

# Schilddrüsendialog 2016

## Seefeld in Tirol

### Stimulationsschemata bei der assistierten Reproduktion

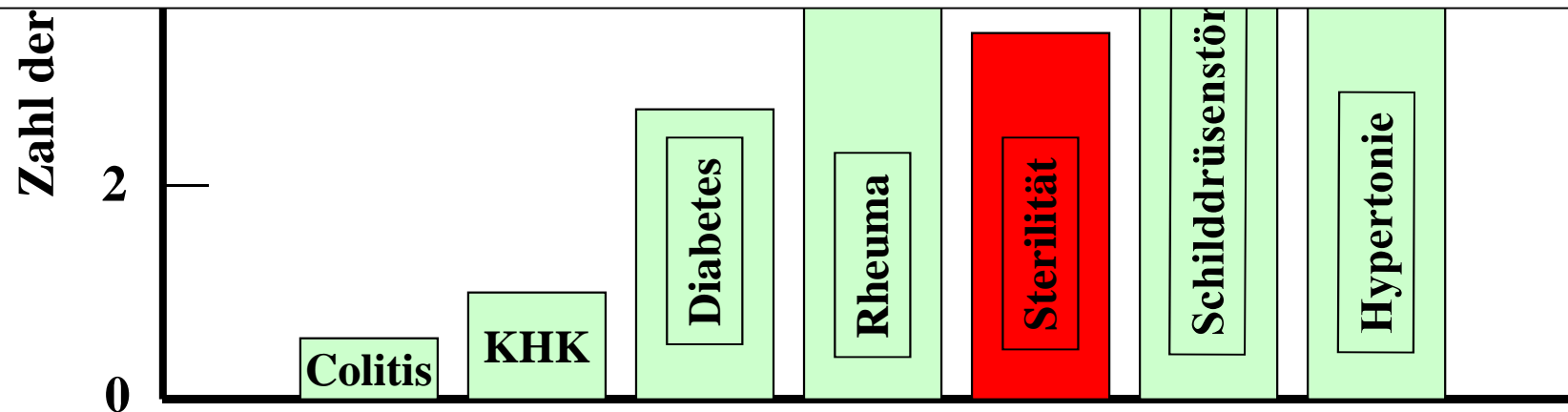
Ludwig Wildt

Universitäts-Klinik  
für Gynäkologische Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck

# Häufigkeit verschiedener Erkrankungen

In Österreich werden pro Jahr ca 20 000 Paare wegen unerfülltem Kinderwunsch behandelt (ca 6000 durch künstliche Befruchtung).

Etwa 5000 Kinder werden nach Behandlung pro Jahr geboren (davon ca 1000 nach künstlicher Befruchtung)

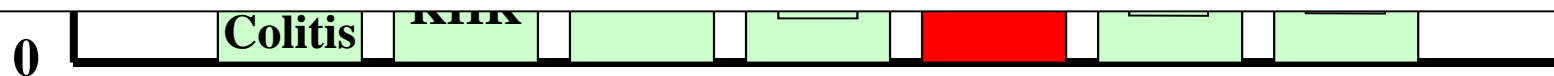


# Häufigkeit verschiedener Erkrankungen

In Österreich werden pro Jahr ca 20 000 Paare wegen unerfülltem Kinderwunsch behandelt (ca 6000 durch künstliche Befruchtung).

Etwa 5000 Kinder werden nach Behandlung pro Jahr geboren (davon ca 1000 nach künstlicher Befruchtung)

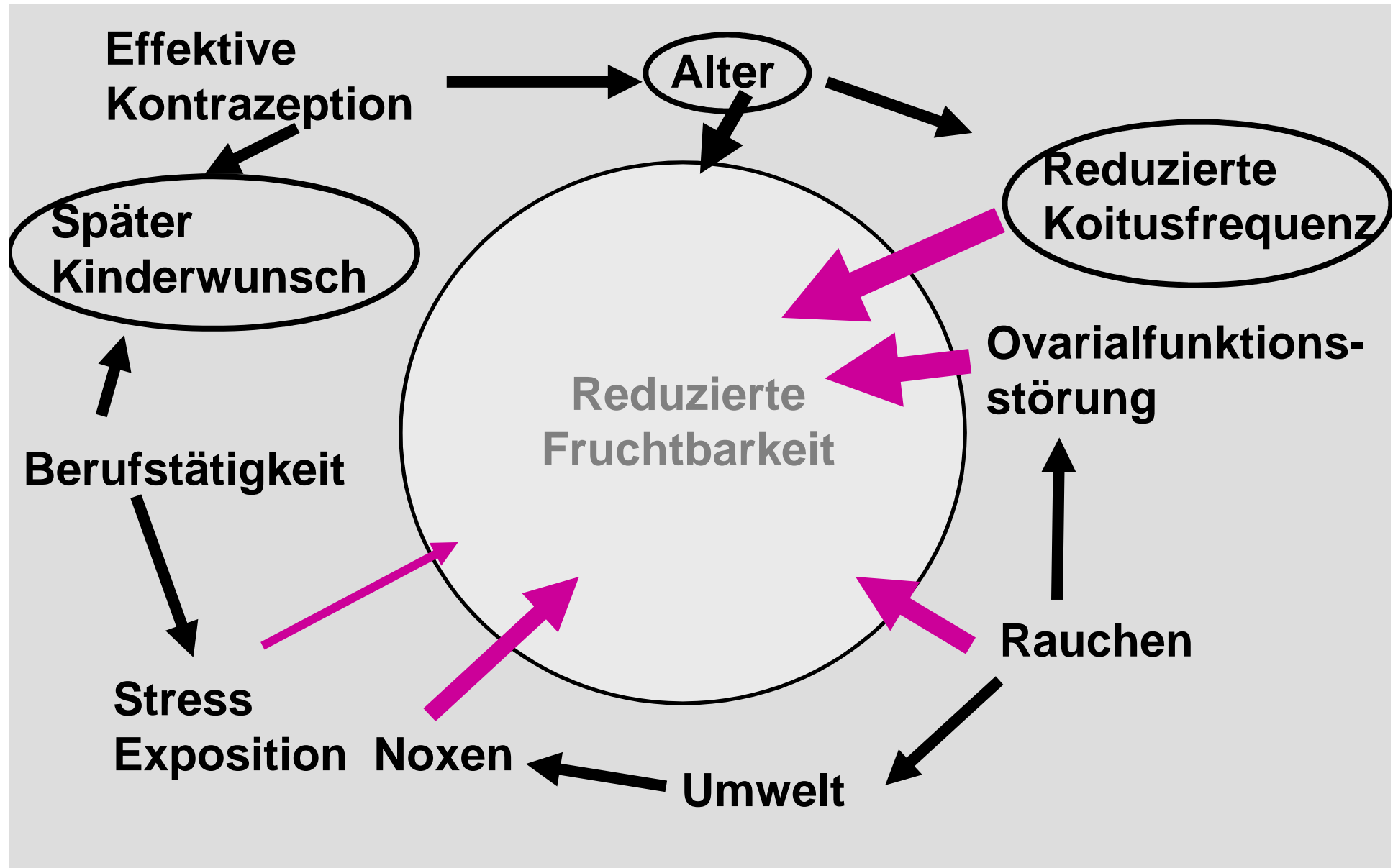
Weltweit wurden > 5 Millionen Kinder nach ART geboren, in fast jeder österreichischen Schulklasse dürfte ein Kind nach ART sitzen



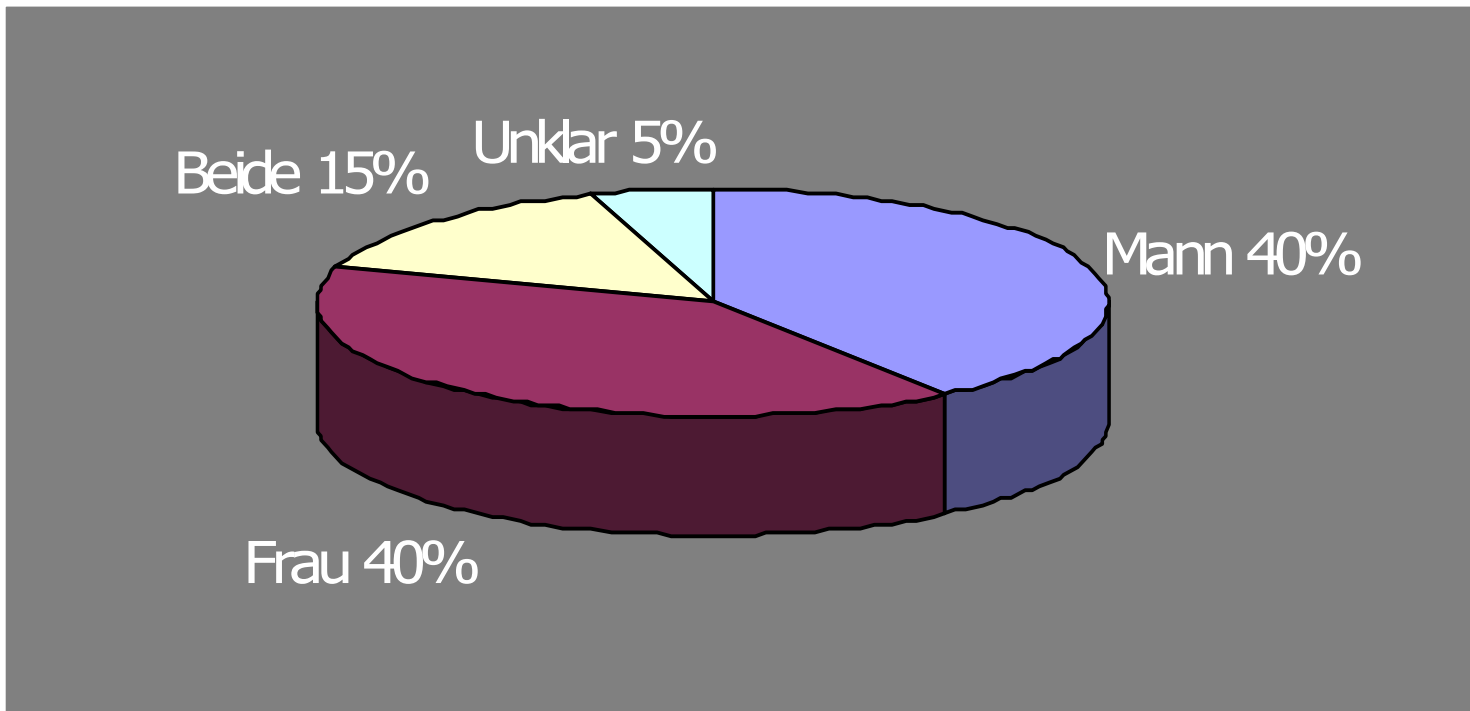
# Multifaktorielle Genese der Subfertilität



Frauenheilkunde



# Ursachenverteilung der Sterilität



# Diagnostischer Zyklus zur Abklärung der Sterilität



Follikelphase

Periovulatorisch

Lutealphase

Basisdiagnostik  
-LH, FSH, Prl, T,  
-DHEAS, SHBG  
-TSH, fT3  
-Serologie  
AMH

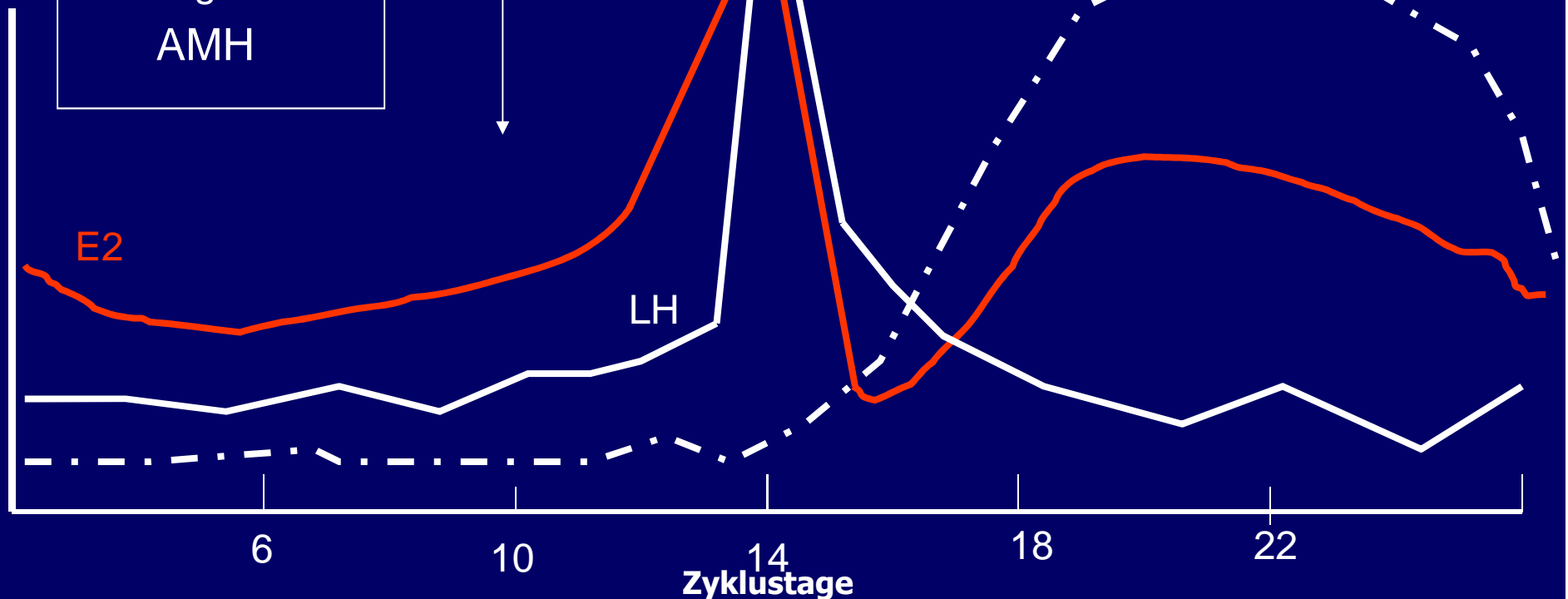
Tgl. LH E2 P  
Ultraschall

Tuben-  
funktion

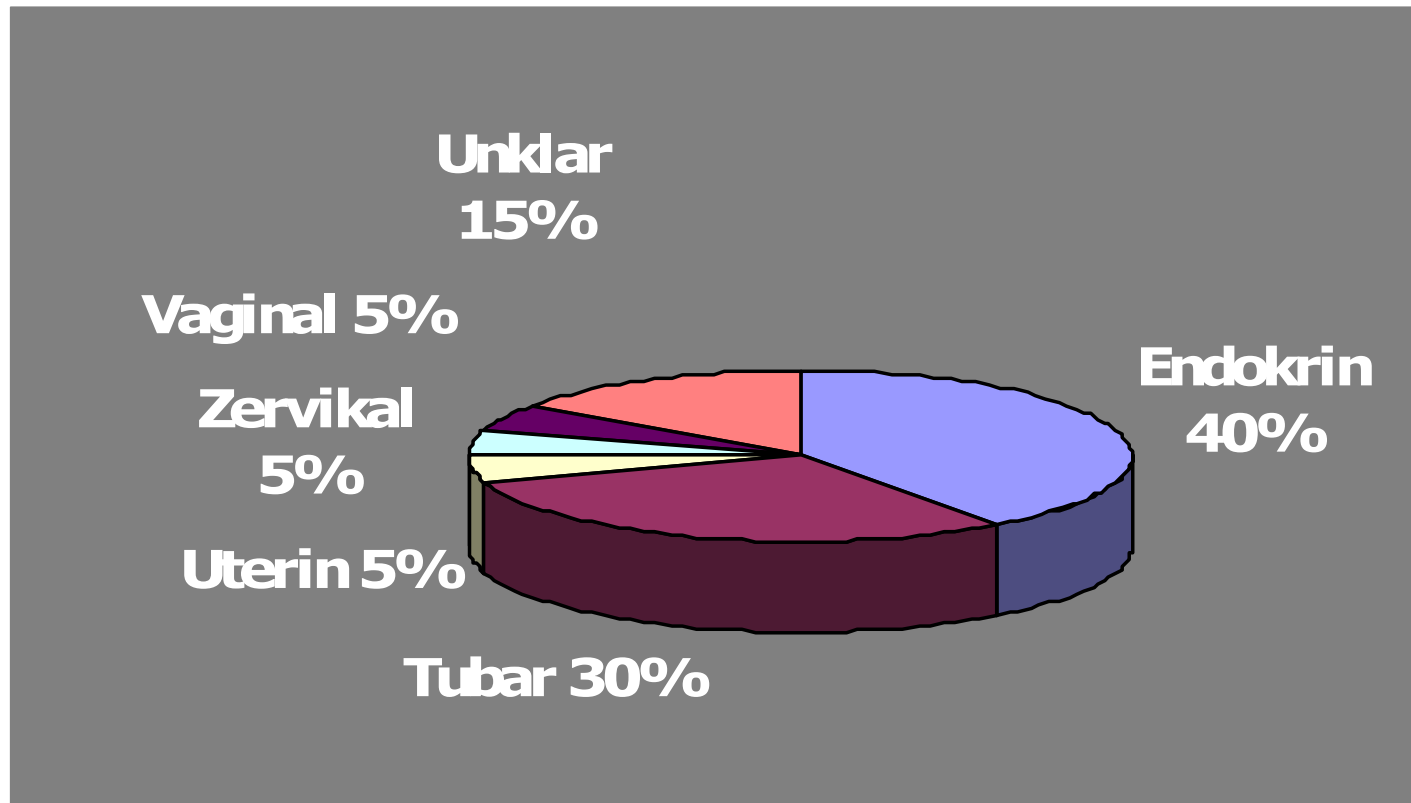
IUI  
PCT  
Spermio-  
gramm

LH E2 P

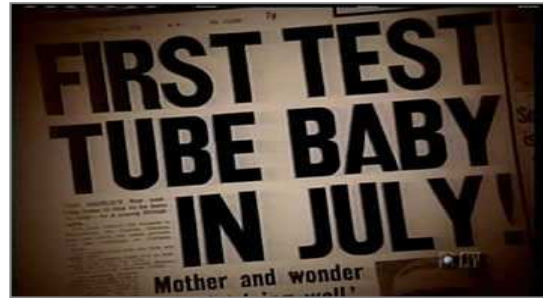
P



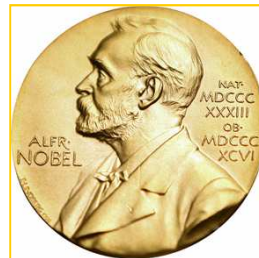
# Ursachenverteilung der weiblichen Sterilität



# Medizin Nobelpreis 2010: Robert Edwards



Edwards und Steptoe



Edwards mit Luise Brown, Mutter und Kind

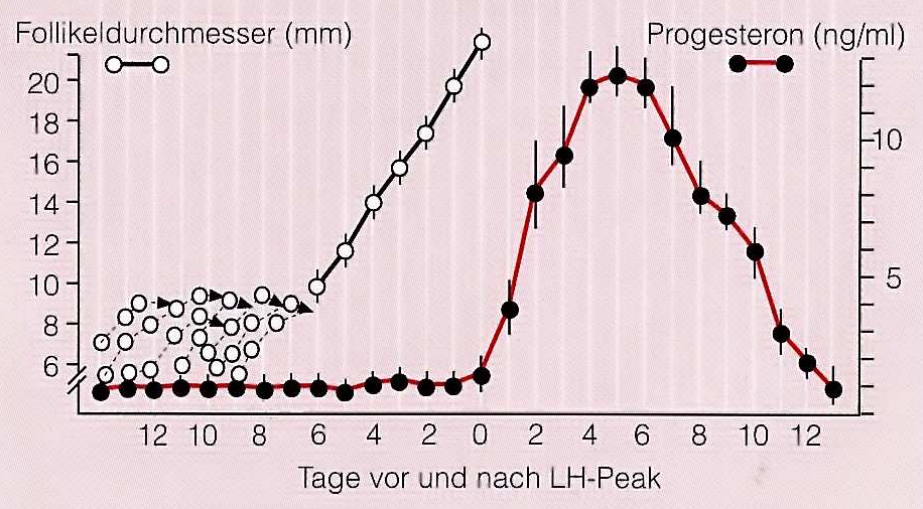
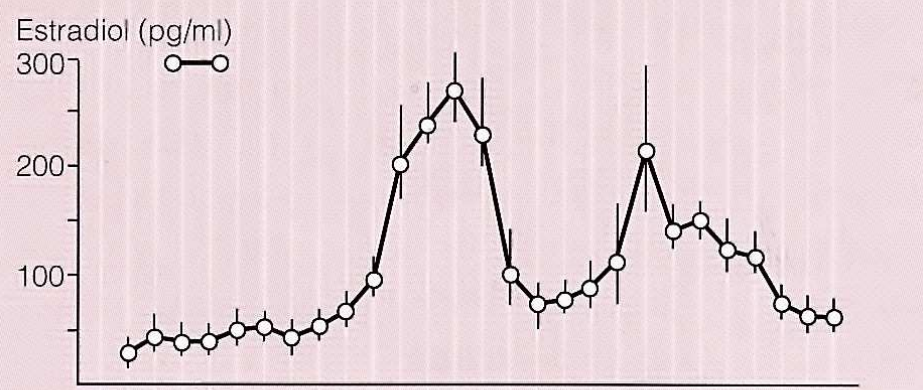
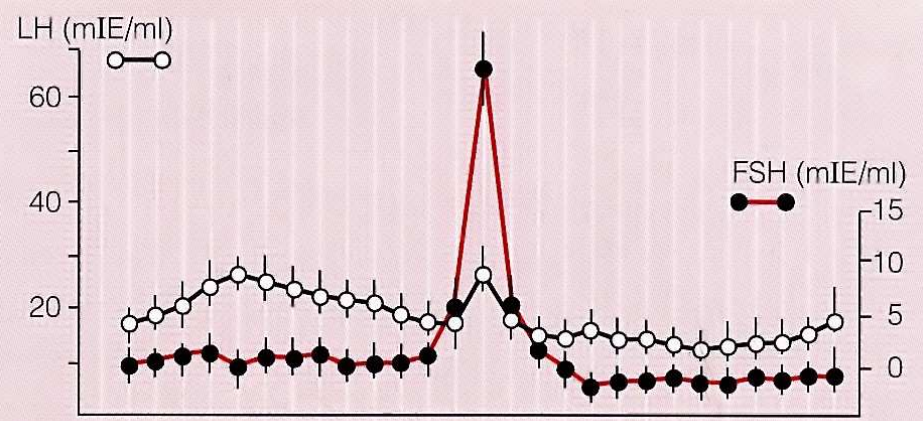
# Geschichte der IVF

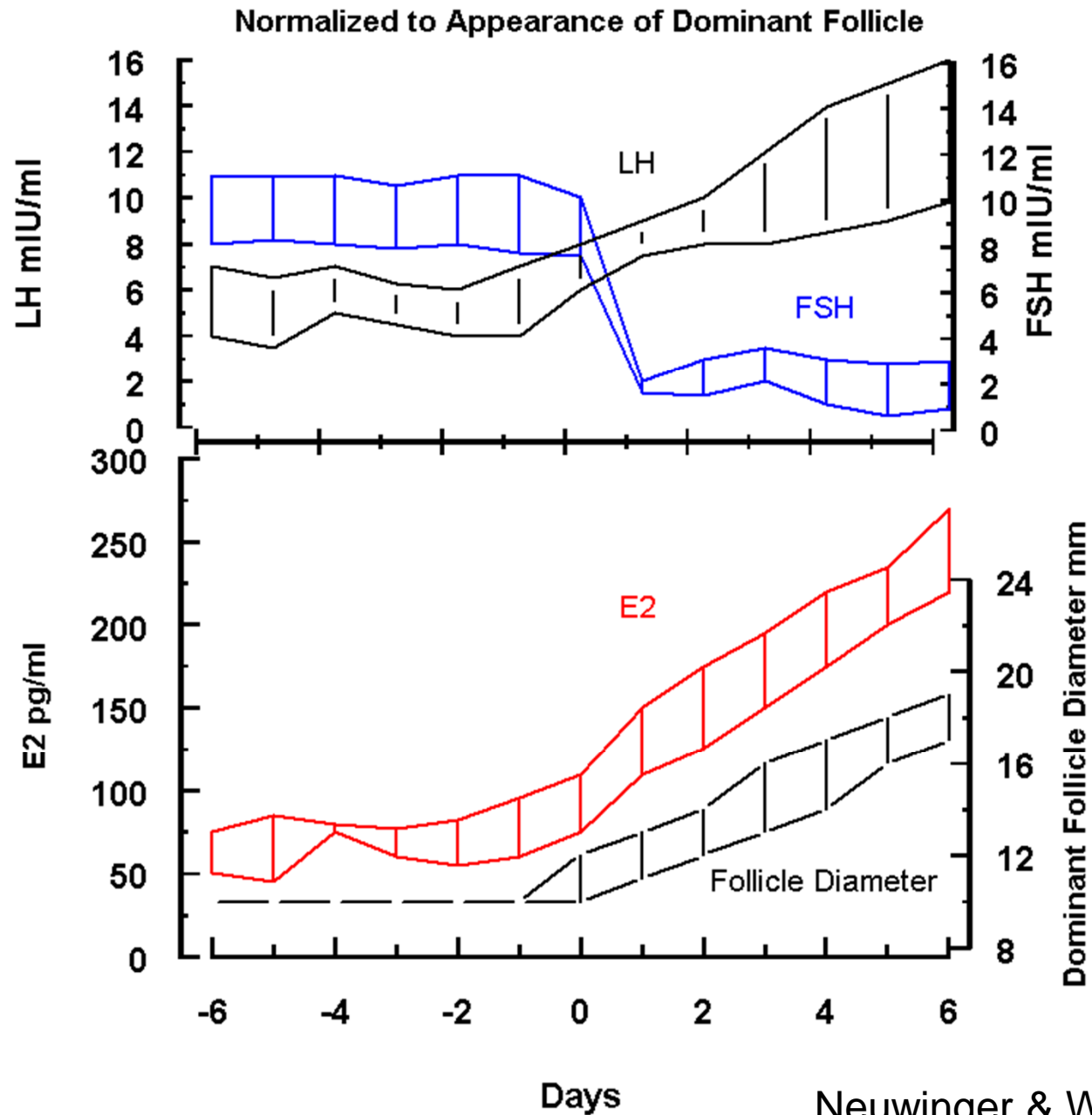
- 1880** erster, erfolgloser Versuch Eizellen von Hasen und Schweinen *in vitro* zu fertilisieren (Schenk 1880)
- 1890** erster erfolgreicher Versuch am Kaninchen (Heape 1890)
- 1934** erste erfolgreiche *in vitro* Fertilisation von menschlichen Oocyten (3 / 1000), kein Transfer (Pincus und Enzmann, Rock 1934)
- 1959** erste erfolgreiche IVF mit Embryotransfer beim Hasen (Chang 1959)
- 1968** IVF bei Mäusen (Edwards et al. 1968)
- 1978** Geburt von Louise Brown (Steptoe und Edwards 1978)
- 1981** Geburt des ersten IVF – Kalbs
- 1987** Geburt des 1. Kindes nach Kryokonservierung von Oocyten (van Uem et al)
- 1992** Einführung der ICSI (Palermo et al. 1992)



# 1982: Erste Geburt nach IVF in Österreich





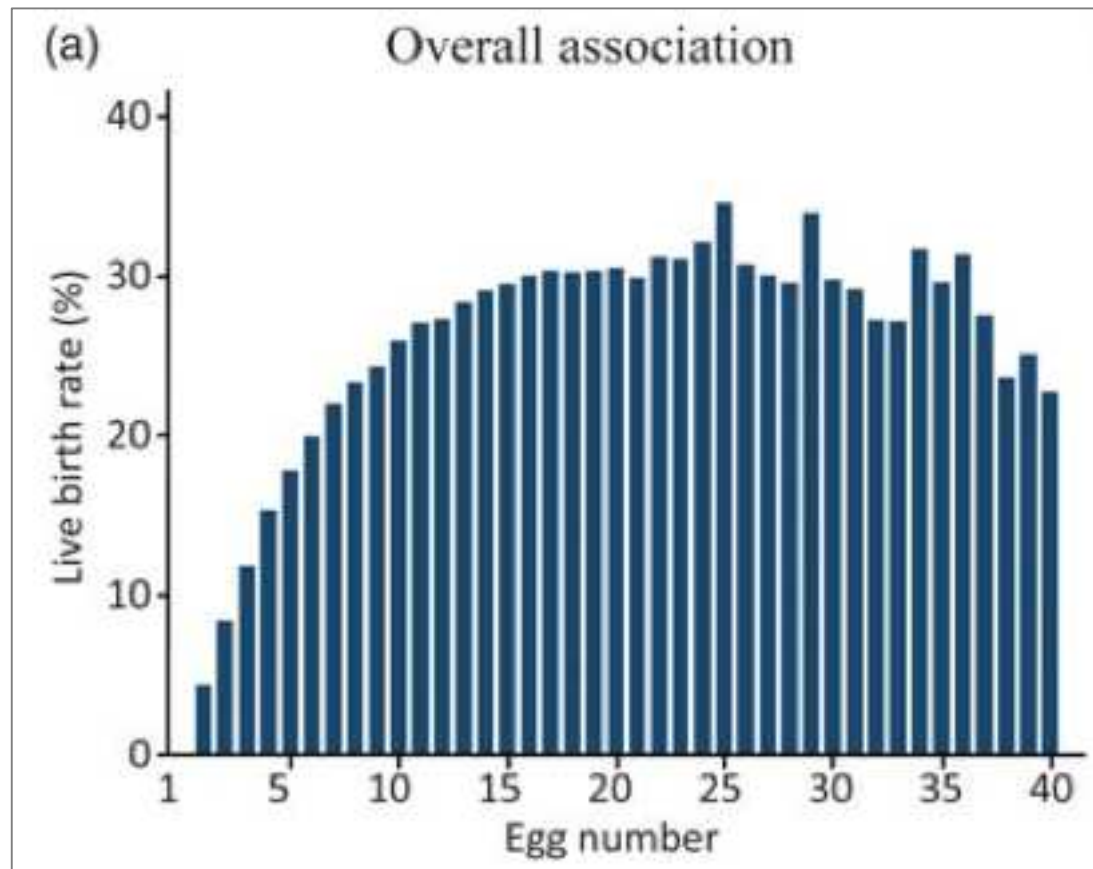


Neuwinger & Wildt 1996

# Grundlagen der Follikelreifung

- Die Zahl der reifenden Follikel wird durch FSH bestimmt
- Die Ausreifung der selektierten Follikel steht unter der Kontrolle von LH
- Dazu ist nur wenig LH erforderlich

# Wie viele Oozyten sind nötig?



ICSI von mehr als 10-15 Eizellen steigert nicht die SS-Rate!


# Clomifen

**NEW DISCOVERY BRINGS HOPE TO THE  
CHILDLESS—AND A MULTIPLE-BIRTH EPIDEMIC**

**LIFE**  
INTERNATIONAL  
Vol. 39, No. 4 Aug. 23, 1965

## The Fantastic Drug That Causes Quintuplets

In an Auckland, New Zealand hospital a wonder-struck mother wandered along a row of incubators and gazed down at her newborn quintuplets. Two days after Mrs. Shirley Ann Lawson's four girls and one boy were delivered in New Zealand, *another* set of quints was born to Mrs. Karin Olsen in Falun, Sweden. Both sets resulted from fantastic new drugs which enable barren women to conceive—and which are causing a veritable sea-



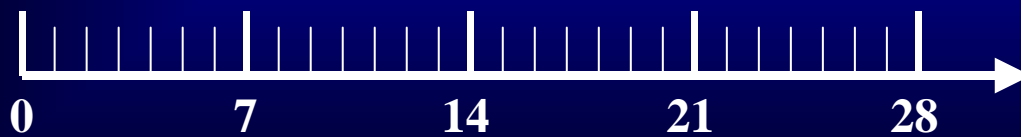
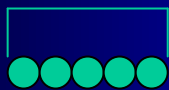
# Kontrollierte ovarielle Überstimulation

## *Clomiphencitrat*

### Clomiphencitrat

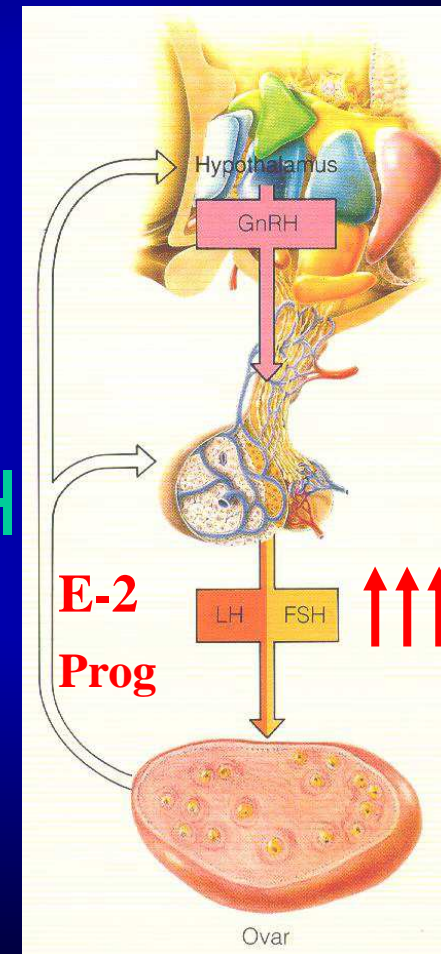
stimuliert als „*Anti-Östrogen*“ über eine Beeinflussung der „*feed-back loop*“ vom Ovar zur Hypophyse effektiv die Freisetzung von FSH und LH und damit die Follikelreifung beim Menschen  
Dosisabhängig 1 – 10 Follikel

50-100 mg

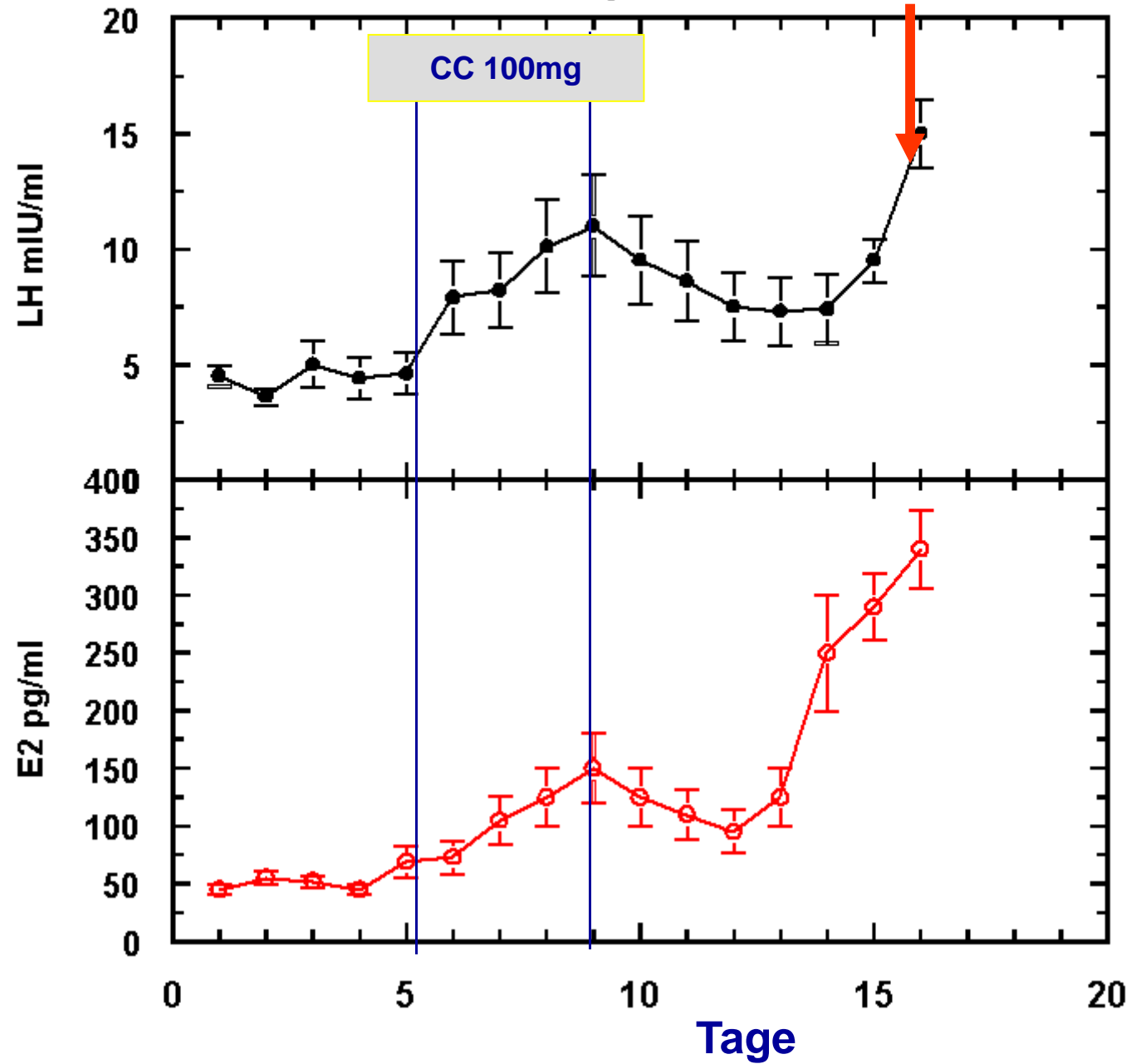


Zyklustage

Clomiphen



# Zyklus unter Behandlung mit Clomiphen



# Kontrollierte ovarielle Überstimulation

## *Gonadotropine*

---

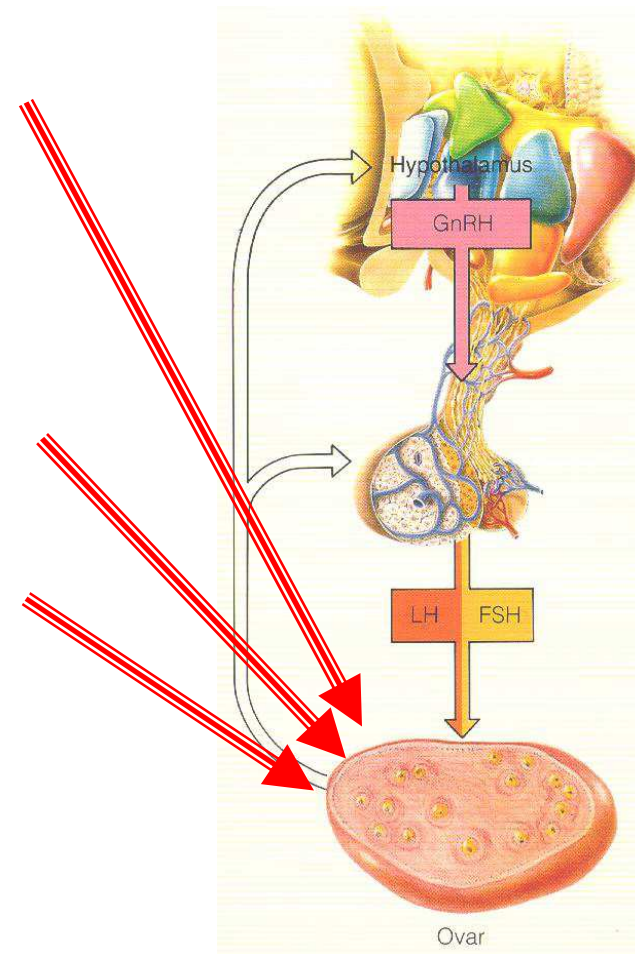
**HMG** (= *human menopausal Gonadotropin*)  
FSH und LH – enthaltende Präparate aus dem  
Urin postmenopausaler Frauen.

**Hochgereinigtes FSH**  
über biochemische Schritte angereichertes FSH  
mit nur wenig LH-Beimengung

**Rekombinantes FSH**  
*biotechnologisch hergestelltes „reines“ FSH*  
ohne LH-Beimengung



*Puregon® - Pen*



## Die Spenderinnen von postmenopausalem Urin



# Protokolle der ovariellen Stimulation

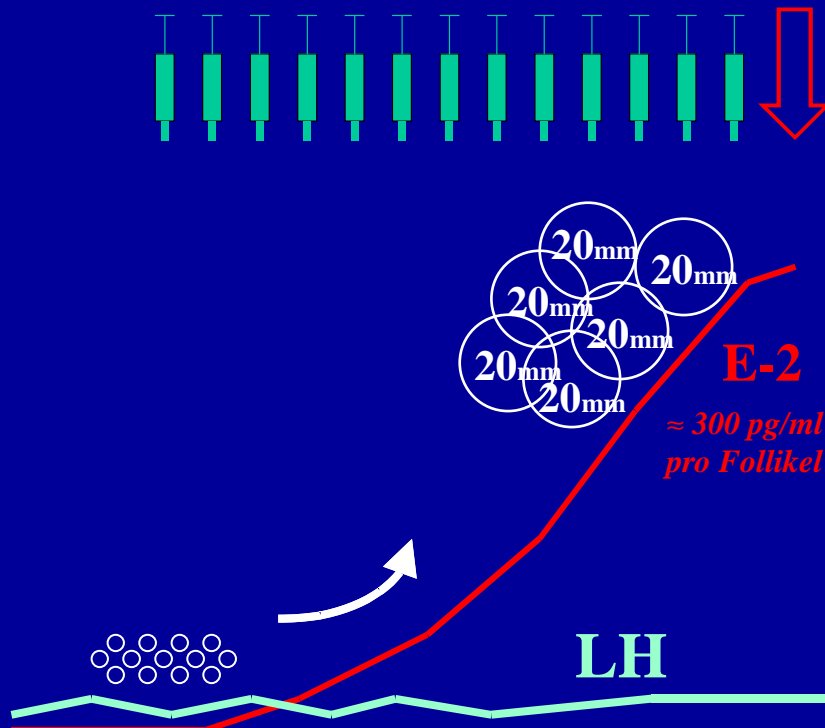
- Natural Cycle iVF
- Clomiphen
- Clomiphen + Gonadotropine
- Gonadotropinstimulation step up (Norfolk)
- Gonadotropinstimulation step down
- GnRH – Agonisten long protocol
- GnRH – Agonisten short protocol
- GnRH – Agonisten ultrashort protocol
- GnRH – Antagonisten - Protokoll

# Der IVF - Stimulationszyklus

- kontrollierte ovarielle Stimulation -

Gonadotropine  
(HMG, rFSH)

hCG



## Stimuliertes Ovar



# Ovulationsinduktion

36h vor der geplanten Follikelpunktion



Urinäres HCG

10.000 IE i.m.

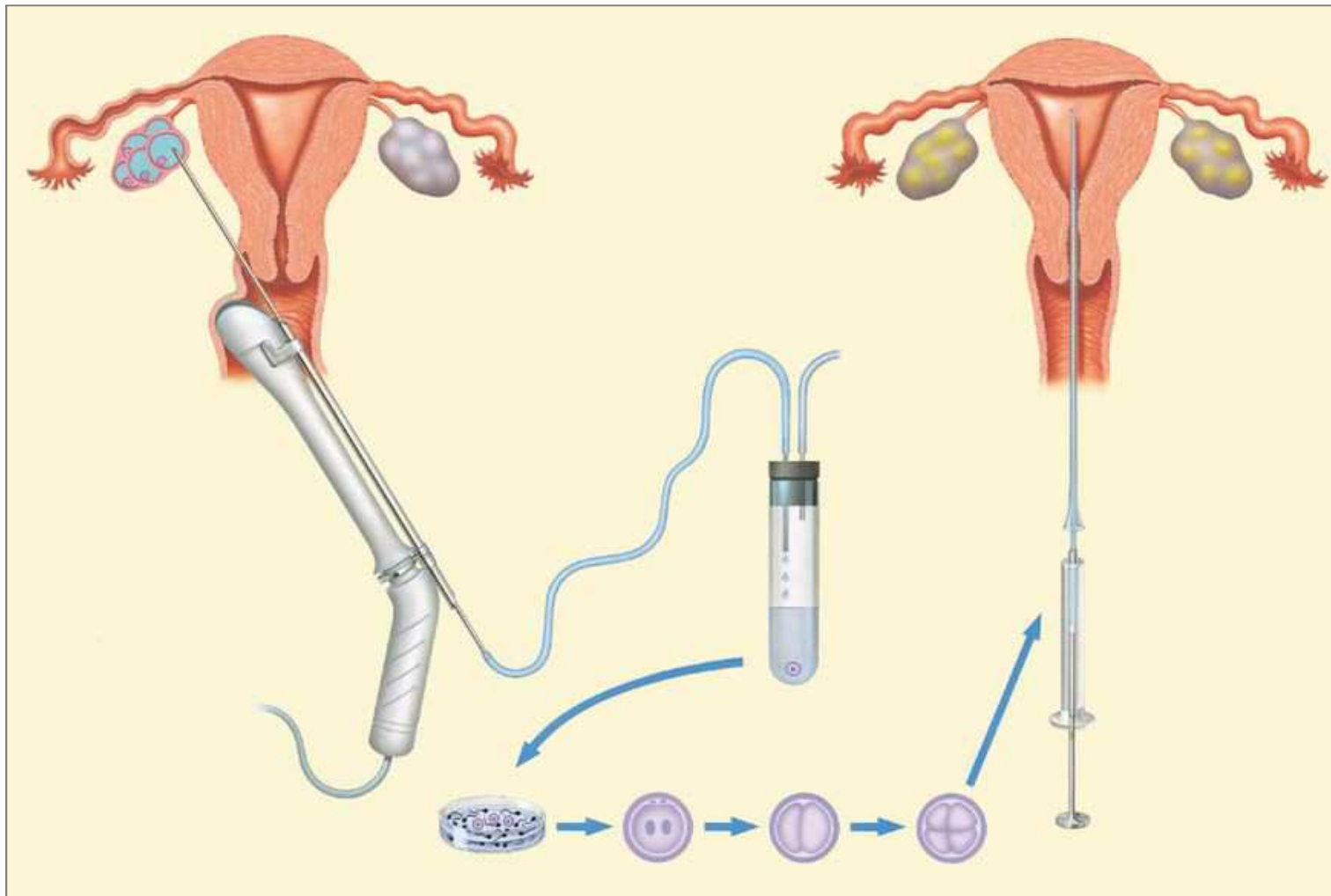


Rekombinantes HCG

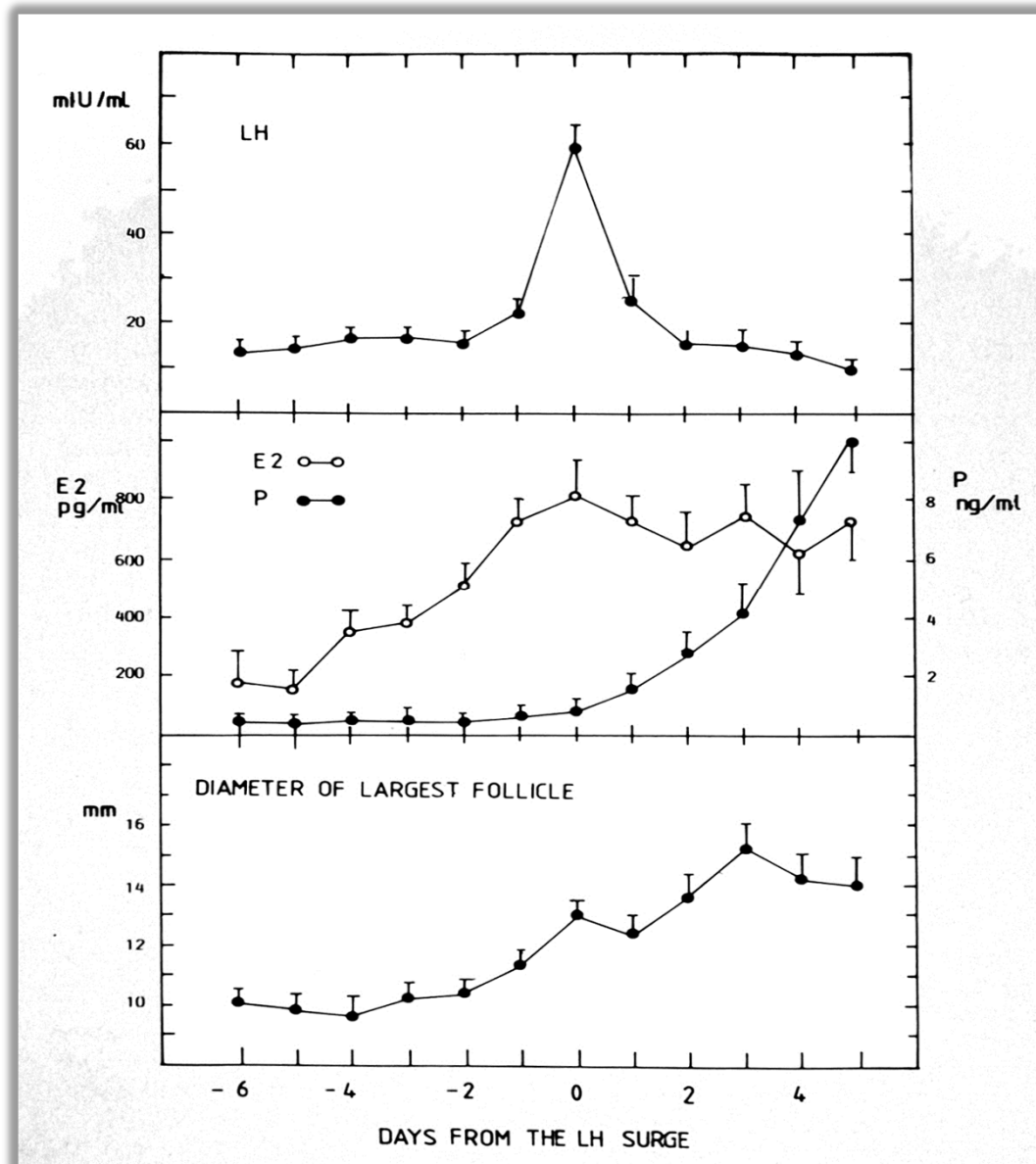
250 µg s.c.

Auslösen mit Agonist im Antagonistenprotokoll  
zur Vermeidung des OHSS  
Evtl. Freeze All

# In-vitro-Fertilisation (IVF, ICSI)



# Vorzeitiger LH- Anstieg bei HMG- Stimulation

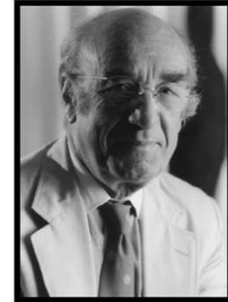


Ein vorzeitiger LH Anstieg wurde, abhängig vom Alter der Patientin, in 30 % aller iVF-Zyklen mit Gonadotropin-stimulation beobachtet und führt zum Abbruch der Behandlung .....

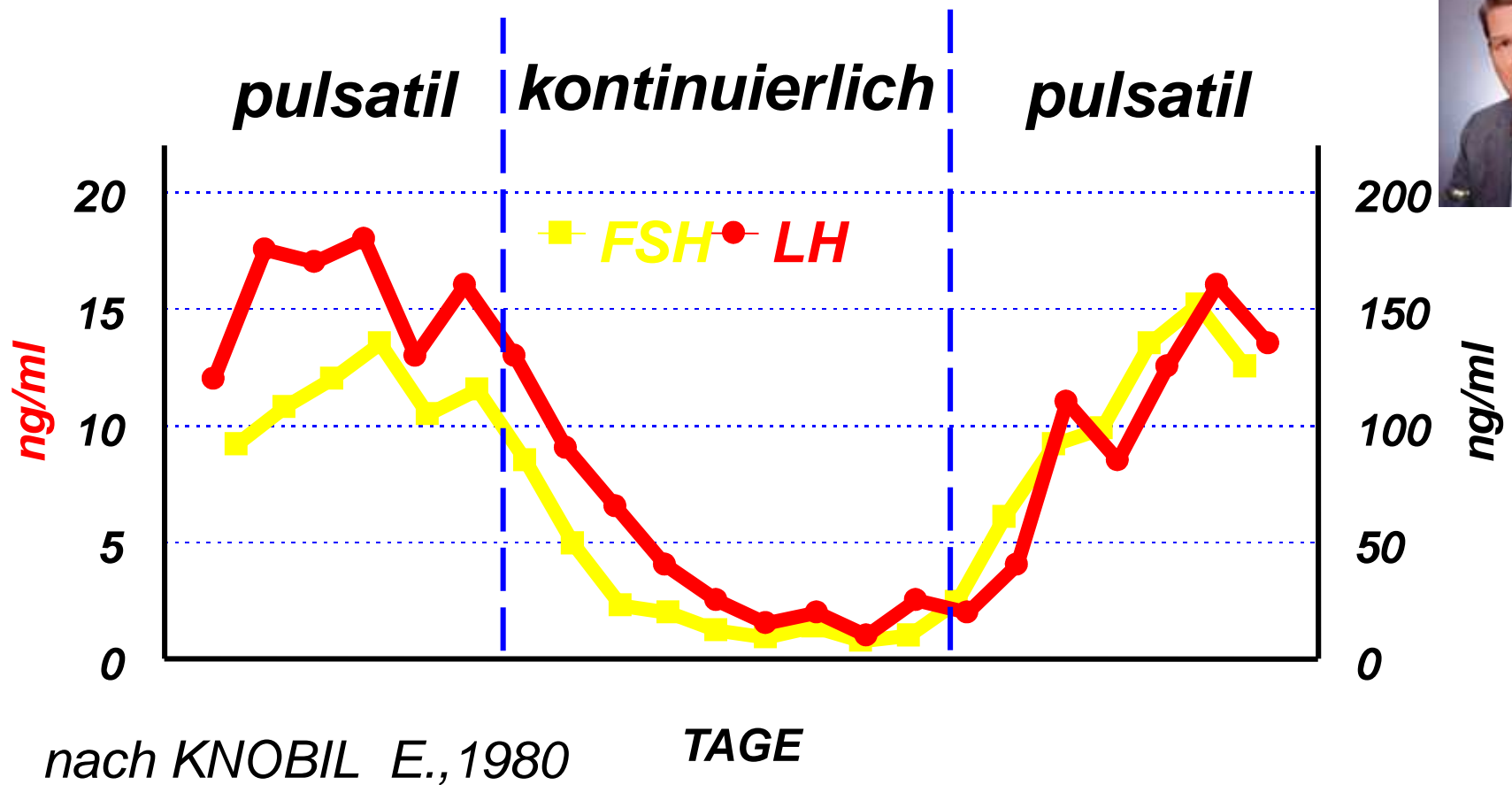


Andrew V. Schally

# GnRH-Applikation pulsatil & kontinuierlich



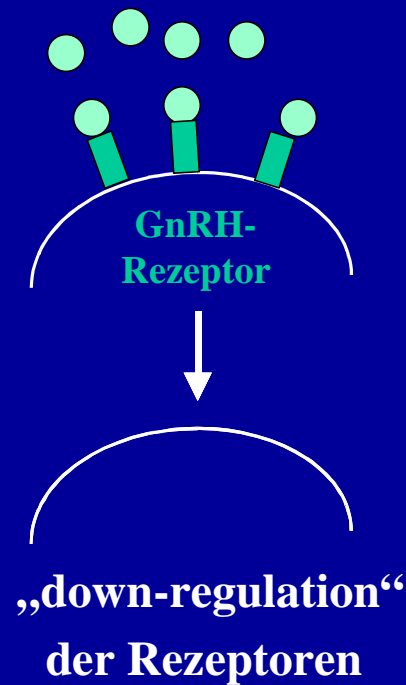
Roger Guillemin



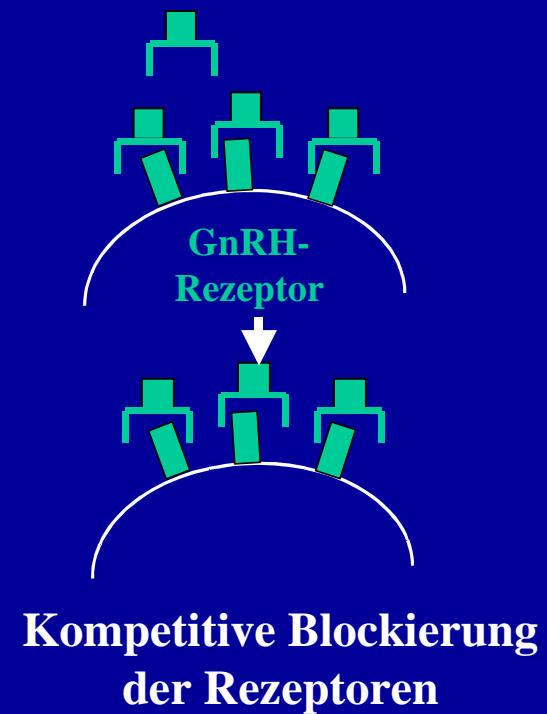
# GnRH-Analoga und GnRH-Antagonisten

**Problem :** 15 – 30 % aller Stimulationszyklen mussten wegen vorzeitiger LH-Anstiege abgebrochen werden

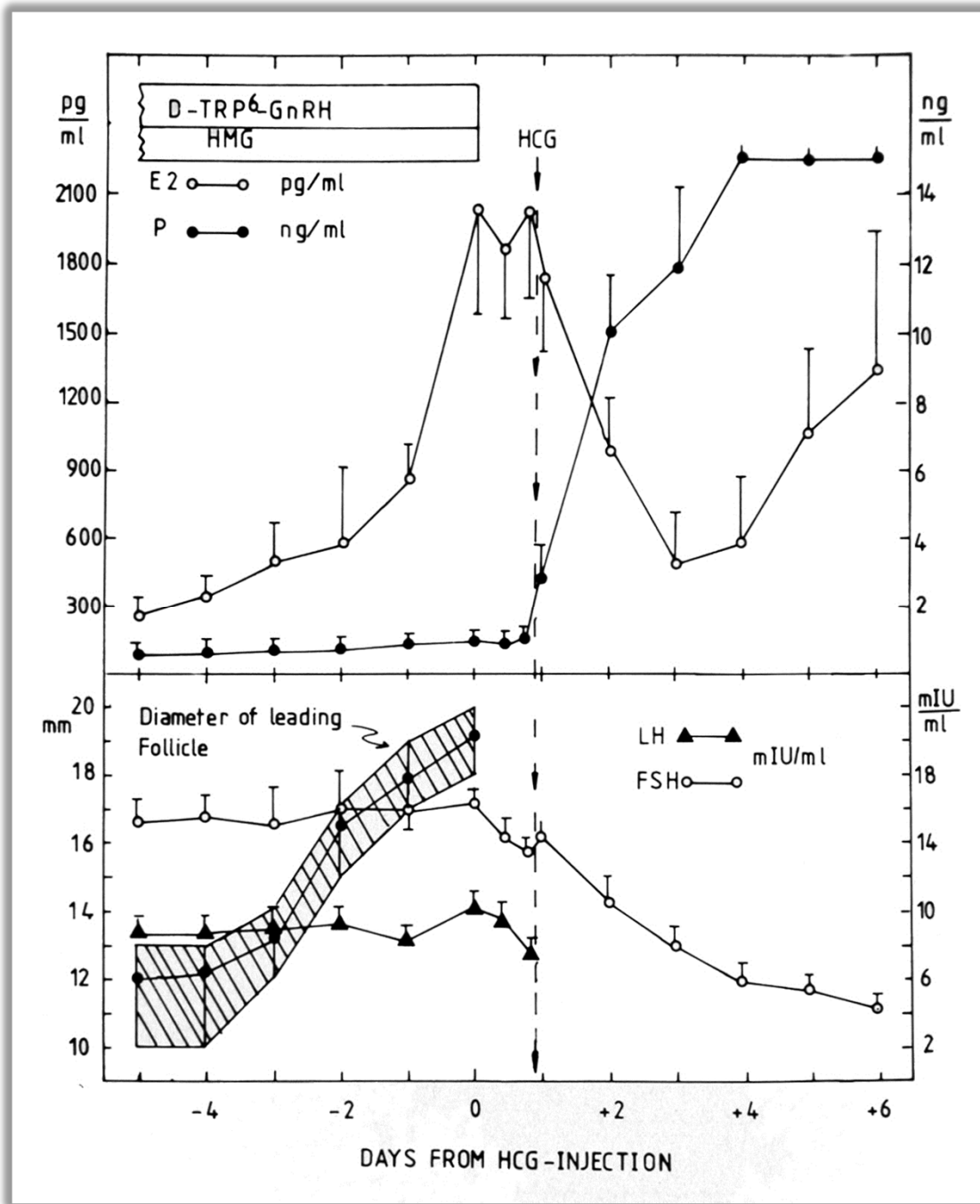
## GnRH-Analoga



## GnRH-Antagonisten

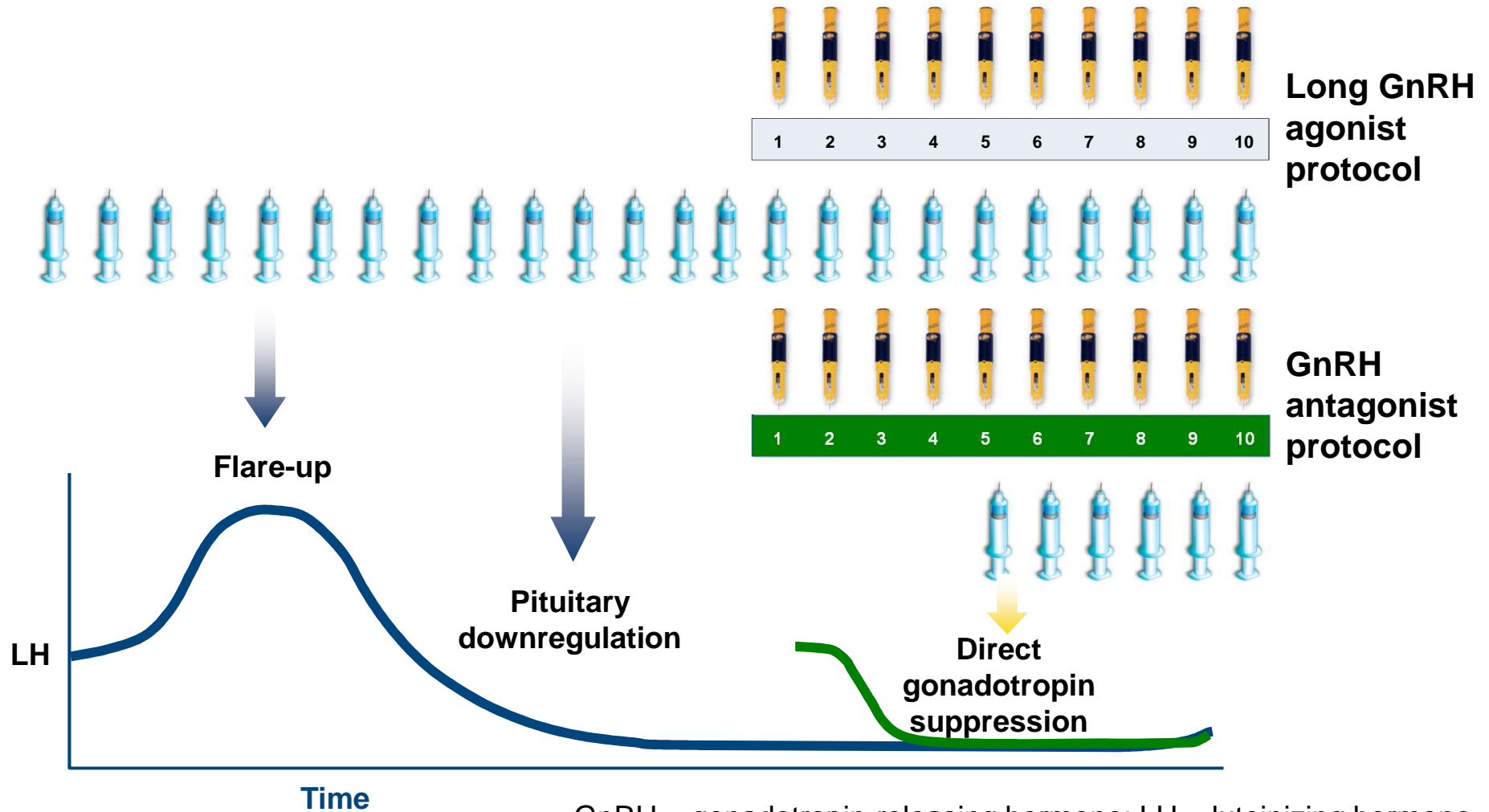


**Hemmung der  
LH-Freisetzung**



Wildt et al. 1986

# Principles of Controlled Ovarian Hyperstimulation



GnRH = gonadotropin-releasing hormone; LH = luteinizing hormone.

Adapted from Borm and Mannaerts. *Hum Reprod.* 2000;15:1490.  
Adapted from Hodgen. *Contemp Rev Obstet Gynaecol.* 1990;35:10.

# Standard „Step down“ Protokoll



Universitätsklinik für gynäkologische  
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



Patientin:

Indikation Frau:	Tubenfaktor	Indikation Mann:	Pathospermie	
Stimulation für:	ICSI	Protokoll:	Antagonist	Anzahl Versuche: 1/4
letzte Regel am:	02.11.2015	Suprecur ab:	<input type="checkbox"/>	Anästhesie: <input type="checkbox"/>
			IVF-Fond <input checked="" type="checkbox"/>	Nr. <input type="text"/> Privat <input type="checkbox"/>

Datum:	02.11.15	Di 03.11.15	Mi 04.11.15	Do 05.11.15	Fr 06.11.15	Sa 07.11.15	So 08.11.15	Mo 09.11.15	Di 10.11.15	Mi 11.11.15	Do 12.11.15	Fr 13.11.15	Sa 14.11.15	So 15.11.15	Mo 16.11.15	Di 17.11.15	Mi 18.11.15
Stimulationstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
FSH	300	300	300	300	150	150	150	150	150	150	150						
hMG					75	75	75	75	75	75	75						
Antagonist					1	1	1	1	1	1	1						
HCG											10000IE						
Progesteron													200mg	3x200mg	weiter		
Folsan 5mg	wie bis																

Blutabnahme																	
US Kontrolle																	
Punktion												09:00					
US Ovar rechts											6						
US Endo in mm											9						
US Ovar links											5						
E2						300		1000		2100	3000						
LH																	
P																	

[Formular drucken](#) | [Formular zurücksetzen](#)

Stimulationsplan

Erstellt am

19.03.2012

von Dr. Wolfgang Biasio

Genehmigt am

19.03.2012

von Univ. Prof. Dr. L. Wildt

Rev. 2.0

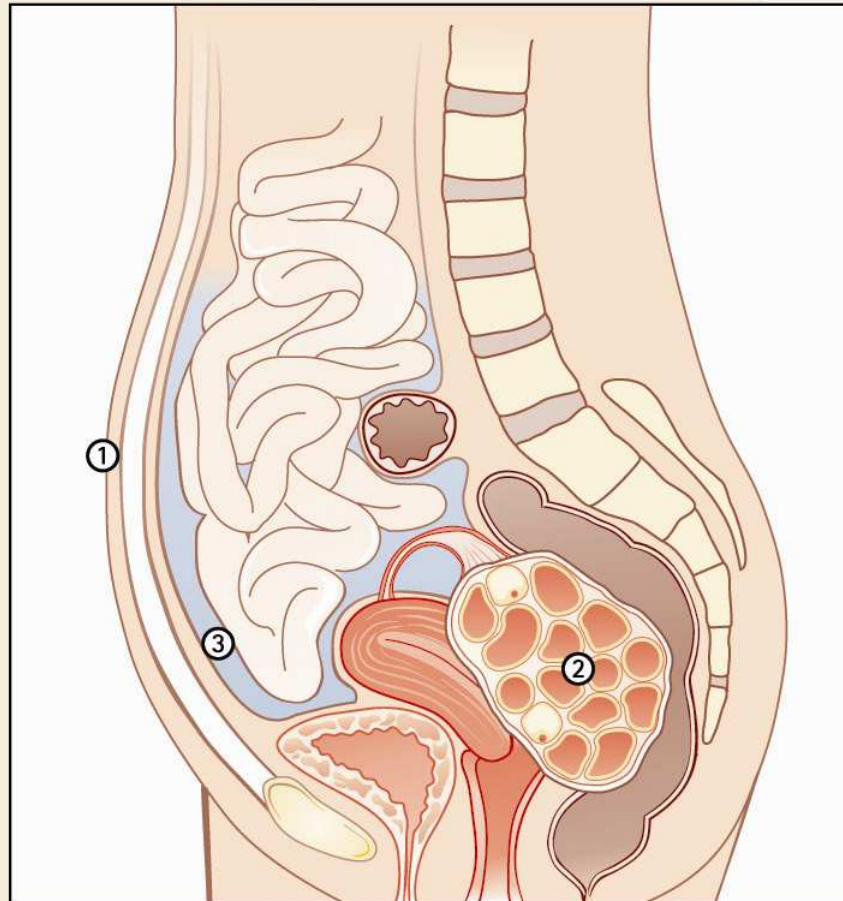
Seite 1 von 1

# Risiken der ART

- Mehrlingsschwangerschaft
- ( ~ 12 % Zwillinge, 0.4 % Drillinge)
- Überstimulationssyndrom (~ 3 %)



## Überstimulationssyndrom (OHSS)



### Symptome:

- Zunahme von Bauchumfang und Körpergewicht
- Spannungsgefühl im Bauch (①)
- Magendruck, Übelkeit, Erbrechen
- Vergrößerte Eierstöcke und Gelbkörperzysten (②)
- ggf. Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum (③)
- ggf. Atembeschwerden
- ggf. verminderte Urinmenge
- ggf. "Eindickung" des Blutes und erhöhtes Thromboserisiko

# Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

## - OHSS -

### Risikokollektiv:

- junge asthenische Patientinnen
- PCO- Syndrom,
- adrenal bedingte hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

### Häufigkeit:

- Historisch bis zu 20 %, aktuell 3 %

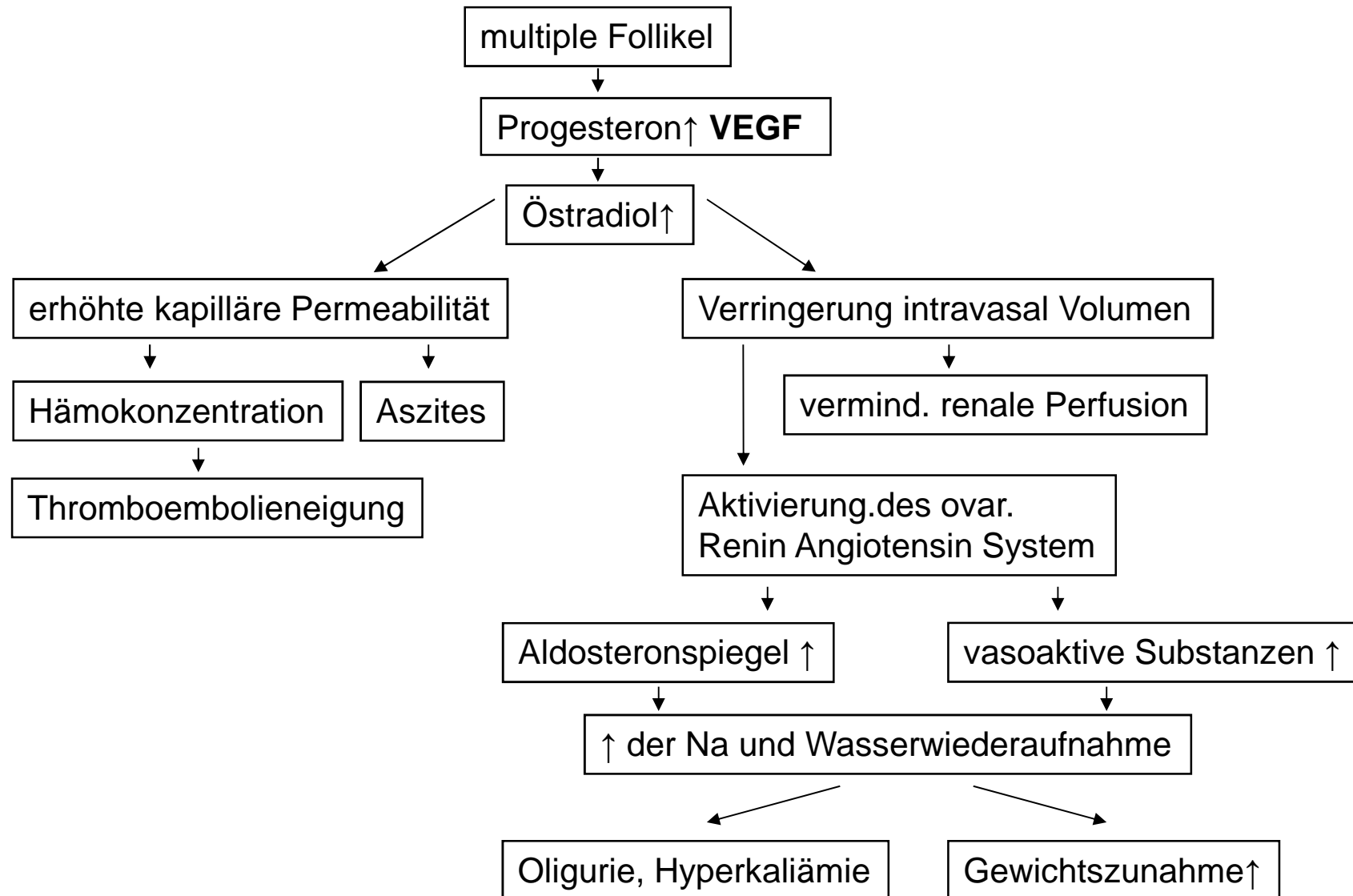
### Aufklärung bereits vor Stimulationsstart:

- Vergrößerung der Ovarien, Stieldrehung, Nekrose
- Flüssigkeitsansammlungen (Aszites, general. Ödembildung, Pleuraergüsse)
- Veränderung der Blutgerinnung (Thromboemboliegefahr), Hämokonzentration
- Oligurie

### Abbruch eines Zyklus diskutieren bei:

- >15 Follikel / Ovar, dicke Septen
- Aszitesbildung vor Ovulationsinduktion
- E2 > 5000pg/ml mit starker Anstiegstendenz

# Pathophysiologie des OHSS



# Therapie des OHSS Grad III

## Grad 3

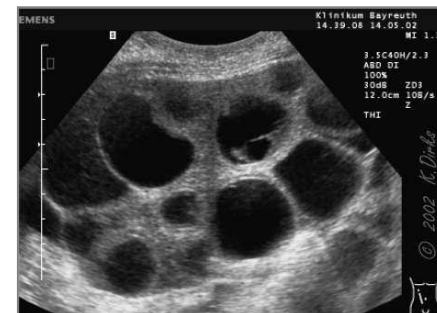
→stationäre Behandlung

### Diagnostik:

- 1) entsprechend Grad 2
- 2) Bilanzierung ggf. 2 stdl. mittels Blasenkatheter

### Therapie:

- 1)entsprechend Grad 2
- 2)Humanalbumin 200 mg/ml 1-2x täglich i.v.
- 3) Atemgymnastik (z.B. Triflo®)
- 3) evtl. Aszitespunktion transvaginal (max. 1,5l/d)
- 4) evtl. Pleurapunktion (max. 1l)
- 5) bei Oligo/Anurie (Ausscheidung < 50ml/h)
  - 10-20 mg Furosemid iv. als Bolus + 500-1000ml RL
  - Dopamin im Perfusor (3µg/kg KG/min)
  - höhere Furosemid Dosierung



## Strategien zur Vermeidung des OHSS

- Erniedrigte Dosis der Gonadotropine
- Dopaminagonisten (ab Punktion)
- Calcium-Infusion bei Punktion und an 2 – 3 weiteren Tagen
- Antagonistenprotokoll
- Auslösen mit GnRH- Agonist statt hCG
- Freeze all

# Antagonist – Agonist Protokoll bei Risiko für OHSS



Universitätsklinik für gynäkologische  
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



Patientin:

Indikation Frau:	<b>PCOS</b>	Indikation Mann:	<b>keine</b>
Stimulation für:	<b>IVF</b>	Protokoll:	<b>Antagonist</b>
letzte Regel am:	02.11.2015	Suprecur ab:	
		Anästhesie:	<input type="checkbox"/>
		IVF-Fond	<input checked="" type="checkbox"/>
		Nr.	
		Privat	<input type="checkbox"/>

Datum:	02.11.15	Di 03.11.15	Mi 04.11.15	Do 05.11.15	Fr 06.11.15	Sa 07.11.15	So 08.11.15	Mo 09.11.15	Di 10.11.15	Mi 11.11.15	Do 12.11.15	Fr 13.11.15	Sa 14.11.15	So 15.11.15	Mo 16.11.15	Di 17.11.15	Mi 18.11.15
Stimulationstag	<b>1</b>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
FSH	150	150	150	150	150	100	100	100	100	100	100						
hMG																	
Antagonist					1	1	1	1	1	1	1						
Agonist											2x0,1	2x0,1					
HCG													1500IE				
E2													6mg	weiter			
Progesteron													200mg	3x200mg	weiter		
Folsan 5mg	wie bis																

Blutabnahme																	
US Kontrolle																	
Punktion												09:00					
US Ovar rechts											15						
US Endo in mm											11						
US Ovar links											15						
E2						850		3200		5125	7325						
LH																	
P																	

Formular drucken | Formular zurücksetzen

Stimulationsplan

Erstellt am

19.03.2012

von Dr. Wolfgang Biasio

Genehmigt am

19.03.2012

von Univ. Prof. Dr. L. Wildt

Rev. 2.0

Seite 1 von 1

# Erfolgsraten ART

Tabelle 2.4:  
Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion

IVF-Zentren	Anzahl der Versuche	Alter der Frau												alle Altersklasse
		bis 25 Jahre			26 bis 30 Jahre			31 bis 35 Jahre			36 bis 40 Jahre			
		SS	FP	SSR/FP in Prozent	SS	FP	SSR/FP in Prozent	SS	FP	SSR/FP in Prozent	SS	FP	SSR/FP in Prozent	
Summe öffentliche Zentren	1.795	33	91	36,3	119	339	35,1	179	543	33,0	116	446	26,0	31,5
Summe private Zentren	5.854	71	190	37,4	305	877	34,8	529	1.629	32,5	445	1.692	26,3	30,8
2014 IVF-Fonds	7.649	104	281	37,0	424	1.216	34,9	708	2.172	32,6	561	2.138	26,2	30,9

SS = Schwangerschaft, SSR/FP = Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion (ohne Kryo-Versuche)

Quelle: CÖG/ÖBIG 2015, IVF-Register 2014

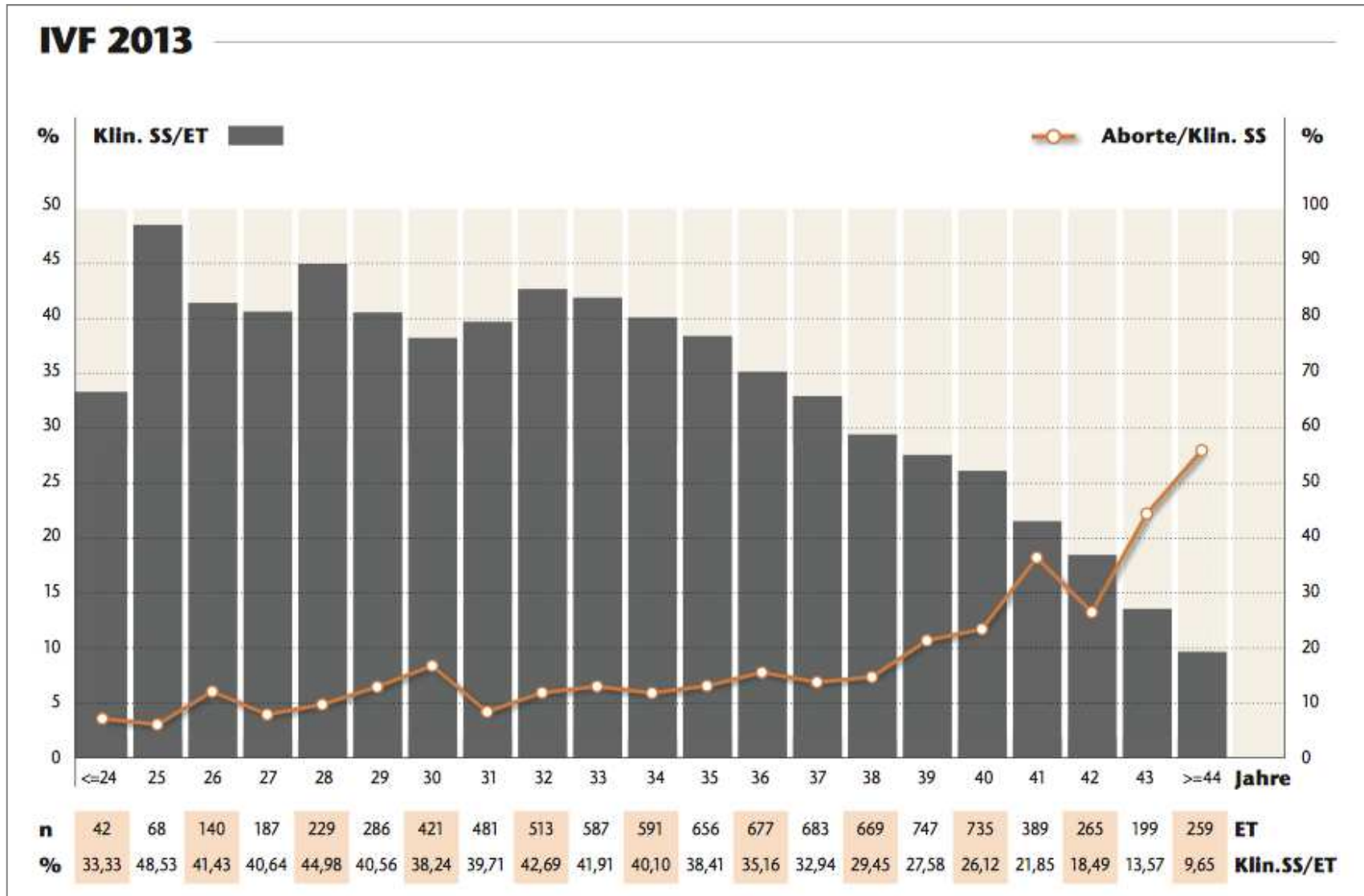
Tabelle 2.5:  
Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI

IVF-Zentren	Anz. Versuche	Anz. Punkt	Anz. SS	SSR in Prozent	Anz. Kryo	Anz. Punkt + Kryo	Anz. SS Kryo	Anz. SS IVF + ICSI + Kryo	SSR IVF + ICSI + Kryo in Prozent	Anz. IVF	Anz. SS IVF	SSR IVF in Prozent	dAgeF IVF	Anz. ICSI	Anz. SS ICSI	SSR ICSI in Prozent	dAgeF ICSI
Summe öffentliche Zentren	1.795	1.419	447	31,5	329	1.748	131	578	33,1	270	79	29,3	32,9	1.123	368	32,8	32,8
Summe private Zentren	5.854	4.388	1.350	30,8	1.327	5.715	432	1.782	31,2	627	215	34,3	33,4	3.650	1.135	31,1	32,6
2014 IVF-Fonds	7.649	5.807	1.797	30,9	1.656	7.463	563	2.360	31,6	897	294	32,8	33,2	4.773	1.303	31,5	33,4

Anz. = Anzahl, Punkt = Punktion, SS = Schwangerschaft, SSR = Schwangerschaftsrate, Kryo = Versuch mit kryokonservierten Embryonen, IVF = In-vitro-Fertilisation, ICSI = Intrazytoplasmatische Spermieninjektion, dAgeF = durchschnittliches Alter der Frau

Quelle: CÖG/ÖBIG 2015, IVF-Register 2014

# Schwangerschaftsraten nach IVF - DIR



# Gesetzliche Regelungen in Europa 2016

	IUI Spender	IUI Partner	Embryo-spende	Eizell-spende	PGD	IVF/ICSI Spender	Leihmutter-schaft
A	+	+	-	+	+	+	-
D	+	+	-	-	+	+	-
H	+	+	+	+	+	+	-
I	-	+	-	-	+	-	-
B	+	+	+	+	+	+	+
UK	+	+	+	+	+	+	+
E	+	+	+	+	+	+	-
F	+	+	+	+	+	+	-
DK	+	+	-	+	+	+	-
CZ	+	+	+	+	+	+	-
SK	+	+	+	+	+	+	+
NL	+	+	+	+	+	+	+

PGD = Präimplantationsdiagnostik, IUI = Intrauterine Insemination, IVF = In vitro Fertilisation, ICSI = Intracytoplasmatische Spermien

# Zusammenfassung I

- Die assistierte Reproduktion (IVF, ICSI) stellt die derzeit effektivste Methode der Sterilitätsbehandlung dar
- Weltweit wurden bisher über 5 Millionen Kinder nach ART geboren
- Der Anteil der ART- Kinder an den Geburten beträgt in Europa zwischen 1 und bis zu 7 Prozent (Dänemark)

# Zusammenfassung II

- Die Erfolgsraten sind abhängig von der ovariellen Stimulation, vor allem aber von der Qualität des Labors
- ART ist mittlerweile eine sichere und effektive Methode der Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit

# Ausblick: Reproduktionsmedizin quo vadis?



Frauenheilkunde

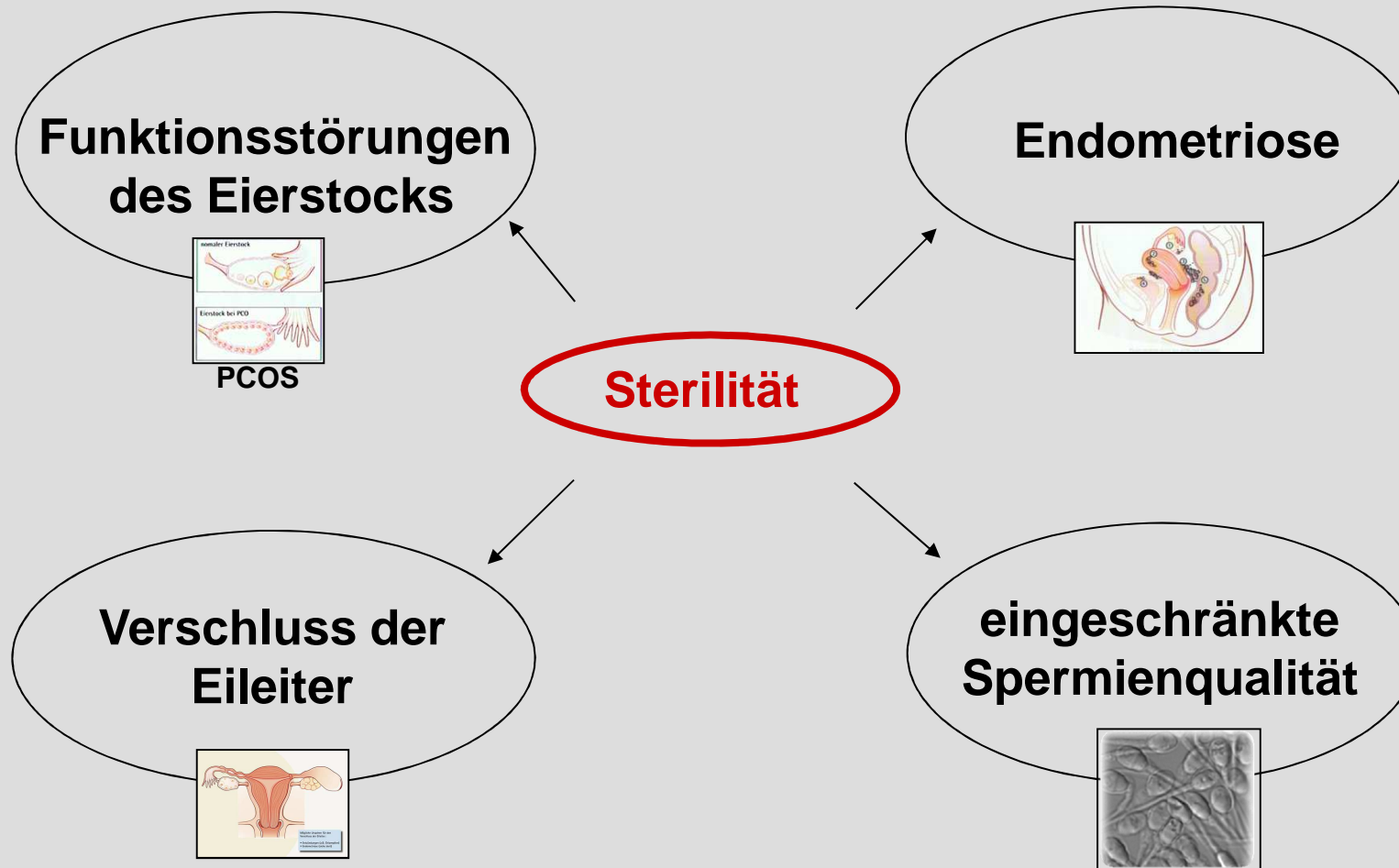
- Social Freezing
- Medical Freezing
- Artificielle Gameten
- Designer Baby
- Uterustransplantation
- Künstliche Plazenta

*Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!*

# Mögliche Ursachen der Kinderlosigkeit



Frauenheilkunde



# Therapiemöglichkeiten



Frauenheilkunde

**Eileiter verschlossen**

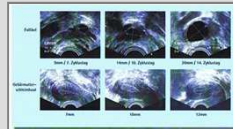
**mind. ein Eileiter durchgängig**

**Reduzierte Spermienqualität**

Eisprung nachweisbar

Kein nachweisbarer Eisprung

**Zyklusmonitoring**

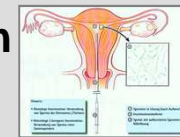


**Stimulationstherapie unter Zyklusmonitoring**

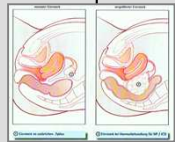
- Clomiphen
- niedrig dosiertes FSH

**Geschlechtsverkehr zum optimalen Zeitpunkt (VZO)**

**Intrauterine Insemination (IUI)**

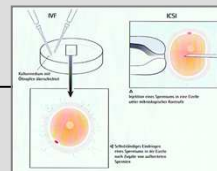


Nach spätestens 6 erfolglosen Zyklen



**IVF**

In-vitro-Fertilisation



falls nicht erfolgreich

**ICSI / IMSI**

Intrazytoplasmatische Spermieninjektion