



Patientenindividuelle Ansätze zur Optimierung der ovariellen Stimulation und des Triggering

Vom 25. bis 27. April 2024 fand in Barcelona der 46. Dexeus-Kongress statt. Internationale Redner auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin und Embryologie gaben eine Zusammenfassung der aktuellen Forschungsergebnisse in Genetik, Embryologie und Andrologie. Dr. med. Ensar Hajder, Trier, und Nina Ewald, Amberg, waren vor Ort und berichten von ihren Highlights.

Random-Start-Stimulation

In einer Debatte zwischen **Christophe Blockeel**, Belgien, und **Enrico Papaleo**, Italien, wurde die Datenlage zur späten follikulären und der Lutealphasen-Stimulation aufgearbeitet.

Blockeel startete mit der späten Follikulärphasen-Stimulation. Verglichen mit der konventionellen Stimulation gibt es kaum Unterschiede in der Anzahl an gewonnenen MII-Oozyten (Metaphase II), der Embryozahl sowie den Schwangerschafts- und Abortraten. Zu beachten ist die in der Regel zwei bis drei Tage längere Stimulation in dieser Gruppe und die etwas erhöhte Gesamt-Stimulationsdosis, beides mit Signifikanz.

Bei der Lutealphasen-Stimulation ergibt sich laut *Papaleo*, verglichen mit der konventionellen Stimulation, eine um (oft) ca. ein bis zwei Tage längere Stimulation. Ansonsten wurden keine signifikanten Unterschiede bei den weiteren Parametern festgestellt. Die vorliegenden Studiendaten zum Vergleich der Schwangerschaftsraten bei der Follikulärphasen- vs. der Lutealphasen-Stimulation zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Der Studienvergleich birgt jedoch methodische Schwächen. Die Bedenken, dass die Random-Start-Stimulation mit langfristigen Fehlbildungen bei

Kindern einhergehen könnte, hat sich bisher nicht bestätigt. Weitere Studien bezüglich der Schwangerschafts-, Fehlbildungs- und Lebendgeburtenraten, sowie auch der Kosteneffektivität sind erforderlich.

Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS): in-vitro Maturation (IVM) oder konventionelle Stimulation?

Michael de Vos, Belgien, und **Ernesto Bosch**, Spanien, diskutierten über das beste Vorgehen bei PCOS. Initial wurde für dieses Kollektiv die IVM entwickelt, um das Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) zu senken. *Bosch* führte aus, dass die IVM, verglichen mit der konventionellen ovariellen Stimulation, jedoch als weniger effizient gilt. In vielen Studien wurden signifikant niedrigere Eizellzahlen, niedrigere MII-Raten und Lebendgeburtenraten sowie auch erhöhte Risiken bei der Follikelpunktion gezeigt. Da bei der IVM die Reifungsprozesse der Eizelle und des Cumulus nicht in vivo stattfinden, kommt es u.a. zu einer asynchronen nukleären und zytoplasmatischen Maturation. Weiterhin werden Oozyten aus der Follikelpunktion ausgewählt, die man normalerweise nicht mehr für die Fertilisation nutzen würde. *De Vos* argumentierte, dass sich die frühere Annahme einer erhöhten

Fehlbildungsrate unter der IVM erfreulicherweise nicht bestätigt hat. Mittlerweile wurde die IVM sogar als 3rd-line-Empfehlung für die Therapie der Infertilität der PCOS-Frauen neben der ART (assistierte Reproduktionstherapie) aufgenommen. Aktuell wird die Methode zwar nicht mehr als experimentell angesehen, die klinische Relevanz ist jedoch gering, da sie weitgehend durch die modernen Antagonisten-Protokolle unter Zugabe eines GnRH-Agonisten-Trigger abgelöst ist.

Duo-Triggering für alle Patienten?

Raoul Orvieto, Israel, und **Juan Antonio Garcia Velasco**, Spanien, debattierten, ob der Duo-Trigger für alle Patientinnen oder nur für ein bestimmtes Patientenkollektiv verwendet werden sollte. Die vorgestellten Studiendaten zum Duo-Trigger (HCG + GnRH-Analagon in unterschiedlichen zeitlichen Abfolgen) zeigten teilweise sehr kontroverse Ergebnisse. *Lin MH et al.*¹ demonstrierten in einer Studie zum Single-HCG-Trigger vs. Duo-Trigger signifikant mehr reife Oozyten und signifikant höhere Implantations-, Schwangerschafts- sowie Lebendgeburtenraten, ohne signifikante Unterschiede in der Blastozysten-Anzahl und -qualität bei Duo-Trigger. Dagegen zeigten *Ding Net et al.*² in einer Meta-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen HCG- vs. Duo-Trigger in Oozyten-/MII-Zahlen, der Fertilisierungsrate, der Rate an geeigneten Embryonen und an Implantationen. *Humaidan P et al.*³ benannten die Risikofaktoren für eine suboptimale Antwort auf einen GnRH-Agonisten-Trigger: u.a. hypogonadotroper Hypogonadismus, langfristige hormonelle Kontrazeption sowie ein BMI < 22 kg/m². Weitere Ergebnisse sind also abzuwarten.



FertiPROTEKT-Arbeitstreffen: Fertilitätserhalt bei Krebs und Endometriose

Im März 2024 fand das **18. Arbeitstreffen des FertiPROTEKT Netzwerks** statt. Das Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen fördert den regelmäßigen interdisziplinären Austausch, mit dem Ziel fertilitätserhaltende Maßnahmen einem immer breiteren Spektrum an Patientinnen und Patienten anbieten zu können.

Schwangerschaft nach Krebs

Heute sollte möglichst vielen Brustkrebspatientinnen eine Schwangerschaft ermöglicht werden. So eröffnete **Dr. med. Sabine Seiler**, Frankfurt/Main, ihren Vortrag. Vor Beginn der Therapie muss das Risiko einer behandlungsbedingten Ovarialinsuffizienz besprochen werden. Bei Interesse am Fertilitätserhalt sollten die Patientinnen an ein Zentrum überwiesen werden. Der Kinderwunsch erfordert dabei eine gute Planung, da die Gesamttherapiedauer bestehend aus der initialen Chemo- und der sich oft anschließenden endokrinen Therapie bei 5 bis 10 Jahren liegen kann und die endokrine Therapie zur Realisierung des Kinderwunsches entsprechend unterbrochen werden muss. Wichtig ist auch, dass die kontrollierte ovarielle Stimulation bei Diagnose oder die ART nach einer Tumorthherapie die Prognose der jungen Patientinnen nicht zu beeinträchtigen scheint. Die Vielzahl der neuen zielgerichteten Therapiemöglichkeiten haben das Outcome der Betroffenen stetig verbessert. Gleichzeitig ist die Datenlage zu den Auswirkungen auf die Fertilität derzeit noch gering. Die neuen PARP-Inhibitoren mit dem Wirkstoff Olaparib weisen eine sehr gute Wirksamkeit mit Überlebensvorteil auf, d.h. für alle BRCA-mutierten Patientinnen wird dies die Standardtherapie werden. Die Auswirkung auf die Ovarialreserve ist bisher jedoch nur aus dem Mausmodell bekannt. CDK 4/6-Inhibitoren (z.B. Palbociclib) für das Hormonrezeptor (HR)-positive Mammakarzinom beeinflussen die Ovarfunk-

tion wohl nicht. Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab sind für triple-negative Patientinnen zugelassen, Daten zum Einfluss auf die Ovarfunktion sind bislang noch ausstehend. Während der teratogenen Tumortherapien muss eine Kontrazeption erfolgen. Für eine geplante Schwangerschaft existieren folgende Empfehlungen für Wartezeiten: Tamoxifen 3 bis 9 Monate, Pembrolizumab 4 Monate, Olaparib 6 Monate, Abemaciclib 3 Wochen, Trastuzumab/Pertuzumab 7 Monate, Atezolizumab 5 Monate. Für die Schwangerschaftsplanung während einer endokrinen Therapie lautet aktuell die Empfehlung, diese nach 18 bis 30 Monaten zu unterbrechen und ein Zeitfenster von bis zu zwei Jahren für Schwangerschaft und Stillzeit zu nutzen. Im Anschluss muss die endokrine Therapie für weitere 5 bis 10 Jahre fortgesetzt werden.

Endometriose: eine Indikation zum Fertilitätserhalt?

Für das Thema Fertilitätserhalt spielt die Form der ovariellen Endometriose die größte Rolle. **PD Dr. med. Sören von Otte**, Kiel, führte aus, dass die ESHRE-Guidelines von 2022 zum Management der Endometriose zum ersten Mal auch eine Anleitung zum Fertilitätserhalt geben. Die Gründe für Fertilitätsstörungen sind vielfältig, da mehrere fertilitätsrelevante Kompartimente betroffen sind. Negative Effekte auf die natürliche Fertilität sind z.B. proinflammatorisches pelvines Milieu, Follikelreifungsstörungen, Corpus-luteum-Insuffizienz, uterine Veränderungen, Verlust von ovariellen Gewebe, Ovulationsstörungen, oozytäre Dysfunktion, gestörter tuboovarieller Kontakt, tubarer Verschluss und Implantationsstörung. Bis zu 50% der

Betroffenen werden nicht auf natürlichem Wege schwanger und benötigen eine IVF. Und auch bei der IVF ist bei der Hälfte der Frauen eine verminderte ovarielle Antwort zu beobachten.

Nach den ESHRE-Guidelines sollten Patientinnen mit Kinderwunsch keine endokrine Therapie erhalten, da unter endokriner Suppression keine Konzeption möglich ist und auch nach der Therapie weder adjuvant noch neoadjuvant vorteilhafte Effekte auf eine Schwangerschaft beobachtbar sind. Bei Endometriomen ist eine endokrine Therapie gegenüber einer chirurgischen Entfernung oder einem exspektativen Vorgehen zu bevorzugen. Sehr lange galt die Operation, v.a. bei pelvinen Endometrioseimplantaten, als Standard. Eine Cochrane-Analyse mit über 1.500 Frauen kommt jedoch zu keinem überzeugenden Ergebnis. Demnach sehen die ESHRE-Guidelines eine OP nur als Therapieoption für eine Endometriose-assoziierte Infertilität bei einem leichten Stadium und zusätzlich weiteren Faktoren wie Schmerzsymptomatik, Patientenalter und -präferenzen vor. Endometriome beeinträchtigen die Schwangerschaftsraten, jede chirurgische Intervention bedeutet jedoch auch Verlust von Ovarialparenchym. Eine durch Endometriome verursachte fokale Inflammation führt zu einer beschleunigten Depletion des Follikelpools, man spricht hier auch von einem ovariellen Burnout. Daher sollten Frauen mit Kinderwunsch rechtzeitig eine reproduktionsmedizinische Beratung in Anspruch nehmen. Dies empfehlen auch die Leitlinien, insbesondere bei Vorliegen einer schweren ovariellen Endometriose.

Kryokonservierte Oozyten und kryokonserviertes Ovarialgewebe zeigen ein gutes reproduktives Potential. Studien sprechen auch für eine Eizellgewinnung vor einer geplanten Operation. Die Herausforderung liegt jedoch in der Auswahl der Patientinnen, da der Verlauf der Endometriose selten prognostizierbar ist. Gefahr ist, dass eine sehr große Anzahl an Oozyten konserviert wird, welche nie abgerufen werden – zumal die Kosten des teuren Egg-Bankings ungeklärt sind.

Progesteron: wichtig von der Lutealphase bis zu vorzeitigen Wehen

Am 16. und 17. Mai fand der **PREIS-School-Kurs „Optimisation of assisted reproductive technologies“** statt. **Vorge stellt und diskutiert wurde u.a. die Rolle von Progesteron während der ART und während einer erfolgreichen Schwangerschaft.**

Progesteron & Lutealphase

Prof. Peter Humaidan, Dänemark, fokussierte sich auf den Frischtransfer und die Herausforderungen in der Lutealphase. Für eine erfolgreiche Implementation gilt eine Progesteron-Plasmakonzentration von mind. 10 ng/ml als Schwellenwert. Studien zeigen, dass der HCG-Trigger sehr oft nicht ausreicht, um die Progesteron-Lücke bis zur Implantation zu schließen. Daher wird in den nordischen Ländern ab Tag 6 Progesteron supplementiert. Auch in der mid-lutealen Phase nach einem Frischtransfer sollte das präzise Monitoring des Progesteron-Spiegels das Outcome verbessern.

Dr. Ana Raquel Neves, Portugal, fokussierte sich dagegen auf die Lutealphase beim Frozen-Embryo-Transfer (FET). Zur Unterstützung der Lutealphase gibt es vier unterschiedliche Protokolle: „artificial cycle (AC)“, „natural cycle (NC)“, „modified natural cycle (mNC)“ und eine neue Variante, die aktuell Gegenstand klinischer Studien ist, den „natural proliferative phase cycle (NPP)“. Am häufigsten wird der AC verwendet, bei dem Progesteron meist intravaginal oder intramuskulär appliziert wird. Im direkten Vergleich können mit der vaginalen Form höhere Progesteron-Konzentrationen im Endometrium erreicht werden. Der AC wurde in Studien allerdings mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie, LGA (large for gestational age) und Makrosomie assoziiert. Auch beim NC sollte eine zusätzliche Progesteron-Gabe erfolgen, da dies die Lebendgeburten- und die Schwangerschaftsrate erhöht.

Die Anwendung des NC gilt als sicherer als der AC, wodurch bei Frauen mit Ovulation dieser vorgezogen werden sollte. Neue Strategien werden jedoch benötigt, um die negativen Aspekte (Anzahl Arztbesuche, höhere Abbruchraten) zu optimieren. Eine Kombination aus beiden ist der mNC, in dem typischerweise ein reifer Follikel von mind. 17 mm abgewartet wird, bis der Embryotransfer erfolgt. Der NPP-Cycle ist eine weitere Variante, welche die Sicherheit des NC mit der Flexibilität des AC verbindet. Dabei geht dem Embryotransfer im natürlichen Zyklus eine 6-tägige Progesteron-Gabe voraus. Eine aktuelle Publikation zeigt deutliche Vorteile des NPP und des NC gegenüber des AC in Bezug auf die Lebendgeburtenrate, Fehlgeburtsrate und hypertensive Störungen.

Progesteron & folliculäre Phase

GnRH-Antagonisten gelten heute als Standard, da sie einen schnelleren Wirkeintritt und weniger Injektionen im Vergleich zu Agonisten ermöglichen. **Dr. Christos Venetis**, Australien, führte aus, dass die Wirksamkeit von beiden als vergleichbar gilt. Antagonisten sind jedoch aufgrund des geringeren OHSS-Risikos deutlich sicherer. Nun stellt sich die Frage, welches der zahlreichen Antagonisten-Protokolle das Optimal ist (fixer vs. flexibler Start bei Eintreten bestimmter Kriterien; Vorbehandlung mit oralen Kontrazeptiva, E2, Gestagenen). Diese Frage hat eine aktuelle Meta-Analyse aufgegriffen. Dabei scheint das Protokoll mit fixem Startzeitpunkt ohne Vorbehand-

lung (Ant-fixed-NP) die besten Ergebnisse hinsichtlich der Schwangerschaftsrate zu erzielen. In Bezug auf die Lebendgeburtenrate ließ sich jedoch kein Unterschied zwischen den Protokollen ermitteln. Eine Alternative für FET-Zyklen, um den LH-Abfall zu vermeiden, stellen Progesteron bzw. Gestagene dar. Dabei ist das Timing der Verabreichung entscheidend, da Progesteron den durch die Ovulation ausgelösten LH-Abfall nur in der frühen folliculären Phase inhibieren kann. Bei der „Progesterin Primed Ovarian Stimulation“ (PPOS-Protokoll) existiert hinsichtlich der verwendeten Gestagene aktuell die beste Datenlage für MPA (Medroxyprogesteronacetat) und Dydrogesteron. Der Einsatz neuer Darreichungsformen wie mikronisiertes Progesteron ist Gegenstand aktueller klinischer Studien.

Neue Indikationen für Progesteron

Prof. Gian Carlo di Renzo, Italien, führte aus, dass Progesteron eine Schlüsselrolle während der gesamten Schwangerschaft einnimmt. Das endometriale Priming stellt eine wichtige Grundlage für die spätere Implementation dar. Progesteron spielt hier die entscheidende Rolle. Seine positiven Effekte erstrecken sich auf die Modulation der mütterlichen Immunantwort, die Unterdrückung der fetalen inflammatorischen Reaktion, die Reduktion der Uteruskontraktionen und eine verbesserte Durchblutung der Plazenta. Dabei ist zu beachten, dass nur Progesteron in der Lage ist, dieses breite Wirkspektrum zu erreichen. Mit den verschiedenen Gestagenen ist dies nicht möglich. Die Plasma-

[Weiter auf Seite 4](#)



Adjuvantien & Lebensstil – Was kann den Erfolg in der ART weiter verbessern?

Eine wirksame adjuvante Maßnahme in der ART soll idealerweise die Lebendgeburtenrate erhöhen und auch ggf. die Zeit bis zur Geburt verlängern. Als Adjuvantien in der ART zählen Probiotika, Antioxidantien, Acetylsalicylsäure (ASS) oder Kortikosteroide. Aber bringen diese Adjuvantien auch wirklich Vorteile in der Behandlung?

Dr. Alberto Revelli, Italien, führte aus, dass v.a. bei wiederholtem IVF-Versagen der Wunsch der Patientinnen nach zusätzlichen Optionen wächst. Bisher gibt es allerdings keine robusten Daten, die eine Empfehlung zur präventiven Gabe rechtfertigen würden.

Prof. Gian Carlo di Renzo, Italien, ging auf Lebensstilfaktoren ein, welche das Outcome einer ART beeinflussen könnten. In der perikonzeptionellen Phase sollte insbesondere auf Rauchen, Alkohol, Adipositas und Vitamin-D-Mangel geachtet werden. Aber auch der übermäßige Verzehr von Pestizid-belastetem Obst und Gemüse war in Studien mit niedrigeren Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtenraten nach IVF assoziiert, ebenso wie der Kontakt mit sogenannten EDC (Endocrine Disrupting Chemicals).

Weiterhin ist zu beachten, dass bis zu 50% der ART-Behandlungen wegen einer männlichen Unfruchtbarkeit notwendig werden. **Prof. Peter Humaidan**, Dänemark, erklärte, dass im Fachgebiet der Andrologie/Urologie das Thema Reproduktion oft vernachlässigt wird, obwohl bekannt ist, dass die Spermienkonzentration von 1970 bis 2010 in westlichen Ländern um 50% abgenommen hat. Durch Lebensstilveränderung kann eine vorliegende DNA-Frag-

mentierung im Spermia innerhalb von drei Monaten verbessert werden. Ab 45 Jahren nimmt die DNA-Fragmentierung ohnehin deutlich zu. Dadurch erhöht sich das Risiko für kindlichen Krebs, Leukämien, metabolische Erkrankungen und neuropsychiatrische Erkrankungen. Bei IVF-Versagen kann eine medikamentöse Stimulation der Spermatogenese in Erwägung gezogen werden. Lebensstilfaktoren sind und bleiben also ein bedeutender Faktor hinsichtlich einer erfolgreichen Reproduktion, sowohl bei der Frau als auch beim Mann.

Fortsetzung von Seite 3

konzentration von Progesteron sollte bei mindestens 10 ng/ml liegen. Bei oraler Gabe ist zu beachten, dass 90% über den First-pass-Effekt der Leber verloren gehen. Laut ESHRE-Guidelines kann vaginales Progesteron bei Frauen mit wiederholten Fehlgeburten in der Vergangenheit (mindestens 3) und einer vaginalen Blutung in der aktuellen Schwangerschaft die Lebendgeburtenrate erhöhen. Die Sicherheit von vaginalem Progesteron während der Schwangerschaft ist dabei gut belegt.

Außerdem ging *di Renzo* auf das Thema Frühgeburt ein. Zur Verhinderung von Frühgeburten ist eine präventive Progesteron-Gabe bei Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft und einer früheren spontanen Frühgeburt sowie bei asymptomatischen Frauen mit einem verkürzten Gebärmutterhals (<25 mm) zu empfehlen.

Vorgestellt wurde auch eine neue Arbeit von *Tsibizova V et al.*⁴ zum Outcome von Patientinnen unter Progesteron-Supplementation mit sehr niedrigem PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A).

PAPP-A gilt allgemein als anerkannter Marker des Endometriums, und niedriges PAPP-A zeigt eine schlechte Plazentaentwicklung an. In der dreiarmligen Studie, n=116, konnte gezeigt werden, dass in der Progesteron-Gruppe (Gabe für 36 Wochen) die Fehlgeburts- und Frühgeburtsrate gesenkt werden konnte.



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



Literatur

1 Lin MH et al. Fertil Steril. 2013; 100(5): 1296-302.

2 Ding N et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 218: 92-98.

3 Humaidan P et al. Curr Opin Obstet Gynecol. 2021; 1;33(3): 213-217.

4 Tsibizova V et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2024; 37(1): 2326303.