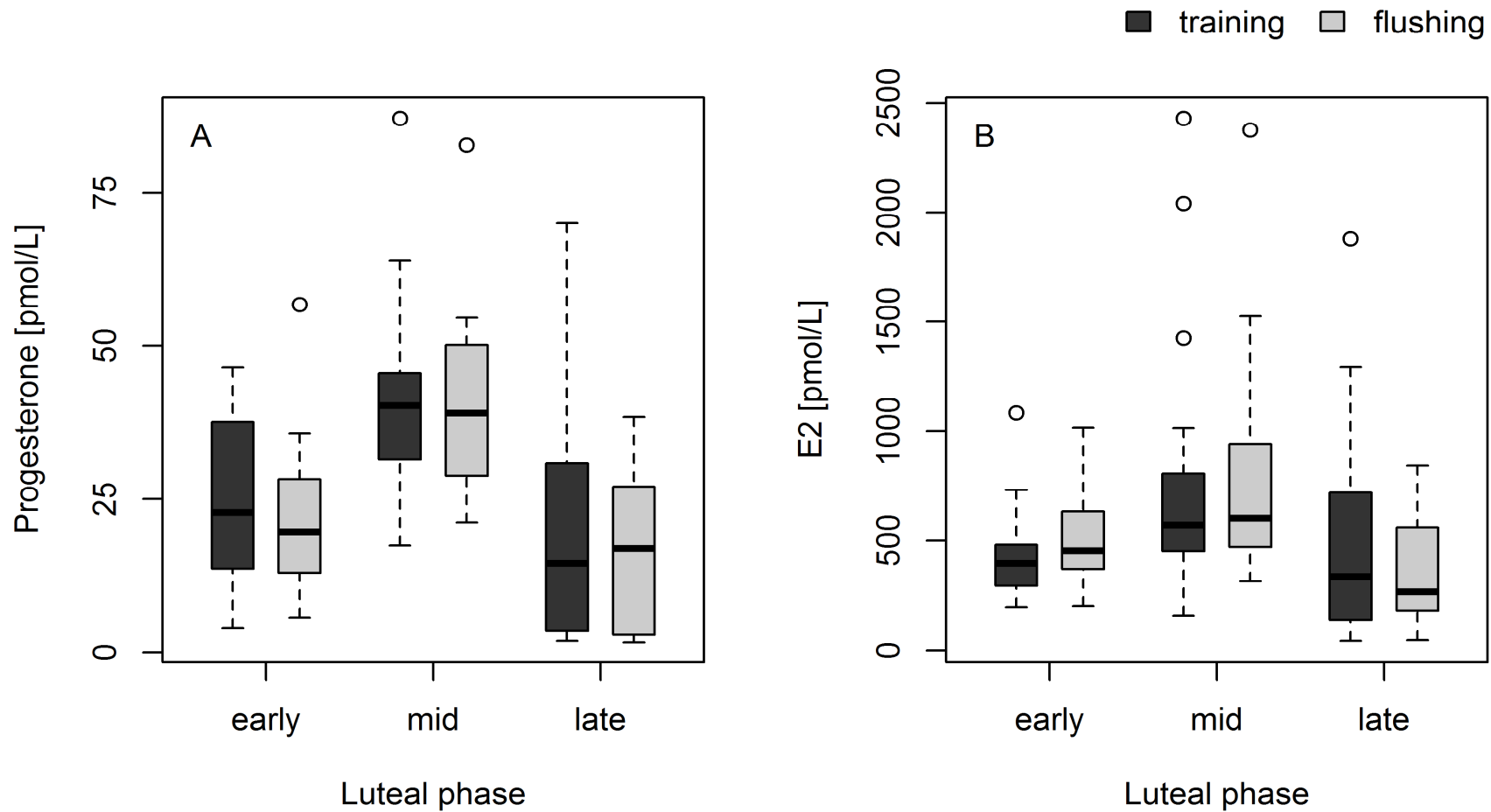
Ergebnisse I

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ergebnisse

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert





Ein Aspiration und Follikelspülung verkürzt weder die Lutealphasenlänge noch die luteale Konzentration von E2 und P.

Damit kann wahrscheinlich auf einen Lutealphasensupport bei der NC-IVF verzichtet werden.

4 IVF-Studien in Bern, von denen Patienten profitieren

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1. Prospektive kontrollierte Studie: Verzögern NSAIDs die Ovulation und sind somit periovulatorisch eingenommene NSAIDs ein Nachteil? - Erstattung einer IVF-Konsultation**
- 2. RCT: Ist eine Follikel-Spülung von Vorteil?
- Erstattung der Punktion, falls keine Oozyte**
- 3. RCT: Ist eine NC-IVF Spritzen-frei möglich?
- Erstattung des Ovulations-induzierenden Nasensprays**
- 4. RCT: Ist ein Transfer 1 statt 2-3 Tage möglich, um das Risiko epigenetischer Veränderungen zu minimieren und damit das Risiko für die Kinder zu reduzieren?
- Erstattungsumfang noch offen**



..... und wenn wir gerade schon informieren:

Die PID wird wahrscheinlich ab September 2017 in der Schweiz erlaubt sein.

Bis dahin ist nur eine Polkörperdiagnostik möglich, die sinnvoll ist, z.B. bei schweren Translokationen der Frau und wenn Frau und Mann Träger für eine schwere, rezessiv vererbt Krankheit sind wie die zystische Fibrose.

Diese wird derzeit in der Schweiz angeboten:

- Seit 2016 am Universitätsspital Bern**
- Universitätsspital Zürich**



- 1. Erhöhen Lifestyle-Modifikationen bei adipösen Frauen die natürliche Konzeptionsrate und die vaginale Geburtenrate eines gesunden Einlings ≥ 37 .SSW?**
- 2. Umgekehrt: Haben Alter, Ovulationsstatus und BMI einen Einfluss auf den Effekt einer Lifestyle-Modifikation?**

van Oers et al., Niederlande

ESHRE 2016, 0-065

Hintergrund I

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Adipositas hat einen Einfluss auf die Reproduktion:

- Sterilität ↑
- PCOS↑
- Aborte ↑
- Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen ↑

Hintergrund & Methodik 1.

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME

ARTICLES & MULTIMEDIA ▾

ISSUES ▾

SPECIALTIES & TOPICS ▾

FOR AUTHORS ▾

CME >

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women

Meike A.Q. Mutsaerts, M.D., Ph.D., Anne M. van Oers, M.D., Henk Groen, M.D., Ph.D., Jan M. Burggraaff, M.D., Walter

Randomisierte prospektive Studie bei BMI ≥ 29 :

•6 Monate Lifestyle (2-3x/Woche 1/2 Stunde Sport, Ernährungsberatung, Versuch der Kalorienreduktion von 600kcl/Tag) dann KiWu-Therapie (FSH, CC, IUI, IVF) (n=280)

versus

•Sofort Kinderwunschtherapie (n=284)

Primärer Endpunkt: Vaginale Geburt eines gesunden Einlings ≥ 37 .SSW

Ergebnisse 1.

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Lifestyle-Intervention	Keine Lifestyle-Intervention	Mittlerer Unterschied (95% CI)
Änderung des Gewichts (kg)	-4.3 (\pm 5.9)	+1.1 (\pm 3.9)	5.2 (4.2-6.6)

	Lifestyle-Intervention	Keine Lifestyle-Intervention	Mittlerer Unterschied (95% CI)
Vag. Geburt Einling \geq 37SSW	76/280 (27%)	100/284 (35%)	0,77 (0.6-1.0)
Nat. Konzeption	73/280 (26%)	46/284 (16%)	1,6 (1.2-2.2)

Ergebnisse 2.

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Subanalyse: Haben Alter, Ovulationsstatus und BMI einen Einfluss auf den Effekt einer Lifestyle-Intervention?

1. Kein Effekt von Alter, Ov.-Status und BMI auf gesunde Lebendgeburtenrate

2. Natürliche Konzeptionsrate	Lifestyle-Intervention	Keine Lifestyle-Intervention	aOR (95% CI)
Alter ≥ 36 vs. < 36			0.56
BMI ≥ 35 vs. < 35			0.37
Anovulatorisch vs. ovulatorisch	29% 24%	11% 21%	0.02



1. Eine Lifestyle-Intervention über 6 Monate erhöht nicht die Rate gesunder Einlinge ≥ 37 .SSW. Sie erhöht aber die natürliche Konzeptionsrate

2. Alter und BMI sind keine prognostischen Faktoren für den Erfolg einer Lifestyle-Modifikation bzgl. der Geburt eines gesunden Kindes oder einer natürlichen Fertilität

Bei anovulatorischen Frauen führt eine Lifestyle-Intervention zu mehr natürlichen Konzeptionen

Adipöse, anovulatorische Frauen sollten zu einer Lifestyle-Modifikation motiviert werden