

Das endometriale Scratching: neue Daten zur Effektivität?

HINTERGRUND

Um die Erfolgsraten eines IVF/ICSI-Versuchs zu optimieren, werden in der aktuellen Literatur diverse „add-ons“ diskutiert. Neben Methoden wie z.B. Embryoglu® oder Assisted Hatching stellt das endometriale Scratching eine der am häufigsten angewandten Zusatzmaßnahmen dar [1]. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind jedoch nicht genau geklärt [2] und auch die Effektivität, insbesondere auf die Lebendgeburtenrate, ist umstritten [3,4].

Van Hoogenhuijze et al. publizierten nun den prospektiven „SCRaTCH“-trial [5]. In dieser randomisiert-kontrollierten, multizentrischen und nicht-verblindeten Studie wurden 933 Teilnehmerinnen im Zustand nach vorherigen IVF/ICSI-Zyklus ohne Schwangerschaftseintritt eingeschlossen. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Lebendgeburtenrate nach einem endometrialen Scratching in der Lutealphase (5-8 Tage nach LH-Peak bzw. 5-10 Tage vor der erwarteten Menstruation bei Einnahme von Ovulationshemmern) zu einer höheren Lebendgeburtenrate im Folgezyklus (primäres Outcome) bzw. den Folgebehandlungen, inklusive der aus der Behandlung resultierenden Kryotransfers (sekundäres Outcome) führte. Die Interventionsgruppe bestand aus 465 Patientinnen, 461 Patientinnen wurden in die Kontrollgruppe randomisiert. Ein signifikanter Unterschied bezüglich möglicher Confounder bestand nicht.

Im direkten Folgezyklus nach endometrialem Scratching wurden 4,6% mehr Schwangerschaften beobachtet (110/465 Schwangerschaften in der Interventionsgruppe vs. 88/461 Schwangerschaften in der Kontrollgruppe), mit einem 95%-Konfidenzintervall [-0,7% bis +9,9%]. Bezüglich des Auftretens biochemischer Schwangerschaften oder Aborte wurden keine Unterschiede festgestellt. Zum Ende des Studienzeitraumes nach 12 Monaten zeigte sich in der Interventionsgruppe eine um 5,1% höhere Lebendgeburtenrate (95%-Konfidenzintervall [-1,2% bis +11,4%] für die Gesamtbehandlung (d.h. inklusive konsekutive Kryozyklen). Die große Spannweite des 95%-Intervalls begründeten die Autoren mit der Konzipierung der Studie. Hier wurde bezüglich der Lebendgeburtenrate ursprünglich eine Differenz von 9% zwischen den beiden Gruppen angenommen, demzufolge scheint die Studienpopulation für die demonstrierte Effektstärke nicht ausreichend umfangreich zu sein. Die Autoren verstanden die Ergebnisse der Studie abschließend als Anreiz zur weiteren prospektiven Evaluation, gaben aber keine endgültige Stellungnahme zur Effektivität der Methode ab.

KOMMENTAR

Das endometriale Scratching als Möglichkeit, die Erfolgsraten nach IVF/ICSI zu steigern, wird seit Jahren kontrovers diskutiert [6]. Allerdings erschien 2019 im hochrangigen New England Journal of Medicine die bis dato größte (n=1363 Patientinnen) publizierte randomisiert-kontrollierte Studie [7], die keinen Vorteil der Methode bezüglich der Lebendgeburtenrate (Differenz: 0%) aufzeigte. Hier wurde jedoch keine spezifische Untergruppe untersucht, sondern zunächst ein allgemeines Patientinnenkollektiv abgebildet. Die nun von van Hoogenhuijze vorgestellte Studie konzentrierte sich im Kontrast hierzu direkt auf Patientinnen im Z. n. einem frustrierten IVF/ICSI-Versuch. In der Tat gibt es in der Literatur weitere Studien, die einen subgruppenspezifischen Effekt nahelegen und das Scratching positiv für Patientinnen im Z.n. erfolgloser IVF/ICSI [8] bewerten im Gegensatz zum unselektierten Patientinnenkollektiv [9]. Andererseits enthält auch die Studie von Lensen et al. eine entsprechende Subgruppenanalyse ohne signifikanten Unterschied, sodass diese Hypothese umstritten bleibt.

Ein weiterer Unterschied im Vergleich der beiden Studien ist der Zeitpunkt der Intervention. In der Arbeit von Lensen et al. ist das Scratching in einem breiter definierten Zeitfenster (zwischen dem 3. Tag des Vorzyklus und dem 3. Tag des Stimulationszyklus) durchgeführt worden als bei van Hoogenhuijze et al. (Scratching in der Lutealphase des Vorzyklus). Einen wissenschaftlich belegbaren Unterschied hinsichtlich der Effektivität in Abhängigkeit des Zeitpunktes gibt es aktuell jedoch nicht, sodass dieser Umstand eine schwer überprüfbare Variable bleibt.

Bezüglich der Methodik wird in der Arbeit von van Hoogenhuijze et al. vielen Lesern die Abwesenheit des p-Wertes auffallen. Initial als arbiträres Maß eingeführt, hat der jahr(zehnt)elange Fehlgebrauch viele Forscher dazu gebracht, das aussagekräftigere 95%-Konfidenzintervall zu verwenden [10]. Bezüglich des p-Wertes sollte stets betont werden, dass „keine Evidenz eines Effekts“ nicht gleichbedeutend mit der „Evidenz eines Nicht-Effekts“ ist [11].

W
W
W
.
d
g
g
e
f
.
d
e

Im Zuge dessen konstatieren die Autoren, dass die wahren Resultate in der Spannweite von -0,7% bis +9,9% lagen. Dass hier der Großteil des 95%-Konfidenzintervalles zugunsten des Scratchings ausfiel, wurde von den Autoren als ermutigendes Ergebnis interpretiert.

Sicherlich ist die Studie für eine größere Differenz konzipiert worden, jedoch sollte das 95%-Konfidenzintervall nicht leichtfertig ausgelegt werden. Die hier vorliegende Studie bringt leider keine schlüssige Evidenz hinsichtlich der Effektivität des endometrialen Scratchings. Ob dies in der Konzipierung der Studie begründet ist oder die Nullhypothese zutrifft, lässt sich nicht abschließend beantworten. Jedoch geht der Ansatz dieser Studie, hinsichtlich der vielen nicht-evidenzbasierten add-ons subgruppenspezifische prospektive Studien durchzuführen in die richtige Richtung. Ziel sollte es sein, im Zuge einer individualisierten Therapie herauszufinden, welche Interventionen für welche Patientinnengruppe von Vorteil ist. Zudem hat die Arbeitsgruppe aus den Niederlanden mit einem multizentrischen, prospektiv-randomisierten Design den Wert der wissenschaftlichen Vernetzung zwischen den einzelnen Zentren demonstriert. Ein solches Konzept kann für die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen in Deutschland ein ermutigendes Vorbild sein.

REFERENZEN

1. Barash, A. et al.
Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization.
Fertil Steril 2003; 79, 1317–1322
2. Santamaria, X., Katzorke, N. & Simón, C.
Endometrial 'scratching.'
Curr Opin Obstetrics Gynecol 2016; 28, 242–249
3. Li, R. & Hao, G.
Local injury to the endometrium and its effect on implantation.
Curr Opin Obstetrics Gynecol 2009; 21, 236–239
4. Gnainsky, Y. et al.
Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action.
Reproduction 2015; 149, 75–85
5. Hoogenhuijze, N. E. van et al.
Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle—outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH).
Human Reproduction 2020;79, 1317–12
6. Evers JL.
A nod is as good as a wink to a blind horse.
Hum Reprod 2014;29:2355–2355
7. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, . Napier E, Wilkinson J, Sadler L, Gupta D, Strandell A et al.
A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization.
N Engl J Med 2019;380:325–334
8. Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Valenti G, Sapia F, Kamath MS, Blaganje M, Andrisani A, Ambrosini G.
Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
Fertil Steril 2018;110:687–702.e2
9. Vitagliano A, Andrisani A, Alviggi C, Vitale SG, Valenti G, Sapia F, Favilli A, Martins WP, Raine-Ferring N, Polanski L et al.
Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials.
Fertil Steril 2019;111:734–746.e2
10. ESHRE Capri Workshop Group.
Protect us from poor-quality medical research.
Hum Reprod 2018;33:770–776
11. Altman DG, Bland JM.
Statistics notes: the normal distribution.
BMJ 1995;310:298–298

AUTOR | KONTAKT

PD Dr. med. Alexander Freis

Zentrum für Reproduktionsmedizin

Nürnberger Straße 35, 91052 Erlangen | E-Mail: alexander.freis@ivf-erlangen.de