JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

REEKA N, BRUCKER C, ROSENBUSCH B

Schwangerschaftsrate nach Kryotransfer in Abhängigkeit von der Zyklusvorbereitung: Eine retrospektive Analyse

Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (4) (Ausgabe für Schweiz), 10-13
Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (5) (Ausgabe für Österreich), 17-20

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

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

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

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

N. Reeka, B. Rosenbusch, C. Brucker

Schwangerschaftsrate nach Kryotransfer in Abhängigkeit von der Zyklusvorbereitung: Eine retrospektive Analyse

Summary

According to German legislation, a maximum of three embryos is allowed for embryo transfer following IVF treatment. Cryopreservation of supernumerous pronuclear oocytes is therefore a standard procedure in assisted reproduction. Prior to transfer of frozen-thawed pronuclear oocytes, a variety of stimulation protocols can be applied, or a natural cycle can be used. The influence of different stimulation protocols was evaluated in 208 cycles in a retrospective analysis. Natural cycles (group 1) were compared with stimulation with recFSH (group 2), or the use of a programmed cycle with GnRH-analogues, estradiol valerate and progesterone (group 3). The overall pregnancy rate after transfer of cryopreserved pronuclei was 16.3%. Pregnancy rate in group 1 was 16.9%, in group 2 also 16.9% and in group 3 12.0%. The overall rate of ongoing pregnancies was 12.0%, with 13.5% in group 1, 9.2% in group 2 and 0% in group 3. The mean number of embryos transferred was 2.3. The mean patient age was 33 years. To achieve pregnancy after cryopreservation, transfer in a natural cycle or after mild stimulation with recFSH provide comparably good conditions. In contrast, embryo transfer in programmed cycles showed a vastly decreased pregnancy rate. These results are discussed with respect to potential bias by the criteria of patient selection. Provided that ovarian function is normal, transfer in a spontaneous cycle offers a cost effective and patient friendly treatment alternative in assisted reproduction.

Zusammenfassung

Das deutsche Embryonenschutzgesetz erlaubt die Kultivierung und den Transfer von maximal drei Embryonen. Die Kryokonservierung von überzähligen imprägnierten Eizellen im Rahmen der in-vitro-Fertilisation ist fester Bestandteil der klinischen Routine. Zur Vorbereitung eines Kryotransfers stehen verschiedene Möglichkeiten der hormonellen Stimulation sowie die Option des Spontanzyklus zur Verfügung. Um den Einfluß der Zyklusvorbereitung auf die Schwangerschaftsrate abzuklären, wurden 208 Zyklen mit Kryotransfer an der Universitätsfrauenklinik Ulm retrospektiv analysiert. Dabei wurden die Ergebnisse des Kryotransfers im Spontanzyklus (Gruppe 1) mit denen bei Stimulation mit recFSH (Gruppe 2) sowie bei artifiziellem Zyklus (Gruppe 3) verglichen. Die Gesamtschwangerschaftsrate pro Kryotransfer betrug 16,3%. Dabei lag die Schwangerschaftsrate in Gruppe 1 bei 16,9%, in Gruppe 2 ebenfalls bei 16,9% und in Gruppe 3 bei 12,0%. Die Gesamtrate weiterführender Schwangerschaften betrug 12,0%. Sie lag in Gruppe 1 bei 13,5%, in Gruppe 2 bei 9,2% und in Gruppe 3 bei 0%. Die Anzahl transferierter Embryonen betrug durchschnittlich 2,3. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 33 Jahren.

Sowohl Spontanzyklen, als auch Zyklen mit leichter Stimulationsbehandlung bieten günstige Voraussetzungen für das Eintreten einer Schwangerschaft nach Transfer von kryokonservierten Pronuclei. Bei Kryotransfer im artifiziellen Zyklus zeigte sich eine deutlich niedrigere Schwangerschaftsrate. Dieses Ergebnis wird unter Berücksichtigung des möglichen Bias der Patientenselektion diskutiert. Unter der Voraussetzung ovulatorischer Zyklen ist der Kryotransfer im Spontanzyklus eine kosteneffektive und patientenfreundliche Behandlungsalternative.

Fragestellung

Die Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion in Deutschland beinhalten, daß beim Embryotransfer maximal drei Embryonen übertragen werden dürfen. Deshalb ist die Kryokonservierung von überzähligen imprägnierten Eizellen im Rahmen der in vitro-Fertilisation ein fester Bestandteil der klinischen Routine. Zur Vorbereitung eines Embryotransfers nach Kryokonservierung stehen verschiedene Möglichkeiten der Zyklusvorbereitung zur Verfügung. 1999 wurden in Deutschland insgesamt 2755 Transfers nach Kryokonservierung durchgeführt. Hierbei kam es in 13,3% der Transferzyklen zum Eintritt einer Schwangerschaft, in 4,7% der Zyklen verlief diese normal (Deutsches IVF-Register, 1999). In der internationalen Literatur wird von Schwangerschaftsraten zwischen 20 und 33% in spontanen Zyklen berichtet [1–3]. Aufgrund dieser Datenlage führten wir im Zeitraum von März 1998 bis April 2000 an der Universitätsfrauenklinik Ulm Kryotransfers bevorzugt im Spontanzyklus durch. Zur Abklärung des Einflusses der vorangehenden Stimulation wurden 208 Zyklen retrospektiv analysiert.

Methode

Zur retrospektiven Auswertung kamen 208 konsekutive Behandlungszyklen mit Kryotransfer, welche im Zeitraum von März 1998 bis April 2000 an der Universitätsfrauenklinik Ulm durchgeführt wurden. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 33 Jahren (Tab. 1, Abb. 1).

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

SCHWANGERSCHAFTSRATE NACH KRYOTRANSFER IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZYKLUSVORBEREITUNG

Kryokonservierung und Embryokultur

Zum Einfrieren wurden die befruchteten Eizellen in Gefrierpuffer (1,5 M Propandiol und 0,1 M Sucrose in PBS mit 2,5 % (v/v) Humanserumalbumin) überführt und 5 min äquilibriert. Die befruchteten Eizellen wurden anschließend in begeißelte Plastikhalme verbracht. Die Kryokonservierung erfolgte automatisiert im offenen System in einer Stickstoffdampfphase mit Hilfe des Geräts CTE 920 (Cryo-Technik Erlangen) nach Standardprotokollen. Anschließend erfolgte die Lagerung in flüssigem Stickstoff bei –196°C.

Zum Auftauen wurden die Halme dem Lagerbehälter entnommen, kurze Zeit an der Luft und dann ca. 10 sec im Wasserbad (37°C) belassen. Die Vorkernstadien wurden aus den Halmen entleert und stufenweise rehydriert. Anschließend wurden die Zellen mehrmals in IVF-Medium (IVF Science Scandinavia, Vitrolife Productions AB, Göteborg, Schweden) gespült und in diesem im Brutschrank kultiviert. Der Embryotransfer wurde am Tag 1 nach dem Auftauen im 2–4 Zellen-Stadium durchgeführt. Die Anzahl transferierter Embryonen betrug durchschnittlich 2,3.

Zyklusvorbereitung und Patientenselektion

Bei Patientinnen mit regelmäßigen Zyklen von 25–32 Tagen Dauer wurde auf eine Stimulationsbehandlung verzichtet, sofern sich im Zyklusmonitoring ein Anstieg des Estradiols auf > 150 pg innerhalb der ersten 20 Zyklustage nachweisen ließ (Gruppe 1, 118 Zyklen, Durchschnittsalter 33,9 Jahre). Der Transfer wurde am 4. Tag nach dem endogenen LH-Anstieg durchgeführt. Bei Oligomenorrhoe wurde eine low-dose-Stimulation mit 50–100 IE recFSH täglich durchgeführt (Gruppe 2, 65 Zyklen, Durchschnittsalter 32,1 Jahre). Der Transfer erfolgte vier Tage nach Ovulationsinduktion mit 5000 IE HCG. Bei schweren Zyklusstörungen wurde ein artifizieller Zyklus initiiert (Gruppe 3, 19 Zyklen, Durchschnittsalter 31,3 Jahre). Die Patientinnen erhielten eine 14-tägige Downregulation mit GnRH-Analoga. Anschließend erfolgte unter Beibehaltung des GnRH-Analogons eine zyklusadaptierte Substitution mit Estradiolvalerat (2 mg von Zyklustag 1–5, 4 mg von Zyklustag 6–9, 6 mg von Zyklustag 10–14, 4 mg ab Zyklustag 15 bis zur β-HCG-Messung im Serum). Ab dem 16. Zyklustag erhielten die Patientinnen zusätzlich 300 mg Progesteron täglich für zwei Tage, dann 600 mg Progesteron täglich intravaginal, das GnRH-Analogon wurde abgesetzt.

Tabelle 1: Übersicht über die Behandlungszyklen mit Kryotransfer, die im Rahmen der retrospektiven Auswertung im Zeitraum von März 1998 bis April 2000 erfaßt wurden (recFSH = rekombinantes FSH).

	Spontanzyklus	recFSH	artifizieller Zyklus	Gesamt
Anzahl der Zyklen	118	65	25	208
Anzahl der Embryonen pro Transfer	2,3	2,27	2,33	2,3
Durchschnittsalter	33,9	32,1	31,3	33

Abbildung 1: Verteilung der 208 ausgewerteten Behandlungszyklen mit Kryotransfer in bezug auf die Zyklusvorbereitung (recFSH = rekombinantes FSH).

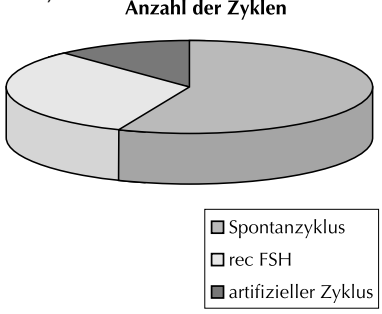
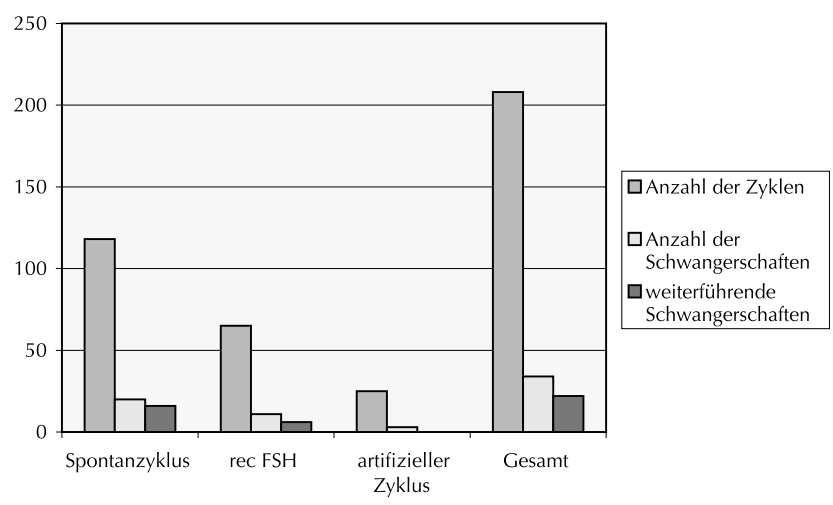


Abbildung 2: Vergleich der Schwangerschaftsraten und weiterführenden Schwangerschaften nach Kryotransfer im Hinblick auf die Zyklusvorbereitung (recFSH = rekombinantes FSH).



Im artifiziellen Zyklus wurden die Embryonen am 17. Zyklustag transferiert.

Die statistische Auswertung basierte auf dem T-Test für unverbundene Stichproben.

Ergebnisse

Die Gesamtschwangerschaftsrate pro Kryotransfer betrug 16,3% (208 Zyklen). Dabei lag die Schwangerschaftsrate pro Transfer in Gruppe 1 bei 16,9%, in Gruppe 2 ebenfalls bei 16,9% und in Gruppe 3 bei 12%. Die Gesamtrate weiterführender Schwangerschaften betrug 12,0%. Sie lag in Gruppe 1 bei 13,5%, in Gruppe 2 bei 9,2% und in Gruppe 3 bei 0% (Abb. 2). In zwei Fällen kam es nach Transfer von zwei Embryonen und einmal nach Transfer von drei Embryonen zum Eintritt einer Zwillingsschwangerschaft, eine höhergradige Mehrlingsschwangerschaft entstand nicht. Vier Tage vor Transfer wurden bei allen Patientinnen Estradiol gemessen und die Endometriumdicke mittels Ultraschall bestimmt. Der Mittelwert der Estradiolkonzentration war in Gruppe 1 199 pg/ml, in Gruppe 2 372 pg/ml und in Gruppe 3 206 pg/ml. Die Endometriumdicke betrug in Gruppe 1 9,5 mm, in Gruppe 2 9,6 mm und in Gruppe 3 9,8 mm. Ein signifikanter Einfluß der Zyklusvorbereitung auf die Endometriumdicke bestand nicht.

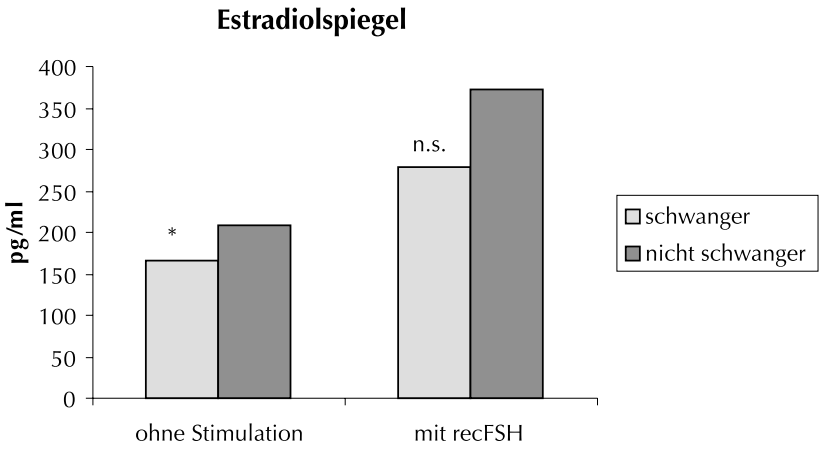
Der Estradiolwert lag bei Patientinnen, welche ohne Stimulation schwanger wurden, signifikant niedriger als bei Patientinnen aus der gleichen Behandlungsgruppe, welche nicht schwanger wurden ($p = 0,02$). In der Gruppe mit Stimulationsbehandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Estradiolwerte ($p = 0,8$), jedoch zeigte sich auch hier eine ähnliche Tendenz (Abb. 3).

Dr. med. Natalie Reeka

Geboren 1970 in Laatzen. Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1996–1998 Ärztin im Praktikum an der I. Universitätsfrauenklinik München. 1998–2000 als Assistenzärztin an der Universitätsfrauenklinik Ulm beschäftigt. Seit 2000 im Zentrum für Reproduktionsmedizin Ulm tätig. Promotion mit dem Thema „Der transformierende Wachstumsfaktor alpha und der Epidermale Wachstumsfaktor im menschlichen Ovar" an der LMU München. Medizinische Schwerpunkte: Reproduktionsmedizin, Endokrinologie.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Natalie Reeka
Christian-Lauritzen-Institut
D-89073 Ulm, Frauenstraße 56
e-mail: reeka@bigfoot.com

Abbildung 3: Vergleich der Estradiolspiegel bei schwangeren und nicht-schwangeren Patientinnen, die als Zyklusvorbereitung keine Stimulation oder eine niedrig-dosierte Stimulation mit rekombinantem FSH (recFSH) erhielten (* = $p < 0,05$; n.s. = nicht signifikant).



Schlussfolgerung

Sowohl Spontanzyklen, als auch Zyklen mit leichter Stimulationsbehandlung bieten günstige Voraussetzungen für das Eintreten einer Schwangerschaft nach Transfer von kryokonservierten Pronuclei. Die Schwangerschaftsrate nähert sich hier der Rate nach Transfer frischer Embryonen. Insbesondere auch vor dem Hintergrund, daß die derzeitige Kostenentwicklung im deutschen Gesundheitswesen die Kostenübernahme für Maßnahmen der Kryokonservierung und des Transfers von kryokonservierten Pronuklei durch die gesetzlichen Krankenkassen nicht gewährleistet, erscheint somit der Spontanzyklus als kostengünstige

Alternative in der Zyklusvorbereitung zum Kryotransfer.

Bei Kryotransfer im artifiziellen Zyklus zeigte sich eine deutlich niedrigere Schwangerschaftsrate, was jedoch auch unter dem Aspekt der Patientenauswahl kritisch betrachtet werden muß. Ein artifizieller Zyklus wurde nur bei Patientinnen initiiert, welche eine schwere Zyklusstörung aufwiesen und somit nicht für einen Transfer im Spontanzyklus in Frage kamen. Hierbei kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß bei diesen selektierten Patientinnen eine generell erniedrigte Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft vorliegt und somit eine negative Bias entstand.

Die gemessenen Parameter Estradiol und Endometriumdicke scheinen keinen positiven Einfluß auf das Eintreten einer Schwangerschaft zu haben. Im Gegenteil zeigte sich hier tendentiell beim Kryotransfer im Spontanzyklus eine höhere Schwangerschaftsrate bei niedrigeren Estradiolkonzentrationen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß unter der Voraussetzung ovulatorischer Zyklen der Kryotransfer im Spontanzyklus eine kosteneffektive und patientenfreundliche Behandlungsalternative darstellt.

Literatur:

1. Sathanandan M, Macnamee MC, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards RG. Replacement of frozen-thawed embryos in artificial and natural cycles: a prospective semi-randomized study. Hum Reprod 1991; 6: 685–7.
2. Bergh C, Werner C, Nilsson L, Hamberger L. Cumulative birth rates following cryopreservation of all embryos in stimulated in vitro fertilization (IVF) cycles. J Assist Reprod Genet 1995; 12: 191–4.
3. Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. Mol Cell Endocrin 2000; 169: 73–7.

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**