

ESHRE 2024: „Black box“ Lutealphasen-Support

Der diesjährige **ESHRE-Kongress** fand 40 Jahre nach seinem ersten Jahrestreffen in Bonn als „40. Jubiläumskongress der ESHRE“ vom 7. bis 10. Juli 2024 in Amsterdam statt. Im Symposium „Unravelling the black box in luteal phase support“ von **Besins Healthcare** diskutierten internationale Experten die aktuellen Erkenntnisse zum Lutealphasen-Support.

Mit der Beschreibung „Magical Mystery Process“ eröffnete **Prof. Dr. Frank Broekmans**, Niederlande, das Symposium und hob damit auf die Phase der Embryo-Einnistung im Endometrium ab. Er führte weiter aus, dass Progesteron dabei zunehmend als „light in the dark“ mehr Einblick in die „black box“ bringt. Co-Chair **Prof. Dr. Peter Humaidan**, Dänemark, stimmte zu, dass nur langsam neue Erkenntnisse zur Lutealphase gewonnen werden. Es gibt immer noch viele offene Fragen.

State-of-the-Art in der Lutealphasen-Unterstützung

Prof. Dr. Dominic Stoop, Belgien, führte aus, dass Progesteron (P4) eine wichtige Rolle bei der Lutealphasen-Unterstützung im FET-Zyklus einnimmt. Ein Serum-P4-Spiegel <10 ng/ml am Tag des Embryotransfers kann in einer signifikant niedrigeren Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate resultieren. Es wurde eindeutig gezeigt: Je niedriger der Progesteron-Spiegel, desto geringer die Lebendgeburtenrate. Progesteron-Konzentrationen im Serum und im Uterus stehen dabei in keinem direkten Zusammenhang. Daher spricht man von zwei Effekten des Progesterons: Es wirkt direkt auf die Implantation des Embryos im Uterus und indirekt über eine systemische Immunmodulierung in der späteren Schwangerschaft. Auf diese

Weise bereitet Progesteron den gesamten Körper auf die Schwangerschaft vor. Die Bioverfügbarkeit von Progesteron hängt sehr stark von der Administration ab. Mikronisiertes, vaginal appliziertes Progesteron führt zu einem starken Anstieg der Konzentration im Endometrium. Intramuskuläres Progesteron hingegen führt zu einem stärkeren Anstieg des Serumspiegels.

Fazit: Im natürlichen FET-Zyklus erhöht eine Progesteron-Supplementation signifikant die Lebendgeburtenraten. Eine Bestimmung der Serumprogesteron-Werte ist *nicht* mehr nötig, da die Höhe des Serumspiegels *nicht* prädiktiv für Lebendgeburten ist. Im artifiziellen FET-Zyklus bleibt dagegen noch Unsicherheit bestehen. Je nach Zentrum werden unterschiedliche Schwellenwerte für die Serumprogesteron-Werte am Transfertag herangezogen.

Eine neue Ära bei FET-Zyklen: NPP

Prof. Dr. Samuel Santos-Ribeiro, Portugal, präsentierte, dass in den letzten Jahren zunehmend mehr FET-Zyklen als Frischtransfer-Zyklen durchgeführt wurden. Welches Protokoll im FET-Zyklus angewendet wird, ist immer noch Gegenstand der klinischen Forschung. Aus Studiendaten weiß man, dass der „Natural Cycle“ für Mutter und Kind mehr Sicherheit bedeutet, da z. B. hypertensive Erkrankungen wie Präeklamp-

sie im artifiziellen Zyklus häufiger vorkommen. Zwar konnte eine aktuelle Studie aus Vietnam keine signifikanten Unterschiede zwischen dem „Natural“, dem „Modified Natural“ und dem „Artificial“ Zyklus zeigen. **Santos-Ribeiro** betonte jedoch, dass man für eine endgültige Beurteilung aufgrund methodischer Schwächen auf laufende randomisierte kontrollierte Studien warten sollte. Vorteil des „Natural Cycle“ ist eine geringere Rate an Fehlgeburten und Schwangerschaftsdiabetes. Nachteilig hingegen sind die geringere Flexibilität und die Notwendigkeit eines stabilen Zykluses der Frau. Ein neuer Lösungsansatz ist der „Natural Proliferative Phase“-Zyklus (NPP). Dieser gleicht diese Nachteile hinsichtlich der Flexibilität aus. Dabei wird abgewartet, bis eine Endometriumdicke von mind. 7 mm und ein Follikel von mind. 14 mm vorliegen. Bei einer P4-Konzentration von $\leq 1,5$ ng/ml wird mit 2x200 mg Kapseln mit mikronisiertem vaginalem Progesteron begonnen. Erste Daten zeigen vielversprechende Vorteile für das neue NPP-Protokoll. Es sollten jedoch prospektive Daten abgewartet werden. In der Zwischenzeit könnte man auf ovarielle Stimulation mit niedriger Dosis, Antagonisten-Suppression oder flexibles hCG-Triggern ausweichen.

Fazit: Es gibt keine FET-Strategie, die für alle Patientinnen passend ist. Dabei sind bereits mehrere Strategien (wie der NPP, flexibles hCG-Triggern) bekannt, wie der „Artificial-Cycle“ optimiert werden kann. Das NPP-Protokoll mit dem Vorteil der höheren Flexibilität, was im Endeffekt eine Verlängerung des Implantationsfensters bedeutet, könnte in Zukunft der Standard beim natürlichen FET-Zyklus werden.



Neue Progesteron-Studie bei drohender Fehlgeburt

PD Dr. med. Sören von Otte, Universitäres Kinderwunschzentrum Kiel, berichtet über seine persönlichen Highlights auf dem ESHRE-Kongress in Amsterdam. Es wurden u.a. neue Erkenntnisse zu Progesteron bei Fehlgeburten, flexibles PPOS (Progesterin-Primed Ovarian Stimulation) vs. GnRH-Antagonisten-Protokoll und neue Triggervarianten zur personalisierten Ovulationsinduktion diskutiert.

Progesteron bei drohender Fehlgeburt

In der Auftakt-Session stellte **Dr. Wentao Li**, Australien, das innerhalb von sechs Monaten nach seiner Publikation meistzitierte Paper aus *Human Reproduction* zum therapeutischen Einsatz von Progesteron bei drohender Fehlgeburt („STOP-Trial“) vor. Als Letztautor dieser Arbeit startete **Li** mit einem Überblick zur gegenwärtigen Literatur zum therapeutischen Einsatz von Progesteron bei einer drohenden Fehlgeburt. In der PRISM-Studie von 2019 konnte die Progesteron-Gabe (2x 400mg/d bis 16. SSW) bei vaginaler Blutung in der Frühschwangerschaft die Lebendgeburtenrate in der Subgruppe bei Frauen mit vorangegangenen Fehlgeburten erhöhen. Bei Erstschwangerschaften war jedoch kein Effekt zu sehen. 2021 wurde ein Cochrane-Review zu diesem Thema publiziert, das die Ergebnisse aus der PRISM-Studie bestätigte. Auch die eingangs erwähnte Arbeit der eigenen Arbeitsgruppe von **Li**, der STOP-Trial, unterstützt diese These. In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten Frauen mit drohender Fehlgeburt 400 mg vaginales Progesteron jeweils über Nacht bis Ende des ersten Trimesters. Seine Arbeitsgruppe konnte keinen therapeutischen Benefit für den Einsatz von 400 mg Progesteron/d in einem unselektierten Patientinnenkollektiv bei drohender Fehlgeburt mit Blutungsbeginn bis zum Ende der zwölften Schwangerschaftswoche zeigen.

Fazit: Die Autoren betonten, dass die Progesteron-Gabe für das Subkollektiv der Patientinnen mit wiederholten Fehlgeburten – insbesondere abhängig von

der Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten – vorteilhaft zu sein scheint.

Flexibles PPOS- vs. GnRH-Antagonisten-Protokoll

Weitere herausragende Vorträge beschäftigten sich mit PPOS, also z.B. dem alternativen Einsatz von Gestagenen wie 10mg/d Medroxyprogesteronacetat (MPA) zur Ovulationsunterdrückung ab einer Leitfollikelgröße von 14mm. **Dr. Zhan Shi**, China, stellte diese eigene aktuell publizierte Arbeit vor. Es handelte sich um eine non-inferiorty, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich eines flexiblen PPOS-Protokolls (fPPOS) mit dem klassischen GnRH-Antagonisten-Protokoll bei Patientinnen mit einem prognostizierten schlechten Ansprechen (Poor Response). Bei den 462 randomisierten Patientinnen konnte kein Unterschied in der Lebendgeburtenrate zwischen den beiden Protokollen festgestellt werden.

Fazit: Die erste randomisierte, kontrollierte, monozentrische Studie in diesem Setting deutet darauf hin, dass es im Kollektiv der „Poor Responder“ vertretbar ist, den Antagonisten durch ein Gestagen – sogar flexibel – zu ersetzen. Bisherige Studien zur Frage der Verwendung von kostengünstigen und patientenfreundlichen Gestagenen waren nicht geeignet, um Progesteron als Alternative zu einem GnRH-Antagonisten zu bestätigen.

Dual- und Double-Trigger zur personalisierten Ovulationsinduktion

Ein weiteres Highlight in diesem Jahr war der kontroverse „Schlagabtausch“ zum Thema Dual- und Double-Trigger zwischen **Prof. Dr. Raoul Orvieto**, Israel, („Pro“), und **Prof. Dr. Anja Pinborg**, Däne-

mark, („Kontra“). Beim Dual-Trigger findet eine zeitgleiche Kombination von hCG und GnRH-Agonist im Antagonisten-Protokoll statt. Beim Double-Trigger wird bewusst eine zeitversetzte Kombination aus GnRH-Agonist (40h vor Eizellentnahme) und etwas verzögert hCG (34h vor Entnahme) eingesetzt. Der Dual-Trigger führt laut **Orvieto** nach Interpretation der eigenen, publizierten Daten zu signifikant mehr reifen Eizellen, mehr Embryonen, signifikant höheren Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten.

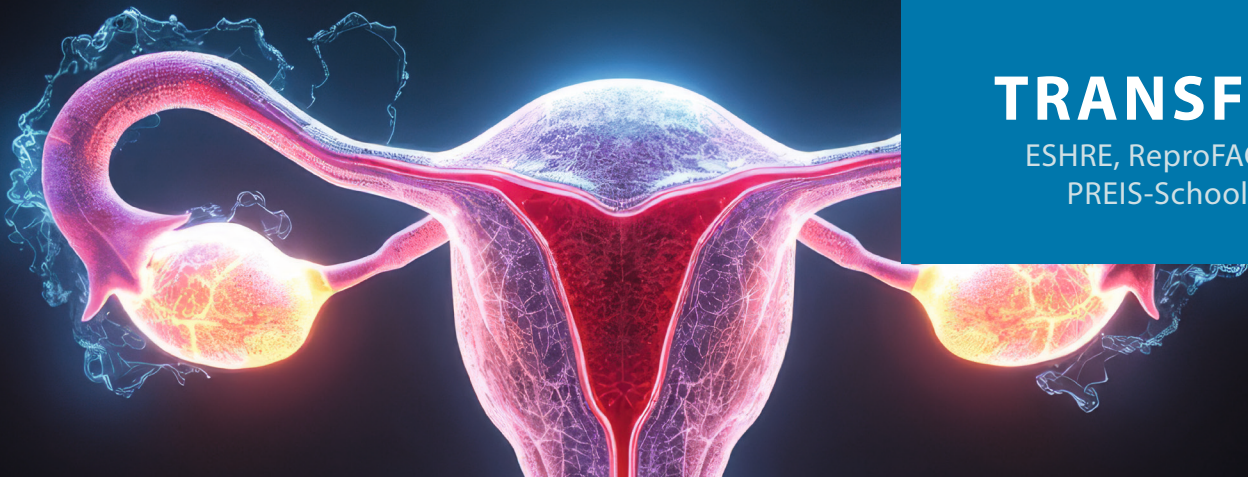
Fazit: Heute setzt **Orvieto** den Double-Trigger bei allen Fällen mit vermehrt immaturen Oozyten und bei Patientinnen mit einer Poor Response mit gutem Erfolg ein. Für „High Responder“ empfiehlt **Orvieto** grundsätzlich die Alternative des Agonisten-Triggers. Für das große Kollektiv der „Normal Responder“ empfiehlt er dagegen den Dual-Trigger mit zeitgleicher hCG- und Agonisten-Gabe.

Anja Pinborg kritisierte in ihrer „Kontra“-Position, dass es für „Normal Responder“ bislang keine ausreichend große randomisierte, kontrollierte Studie zum Nachweis des Nutzens des Dual-/Double-Triggers gibt. Neben dieser limitierten Evidenz wies sie darauf hin, dass durch den Dual-/Double-Trigger die Komplexität der Therapie zunehmen, die Kosten für die Patientin höher sind und die Verwendung von hCG zusätzlich zum Agonisten das Risiko für ein OHSS erhöht. Die Indikation ist daher limitiert auf spezielle Fälle, wie Patientinnen mit hypogonadotropem Hypogonadismus, reduzierter ovarieller Reserve bzw. fortgeschrittenem reproduktiven Alter oder vorausgegangener schlechter Ausbeute reifer Oozyten.

Fazit: **Pinborg** zog folgende Schlussfolgerung: nicht „Dual-Trigger for all“, sondern „Dual for some“, d.h. für ein selektiertes Kollektiv an Patientinnen.

Der vollständige Bericht zum 40. ESHRE kann abgerufen werden unter: hormspz.de/eshre2024





ReproFACTS 2024: Neues zur Ovarstimulation

Auf den **ReproFACTS** am 19. Juli in Frankfurt präsentierten Expertinnen und Experten der Reproduktionsmedizin ihre Highlights des ESHRE-Jahreskongresses. Es gab viele Beiträge zur ovariellen Stimulation, u. a. ein neues FET-Protokoll und Informationen zum Einsatz von KI und Medical Freezing.

Positive Proof-of-principle-Studie für PO-FET-Protokoll

Prof. Dr. Nicole Säger, Bonn, präsentierte u. a. mit einer deutschen Studie zum PO-FET (Programmed Ovolatory - Frozen Thawed Embryo Transfer Cycle) ein neues FET-Protokoll, welches eine hohe Flexibilität und Planungssicherheit mit mehr Sicherheit und Patientinnenfreundlichkeit verbinden soll. Die Studie befasste sich daher mit der Frage, ob das Zeitfenster der Implantation durch eine Gestagen-gabe (hier Dydrogesteron), unabhängig von der Ovulation, für die Durchführung eines FET induziert werden kann. Die multizentrische Kohortenstudie wurde an vier Standorten (Lübeck, Kiel, Düsseldorf, Saarbrücken) durchgeführt. Von 559 eingeschlossenen Patientinnen wurden die Daten von 87 Patientinnen in Früh-Gravidität vorgestellt. Einschlusskriterien waren ein natürlicher Zyklus mit Monitoring an Tag 10 bis 12 auf eine Endometriumdicke von mind. 6 mm, Follikelgröße von mindestens 16 mm und einem E2-Wert von mindestens 180 pg/ml. Die Patientinnen erhielten entweder direkt Dydrogesteron (3x 10 mg/Tag) oder in Abhängigkeit der Follikelgröße und der zeitlichen Planung erst später. Bei 94,4% der Patientinnen erfolgte eine Ovulation unter Dydrogesteron-Gabe, gemessen an einem Progesteron-Wert von mind. 1,5 ng/ml am Tag des Embryotransfers. Die Schwangerschaftsraten lagen bei 32,6%, die Abortrate war relativ gering. Hinsichtlich der Lebendgeburtenrate konnte keine Assoziation mit den Hormonspiegeln (Dydrogesteron, E2,

Progesteron) am Tag des Embryonttransfers festgestellt werden.

Fazit: Das PO-FET Protokoll ermöglichte ein flexibles Timing bei doppelter Gestagenwirkung. Außerdem konnte die Corpus-luteum-Aktivität beurteilt werden. Erfreulich für die Patientinnen ist, dass keine Injektionen nötig sind sowie Kosten und Arzttermine reduziert werden können. Im nächsten Schritt sollte das PO-FET gegen die etablierten FET-Protokolle in randomisierten Studien getestet werden.

Künstliche Intelligenz (KI) in der ART

Prof. Dr. med. Barbara Sonntag, Hamburg, widmete sich u. a. dem Einsatz von KI-Konzepten zur Optimierung der Stimulation. Eine Studie untersuchte den Einsatz von KI zur Maximierung der Ausbeute von reifen Oozyten am Trigger-Tag. Konkret ging es um die Frage, in welchem Bereich sich die Follikelgröße am Tag des Triggering bewegen soll. In der retrospektiven Analyse wurden 19.082 Patientinnen im 1. IVF/ICSI mit einem Frischtransfer aus 11 Kliniken in Großbritannien und Polen eingeschlossen. Es mussten mind. 3 Follikel mit > 10 mm bei Auslösung vorliegen. Mithilfe der KI wurde die Follikelgröße am Tag des Triggerings mit der Entwicklung reifer Oozyten korreliert. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass eine Follikelgröße von 13 bis 18 mm den größten Einfluss auf die Gewinnung reifer Oozyten hat. Die Ergebnisse wurden auch nach eingesetztem GnRH-Analagon stratifiziert. Bei GnRH-Antagonisten vs. GnRH-Agonisten zeigten Follikelgrößen von 12 bis 19 mm bzw. 14

bis 20 mm den größten Vorteil. Die Stratifizierung nach Alter ergab für ≤ 35 Jahre eine optimale Oozyten-Ausbeute bei 13 bis 18 mm vs. > 35 Jahre bei 11 bis 20 mm. Durch eine Erhöhung der Follikelzahl im optimalen Bereich könnte die Gewinnung reifer Oozyten im Vergleich zur gängigen Orientierung an der Zahl der Leitfollikel mit mind. 17 mm optimiert werden.

Fazit: Laut den Autoren könnte die KI anhand der systematischen Datenanalyse und geringerer Subjektivität möglicherweise das klinische Ergebnis (Lebendgeburtenrate) verbessern. Prospektive Daten fehlen allerdings.

Medical Oocyte Freezing

Zwei Studien beschäftigten sich mit den Erfolgchancen des „Medical Oocyte Freezing“ und „Non-Medical Oocyte Freezing“, die **Prof. Dr. med. Michael von Wolf**, Bern, in seiner Zusammenfassung vorstellte. Die Studien aus den Niederlanden (prospektiv, multizentrisch, $n=1.112$) und Australien (retrospektiv, monozentrisch, $n=3.164$) zeigten, dass die Erfolgsraten beim „Medical Freezing“ vs. „Non-Medical Freezing“ ähnlich ausfallen.

Fazit: Unter guten Bedingungen liegen die Geburtenchancen bei einem Alter von < 35 Jahren bei ca. 40%, bei < 40 Jahren bei ca. 30%. Die Daten aus diesem großen Kollektiv bestätigen somit die bisherige gängige Annahme, dass von drei Frauen eine ein Kind bekommen wird, führte *von Wolf* aus. Dennoch bleibt die Frage offen, was die Therapie der ersten Wahl darstellt: die ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Oozyten oder die Kryokonservierung von Ovargewebe.



PAPP-A-Spiegel mit Progesteron korrigieren

Im Juni veranstaltete die PREIS-School den Kurs „Challenges in periconceptual and maternal-fetal medicine technologies“. Internationale Rednerinnen und Redner präsentierten den aktuellen Stand der Forschung u.a. zu den Themen PAPP-A in der Frühschwangerschaft, wiederholten Fehlgeburten und hypertensiven Erkrankungen.

Ultraschall & Biomarker PAPP-A

Das Ultraschall-Screening im ersten Trimester ermöglicht neben der Detektion struktureller Anomalien die Prävention von Fehl- und Frühgeburten sowie der fetalen Wachstumsretardierung. Laut **Dr. Valentina Tsibizova**, Italien, sollten neben den Ultraschall-Ergebnissen auch wichtige Marker wie der PAPP-A-Spiegel (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) gemessen werden. Sie stellte ihre aktuelle Arbeit zur Progesteron-Supplementation bei sehr niedrigem PAPP-A-Spiegel vor. In der Literatur wurde eine positive Korrelation zwischen Progesteron und der PAPP-A-Konzentration in Trophoblasten gezeigt. Außerdem scheint Progesteron ausschlaggebenden Einfluss bei der Plazenta-Entwicklung zu haben. So wurden in dieser Studie aus 8.933 Patientinnen im ersten Trimester 116 schwangere Frauen mit niedrigem PAPP-A selektiert. Nach Randomisierung in drei Gruppen erhielt Gruppe 1 200 mg/d mikronisiertes vaginales Progesteron ab der Testung in Woche 11 bis Woche 16. Gruppe 2 erhielt 200 mg/d mikronisiertes vaginales Progesteron ab der Testung in Woche 11 bis Woche 36. Gruppe 3 erhielt als Kontrollgruppe keine Progesteron-Supplementation. In Gruppe 2 unter 200 mg/d Progesteron bis Woche 36 wurden die geringsten Fehl- und Frühgeburtsraten sowie das höchste mittlere Geburtsgewicht im Vergleich zu Gruppe 1 und 3 beobachtet.

Fazit: Laut Moderator **Prof. Gian Carlo di Renzo**, Italien, stellt das Ultraschall-Screening im ersten Trimester zusammen

mit der Bestimmung von Biomarkern wie PAPP-A eine wichtige Strategie zur Vermeidung von Fehl- und Frühgeburten dar.

Risikofaktoren für Fehlgeburten

Dr. Arri Coomarasamy, UK, startete seinen Vortrag mit möglichen Risikofaktoren. Wichtig ist der BMI (Body Mass Index) der Mutter mit einem idealen Wert zwischen 18,5 und 24,9 kg/m². Ab einem Wert von 30 steigt das Risiko für Fehlgeburten sehr stark an. Patientinnen sollten auf die Lebensstilfaktoren Ernährung, Rauchen, Alkohol- und Koffeinkonsum, Schlaf, BMI und Stress achten. Im Falle wiederholter Fehl-

geburten kommen als therapeutische Optionen beim Antiphospholipid-Syndrom (APS) ASS und Heparin, bei Hyperthyreose Thyroxin und beim polyzystischen Ovarialsyndrom eventuell Metformin (im ersten Trimester) infrage. Außerdem kann die Gabe von Progesteron hilfreich sein. Studiendaten sprechen bei wiederholten Fehlgeburten für den Einsatz von Progesteron.

Fehl-/Frühgeburten und Präeklampsie

Die WHO empfiehlt derzeit zwei Medikamente zur Prävention und Therapie der Präeklampsie: niedrig-dosiertes ASS bei moderatem bis hohem Risiko und bei Bedarf eine orale Calcium-Supplementation. Große Studien zur ASS-Gabe haben Sicherheitsbedenken aufgebracht, da ASS mit einem erhöhten Risiko für postpartale Blutungen und vorzeitige Plazentaablösungen assoziiert war (auch für niedrige Dosierungen von 75 bzw. 80 mg). Als weitere Option ist Progesteron seit längerem in der Diskussion. Eine Meta-Analyse aus 2023 fasst die randomisierten, kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen und mikronisiertem, vaginal appliziertem

Progesteron zusammen. Ausgewertet wurde die Progesteron-Verabreichung im ersten vs. zweites oder drittes Trimester. Bei Start im ersten Trimester wurde unter der Progesteron-Gabe eine 40%ige Reduktion der Präeklampsie-Raten erreicht. Bei einem späteren Start wurde dies nicht beobachtet.

Fazit: Fehl- und Frühgeburten und Präeklampsie haben gemeinsame Ursachen in placentaren und immunologischen Mechanismen. Laut **Coomarasamy** wäre es sehr plausibel, dass Progesteron nicht nur das Risiko für Fehlgeburten reduzieren kann, sondern auch das Risiko für Frühgeburten und Präeklampsie.



Expertise trifft Reproduktionsmedizin

Produkte und Services von Besins Healthcare Germany:

- Persönliche Ansprechperson
- Fortbildungen und Veranstaltungen
- Praxisrelevantes Servicematerial

Für Sie persönlich vor Ort oder auf besins.de/reproduktion

