

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

News-Screen Assistierte Reproduktion

Walch K

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (4)

(Ausgabe für Österreich), 28-29

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 30-31

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Use of Metformin Before and During Assisted Reproductive Technology in Non-Obese Young Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multi-Centre Study

Kjøtrød SB, et al. *Hum Reprod* 2011; 26: 2045–53.

Abstract

Background: To study the effect of metformin before and during assisted reproductive technology (ART) on the clinical pregnancy rate (CPR) in non-obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** A multi-centre, prospective, randomized, double-blind study was conducted in eight IVF clinics in four Nordic countries. We enrolled 150 PCOS women with a body mass index < 28 kg/m², and treated them with 2000 mg/day metformin or identical placebo tablets for ≥ 12 weeks prior to and during long protocol IVF or ICSI and until the day of pregnancy testing. The primary outcome measure was CPR. Secondary outcome measures included spontaneous pregnancy rates during the pretreatment period, and the live birth rate (LBR). **Results:** Among IVF treated women (n = 112), biochemical pregnancy rates were identical in both groups (42.9%), and there were no significant differences in the metformin versus the placebo group in CPR (39.3 versus 30.4%; 95% confidence interval [CI]: -8.6 to 26.5). The LBR was 37.5 versus 28.6% (95% CI: -8.4 to 26.3). However, prior to IVF there were 15 (20.3%) spontaneous pregnancies in the metformin group and eight (10.7%) in the placebo group (95% CI: -1.9 to 21.1; p = 0.1047). According to intention-to-treat analyses (n = 149), significantly higher overall CPR were observed in the metformin versus placebo group (50.0 versus 33.3%; 95% CI: -1.1 to 32.3; p = 0.0391). LBR was also significantly higher with use of metformin versus placebo (48.6 versus 32.0; 95% CI: 1.1 to 32.2; p = 0.0383). No major unexpected safety issues or multiple births were reported. More gastrointestinal side effects occurred in the metformin group (41 versus 12%; 95% CI: 0.15 to 0.42; p < 0.001). **Conclusions:** Metformin treatment for 12 weeks before and during IVF or ICSI in non-obese women with PCOS significantly increases pregnancy and LBRs compared with placebo. However, there was no effect on the outcome of ART per se.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese prospektiv-randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde klinische Studie wurde in den Jahren 2005–2010 an 8 reproduktionsmedizinischen Zentren in 4 nordeuropäischen Ländern durchgeführt.

Inkludiert und 1:1 in eine Verum- bzw. Placebogruppe randomisiert wurden insgesamt 150 Frauen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS, diagnostiziert mittels der Rotterdam-Kriterien), welche jünger als 38 Jahre alt sein mussten, deren BMI unter

28 kg/m² lag und welche den 1. oder 2. Zyklus der IVF-/ICSI-Behandlung planten.

Die Therapie mit Metformin (bzw. Placebo) erfolgte mit 2000 mg (nach einer 2-wöchigen Einschleichphase, beginnend mit 500 mg) über einen Zeitraum von 12 Wochen vor Beginn der COH im konventionellen Agonisten-Protokoll. Zum Zeitpunkt des positiven Schwangerschaftstests wurde die Metformintherapie abgesetzt.

Hauptzielparameter war die klinische Schwangerschaftsrate (CPR) – ein intrauteriner Gestationsack mit Embryonalanlage und positiver Herzaktion in der 7. Schwangerschaftswoche.

Die „overall clinical pregnancy rate“ (CPR, Hauptzielparameter) war signifikant (p = 0,039) höher in der Metformin- (50%), verglichen mit der Placebogruppe (33,3%). Auch die LBR war nach Metforminvorbehandlung mit 48,6% statistisch signifikant höher als in der Placebogruppe (32,0%).

Nachdem die Schwangerschaftsraten in der Gruppe der Frauen, welche sich tatsächlich der ART-Behandlung unterzogen, vergleichbar waren, ist dies vor allem auf die höhere Rate an Spontanschwangerschaften (gesamt 23) unter Metformin (20,3% vs. 10,7% unter Placebo) zurückzuführen.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Dauer und Dosis der r-hFSH-Stimulation, Anzahl der gewonnenen Eizellen, Befruchtungsrate und Anzahl der transferierten Embryonen.

Der vermutete positive Einfluss auf die OHSS-Rate [Tso et al. 2009] wurde in dieser Studie nicht beobachtet (10 Fälle, 5 in jeder Gruppe), jedoch auch nicht weiter evaluiert. Von insgesamt 10 Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche traten 7 in der Placebo-, 3 in der Metformin-Gruppe und alle nach ART auf. In der Metformin-Gruppe kam es vergleichsweise häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen; es wurden jedoch keine „major complications“ verzeichnet, alle geborenen Kinder waren gesund.

Metforminvorbehandlung über einen Zeitraum von 3 Monaten vor einer geplanten ART-Behandlung stellt demnach eine durchaus sinnvolle therapeutische Option – auch für normalgewichtige Frauen mit PCOS – dar, weil man in etwa 20% der Fälle mit Eintritt einer Spontanschwangerschaft in diesem Zeitraum rechnen kann. Das Ergebnis der ART-Behandlung *per se* dürfte jedoch – laut dieser, möglicherweise etwas „underpowered“ Studie – unbeeinflusst bleiben.

■ A Systematic Review of Intravenous Immunoglobulin for Treatment of Unexplained Recurrent Miscarriage

Ata B, et al. *Fertil Steril* 2011; 95: 1080–5.

Abstract

Objective: To estimate whether intravenous immunoglobulin (IVIG) improves the probability of a live birth in women with

unexplained recurrent miscarriage (RM). Design: A computerized search in Medline, Embase, Central, Ovid Medline In-Process, and Other Non-Indexed Citations Databases and randomized controlled trial (RCT) registries was performed. Abstracts of the American Society of Reproductive Medicine and European Society of Human Reproduction and Embryology annual meetings and reference lists of identified reports were searched. Setting: None. Patient(s): Women with unexplained primary (without a prior live birth) or secondary (subsequent to a live birth) RM. Intervention(s): IVIG or placebo control intervention. Main outcome measure(s): Live birth rate per randomized woman. Results: Six relevant RCTs were identified including 272 women with unexplained RM. The overall odds ratio for live birth is 0.92, with a 95 % confidence interval of 0.55–1.54, indicating a lack of a treatment effect with IVIG. Similarly, IVIG was not found to be beneficial when women with primary and secondary RM were analyzed separately. Conclusion(s): A beneficial effect of IVIG in treatment of RM was not observed. Given the absence of a proven mechanism of action, and the lack of a diagnostic algorithm to identify patients who are likely to benefit from such treatment, IVIG administration for treatment of recurrent miscarriage is not justified outside the context of properly designed RCTs.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

In dieser Übersichtsarbeit, in welche 6 RCT mit insgesamt 272 Frauen inkludiert wurden, gingen die Autoren der Frage nach, inwiefern die Gabe von i. v. Immunglobulin (IVIG) einen positiven Effekt auf die Lebendgeburtenrate (LBR) bei Frauen mit anamnestisch wiederholten konsekutiven Fehlgeburten ungeklärter Ursache vor der 20. Schwangerschaftswoche hat. In der Vergangenheit zu diesem Thema publizierte Arbeiten hatten widersprüchliche Ergebnisse berichtet; ein positiver Effekt von IVIG in der Subgruppe von Frauen mit sekundärer wiederholter Fehlgeburt war postuliert worden.

Von insgesamt 757 seit 1950 veröffentlichten Studien zum Thema wiederholte Fehlgeburten und Immuntherapie wurde die überwiegende Mehrzahl wegen methodischer Mängel oder fehlender Vergleichbarkeit der Studienpopulationen (unterschiedliche Definition von wiederholter Fehlgeburt, Inklusion von Frauen mit Antiphospholipidsyndrom etc.) im Vorfeld exkludiert. Dies führte zu einer Diskussion, da auch 2 RCT von Christiansen et al. in diesem Review unberücksichtigt blieben

[Christiansen OB, et al. Intravenous immunoglobulin and recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011; 95; letter to the editor].

In der Placebogruppe wurden Infusionen mit Albumin (0,5 % oder 5 %) oder Kochsalz verabreicht.

Die Metaanalyse der 6 als relevant erachteten RCT ergab klar, dass IVIG-Gabe nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt einhergeht (OR: 0,92) – weder bei Frauen mit primärer wiederholter Fehlgeburt (OR: 0,67), noch bei Frauen mit sekundärer wiederholter Fehlgeburt (OR: 1,15).

Die Dosis von IVIG (zumeist 20–30 g) sowie der Beginn (Follikelphase des Konzeptionszyklus, bei positivem Schwangerschaftstest oder bei im Ultraschall verifizierter Schwangerschaft) und der Zeitraum der Verabreichung erfolgten nicht einheitlich. Beim „Poolen“ der Daten aus den Studien, bei welchen IVIG bereits vor Konzeption begonnen wurde, zeigte sich eine OR von 1,21 verglichen mit 0,71 bei IVIG-Start erst nach Eintritt der Schwangerschaft. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Trotz des offensichtlich leichten Trends zur „minimalen Effizienz“ bei Frauen mit sekundärer wiederholter Fehlgeburt und bei präkonzeptionellem Beginn scheint der Einsatz von – potenziell auch mit relevanten Nebenwirkungen vergesellschafteten – Immuntherapien nach gegenwärtiger Datenlage nur im Kontext klinischer Studien gerechtfertigt.

Vor dem routinemäßigen klinischen Einsatz muss klar definiert werden, welche Patientinnen innerhalb der sehr heterogenen Gruppe mit ungeklärten wiederholten Fehlgeburten von IVIG profitieren können und nach welchem standardisierten Therapieschema (Dosis, Verabreichungsbeginn und -dauer) vorgegangen werden soll.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: katharina.walch@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)