

Gynäkologische Endokrinologie 2024 · 22:111–117
<https://doi.org/10.1007/s10304-024-00561-6>
 Angenommen: 8. März 2024
 Online publiziert: 10. April 2024
 © The Author(s) 2024

Redaktion

Georg Griesinger, Lübeck
 Wolfgang Küpker, Baden-Baden



Wie nützlich sind Genexpressionsanalysen des Endometriums für die Bestimmung der endometrialen Rezeptivität in der klinischen Praxis?

Philippos Edimiris · Iwona Scheliga · Dunja-Maria Baston-Büst · Jan-Steffen Krüssel · Alexandra P. Bielfeld

UniKiD – Klinik für Geburtshilfe/Gynäkologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung**In diesem Beitrag**

- Genexpressionsanalyse zur Bestimmung der endometrialen Rezeptivität
- Analyse der endometrialen Rezeptivität und optimaler Transferzeitpunkt
- Kommerzialisierung der ERA® trotz fehlender Daten
- Erste prospektive Studie
Gegenüberstellung von Intention-to-treat- und Per-protocol-Analysen • Ergebnisse der ersten prospektiven Studie
- Zweite prospektive Studie
- Dritte prospektive Studie
- Vierte prospektive Studie

Hintergrund: Die Synchronisierung zwischen der Embryonalentwicklung und dem rezeptiven Zustand des Endometriums beeinflusst den Erfolg von Techniken der assistierten Reproduktion erheblich. Die endometriale Genexpressionsanalyse wurde eingeführt, um den optimalen Zeitpunkt für den Embryotransfer molekularbiologisch zu bestimmen.

Fragestellung: Verbessert eine endometriale Genexpressionsanalyse das reproduktive Ergebnis und ist die pauschale Anwendung in der klinischen Praxis gerechtfertigt?

Material und Methoden: Übersicht relevanter Publikationen zum Thema endometriale Rezeptivitätsanalyse.

Ergebnisse: Die bisher publizierten Studien zu den reproduktiven Ergebnissen eines personalisierten im Vergleich zum standardisierten Embryotransfer haben zumeist ein retrospektives Design. Unter den publizierten prospektiven Studien erwies sich eine Studie von Doyle et al. als aussagekräftig: Hier zeigte sich, dass die Anwendung eines personalisierten Embryotransfers in einem Kollektiv bestehend aus Patientinnen mit guter Prognose keine Verbesserung des reproduktiven Ergebnisses bringt. Qualitativ hochwertige Daten für die Beantwortung der Frage, ob dies auch auf ein Kollektiv mit wiederholtem Implantationsversagen zutrifft, fehlen.

Schlussfolgerung: Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse muss von einer routinemäßigen Anwendung einer endometrialen Genexpressionsanalyse abgeraten werden. Möglicherweise ergibt eine für 2026 angekündigte prospektive Studie neue Evidenz, die die Anwendung bei Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen zulässt.

Schlüsselwörter

Embryotransfer/Zeitpunkt · Wiederholtes Implantationsversagen · Implantationsfenster · Microarray-Analyse · Next Generation Sequencing



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

In diesem Übersichtsbeitrag wird das Potenzial der endometrialen Genexpressionsanalyse als Instrument zur Bestimmung der Rezeptivität in der klinischen Praxis kritisch beleuchtet. Der Erfolg von Techniken der assistierten Reproduktion („assisted reproductive techniques“ [ART]) hängt

unter anderem von der Synchronisierung zwischen dem Entwicklungsstadium des Embryos und dem rezeptiven Zustand des Endometriums ab [24, 31]. Ein personalisierter Embryotransfer während eines individuellen rezeptiven endometrialen Zeitfensters („window of implantation“)

Infobox 1

Microarray und Next Generation Sequencing

Microarray und Next Generation Sequencing (NGS) ermöglichen die gleichzeitige spezifische Messung und Analyse der Genexpression bzw. die Sequenzierung im Großmaßstab von mehr als tausend Genen. Ein exprimiertes Gen erzeugt Boten-RNA („messenger RNA“ [mRNA]), es ist somit aktiv. Die Transkriptomik ermöglicht die Charakterisierung der aktiven Gene auf der mRNA-Ebene im Microarray, was zu einer „transkriptomischen Signatur“ führt. Beim NGS kann entweder das ganze Genom („whole genome“) oder das Exom (aktive Gene) untersucht werden. Die Signaturen werden mit explorativen Methoden und statistischen Tests wie „clustering“ oder Hauptkomponentenanalyse („principal component analysis“ [PCA]) ausgewertet [6].

vermag die Schwangerschaftsrate zu erhöhen und die Patientenbelastung durch Vermeidung wiederholter erfolgloser Embryotransfers zu verringern.

Die Einführung eines Tests zur Analyse der endometrialen Rezeptivität („endometrial receptivity analysis“ [ERA[®], Igenomix, Valencia, Spanien]) auf Basis einer Genexpressionsanalyse hat vor nunmehr gut zehn Jahren initial große Hoffnung aufkommen lassen. Nun soll der Nutzen dieser Diagnostik im Hinblick auf die klinischen Erfahrungen überprüft werden. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die aktuelle Literatur auf dem Gebiet der endometrialen Genexpressionsanalyse und klärt die Frage, ob die routinemäßige Untersuchung der endometrialen Rezeptivität von Kinderwunschpatientinnen zur Identifikation des individuellen Transferzeitpunkts sinnvoll ist.

Genexpressionsanalyse zur Bestimmung der endometrialen Rezeptivität

Das rezep tive Zeitfenster wird durch das zeitliche Zusammenspiel der Steroidhormone Östradiol und Progesteron erreicht [19] und ermöglicht die Implantation einer Blastozyste in das Endometrium [1]. Eine Asynchronität zwischen dem Entwicklungsstadium des Embryos und dem rezep tiven Zeitfenster des Endometriums steht in Zusammenhang mit Plazentaanomalien, die zu Aborten, Präeklampsie

oder einem niedrigen Geburtsgewicht führen können [19]. Aber auch wiederholtes Implantationsversagen wird mit dieser Asynchronität in Zusammenhang gebracht [24]. Herkömmliche Methoden zur Bestimmung der endometrialen Rezeptivität, wie die rein histologische Datierung nach Noyes [20] und die Erstellung von Hormonprofilen, sind in ihrer Genauigkeit extrem begrenzt. Die Genexpressionsanalyse des Endometriums erscheint daher als eine vielversprechende Alternative.

Nachdem Microarray- und Sequenzierungstechnologien (■ Infobox 1; [11, 18, 25]) die Identifikation eines über den Menstruationszyklus definierten Profils des menschlichen Endometriums ermöglichen haben [15], konnte demonstriert werden, dass das transkriptomische Muster während der verschiedenen Phasen eines Menstruationszyklus signifikante Veränderungen aufweist, was wiederum die Identifikation einer transkriptomischen Signatur, die auf die Rezeptivität des Endometriums hinweist, ermöglichte [23].

Analyse der endometrialen Rezeptivität und optimaler Transferzeitpunkt

Im Jahr 2011 wurde der erste kommerzielle Test zur Analyse der endometrialen Rezeptivität (ERA[®]) auf Basis eines Microarray (■ Infobox 2) eingeführt. Er bewertete die Expression von 238 Genen im Endometrium [6] und wird heute mithilfe des NGS durchgeführt [4].

Der Test beruht auf der These, dass die Dauer der Progesteronexposition, die erforderlich ist, um ein rezep tives Endometrium zu erreichen, individuell unterschiedlich ist. Möglich ist die Analyse entweder in einem modifizierten natürlichen Zyklus (Ovulationsinduktion mit humanem Choriongonadotropin [hCG]) oder in einem programmierten Zyklus (Östradiolgabe beginnend an Zyklustag 1 und zusätzlich Progesterongabe ab etwa Zyklustag 12–14 bzw. sobald das Endometrium eine Höhe von 7 mm erreicht hat), nicht jedoch in einem Stimulationszyklus. Die Endometriumbiopsie findet entweder 7 Tage nach Ovulationsinduktion in einem modifizierten Zyklus oder am 5. Tag nach Progesteronbeginn in einem programmier-

ten Zyklus statt. Der Untersucher erhält nach Durchführung der ERA[®] die Aussage, ob das Endometrium zum Zeitpunkt der Endometriumbiopsie rezep tiv, prärezep tiv oder postrezep tiv war. Außerdem erhält er eine Anleitung für den personalisierten Embryotransfer, das heißt die Information, wie viele Stunden nach Progesteroninitiation in diesem Zykluschema der Transfer einer Blastozyste durchgeführt werden sollte. Das bedeutet jedoch auch, dass das durch die ERA[®] empfohlene Zeitfenster für den Embryotransfer nur für einen Kryozyklus gilt, der genauso durchgeführt wird wie der Zyklus bei Gewinnung des Endometriumbiopsats.

Dargestellt werden konnte auch, dass die Testergebnisse bis zu 36 Monate zu 100 % konstant reproduzierbar sind [7]. Neben ERA[®] sind inzwischen mehrere weitere Tests zur Untersuchung der endometrialen Rezeptivität auf Basis einer Genexpressionsanalyse kommerziell erhältlich, beispielsweise ERPeak[®] (CooperSurgical[®], Målöv, Dänemark), ERT (Diagnóstica Longwood, Saragossa, Spanien), ER Map[®] (IGLS, Genetics, Alicante, Spanien) und beReady[®] (Competence Centre on Health Technologies, Tartu, Estland).

Kommerzialisierung der ERA[®] trotz fehlender Daten

Zum Zeitpunkt der Einführung der Tests fehlten zunächst aussagekräftige Daten, ob diese Tests das reproduktive Ergebnis verbessern können [3]. Bekannt war jedoch, dass etwa 74–80 % der Patientinnen gemäß ERA[®]-Testergebnis ein verschobenes Implantationsfenster haben [27].

Die Studien, die das reproduktive Ergebnis zwischen personalisiertem und standardisiertem Embryotransfer verglichen, waren bis zum Jahr 2020 ausschließlich retrospektiv und untersuchten meist nur kleine Kollektive [2, 5, 10, 12, 21, 29]. Trotzdem wurden Tests zur Analyse der endometrialen Rezeptivität in vielen Kliniken bereits häufig empfohlen und routinemaßig durchgeführt, vor allem bei Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen [16, 17].

Erst im Jahr 2020, also 9 Jahre nach Einführung des ersten Tests zur Bestimmung der endometrialen Rezeptivität, wurde von

Infobox 2

Microarray-Technologie

Bei der Microarray-Technologie kommt ein sogenannter Genchip zum Einsatz. Auf der Oberfläche dieses Chips, der meist aus Glas besteht, sind kleine Fragmente der gesuchten DNA-Sequenzen in Form eines Gitters immobilisiert. Für die Transkriptomik werden die aus der Probe isolierten mRNA-Moleküle in die stabilere komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben und mit Fluoreszenzmarkern gekoppelt. Befindet sich in der zu untersuchenden Probe mRNA, so wird deren cDNA an den immobilisierten DNA-Abschnitten binden (Hybridisierung). Die Anbindung wird über einen Laser erfasst und mit einer Referenzprobe verglichen. Diese Methode ist einfach anzuwenden, kosteneffizient und hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten bewährt [7].

Simon et al. eine prospektive Studie veröffentlicht. Im weiteren Verlauf wurden drei weitere prospektive Studien publiziert [8, 14, 26]. Im Folgenden werden nun diese vier prospektiven Studien näher betrachtet.

Erste prospektive Studie

Bei dem von Simon et al. [28] veröffentlichten Manuskript handelt es sich um eine internationale, multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie, die ausschließlich Patientinnen mit guter Prognose untersuchte. Das heißt, dass unter anderem Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen ausgeschlossen wurden. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen randomisiert:

- Personalisierter Embryotransfer im Kryozyklus basierend auf dem Ergebnis der ERA®
- Standardisierter Embryotransfer im Kryozyklus
- Frischer Embryotransfer

Primärer Endpunkt war die Lebendgeburtenrate nach dem ersten Embryotransfer. Zu den sekundären Endpunkten gehörte unter anderem die kumulative Lebendgeburtenrate in einem 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum.

Um die Ergebnisse der Studie einordnen zu können, soll im Folgenden der Unterschied zwischen einer Intention-to-treat-

und einer Per-protocol-Analyse erläutert werden.

Gegenüberstellung von Intention-to-treat- und Per-protocol-Analysen

Die Intention-to-treat-Analyse bewertet Studienergebnisse basierend auf der ursprünglichen randomisierten Gruppenzuteilung, unabhängig von der späteren Protokolleinhaltung oder Studienabbrüchen. Ihr Hauptvorteil liegt darin, dass sie die ursprüngliche Randomisierung beibehält und eine realitätsnahe Bewertung der Effekte einer Intervention in einer breiten Patientenpopulation ermöglicht. Sie verhindert Verzerrungen durch Protokollverletzungen und fördert die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte zugewiesene Population, was besonders wichtig ist, um die externe Validität von klinischen Studien sicherzustellen [30].

» Intention-to-treat-Ergebnisse sind besser generalisierbar als die von Per-protocol-Analysen

Die Per-protocol-Analyse bewertet Studienergebnisse ausschließlich auf Basis der Teilnehmer, die das Studienprotokoll vollständig eingehalten haben, ohne Rücksicht auf Studienabbrüche oder Protokollverletzungen. Ihr Ziel ist es, eine Gruppe von Studienteilnehmern zu untersuchen, die die Intervention strikt befolgt haben. Zu den Nachteilen zählt eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den Ausschluss von Personen mit Protokollverletzungen oder Studienabbrüchen. Dies kann zu einer Überschätzung der Interventionseffekte führen und die externe Validität der Studie beeinträchtigen, da die Ergebnisse möglicherweise nicht auf die Gesamtzielbevölkerung übertragbar sind [30]. Somit kann zusammengefasst werden, dass die Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse in ihrer Generalisierbarkeit den Ergebnissen der Per-protocol-Analyse überlegen sind.

Ergebnisse der ersten prospektiven Studie

In der Intention-to-treat-Analyse der Studie von Simon et al. zeigte sich kein signifikanter Unterschied im primären End-

punkt, der Lebendgeburtenrate. Auffällig war lediglich eine signifikant höhere klinische Fehlgeburtenrate in den Kryozyklen (20,5 % im personalisierten Arm, 15,1 % im standardisierten Arm) im Vergleich zum Frischzyklus (5,9 %). Die Autoren erklären den fehlenden Nachweis der Überlegenheit eines personalisierten Transfers mit einer hohen Drop-out-Rate von 50 %. Diese war deutlich höher als in der Fallzahlberechnung antizipiert, sodass die avisierte Fallzahl von insgesamt 182 Patientinnen pro Gruppe nicht erreicht werden konnte.

Auch in der Per-protocol-Analyse unterschied sich die Lebendgeburtenrate, also der primäre Endpunkt, nicht signifikant zwischen den einzelnen Therapiearmen. Jedoch zeigte sich in der kumulativen Lebendgeburtenrate der Per-protocol-Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten des personalisierten Transfers. An dieser Stelle ist nunmehr festzustellen, dass die Ergebnisse aufgrund der Per-protocol-Analyse nicht unbedingt generalisierbar sind. Zusätzlich sollte auch die Definition des Begriffs „kumulativ“ kritisch betrachtet werden. Im Originalmanuskript ist der Begriff definiert mit „Anzahl der Schwangerschaften, die zu mindestens einer Lebendgeburt geführt haben, pro Gesamtzahl der Patientinnen, die einen Embryotransfer im selben Transferarm erhielten, in den die Patientin für eine Nachbeobachtung von bis zu 12 Monaten randomisiert wurde“. Um die Daten der kumulativen Lebendgeburtenrate vergleichen zu können, sollte in jedem Arm die gleiche Anzahl an zusätzlichen Embryotransfers durchgeführt werden, was aber in der vorliegenden Studie nicht der Fall war: Im personalisierten Transferarm wurden 39 zusätzliche Embryotransfers durchgeführt, im standardisierten Transferarm 18 und im Frischtransferarm nur 10. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass die kumulative Lebendgeburtenrate im personalisierten Arm (71,2 %) höher ist als im standardisierten Arm (55,4 %) oder im Frischtransferarm (48,9 %). Die Daten sind also nicht vergleichbar, sodass die klinische Relevanz des p-Werts von 0,003 hinterfragt werden muss.

Neben den hier erläuterten statistischen Limitationen der Studie von Simon et al. ist zu erwähnen, dass nur bei den Patientinnen aus dem personalisierten

Infobox 3

Next-Generation Sequencing-Technologie

Das Grundprinzip der Next-Generation Sequencing-Technologie besteht darin, Millionen von kleinen DNA-Fragmenten parallel zu sequenzieren. Bei der Sequenzierung werden die einzelnen Nukleotide identifiziert und ihre genaue Reihenfolge in der DNA-Sequenz bestimmt. Für die Transkriptomik werden mRNA-Moleküle in komplementäre DNA (cDNA) umgewandelt und dann als „Bibliothek“ („library“) aufbereitet. Dieser komplexere Schritt bedeutet, dass die Proben am Ende eine bestimmte Länge haben und so verändert wurden, dass sie mit dem Sequenziergerät kompatibel sind. In jedem Sequenzierzyklus wird dann nacheinander eines der vier Nukleotide (mit der jeweiligen Nukleinbase A, T, G oder C) komplementär zur cDNA eingefügt. Dieses Verfahren wird als Sequenzierung durch Synthese („sequencing by synthesis“ [SBS]) bezeichnet. Die Nukleotide werden an verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe gekoppelt. Nach dem Einbau werden die Farbstoffe für jedes Nukleotid fotografisch nachgewiesen. Mithilfe einer speziellen Software werden die Nukleotide dann zu einer vollständigen Sequenz zusammengesetzt. NGS bietet eine umfassendere, schnellere und präzisere Analyse des Transkriptoms und ermöglicht sogar die Entdeckung neuer Genvarianten. NGS wird auch als Hochdurchsatzsequenzierung bezeichnet, da es schneller und fortschrittlicher ist. Es ist jedoch mit höheren Kosten verbunden, da die Methode komplexer und die erzeugte Datenmenge erheblich größer ist als bei der Microarray-Technologie [8].

Studienarm ein Scratching des Endometriums durchgeführt wurde, während die Patientinnen aus dem Kontrollarm keines erhielten. Da der Effekt eines endometrialen Scratchings im Vorzyklus auf den Erfolg einer In-vitro-Fertilisations(IVF)-Behandlung weiterhin kontrovers diskutiert wird, ist dies eine weitere Einschränkung für die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse [13].

Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem während der Studie stattgefundenen Wechsel von der Microarray-Analyse mit frühen Algorithmen zum NGS mit weiterentwickelten Algorithmen (■ Infobox 3).

Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen kann somit anhand der Studie von Simon et al. keine Aussage getroffen werden, ob die Durchführung eines Tests der endometrialen Rezeptivität das reproduktive Ergebnis einer Patientin

mit guter Prognose verbessert. Allerdings haben die Autoren eine neue prospektive, randomisierte Studie angekündigt, um anhand weiterer Ergebnisse eine generalisierbare Aussage treffen zu können. Auf ClinicalTrials.gov ist diese Studie unter der Identifikationsnummer NCT06097559 und dem offiziellen Namen „International Non-selection Study for ERA® Test in Patients With Previous Implantation Failures“ bereits registriert [32]. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse wird jedoch nicht vor 2026 erwartet.

Zweite prospektive Studie

Im Jahr 2021 wurde von Riestenberg et al. [26] eine zweite prospektive Studie zum reproduktiven Ergebnis nach ERA®-Test veröffentlicht, bei der die Patientinnen jedoch nicht randomisiert wurden, sondern die Entscheidung, ob die ERA® durchgeführt werden sollte, im Ermessen der Patientin und des Arztes lag. Untersucht wurden hier erneut therapie-naive Patientinnen, bei denen der 1. Transfer eines euploiden Embryos im Kryozyklus nach Präimplantationsdiagnostik („preimplantation genetic testing for aneuploidy“ [PGT-A]) bevorstand. Die Lebendgeburtenrate unterschied sich nicht zwischen Patientinnen, die sich einem standardisierten vs. personalisierten Embryotransfer unterzogen: 45/81 (56,6%) bzw. 83/147 (56,5%). Erwähnenswert ist, dass Patientinnen, bei denen ein personalisierter Embryotransfer durchgeführt wurde, statistisch signifikant älter waren (mit ungefähr 37 Jahren 2 Jahre älter als das Vergleichskollektiv) und altersbedingt daher weniger euploide Embryonen für den Transfer hatten. Auch die Ergebnisse dieser Studie sind somit nicht generalisierbar, unter anderem aufgrund der Heterogenität der Gruppen, aber auch weil die Patientinnen nicht randomisiert wurden und nicht alle Patientinnen eine Endometriumbiopsie erhielten.

Dritte prospektive Studie

Ein Jahr später wurde die dritte prospektive Studie veröffentlicht, in der nun ein Kollektiv bestehend aus Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen untersucht wurde [14]. Es fehlten jedoch An-

gaben zur fortlaufenden Schwangerschaftsrate oder der Lebendgeburtenrate, sodass an dieser Stelle nicht weiter auf die Methodik und die Ergebnisse der Studie eingegangen wird.

Vierte prospektive Studie

Die vierte prospektive Studie von Doyle et al. wurde im Dezember 2022 veröffentlicht [8]. Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie mit Frauen im Alter von 30 bis 40 Jahren, die sich einer IVF mit PGT-A unterzogen. Auch in dieser Studie wurde nur ein Kollektiv von Patientinnen mit guter Prognose untersucht, das heißt, Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen wurden hier ebenfalls ausgeschlossen. Nach der IVF-Behandlung und der PGT-A wurde bei allen Patientinnen ein programmierter Kryozyklus durchgeführt, in dem 123 h nach Progesteroninitiation eine Endometriumbiopsie zur Analyse der endometrialen Rezeptivität durchgeführt wurde. Erst im Anschluss erfolgte die Randomisierung

- in die Interventionsgruppe, bestehend aus 381 Patientinnen, die einen personalisierten Transfer der kryokonservierten euploiden Blastozyste im Kryozyklus erhalten sollten (das heißt, der Transfer der Blastozyste erfolgte entsprechend den Empfehlungen der ERA®), und
- in die Kontrollgruppe, bestehend aus 386 Patientinnen, die unabhängig vom Ergebnis der ERA® einen standardisierten Transfer der kryokonservierten euploiden Blastozyste im Kryozyklus erhalten sollten (das heißt, der Transfer der kryokonservierten Blastozyste erfolgte 123 h nach Progesteroninitiation).

Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Lebendgeburtenrate zwischen der Interventionsgruppe (58,5%) und der Kontrollgruppe (61,9%) – dem primären Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse waren sowohl in der Intention-to-treat-Analyse als auch in der Per-protocol-Analyse konsistent. Auch in den sekundären Endpunkten, wie beispielsweise der biochemischen Schwangerschaftsrate

und klinischen Schwangerschaftsrate, gab es keine signifikanten Unterschiede.

Da möglicherweise nur die Patientinnen von der Intervention profitiert haben, die eine Verschiebung der endometrialen Rezeptivität aufwiesen, wurden zwei Post-hoc-Analysen durchgeführt:

- Zunächst wurden alle Teilnehmerinnen mit nichtrezeptiven Ergebnissen untersucht, das heißt alle Patientinnen mit nichtrezeptivem Ergebnis im Interventionsarm vs. alle Patientinnen mit nichtrezeptivem Ergebnis im Kontrollarm. Hierbei zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebendgeburtenrate und in sekundären Endpunkten zwischen den Gruppen.
- Im Anschluss erfolgte eine weitere Analyse nur der Teilnehmerinnen, bei denen die endometriale Rezeptivität um mindestens 24 h verschoben war. Hier zeigte sich erstaunlicherweise eine signifikant niedrigere klinische Schwangerschaftsrate und eine signifikant höhere biochemische Schwangerschaftsrate in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in der Lebendgeburtenrate festgestellt.

Aufgrund des guten Studiendesigns erlaubt die zuletzt vorgestellte Studie die Aussage, dass ein personalisierter Transfer in einem Kollektiv bestehend aus Patientinnen mit guter Prognose keinen Nutzen hinsichtlich des reproduktiven Ergebnisses bringt [8]. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse, insbesondere bei Betrachtung der Patientinnen mit einer Verschiebung der endometrialen Rezeptivität von mindestens 24 h, mögen zwar interessant sein, sind aber mit Vorsicht zu genießen, da die Studie für diese Aussage zahlenmäßig nicht gepowert war.

Auch weiterhin unbeantwortet bleibt die Frage, ob möglicherweise Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen von der Durchführung einer endometrialen Genexpressionsanalyse profitieren würden. Abgesehen von der prospektiven Studie von Jia et al. [14], bei der jedoch keine Angaben zur fortlaufenden Schwangerschaftsrate oder Lebendgeburtenrate gemacht wurden, sind alle Stu-

dien, die Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen untersuchten, retrospektiver Natur und die Ergebnisse widersprüchlich, wenn auch tendenziell der Hinweis besteht, dass die Anwendung der ERA® bei wiederholtem Implantationsversagen nicht sinnvoll ist [5, 9, 12, 21]. Da wiederholtes Implantationsversagen nur ein kleines Kollektiv von etwa 5 % der Patientinnen betrifft [22] und dieses Kollektiv vermutlich sehr heterogen ist, bleibt abzuwarten, ob es in Zukunft Studiendaten mit hoher Qualität zum Thema endometriale Genexpressionsanalysen bei wiederholtem Implantationsversagen geben wird.

Fazit für die Praxis

- In der Gesamtschau lässt sich festhalten, dass Patientinnen mit guter Prognose nicht von der Anwendung einer Genexpressionsanalyse des Endometriums profitieren.
- Die Datenlage zu Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen ist leider nicht aussagekräftig genug, sodass aktuell aus unserer Sicht Tests zur Bestimmung der endometrialen Rezeptivität grundsätzlich nicht routinemäßig angewendet werden sollten.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Philippos Edimiris

UniKid – Klinik für Geburtshilfe/Gynäkologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland
philippos.edimiris@med.uni-duesseldorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Edimiris, I. Scheliga, D.-M. Baston-Büst, J.-S. Krüssel und A.P. Bielfeld geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Achache H, Revel A (2006) Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 12:731–746. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml004>
2. Bassil R, Casper R, Samara N, Hsieh T-B, Barzilay E, Orvieto R, Haas J (2018) Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet* 35:1301–1305. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1190-9>
3. Ben Rafael Z (2021) Endometrial receptivity analysis (ERA) test: an unproven technology. *Hum Reprod Open* 2021:hoab10. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab010>
4. Clemente-Ciscar M, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Jimenez-Almazan J, Bahceci M, Banker M, Vladimirov I, Mackens S, Miller C, Valbuena D, Simon C (2018) Endometrial receptivity analysis (ERA) using a next generation sequencing (NGS) predictor improves reproductive outcome in recurrent implantation failure (RIF) patients when compared to ERA arrays: ESHRE 2018. *Hum Reprod* 33:8–8
5. Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N (2020) Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J Assist Reprod Genet* 37:2989–2997. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01948-7>
6. Diaz-Gimeno P, Horcadjadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, Simón C (2011) A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 95:50–60
7. Diaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martínez-Conejero JA, Alamá P, Garrido N, Pellicer A, Simón C (2013) The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril* 99:508–517. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.046>
8. Doyle N, Jahandideh S, Hill MJ, Widra EA, Levy M, Devine K (2022) Effect of timing by endometrial receptivity testing vs standard timing of frozen embryo transfer on live birth in patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *JAMA* 328:2117–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.20438>
9. Edimiris P, Doehmen C, Baston-Buest DM, Kruesel J-S, Bielfeld AP (2023) One center experience with a personalized frozen-thawed embryo transfer in patients with recurrent implantation failure. *J Assist Reprod Genet* 40:1639–1647. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02835-7>
10. Fodina V, Dudorova A, Erenpreiss J (2021) Evaluation of embryo aneuploidy (PGT-A) and endometrial receptivity (ERA) testing in patients

- with recurrent implantation failure in ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol* 37:17–20. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006466>
11. Govindarajan R, Duraiyan J, Kaliyappan K, Palanisamy M (2012) Microarray and its applications. *J Pharm Bioallied Sci* 4:S310–S312. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100283>
 12. Hashimoto T, Koizumi M, Doshida M, Toya M, Sagara E, Oka N, Nakajo Y, Aono N, Igarashi H, Kyono K (2017) Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: a retrospective, two-centers study. *Reprod Med Biol* 16:290–296. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12041>
 13. Iakovidou MC, Kolibianakis E, Zepiridis L, Venetis C (2023) The role of endometrial scratching prior to in vitro fertilization: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 21:89. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01141-2>
 14. Jia Y, Sha Y, Qiu Z, Guo Y, Tan A, Huang Y, Zhong Y, Dong Y, Ye H (2022) Comparison of the effectiveness of endometrial receptivity analysis (ERA) to guide personalized embryo transfer with conventional frozen embryo transfer in 281 Chinese women with recurrent implantation failure. *Med Sci Monit* 28:e935634. <https://doi.org/10.12659/MSM.935634>
 15. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, Osteen K, Taylor RN, Lessey BA, Giudice LC (2002) Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 143:2119–2138. <https://doi.org/10.1210/endo.143.6.8885>
 16. Katzorke N, Vilella F, Ruiz M, Krüssel J-S, Simón C (2016) Diagnosis of endometrial-factor infertility: current approaches and new avenues for research. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76:699–703. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103752>
 17. Kieu V, Lantsberg D, Mizrachi Y, Stern C, Polyakov A, Teh WT (2022) A survey study of endometrial receptivity tests and immunological treatments in in vitro fertilisation (IVF). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 62:306–311. <https://doi.org/10.1111/ajo.13466>
 18. Koch CM, Chiu SF, Akbarpour M, Bharat A, Ridge KM, Bartom ET, Winter DR (2018) A beginner's guide to analysis of RNA sequencing data. *Am J Respir Cell Mol Biol* 59:145–157. <https://doi.org/10.1165/rmb.2017-0430TR>
 19. Lessey BA, Young SL (2019) What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril* 111:611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
 20. Noyes RW, Hertig AT, Rock J (1975) Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 122:262–263. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)33500-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)33500-1)
 21. Patel JA, Patel AJ, Banker JM, Shah SI, Banker MR (2019) Personalized embryo transfer helps in improving in vitro fertilization/ICSI outcomes in patients with recurrent implantation failure. *J Hum Reprod Sci* 12:59–66. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_74_18
 22. Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, Sun L, Zhan Y, Ayoubi JM, Seli E, Fransasiak JM, Scott RT (2021) Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers. *Fertil Steril* 115:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.002>
 23. Ponnampalam AP, Weston GC, Trajstman AC, Susil B, Rogers PAW (2004) Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. *Mol Hum Reprod* 10:879–893. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah121>
 24. Prapas Y, Prapas N, Jones EE, Duleba AJ, Olive DL, Chatziparasidou A, Vlassis G (1998) The window

How useful are gene expression analyses of the endometrium for determination of endometrial receptivity in clinical practice?

Background: The synchronization between embryonic development and the receptive state of the endometrium significantly influences the success of assisted reproductive techniques (ART). Endometrial gene expression analysis was introduced to determine the optimal time for embryo transfer using molecular biology.

Aim: Does an endometrial expression analysis improve the reproductive outcome and is the application in clinical practice justified?

Material and methods: Overview of relevant publications on the topic of endometrial receptivity analysis.

Results: The studies published so far on the reproductive outcomes of personalized vs. standardized embryo transfer mostly have a retrospective study design. Among the published prospective studies, the study by Doyle et al. proved to be important: it showed that the use of personalized embryo transfer in a cohort of patients with a good prognosis does not improve the reproductive outcome. There is a lack of high-quality data to answer the question of whether this also applies to a cohort with recurrent implantation failure.

Conclusion: Based on the research results to date, the routine use of endometrial gene expression analysis is not recommended. It is possible that a prospective study announced for 2026 will provide new evidence that will enable its use in patients with repeated implantation failure.

Keywords

Embryo transfer/timing · Recurrent implantation failure · Window of implantation · Microarray analysis · Next generation sequencing

- for embryo transfer in oocyte donation cycles depends on the duration of progesterone therapy. *Hum Reprod* 13:720–723. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.3.720>
25. Qin D (2019) Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med* 16:4–10. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055>
 26. Riestenberg C, Kroener L, Quinn M, Ching K, Ambartsumyan G (2021) Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate. *Fertil Steril* 115:1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.140>
 27. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, Vilella F, Pellicer A, Simón C (2013) The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 100:818–824. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.004>
 28. Simón C, Gómez C, Cabanillas S, Vladimirov I, Castellón G, Giles J, Boynukalin K, Findikli N, Bahçeci M, Ortegá, Vidal C, Funabiki M, Izquierdo A, López L, Portela S, Frantz N, Kulmann M, Taguchi S, Labarta E, Colucci F, Mackens S, Santamaría X, Muñoz E, Barrera S, García-Velasco JA, Fernández M, Ferrando M, Ruiz M, Mol BW, Valbuena D, ERA-RCT Study Consortium Group (2020) A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online* 41:402–415. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.002>
 29. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, Yuzpe A, Nakhuda G (2018) The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 35:683–692. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1112-2>
 30. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ (2020) Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology* 25:513–517. <https://doi.org/10.1111/nep.13709>
 31. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IA, Tarlatzis BC, Lainas TG (2015) Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod* 30:684–691. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu362>
 32. Study details | international non-selection study for ERA® test in patients with previous implantation failures. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06097559?cond=endometrial%20receptivity%20analysis&rank=4>. Zugegriffen: 18. Dez. 2023

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

