

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SATOR MO, FERLITSCH K, HUBER JC, LIPOVAC M, WALCH K  
*Stellenwert der Lutealphasenunterstützung mit Dydrogesteron bei  
der kontrollierten ovariellen Überstimulation*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (2) (Ausgabe  
für Österreich), 17-19*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (2) (Ausgabe  
für Schweiz), 17-19*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

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

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

# 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**



# Stellenwert der Lutealphasenunterstützung mit Dydrogesteron bei der kontrollierten ovariellen Überstimulation

M. O. Sator, K. Ferlitsch, K. Walch, M. Lipovac, J. C. Huber

*Progesteron und Östradiol spielen eine zentrale Rolle in der Vorbereitung und Unterhaltung einer Schwangerschaft im Rahmen der kontrollierten ovariellen Überstimulation. Diese Hormone sind von essentieller Bedeutung bis zu einem Gestationsalter von 7 Wochen, da erst in dieser Zeit der hormonelle luteal-plazentare Shift stattfindet. Ab diesem Gestationsalter ist die Plazenta in der Lage, unabhängig von den Ovarien oder exogen zugeführten Steroiden ausreichend Progesteron und Östradiol zu bilden. Vor der 7. Schwangerschaftswoche kann es aus verschiedenen Gründen zu einem Progesteronmangel kommen, der zu einer verminderten Implantations- und Schwangerschaftsrate bei ovariell stimulierten Zyklen führen kann. Einerseits entstehen bei der ovariellen Stimulation aufgrund der multiplen Corpora lutea unphysiologisch hohe Östradiol- und Progesteronspiegel, andererseits kommt es bei der Verwendung von GnRH-Agonisten zu einer Unterdrückung der körpereigenen LH-Spiegel, die eine Störung der Lutealphase bewirken. Unterschiedlichste Dosierungen, Darreichungsformen und Steroidtypen wurden in den letzten Jahren zur Lutealphasenunterstützung untersucht, aber die Literatur zeigt bis dato kontroverielle Ergebnisse.*

*Progesterone and estradiol play a crucial role in preparing and maintaining pregnancy in the course of controlled ovarian hyperstimulation. These hormones are of essential importance for the time up to a gestational age of seven weeks, because hormonal luteal-placental shift only takes place at about this time. As with this gestational age the placenta will be capable of producing sufficient progesterone and estradiol independently of the ovaries or of exogenous steroids. For various reasons progesterone deficiency may develop prior to week 7 of pregnancy, which may result in a reduced implantation and pregnancy rate for cycles with ovarian stimulation. While ovarian stimulation may result in excessively high, supraphysiological estradiol and progesterone levels on account of the multiple corpora lutea, the use of GnRH agonist may cause suppression of the natural LH levels and thus results in luteal phase disturbance. In recent years, a wide variety of different dosages, formulations and steroid types for luteal phase support have been studied; however, controversial results have been reported in literature as yet. **J Fertil Reprod 2004; 14 (2): 17–19.***

Weltweit leben bereits über eine Million Menschen, die mit Hilfe unterschiedlichster Verfahren der künstlichen Befruchtung auf die Welt gekommen sind. 1978 wurde in Oldham, England, L. Brown als erstes Kind geboren, das durch eine extrakorporale Befruchtung entstanden ist [1]. Alleine in Deutschland gibt es jährlich mehr als 9.000 Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung. 2002 konnten in Österreich 1.193 klinische Schwangerschaften durch in vitro-Fertilisation (IVF) erzielt werden.

Progesteron und Östradiol spielen für den Ausgang einer erfolgreichen Schwangerschaft eine bedeutende Rolle, da sie nicht nur den Uterus für eine mögliche Implantation eines Embryos vorbereiten, sondern auch für die Stabilität des Endometriums während der Schwangerschaft verantwortlich sind. In der Lutealphase von nicht schwangeren Frauen erreicht der Progesteron- und Östradiolspiegel seinen höchsten Wert ungefähr 4 Tage nach der Ovulation, um etwa für 1 Woche auf diesem Plateau zu bleiben und wiederum zur Menstruation hin abzufallen. Während dieser Zeit wird Progesteron pulsatil ausgeschüttet [2]. Die Progesteronwerte liegen während dieser Zeit zwischen 4 und 20 ng/ml. Bei Eintritt einer Schwangerschaft findet ein hormoneller Shift von den Ovarien zur Plazenta statt. Scott et al. konnten zeigen, daß frühestens 36 Tage nach Embryotransfer plazentares Progesteron nachgewiesen wurde [2]. Die Lutealphasenunterstützung erfolgt abhängig vom Stimulationsschema und Überstimulationsrisiko mit Progesteron, Dydrogesteron oder auch hCG, p.o., intravaginal oder i.m., beginnend am Tag des Embryotransfers.

## Das Problem der Lutealphasenunterstützung in ovariell stimulierten Zyklen

Die Arbeitsgruppe von Mouzon und Lancaster zeigte in ihrer Publikation, daß weltweit in ungefähr 85 % aller IVF-Stimulationen ein GnRH-Agonist für eine Dauer von 14 bis 21 Tagen vor der Gonadotropinstimulation verwendet wird. Der Einsatz von GnRH-Agonisten verhindert die vorzeitige endogene LH-Ausschüttung durch eine Suppression des Hypothalamus. Durch diesen Effekt kann eine größere Anzahl an reifen Oozyten in den Ovarien bereitgestellt werden. Neben diesem Vorteil kommt es durch den Einsatz der GnRH-Agonisten auch zu einer Störung der Corpus luteum-Funktion. Der daraus entstehende Lutealphasendefekt kann einerseits durch den Einsatz der GnRH-Agonisten, andererseits durch die supraphysiologisch hohen Steroidspiegel während der Stimulation erklärt werden. Um eine vollständige Suppression des endogenen LH-Spiegels zu erreichen, wirken die GnRH-Agonisten noch ungefähr 10 Tage nach der letzten verabreichten GnRH-Injektion nach. Durch den fehlenden LH-Spiegel in dieser Suppressionsphase entsteht ein funktionell gestörtes Corpus luteum mit einer unzureichenden Progesteron- und Östrogenproduktion. Durch diesen Progesteronmangel kann es zu einer verminderten Implantations- und Schwangerschaftsrate in stimulierten Zyklen kommen [3]. Um dieses Progesterondefizit auszugleichen, wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen die Lutealphasenunterstützung untersucht. Bei Durchsicht der Literatur zeigen sich jedoch kontroverielle Ergebnisse in bezug auf Dosierung, Anwendungsdauer und verwendeten Steroidtyp.

## Zeitpunkt der Lutealphasenunterstützung

Der Beginn der Lutealphasenunterstützung in stimulierten Zyklen zeigt in der Literatur keine einheitlichen Ergebnisse. In einer Studie von Navot wurde die höchste Schwangerschaftsrate mit 2 Tage alten Embryonen erzielt, die am vierten oder fünften Tag nach Beginn der Progesteronthe-

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Michael Sator, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Sterilitätsbehandlung, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: michael.sator@akh-wien.ac.at

rapie transferiert wurden [4]. Das würde heißen, daß mit der Progesterontherapie bereits am Tag der Ovulationsinduktion begonnen werden sollte. In der Mehrzahl der Publikationen wird jedoch die Lutealphasenunterstützung mit dem Tag der Follikelpunktion empfohlen.

## Darreichungsformen

Progesteron nimmt eine zentrale Stellung in der Lutealphasenstützung ein. Es erreicht in der Lutealphase Serumkonzentrationen zwischen 10 und 25 ng/ml. Es ist ein effektiver Aldosteronantagonist, dessen Wirkung durch einen Anstieg des Aldosteronspiegels kompensiert wird. In der Zirkulation ist Progesteron zu 17 % an Kortikosteroid-Bindungsglobulin und zu 80 % an Albumin gebunden. Aufgrund der starken Metabolisierung sind die Halbwertszeiten mit 6 bzw. 42 Minuten sehr kurz, so daß bei oraler und vaginaler Gabe Tagesdosen von 200 bis 400 mg erforderlich sind. Hinsichtlich der auftretenden Metaboliten und deren Serumkonzentrationen gibt es große individuelle Unterschiede. Der wichtigste inaktive Metabolit des Progesterons, das Pregnandiol, wird überwiegend als Konjugat ausgeschieden [5].

## Progesteronderivate

Bei den Progesteronderivaten wurde das Steroidgerüst durch Einführung eines Methyl- oder Chlorsubstituenten an C6 sowie einer Methyl- oder Acetylgruppe an C17 soweit verändert, daß die Reduktionsreaktionen stark gehemmt sind und dadurch die Wirksamkeit erheblich verstärkt wurde. Der Vollständigkeit halber seien an dieser Stelle auch die Nortestosteronderivate, Nortestosteron, Levonorgestrel und Dienogest, erwähnt, die jedoch bei der Lutealphasenunterstützung eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Progesteronderivate werden üblicherweise oral verabreicht, doch gibt es auch Depotpräparate mit Medroxyprogesteronacetat oder Hydroxyprogesteroncaproat zur intramuskulären Injektion. Dydrogesteron ist ein sogenanntes Retroprogesteron, bei dem Ring A und B nicht in der gleichen Ebene wie Ring C und D liegen, sondern eine von den übrigen Steroiden unterschiedliche sterische Konfiguration aufweisen. Dies ist vermutlich die Ursache dafür, daß es nahezu keine zentralen Wirkungen, d. h. keine gonadotropinhemmenden, thermogenetischen und sedierenden Eigenschaften aufweist. Aufgrund der ungewöhnlichen sterischen Struktur werden die 3-Ketogruppe und die C4-Doppelbindung nicht reduziert. Trotzdem ist die Halbwertszeit kurz, so daß Dosierungen von 10–20 mg erforderlich sind. Wichtigste Metabolisierungsschritte sind die Reduktion der Ketogruppe sowie Hydroxylierungsreaktionen. Mit Ausnahme der Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor liegen keine Daten über die Bindung an andere Steroidrezeptoren vor.

Dydrogesteron ist ein oral wirksames, reines Gestagen ohne östrogene, androgene oder anabole Partialwirkungen. Sein Wirkspektrum entspricht weitgehend dem des Progesterons. Dydrogesteron besitzt gegenüber anderen Gestagenen eine Reihe von Vorteilen – es hat keinen nachteiligen Einfluß auf das sekretorisch transformierte Endometrium, keinen thermogenetischen Effekt, keine hemmende Wirkung auf die Gonadotropine und es beeinträchtigt nicht die Sekretionsleistung des Corpus luteum. Die Verwendung von Dydrogesteron bei der kontrollierten ovari-

ellen Überstimulation ist seit dem Jahre 1981 dokumentiert [6].

## Applikationsmöglichkeiten

Bei der Progesteronapplikation haben die orale, transvaginale und intramuskuläre Darreichungsform die weitverbreiteste und zufriedenstellendste Akzeptanz gefunden. Dennoch gibt es zwischen den einzelnen Applikationsmöglichkeiten erwähnenswerte Unterschiede, die bei der Lutealphasenunterstützung Berücksichtigung finden sollten.

### 1. Oral

Der Einsatz von Dydrogesteron und mikronisiertem Progesteron hat die Resorptionsrate von oral verwendeten Gestagenen deutlich verbessert. Dennoch unterliegen die oral verabreichten Progesteronderivate dem First-pass-Effekt in der Leber, so daß im Vergleich zu intravaginal und intramuskulär verabreichten Substitutionsformen vergleichsweise niedrigere Serumspiegel erreicht werden.

Zayed et al. konnte in einer erst kürzlich veröffentlichten Studie bei mit hMG stimulierten Patientinnen unter Dydrogesteron vergleichbare Schwangerschafts- und Abortusraten wie mit hCG-gestützter Lutealphase erzielen [7]. Auf Grund dieser Eigenschaften ist Dydrogesteron ein ideales Gestagen zur Therapie der Lutealphasenunterstützung in der assistierten Reproduktion und zeigt in Kombination mit intravaginal verabreichtem Progesteron eine entsprechend hohe Schwangerschafts- und niedrige Abortusrate.

### 2. Intravaginal

Die intravaginale Verabreichung von Progesteron bietet einige Vorteile gegenüber der intramuskulären Applikationsform. Durch die einfache Anwendung und geringe allergische Komponente der Grundsubstanz kann die Patientencompliance deutlich gesteigert werden. Bei den in Österreich verwendeten Präparaten handelt es sich hauptsächlich um mikronisiertes Progesteron in Form von Tabletten zu je 100 mg und um pharmazeutisch hergestellte Progesteronsuppositorien zu 200 mg oder 400 mg.

Devroey et al. konnte in seinen klinischen Studien zeigen, daß intravaginal verabreichtes Progesteron in bezug auf die Erfolgsrate vergleichbare Ergebnisse zu intramuskulär verabreichtem Progesteron erzielte [8]. Es scheint eine direkte Verbindung zwischen Vaginalgewebe und Endometrium zu geben, quasi ein „uteriner First-Pass-Effekt“.

### 3. Intramuskulär

Die intramuskuläre Verabreichung von Progesteron in ölliger Form zählt zur Standardtherapie in den USA. In Europa hingegen wurde diese Applikationsform zur Lutealphasenunterstützung von oralen und transvaginalen Präparaten abgelöst.

Durch die intramuskuläre Verabreichung können wegen des fehlenden „First-Pass-Effektes“ in der Leber höhere Serumspiegel als bei der oralen oder intravaginalen Verabreichung erreicht werden. Dieser Vorteil wird häufig mit allergischen Reaktionen auf Bestandteile des verwendeten Öls oder mit entstehenden Spritzenabszessen durch die mehrmals tägliche Verabreichung über Wochen erkaufte. Die bei der Lutealphasenunterstützung zur Verwendung kommenden Dosierungen bewegen sich zwischen 25 mg



und 100 mg täglich, meistens auf mehrere Einzeldosen verteilt [9].

### Ausblick

Zusammenfassend zeigt sich, daß bei Durchsicht der Literatur in den letzten 10 Jahren zahlreiche Studien zu diesem Thema mit teils widersprüchlichen Ergebnissen publiziert wurden. Wenige zeichnen sich durch ein prospektiv randomisiertes Studiendesign aus. Weiters wurden teilweise die Fallzahlen zu gering gewählt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieregimen aufzuzeigen, falls überhaupt welche existieren sollten.

Auffallend war, daß in den meisten Studien das „lange Protokoll“ verwendet wurde und so eine Aussage betreffend der anderen in der assistierten Reproduktion gebräuchlichen Protokolle in bezug auf die Lutealphasenunterstützung nicht gemacht werden kann. Weitere Studien sind erforderlich, um eine entsprechend gesicherte Aussage machen zu können.

### Literatur:

1. Steptoe P, Edwards R. Birth after the reimplantation of the human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366–8.
2. Scott R, Navot D, Liu H, Rosenwaks Z. A human in vivo model for the luteoplacental shift. *Fertil Steril* 1991; 56: 481–4.
3. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes E. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 1068–76.
4. Navot T, Laufer N, Kopolovic J. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986; 314: 806–11.
5. Balasch H, Vanrell J, Rivera F. The effect of past ovulatory administration of dehydrogesterone on plasma progesterone levels. *Fertil Steril* 1980; 34: 21–3.
6. Belaisch J, Testart J, Fries N, Forman R. The effect of dydrogesterone supplementation in a IVF programme. *Hum Reprod* 1987; 2: 183–5.
7. Zayed F, El-Jallad M, Al-Chalabi H. Luteal phase support in ovarian induction cycles using human chorionic gonadotropin or oral progestagens. *Scand Med J* 2003; 24: 34–6.
8. Devroey P, Palermo G, Bourgain C, Van Waesberghe L. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil* 1989; 34: 188–93.
9. Smitz J, Devroey P, Faguer B. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod* 1992; 7: 168–75.

---

### **Univ.-Prof. Dr. Michael O. Sator**

*Geboren 1966 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien mit Promotion 1991. Von 1991 bis 1995 Ausbildung zum Praktischen Arzt. 1995 bis 1998 Ausbildung zum Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. 1999 Habilitation an der Medizinischen Universität Wien.*



# 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](#)