

Highlights der Weltkongresse 2014

Teil I*: Neues zur Gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin für die Praxis

Zum dritten Mal fand in diesem Herbst die Fortbildung zum Themenbereich Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin statt, bei der die Kongress-Highlights des letzten Jahres kondensiert und Neues sowie Praxisrelevantes vorgestellt wurden. Veranstaltet wurde diese Fortbildung wieder von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik am Inselspital Bern.

MICHAEL VON WOLFF, PETRA STUTE

Im ersten Teil dieses Tagungsberichts werden die Highlights der Jahrestreffen der ESHRE und einige der ISGE dargestellt.

International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE)

Vitamin-D-Supplementation

bei Sterilität – sinnvoll oder nicht?

Die Vitamin-D-Versorgung gilt allgemein als unzureichend. Zirka 50% der Erwachsenen weisen (in Deutschland) 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen < 20 ng/ml auf. Da Vitamin D verschiedene zelluläre Funktionen hat und Vitamin-D-Rezeptoren auch im Ovar und im Uterus exprimiert werden, stellt sich die Frage, ob ein Vitamin-D-Mangel und somit eine Vitamin-D-Supplementation einen Effekt auf die Fertilität haben könnten.

Weibliche 1 α -Hydroxylase-Knock-out-Mäuse, die kein Vitamin D synthetisieren können, sind steril, was durch Kalziumgaben auch nicht korrigiert werden kann (1). Eine neue, 2014 publizierte Studie wies bei Frauen (n = 335) mit einer Vitamin-D-Serumkonzentration < 20 ng/ml bei einer IVF-Therapie eine Implantationsrate von 11% und bei Vitamin-D-Serumkonzentration \geq 20 ng/ml eine Implantationsrate von 21% nach (2). Allerdings zeigten andere bisher publizierte Studien keinen solchen Zusammenhang. Auch beschrie-

ben Anifandis und Kollegen 2010 bei einer hohen Vitamin-D-Konzentration in der Follikelflüssigkeit von > 30 ng/ml eine niedrige klinische Schwangerschaftsrate von nur 14% im Vergleich zu 32% bei einer Vitamin-D-Konzentration von \leq 30 ng/ml.

Fazit: Die derzeitige Studienlage zeigt weder eine eindeutige Korrelation zwischen der Vitamin-D-Konzentration und der Schwangerschaftsrate, noch wurde bisher ein Effekt einer Vitamin-D-Supplementation auf die Fertilität untersucht. Aufgrund dessen kann derzeit eine Vitamin-D-Supplementation ausschliesslich zur Verbesserung der Fertilität nicht empfohlen werden.

Vitamin D – das neue Wundermittel bei der Behandlung des PCO-Syndroms?

Vitamin D beeinflusst den Insulin- und den Glukosemetabolismus, und es gibt Hinweise, dass Vitamin D die Insulinresistenz senkt (3, 4). Eine Insulinresistenz ist wiederum einer der Pathomechanismen in der Entwicklung des PCO-Syndroms (PCOS). Aufgrund dessen wird diskutiert, ob Vitamin D bei der Genese des PCOS relevant ist und eine Supplementation einen Effekt auf das Syndrom haben könnte.

Diverse Studien konnten jedoch keine erniedrigten Vitamin-D-Serumkonzentrationen bei Frauen mit einem PCOS nachweisen (5). Eine hoch dosierte Substitution mit Vitamin D über 12 Wochen mit 12 000 IE Vitamin D/Tag führte in einer randomisierten, plazebo-kontrollierten Pilotstudie (n = 28) bei Frauen mit PCOS



In der diesjährigen Fortbildung zu den Weltkongressen der Gynäkologischen Endokrinologie/Reproduktionsmedizin wurde der Austragungsort Olten beibehalten, um eine gute Erreichbarkeit aus der gesamten Schweiz zu gewährleisten.

Berichtet wurde von den Kongressen

- der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) in München 2014
- der NAMS (North American Menopause Society) in Dallas 2013 und
- der ISGE (International Society of Gynecological Endocrinology) in Florenz 2014.

In diesem Jahr wurde die Veranstaltung ergänzt durch die Thematik «Aktuelle Kontroversen zu Pillen der 2. oder 3./4.-Generation: Was sollten wir geben?» von PD Dr. med. Gabriele Merki und Prof. Dr. med. Johannes Bitzer. Auch wurden erstmals internationale Empfehlungen vorgetragen, in diesem Jahr diejenigen zur menopausalen Hormontherapie durch PD Dr. med. Petra Stute (hierzu später sowie weitere Highlights der ISGE und jene der NAMS in *Teil 2 in GYNÄKOLOGIE 1/2015). Alle Vorträge der bisherigen Veranstaltungen sind auf der Website www.weltkongresse.ch einsehbar.

zwar zu einer Reduktion der Glukosekonzentration, nicht aber zu einer Reduktion der Insulinsensitivität (6).

Fazit: Die derzeitige Studienlage zeigt weder einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Serumkonzentration und dem PCOS, noch konnte bisher nachgewiesen werden, dass eine Vitamin-D-Supplementation das PCOS bessert.

Aufgrund dessen kann derzeit eine Vitamin-D-Supplementation ausschliesslich zur Verbesserung des PCO-Syndroms nicht empfohlen werden.

*Teil 2: Kontroversen in der oralen Kontrazeption und der menopausalen Hormontherapie
In: GYNÄKOLOGIE 1/2015

Endometriale Stammzellen – gibt es sie, und sind sie therapeutisch einsetzbar?

Inzwischen werben Firmen damit, dass Menstruationsblut Stammzellen mit dem gleichen Potenzial wie Stammzellen aus Nabelschnurblut enthält. Aber stimmt das wirklich? In der Tat wurden in endometrialen Epithel- und Stromazellsuspensionen Zellen gefunden, die immunzytochemisch als Stammzellen identifiziert wurden. Diese Zellen lassen sich im Stratum basale in den basalen Abschnitten der endometrialen Drüsen und des Stromas, insbesondere im reproduktionsfähigen Alter, aber auch noch postmenopausal identifizieren (7). Die Expression des Stammzellmarkers CD 90 spricht für einen mesenchymalen Ursprung. Mesenchymale Zellen sind multipotent (= bedingt differenzierungsfähig), nicht aber pluripotent (= sehr differenzierungsfähig, wie z.B. Nabelschnur-Stammzellen), sodass diese Zellen nicht das gleiche Differenzierungspotenzial haben dürften wie Nabelschnurstammzellen. Ob diese Zellen nur ortsständig im Endometrium zu finden sind oder kontinuierlich aus dem Knochenmark in das Endometrium einwandern, ist weiterhin unklar (8).

Lassen sich solche Zellen therapeutisch, beispielsweise bei einer endometrialen Atrophie und einem Asherman-Syndrom, einsetzen? 2011 wurde von einer Patientin mit atrophem Endometrium berichtet, dass Knochenmarkstammzellen in das Cavum uteri instilliert wurden und sie anschliessend per IVF schwanger wurde. Dieser Fallbericht wurde jedoch vielfach kritisiert, da methodisch vieles unklar blieb. In einer systematischen Studie im Rattenmodell erhielten je 10 Ratten keine Behandlung, eine E2-Substitution, eine intrauterine Behandlung mit mesenchymalen Stammzellen mit oder ohne E2-Therapie. Die stärkste Gefässproliferation und die geringste Fibrose zeigte sich in der Gruppe der Ratten, die kombiniert mit E2 und Stammzellen behandelt wurden (9).

Derzeit werden unter der Leitung von C. Simon in Spanien in einer Studie mit dem Zielkriterium Schwangerschaft zehn Frauen mit Stammzellen behandelt. Aus dem Blut werden nach einer GCSF-Stimulation Stammzellen gewonnen, die

immunzytochemisch jenen des Endometriums entsprechen. Diese werden in die uterinen Arterien injiziert. Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Fazit: Das Endometrium scheint multipotente mesenchymale Stammzellen unklaren Ursprungs zu enthalten. Ob diese bei der Behandlung der endometrialen Atrophie eingesetzt werden können, ist noch offen.

Beeinflusst Stress die Reproduktion?

Diese Frage wird dem Arzt von fast allen Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch gestellt. Möglich wäre ein Effekt von Stress auf die hypothalamisch-hypophysäre Ovarachse oder auf die Implantation. Ein Marker der Stressintensität ist die Kortisolkonzentration im Serum.

Bei Frauen mit Sterilität wurden erhöhte Kortisolspiegel gemessen (10). Auch wurden bei Frauen mit einer funktionellen hypothalamischen Amenorrhö erhöhte Kortisolspiegel und eine erniedrigte LH-Pulsatilität gefunden (11). Diese Studien könnten für einen Effekt von Stress auf die hypothalamisch-hypophysäre Ovarachse sprechen. Allerdings dürfte die Konsequenz lediglich eine Anovulation oder gegebenenfalls auch eine Corpusluteum-Schwäche sein, die problemlos zu behandeln sind.

Im Mausmodell wurde der Effekt auf die Implantation untersucht. Die Tiere wurden sehr beengt gehalten, was zu einem erheblichen Stress führte. In der Folge reduzierten sich die Implantationsraten von 100% auf 73%. Allerdings waren die Kortisolspiegel der Mäuse unter Stressbedingungen um ein Vielfaches erhöht (12). Bei Frauen waren die Kortisolspiegel deutlich weniger stark erhöht, sodass ein Transfer der Ergebnisse im Tiermodell auf die Frau kaum möglich ist.

Sollte Stress bei der Frau auch die Implantationsrate reduzieren, wäre eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch eine stressmindernde Therapie zu erwarten. Begleitende Psychotherapien zeigten in einer Metaanalyse jedoch keine Verbesserung der IVF-Erfolgsrate (13).

Fazit: Stress scheint einen Effekt auf die hypothalamisch-hypophysäre Ovarachse zu haben, was mit ovulationsinduzierenden Massnahmen und einer Lutealphasensupplementation zu behandeln ist. Ein relevanter Effekt

von Stress auf die Implantation ist unwahrscheinlich.

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)

Ist der AMH-Wert niedriger bei einer Pilleneinnahme?

Bei der Veranstaltung Weltkongresse wurde 2012 berichtet, dass die AMH-Messwerte stark durch die Konservierung bis zur Bearbeitung der Probe und durch das Einfrieren beeinflusst werden, was im klinischen Alltag bei der Bewertung und dem Vergleich von AMH-Werten berücksichtigt werden muss. Ein Effekt der Pille auf die AMH-Konzentration ist wahrscheinlich, da in der Schwangerschaft durch die FSH-Suppression niedrigere AMH-Konzentrationen gemessen wurden (14).

K. Birch Petersen und Kollegen untersuchten in einer Querschnittsstudie die AMH-Konzentration bei 240 Frauen unter Einnahme einer kombinierten Pille und bei 593 Frauen ohne Pilleneinnahme. Primäre Zielkriterien waren die AMH-Konzentration, der antrale Follikelcount und das Ovarvolumen.

Die Studie zeigte niedrigere AMH-Konzentrationen bei den Frauen, die die Pille einnahmen. In der Gruppe der 30- bis 34,9-Jährigen war unter der Pilleneinnahme die AMH-Konzentration 28%, der antrale Follikelcount 31% und das Ovarvolumen 29 bis 53% niedriger als ohne Pille. 3 bis 6 Monate nach Absetzen der Pille waren die Parameter nicht mehr reduziert.

Fazit: Bei einer Pilleneinnahme sind die AMH-Konzentrationen um zirka 30% erniedrigt. Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt, ist jedoch bei der Übertragung dieses Wertes in die klinische Praxis Vorsicht geboten.

Lutealphasensupplementation bei Stimulationstherapien – wie lange?

Bei einer ovulationsinduzierenden Therapie und einer IVF-Behandlung wird meist eine Lutealphasensupplementation mit Progesteron durchgeführt. International wird die Progesteron-Gabe oft noch in der Schwangerschaft und sogar bis in das dritte Trimenon fortgeführt.

Russel und Kollegen aus Grossbritannien untersuchten bei IVF-Therapien in einer

prospektiven, randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie den Effekt einer Fortsetzung der Progesteron-Gabe bis zur 12. Schwangerschaftswoche nach positivem HCG-Test. 228 Frauen erhielten 400 mg vaginales Progesteron, aufgeteilt auf zwei Tagesdosen, und 233 Frauen ein Plazebopräparat. Das primäre Zielkriterium war die klinische Schwangerschaftsrate, die sekundären Endpunkte waren die Lebendgeburten- und die Fehlgeburtenraten.

Die Schwangerschaftsrate betrug in der Progesteron-Gruppe 71% und in der Plazebogruppe 72%. Die entsprechenden Werte für die Lebendgeburten- und die Fehlgeburtenraten lagen bei 71% respektive 70% und bei 11% respektive 7%.

Fazit: Eine Fortführung der Progesteron-Gabe ist nach einem Schwangerschaftstest (bei IVF-Therapie) nicht erforderlich.

Reduziert eine Immunglobulintherapie habituelle Aborte?

Habituelle Aborte sind mit einem grossen Leidensdruck verboten, sodass die Patienten von den behandelnden Ärzten mit Nachdruck eine effektive Therapie einfordern. Da das Konzept der mütterlichen Abstossung des Embryos schlüssig erscheint, wird eine immunologische Genese habitueller Aborte diskutiert. Dafür sprechen auch erhöhte Konzentrationen von Natural-Killer-Zellen bei Frauen mit habitueller Aborte (15).

Eine Cochrane-Analyse (16) hatte bereits 2006 gezeigt, dass eine Behandlung mit i.v.-Immunglobulinen die Abortrate nicht reduziert. Da aber in einer Subanalyse doch ein Effekt auf die Abortrate bei sekundären habitueller Aborten gefunden wurde (17), wurde eine prospektiv randomisierte, plazebokontrollierte Studie von Christiansen und Kollegen in Dänemark durchgeführt: 82 Frauen mit ≥ 4 frühen Aborten (mindestens 3 konsekutiven) nach Geburt eines Kindes erhielten nach Ausschluss anderer Abortursachen bis zu 8 x 24–36 g Immunglobulin (CSL Behring® oder Provigen®) oder ein Plazebo. Das primäre Zielkriterium war die Lebendgeburtenrate ohne und mit i.v.-IgG. Die Lebendgeburtenrate betrug im Studienarm 55% und im Kontrollarm 50% und war nicht signifikant unterschiedlich.

Fazit: Eine i.v.-IgG-Therapie sollte bei habituellen Aborten nicht mehr durchgeführt werden.

Natural-Cycle-IVF – lässt sich die Effektivität erhöhen?

Die Natural-Cycle-IVF bietet viele Vorteile: Mehrlinge werden vermieden, die Behandlung ist psychisch weniger belastend, und die Kosten pro erzielter Schwangerschaft sind verringert (18). Vermutlich aufgrund der besseren Eizellqualität sind die Implantationsraten bei einer Natural-Cycle-IVF mit zirka 25% auch höher als bei einer klassischen IVF mit zirka 15% (19–21). Allerdings ist die Effektivität einer Natural-Cycle-IVF durch das Risiko vorzeitiger Ovulationen noch begrenzt.

Aufgrund dessen haben von Wolff und Kollegen aus der Schweiz eine Behandlung mit Clomifencitrat in einer Dosierung von 25 mg/Tag ab dem 6./7. Zyklustag bis zur Ovulationsinduktion eingeführt und bei 112 Frauen untersucht. Die gleichen Frauen führten sowohl eine Natural-Cycle-Therapie mit als auch ohne Clomifencitrat durch. Zielkriterien waren unter anderem die vorzeitige Ovulationsrate, die Transferrate, die Schwangerschaftsrate und die Zahl erforderlicher Konsultationen vor der Follikelpunktion. Die vorzeitige Ovulationsrate betrug mit Clomifen 7% und ohne Clomifen 28%. Die Transferraten lagen bei 54% versus 40%, die Schwangerschaftsraten bei 25% versus 28% und die Anzahl der erforderlichen Konsultationen in beiden Therapien bei 1, 2.

Fazit: Die Effektivität einer Natural-Cycle-IVF-Therapie lässt sich signifikant steigern, sodass sie unter bestimmten Voraussetzungen eine Alternative zur klassischen IVF mit einer Gonadotropinstimulation sein kann.

Wie hoch ist die Erfolgsrate bei einer Transplantation von Ovargewebe?

Vor zytotoxischen Therapien wird oft bei Frauen ≤ 35 Jahre ein halbes Ovar als Fertilitätsreserve laparoskopisch entnommen und kryokonserviert. Bei einer vorzeitigen Menopause und einem späteren Kinderwunsch wird das Gewebe in die Beckenwand und/oder das Ovar transplantiert. Die Erfahrungen mit dieser Technik sind jedoch begrenzt. In

einer Fallserie von drei spezialisierten Zentren in Brüssel, Kopenhagen und Spanien wurden 60 Transplantationen ausgewertet. Bei 22% der Transplantation wurde eine Geburt oder eine fortlaufende Schwangerschaft dokumentiert (22). Dittrich und Kollegen aus Deutschland untersuchten 39 Transplantationen des Netzwerks FertiPROTEKT, die bis Dezember 2013 in 10 Zentren durchgeführt wurden.

9 Transplantationen führten zu einer Schwangerschaft, davon waren 4 Geburten, 3 eine fortlaufende Schwangerschaft und 2 ein Abort. Damit lag auch in diesem Kollektiv die Rate an Geburten oder zu erwartenden Geburten bei etwa 20%.

Fazit: Die Kryokonservierung von Ovargewebe mit einer nachfolgenden Transplantation des Gewebes stellt inzwischen bei einer korrekten Indikationsstellung eine realistische Option dar. ■



Prof. Dr. med. Michael von Wolff
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch



und
PD Dr. med. Petra Stute

Beide:
Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik
Inselhospital Bern
3010 Bern

Referenzen:

1. Panda et al. PNAS, 2001.
2. Paffoni et al. J Clin Endocrinol Metab, 2014.
3. Chiu et al. Metabolism, 2000.
4. Maestro et al. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003.
5. Mahmoudi et al. Fertil Steril, 2010.
6. Raja-Kahn et al. Fertil Steril, 2014.
7. Cervello et al. Plos ONE, 2010.
8. Cervello et al. Semin Reprod Med, 2013.
9. Kilic et al. J Assist Reprod Genet, 2014.
10. Csemiczky et al. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000.
11. Berga et al. Fertil Steril, 1997.
12. Li-Hua et al. PLOS ONE, 2013.
13. Hämmerli et al. Hum Reprod Update, 2009.
14. Köninger et al. RB&E, 2013.
15. Quenby et al. Hum Reprod, 1999.
16. Porter et al. Cochrane, 2006.
17. Christiansen et al. Hum Reprod, 2002.
18. von Wolff et al. J Reprod Med, 2014.
19. Aanesen et al. RBM online, 2010.
20. Gordon et al. Fertil Steril, 2013.
21. von Wolff et al. RBM online, 2014.
22. Donnez et al. Fertil Steril, 2013.

Interessenkonflikte: keine.