

Nordic Crinone Study Group: Progesteron-Gel oder Progesteron-Tabletten/Weichkapseln zur Lutealphasenunterstützung nach IVF/ICSI?

Mit hohen vaginalen Progesteron-Dosierungen als Progestan[®] (3 x 200 mg Progesteron) oder Progesteron-Tabletten von APL (3 x 400 mg Progesteron) wurde eine um 4% signifikant höhere Schwangerschaftsrate im Vergleich zu Crinone[®] (1 x 90 mg Progesteron) bestimmt. Hinsichtlich Patientenzufriedenheit und Anwendungskomfort zeigten sich Vorteile für das Progesteron-Gel, die jedoch nur bezüglich Ausfließen und Anwendungshygiene deutlicher ausfielen, wobei die 1x tägliche Gel-Anwendung versus die 3x tägliche Tabletten-Anwendung zu beachten sind.

Hintergrund und Studienziel

Die Lutealphasenunterstützung ist ein essenzieller Aspekt der assistierten Reproduktion, insbesondere nach In-Vitro-Fertilisation (IVF) allein oder in Verbindung mit intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI).

Eine Meta-Analyse bisher verfügbarer prospektiver, randomisierter Studien zeigte keine Unterschiede der klinischen Schwangerschaftsraten bei vaginaler Anwendung von Progesteron-Tabletten/Weichkapseln im Vergleich zu Progesteron-Gel, wenngleich die Tabletten/Weichkapseln meist höher dosiert waren. Die in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien waren jedoch relativ klein und hatten, einzeln betrachtet, nur eine begrenzte Aussagekraft.

Mit der Nordic Crinone Study sollte in einer ausreichend großen prospektiv-randomisierten klinischen Prüfung die therapeutische Gleichwertigkeit von Crinone[®] 8 % Vaginalgel (1 x 90 mg Progesteron täglich vaginal) im Vergleich zu höherdosierten Weichkapseln (Progestan[®], 3 x 200 mg Progesteron täglich vaginal) beziehungsweise Tabletten der *Apoteksbolaget Produktion och Laboratorier* (APL; 3 x 400 mg Progesteron täglich vaginal) gezeigt werden.

Studiendesign

- In 18 reproduktionsmedizinischen Zentren in Dänemark (Crinone[®] versus Progestan[®]) und Schweden (Crinone[®] versus 400-mg-Tabletten von APL) wurden zwischen März 2006 und Januar 2010 insgesamt 2.662 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren direkt nach dem Embryotransfer randomisiert.
- Bei negativem Schwangerschaftstest am Tag 14 wurde die Progesteron-Behandlung beendet, bei positivem Schwangerschaftstest wurde die Progesteron-Behandlung über insgesamt 19 Tage nach dem Embryotransfer durchgeführt.
- Alle Frauen hatten in einem Langprotokoll den GnRH-Agonisten Nafarelin (Synarela[®] Nasenspray) zur Hypophysensuppression erhalten.
- Die Follikelstimulation erfolgte mit rekombinantem FSH, zur finalen Eizellreifung wurde rekombinantes HCG eingesetzt.
- Das primäre Studienziel war die Schwangerschaftsrate (Fetus mit Herzaktion im Ultraschall) in der 7. Schwangerschaftswoche. Die Differenz der Schwangerschaftsraten mit 95%-Vertrauensintervall wurde für die Frauen berechnet, die die Studie regulär beendeten.
- Sekundäre Studienziele waren der Anwendungskomfort (Fragebogen mit 9 Fragen), das Blutungsmuster vor dem Schwangerschaftstest (Tag 14 nach Embryotransfer), die Implantationsrate, die Rate an Lebendgeburten, die Rate an Mehrlingsgeburten und andere Schwangerschaftsparameter (Tabelle 2).
- Die demographischen Merkmale der Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Demographische Merkmale der Nordic Crinone Study

Variable	Crinone®	Progestan® / Progesteron-Tabletten
N randomisiert	1.026	1.016
N regulärer Abschluss	991	992
Alter (Jahre)	31,1 ± 3,5	32,7 ± 4,1
≤ 35 Jahre	90%	68%
> 35 Jahre	10%	32%
Wegen eines massiven Fehleintrags beim Alter von 2 Patientinnen (> 1800 Jahre) war die Altersverteilung signifikant unterschiedlich. Der Randomisierungsfehler wurde durch eine altersstratifizierte Analyse korrigiert.		
BMI	23,7 ± 3,8	23,9 ± 3,8
Vorangegangene IVF-Zyklen		
0	773	741
1	169	195
2	49	56
Ursachen der Unfruchtbarkeit		
Männlicher Faktor	441 (44,5%)	425 (42,8%)
nicht geklärt	316 (31,9%)	341 (34,4%)
Tubenfaktor	148 (14,9%)	156 (15,7%)
Endometriose	40 (4,0%)	34 (3,4%)
Anovulation	25 (2,5%)	16 (1,6%)
Andere	21 (2,1%)	20 (2,0%)

Ergebnisse

- Die Studie wurde nach 4 Jahren beendet, als 2.662 Frauen randomisiert waren; 1.983 Frauen gingen in die Analyse des primären Endpunktes ein.
- Mehr mit Progestan® bzw. Progesteron-Tabletten behandelte Frauen hatten in der 7. Schwangerschaftswoche eine fortdauernde intrauterine Schwangerschaft im Vergleich zu mit Crinone® behandelten Frauen (Abbildung 1). Nach Korrektur der unterschiedlichen Altersverteilung betrug die Differenz der Schwangerschaftsraten - 4,1% (95%-Vertrauensintervall: -8,2% bis -0,1%).

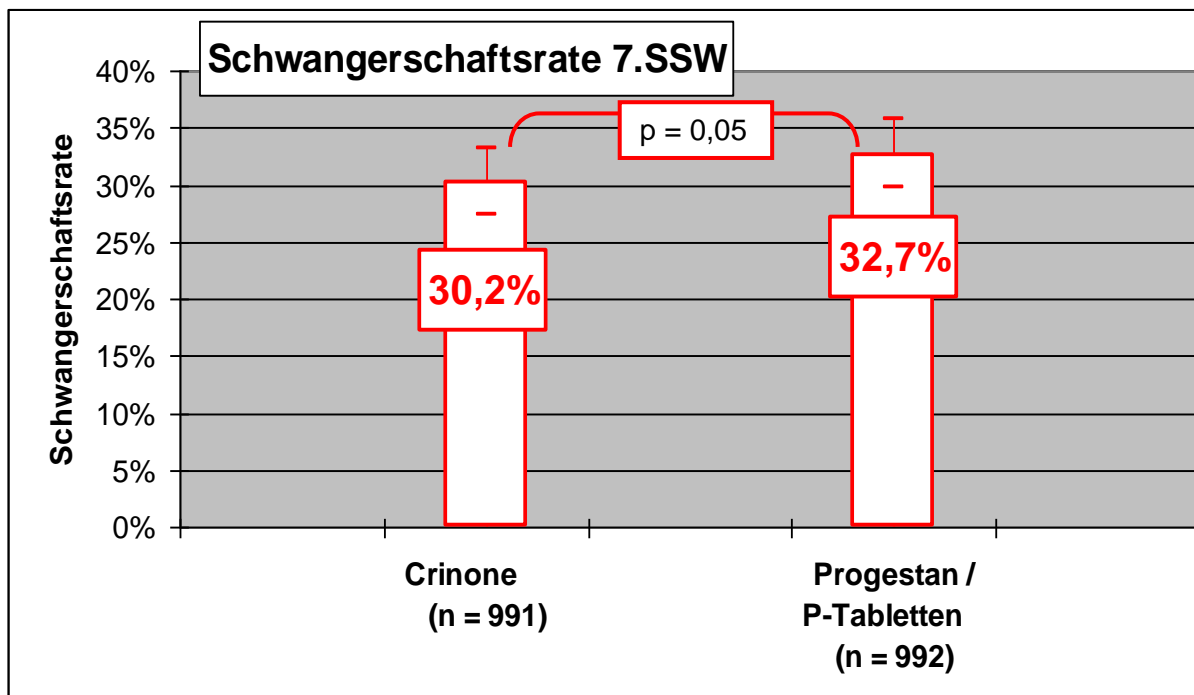


Abbildung 1: Rate fortdauernde Schwangerschaften in der 7. SSW (primäres Studienziel)

- Mit Progestan[®] bzw. Progesteron-Tabletten war auch die Rate der positiven Schwangerschaftstests mit 44,2% signifikant höher im Vergleich zu Crinone[®] (40,0%, $p = 0,01$).
- Die anderen Schwangerschaftsparameter waren nicht signifikant verschieden, wenngleich auch eine um 3,4% höhere adjustierte Rate an Lebendgeburten mit Progestan[®] bzw. Progesteron-Tabletten im Vergleich zu Crinone[®] bestimmt wurde (Tabelle 2).

Tabelle 2 In der Nordic Crinone Study bestimmte Schwangerschaftsparameter

Parameter SS = Schwangerschaft(en)	Crinone [®]	Progestan [®] / Progesteron-Tabletten	Alterskorrigierte Differenz	p-Wert
Rate klinischer SS	32,3%	36,2%	-5,2%	0,0178
Rate fortdauernder intrauteriner SS	30,2%	32,7%	-4,1%	0,0542
HCG-Test positiv	40,0%	44,2%	-5,8%	0,0128
Implantationsrate	25,8%	26,8%	-1,1%	0,5617
Abortrate	12,2%	15,9%	-1,3%	0,6239
Rate an Lebendgeburten	28,4%	30,1%	-3,4%	0,1062
Rate an Mehrlingsgeburten	11,0%	7,0%	2,3%	0,4941

- **Blutungsmuster:**
Der Anteil der Frauen mit Blutungen vor dem Schwangerschaftstest war signifikant ($p < 0,0001$) größer mit Crinone[®] (52,1%) im Vergleich zu Progestan[®] / Progesteron-Tabletten (38,0%).
Allerdings bestand kein Unterschied in der Häufigkeit von Blutungen bei den Frauen, die später schwanger waren: 9,4% der Frauen mit Blutungen unter Crinone[®] versus 11,5% unter Progestan[®] / Progesteron-Tabletten (Abbildung 2)

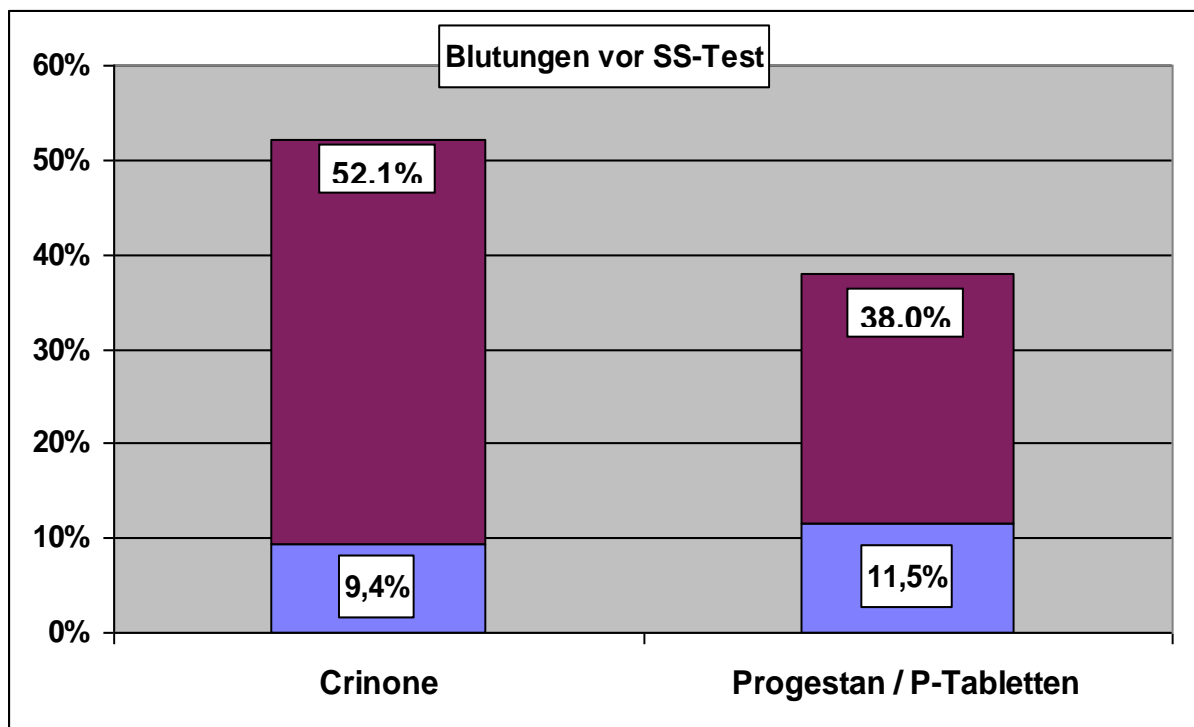


Abbildung 2: Anteil der Frauen mit Blutungen vor dem Schwangerschaftstest

- **Nebenwirkungen:**
Im Studienverlauf wurden insgesamt nur 6 Nebenwirkungen (Einzelnennungen von

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Brustspannen, Hautausschlag, vulvovaginaler Juckreiz, Pilzinfektion) registriert.

- **Patientenzufriedenheit, Anwendungskomfort:**

Der Anwendungskomfort wurde am Tag 14 nach dem Embryotransfer und vor dem Schwangerschaftstest mit einem Fragebogen (1 = sehr angenehm bis 10 = sehr unangenehm) erfasst.

In 5 von 9 Fragen (leichte Anwendung, Hygiene, Interferenz mit Geschlechtsverkehr, Ausfließen, Zeitbedarf) wurde das Progesteron-Gel signifikant günstiger bewertet als die Progesteron-Tabletten. Allerdings waren die Unterschiede zum Teil sehr gering. Nur für sehr wenige Frauen (< 5%) war die Anwendung der Progesteron-Tabletten schwierig. Mehr als 90% der Frauen benötigten gleichermaßen für Gel und Tabletten 5 Minuten und weniger pro Anwendung. Lediglich bezüglich Ausfließen und Anwendungshygiene wurde deutlichere Vorteile für das Gel im Vergleich zu den Tabletten bestimmt, wobei hier die 1x tägliche Gel-Anwendung versus die 3x tägliche Tabletten-Anwendung zu beachten sind.

Bei 3 Fragen (Juckreiz, Brennen und Schmerz) gab es keine Unterschiede, 80% und mehr der Frauen gaben keine entsprechenden Beschwerden an.

In der Gesamtschätzung lag das Progesteron-Gel (2,9; 95%-Vertrauensintervall 2,7-3,0) mit 2 Punkten signifikant ($p < 0,0001$) vor den Progesteron-Tabletten (4,8; 95%-Vertrauensintervall 4,7-5,0).

Fazit

- Das **Hauptergebnis** dieser großen multizentrischen Studie aus Skandinavien war die unerwartet signifikant höhere Schwangerschaftsrate bei Anwendung hoher vaginaler Progesteron-Dosierungen als Progestan[®] (3 x 200 mg Progesteron) oder Progesteron-Tabletten von APL (3 x 400 mg Progesteron) im Vergleich zu dem niedriger dosierten Crinone[®] (1 x 90 mg Progesteron). Der Unterschied betrug 4,1%.
- Hinsichtlich der Patientenzufriedenheit und des Anwendungskomforts zeigten sich Vorteile für das Progesteron-Gel, die jedoch nur bezüglich Ausfließen und Anwendungshygiene deutlicher ausfielen, wobei die 1x tägliche Gel-Anwendung versus die 3x tägliche Tabletten-Anwendung zu beachten sind.

Literatur:

Bergh C, Lindenberg S; Nordic Crinone Study Group. A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 2012 Dec;27(12):3467-73. doi: 10.1093/humrep/des341. Epub 2012 Sep 27.

Link zum Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23019296>