

Embryo transfer revisited

HINTERGRUND

Wissen wir schon alles über einen erfolgreichen Embryotransfer (ET) oder ist die Bedeutung des ET in den Hintergrund getreten? Die letzte publizierte Guideline ist von 2016 und wurde 2017 von der ASRM publiziert (Penzias et al. 2017). Fest steht seit langem, dass ein erfolgreicher Embryotransfer sehr von der klinischen Erfahrung abhängt (Yao et al. 2009). Gegenwärtig gibt es aber bzgl. der optimalen Embryotransfertechniken und -bedingungen noch keinen breiten klinischen Konsens (Nancarrow et al. 2021).

Eine aktuelle Metaanalyse mit dem Titel „Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses“ in Human Reproduction update ist gerade vorab online publiziert und hat 38 Interventionen in Verbindung mit dem Embryotransfer analysiert (Tyler et al. 2022). Dazu wurden Daten von insgesamt 59.530 Frauen aus 188 Studien bei einer mittleren Fallzahl von 200 Frauen pro Studie ausgewertet. Es wurden nur Interventionen berücksichtigt, die innerhalb von 24 Stunden um den Transfer vorgenommen wurden.

Letztlich konnten 3 Abläufe identifiziert werden, die die Erfolgchancen signifikant beeinflussen:

- weiche ET-Katheter im Vergleich zu starren ET-Kathetern.
- ultraschallgesteuerter ET im Vergleich zu taktil gesteuertem ET
- Hyaluronsäure im Transfermedium im Vergleich zu Placebo oder Standardmedium

Weitere 3 Interventionen scheinen ebenfalls die klinische Schwangerschaftsrate zu erhöhen, müssen aber laut Autoren zunächst noch in größeren, randomisierten, kontrollierten Studien von hoher Qualität bestätigt werden. Dazu gehören die Verwendung des Oxytocin-Antagonisten Atosiban, von granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) und die intrauterine Instillation von hCG.

Das Einhalten von Bettruhe war die einzige Intervention, die sich sogar negativ auf die klinische Schwangerschaftsrate auswirkte.

Eindeutig signifikante Interventionen:

Sowohl für einen möglichen Nutzen eines ultraschallgeführten Embryotransfers als auch für die Verwendung weicher Transferkatheter liegen Studien von guter Qualität vor. Für den ultraschallgesteuerten ET wurden 2 RCTs ausgewertet mit signifikantem Vorteil für den Ultraschall (RR 1.265, 95% CI 1.151–1.391, I²=8.53%). Interessanterweise fand sich kein Unterschied zwischen transabdominalem und transvaginalem Ultraschall. Eine einzige Studie verglich 2D- und 3D-Ultraschall und fand keinen Unterschied (Saravolos et al. 2016, 474 Patientinnen). Auch der Füllungszustand der Blase erbrachte keinen Unterschied (3 RCTs, 1069 Patientinnen).

In einer großen Zahl von 27 RCTs wurden die Art des verwendeten Embryotransferkatheters untersucht. Die Verwendung weicher Katheter führt zu einer signifikanten Steigerung der klinischen Schwangerschaftsrate (RR 1.122, 95% CI 1.028–1.224, I²=57.66%). Doppellumige Katheter im Vergleich zu einlumigen führten ebenso zu einer niedrigen Schwangerschaftsrate wie gerade Katheter im Vergleich zu gebogenen.

Zum Einsatz von Hyaluronsäure im Embryotransfermedium liegen 9 Studien hoher Qualität mit Vergleich zu Standardmedium oder Placebo vor. Die klinische Schwangerschaftsrate ist signifikant erhöht (RR 1.457, 95% CI 1.197–1.261, I²=46.48%) und dies fast unabhängig von einer eher hohen oder niedrigen Konzentration im Medium.

Pharmakologische Interventionen:

In der Metaanalyse wurde auch der Einsatz von Pharmaka um den ET-Zeitpunkt herum untersucht. 2 RCTs untersuchten die Gabe von Antibiotika und fanden keinen Vorteil im Vergleich zu Placebo. In 7 RCTs wurde Atosiban in unterschiedlichen Dosierungen gegeben. Hier fand sich im Vergleich zu Placebo eine signifikante Steigerung der klinischen Schwangerschaftsrate (RR 1.493, 95% CI 1.184–1.882, I²=68.27%), die Qualität der Studien wurde aber als „low“ bewertet. Studien zur intrauterinen Instillation von hCG (17 Studien, RR 1.232, 95% CI 1.099–1.382, I²=57.76%) und zur Gabe von G-CSF (4 Studien, RR 1.774, 95% CI 1.252–2.512, I²=0) zeigen zwar auch einen signifikanten Vorteil, die Studien wurden aber seitens ihrer Qualität ebenfalls nur als „low“ eingestuft. Die gepoolten Daten von 7 RCTs zu NSAID um den Zeitpunkt des Embryotransfers zeigten keinen signifikanten Effekt (RR 1.294, 95% CI 0.973–1.721, I²=63.92%). Für den

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

weit verbreiteten Gebrauch von Steroiden gibt es ebenfalls keinerlei Begründung bzw. Nutzen, eine einzige alte Studie von 2006 konnte identifiziert werden.

Weitere add-ons:

Die Entfernung des zervikalen Mucus vor dem Transfer bringt keinen Vorteil (5 Studien, RR 1.029, 95% CI 0.753–1.405, I²=5.89%). Auch die Instillation von seminalem Plasma (2 Studien, RR 1.138, 95% CI 0.912, 1.420, I²=0%) und die Akupunktur zum Zeitpunkt des ET (18 Studien, RR 1.121, 95% CI 0.988–1.273, I²=75.14%) sind ohne Effekt.

BEWERTUNG

Die Interpretation der Studien ist durchaus schwierig, da in den Studien durchaus unterschiedliche Voraussetzungen für die ETs vorlagen bzw. nicht berücksichtigt wurden, wie z.B. Zahl der transferierten Embryonen, BMI der Frauen oder Frisch- vs- Kryotransfer. Auch die große Zeitspanne, aus der die Studien stammen, könnte durch Fortschritte in der Reproduktionsmedizin die Ergebnisse beeinflussen. Insgesamt haben die Autoren auf die klinische Schwangerschaftsrate als primären Endpunkt fokussiert. Dies ist auch sinnvoll, wird der weitere Verlauf bis zur Bewertung der Lebendgeburtenrate doch durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, die mit dem ET nicht in einem direkten Zusammenhang stehen, wie Mehrlingsschwangerschaften oder Schwangerschaftspathologien. Die Bewertungen der add-ons haben keine add-ons eingeschlossen, die erst im Laufe der Lutealphase zum Einsatz kommen oder wie das endometriale Scratching in einem Vorzyklus.

Zusammenfassend ist diese Metaanalyse von großer Bedeutung für den klinischen Alltag und wird den Routineablauf während des ET beeinflussen. So stellt sich u.a. die Frage, ob grundsätzlich Embryotransfermedien mit Hyaluronsäure verwendet werden sollten, nicht zuletzt auch ein Kostenfaktor.

LITERATUR

Nancarrow L, Tempest N, Drakeley AJ, Homburg R, Russell R, Hapangama DK.

National survey highlights the urgent need for standardisation of embryo transfer techniques in the UK. *J Clin Med* 2021;10:2839

Tyler B, Walford H, Tamblyn J, Keay SD, Mavrellos D, Yasmin E, Al Wattar BH.

Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses.

Hum Reprod Update. 2022 Mar 24:dmac009. doi: 10.1093/humupd/dmac009. Epub ahead of print.

Yao Z, Vansteelandt S, Elst J, van der Coetsier T, Dhont M, de Sutter P.

The efficacy of the embryo transfer catheter in IVF and ICSI is operator-dependent: a randomized clinical trial.

Hum Reprod 2009a;24:880–887

AUTOR | KONTAKT

Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki

Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440, 69121 Heidelberg | E-Mail: thomas_strowitzki@med.uni-heidelberg.de