XXXII
Ежегодная международная конференция РАРЧ
«Репродуктивные технологии сегодня и завтра»

ШКОЛА РАРЧ

РАРЧ

Лютеиновая поддержка и криоперенос. Кому, Когда, Сколько? Важен ли путь введения прогестерона ?

Львова Алеся Геннадьевна

врач акушер-гинеколог, репродуктолог, к.м.н.,
Медицинский директор « GMS ЭКО Садовническая» Москва

Angelini Industries

Конфликт интересов

Данное сообщение создано при поддержке ООО «Анджелини Фарма Рус»

Основные вопросы

1. Протоколы криопереноса (ЕЦ/ЗГТ) – клинические исходы беременности
2. Лютеиновая поддержка и эффективность ЭКО

3. Критический Уровень сывороточного прогестерона и исход ЭКО
   - Когда измерять ? Какой порог?

4. Недостаточность прогестерона
   - Группа риска

5. Персонализированная поддержка - усиление
   - формы прогестерона , путь введения

6. Рекомендации

Стратегия freeze-all

Селективный FA

- Двойная стимуляция
- Неудачные имплантации
- Патология эндометрия
- ПГТ-А

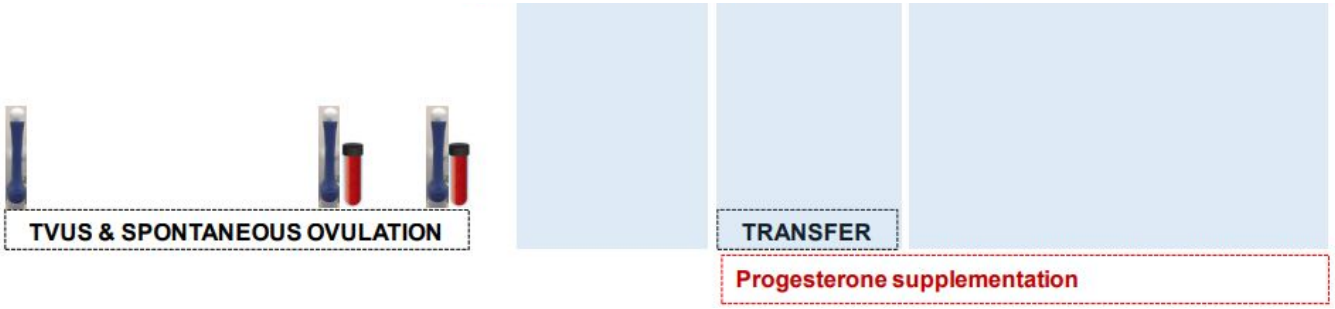
Не-селективный FA

- СГЯ
- Повышение P4 в день триггера
- Бластоцисты 6 сут

Больше криоэмбрионов после «свежего» переноса

Протоколы криопереноса

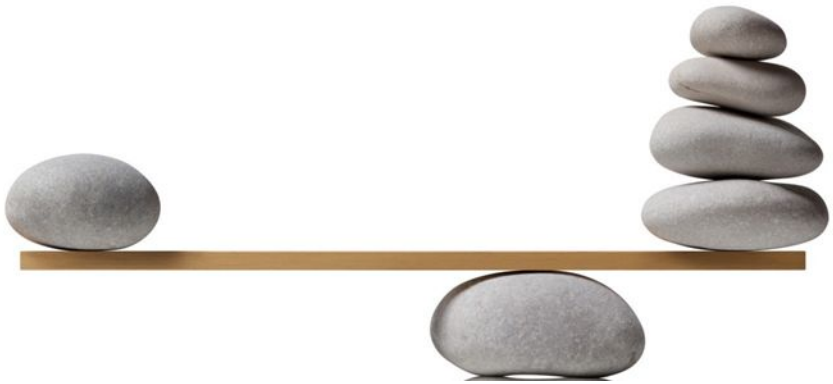
1) ***Естественный Цикл (ЕЦ)/ Модифицированный ЕЦ***



2) ***Индукция овуляции***

3) **Заместительная гормонотерапия (ЗГТ)**

Что Выбрать ЕЦ ?

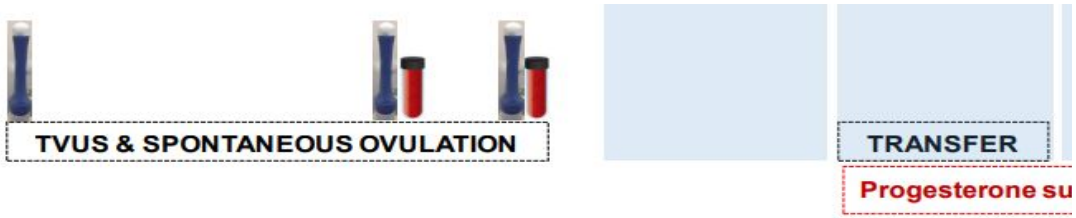


Плюс

- **Минимальное** количество препаратов
- **Минимальный** риск осложнений (тромботических, акушерских)

Минус

- **Чаще** УЗИ и гормональный мониторинг ??
- **Меньше** управление
- **Выше** риск отмены
- **Наличие** овуляторного цикла



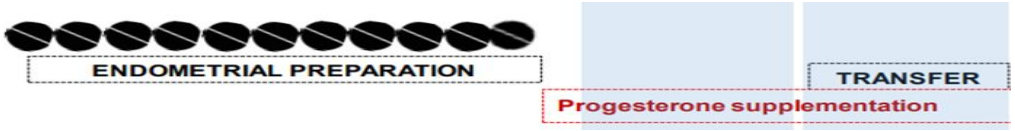
Что Выбрать ЗГТ ?

Плюс

- **Минимальный** мониторинг цикла
- **Простота** планирования
- **Не зависит** от регулярности менструального цикла

Минус

- **Цена**
- **Неудобство**, дискомфорт
- Пролонгированное лечение
- **Побочный** эффект E2 (риск кровотечений, тромбоза)



BMJ Open

Treatment outcomes of blastocysts thaw cycles, comparing the presence and absence of a corpus luteum: a systematic review and meta-analysis

Joscelyn Gan ,[1] Genia Rozen,[2,3,4] Alex Polyakov[2,3,4]

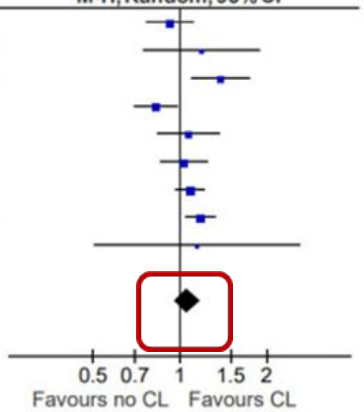
Анализ публикаций (2017-2020 г.)
2РКИ и 7 КИ

- ***Наличие ЖТ*** (ЕЦ, м-ЕЦ/ЗГТ) и эффективность ***криопереноса бластоцист***
- Частота наступления беременности, родов и выкидышей

Clinical Pregnancy Rates

Study or Subgroup	With CL Events	With CL Total	Without CL Events	Without CL Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Alur-Gupta 2018	55	104	523	917	12.9%	0.93 [0.77, 1.12]
Cardenas Armas 2019	13	32	60	175	4.0%	1.18 [0.74, 1.89]
Chang 2011	186	444	62	204	10.5%	1.38 [1.09, 1.74]
Givens 2009	284	858	105	261	13.7%	0.82 [0.69, 0.98]
Greco 2016	59	109	57	113	9.7%	1.07 [0.83, 1.38]
Le 2017	107	197	95	181	12.9%	1.03 [0.86, 1.25]
Levi Setti 2020	930	2304	217	584	17.6%	1.09 [0.97, 1.22]
Pakes 2020	627	2033	260	997	17.2%	1.18 [1.05, 1.34]
Sheikhi 2018	10	57	9	59	1.5%	1.15 [0.50, 2.62]
Total (95% CI)		**6138**		**3491**	**100.0%**	**1.06 [0.96, 1.18]**
Total events	2271		1388			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 18.35, df = 8 (P = 0.02); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)



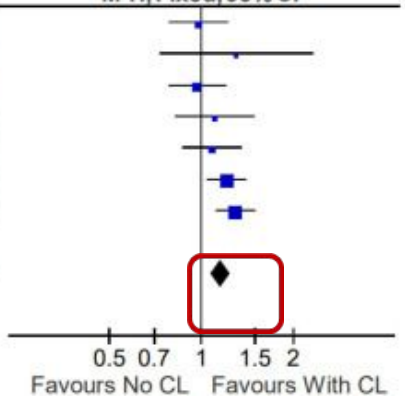
Желтое тело +/-

- ***Равная*** частота наступления беременности

Live Births Rates Only

Study or Subgroup	With CL Events	With CL Total	Without CL Events	Without CL Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Alur-Gupta 2018	47	104	425	917	10.3%	0.98 [0.78, 1.22]
Cardenas Armas 2019	10	32	42	175	1.5%	1.30 [0.73, 2.32]
Givens 2009	245	858	77	261	14.1%	0.97 [0.78, 1.20]
Greco 2016	50	109	47	113	5.5%	1.10 [0.82, 1.49]
Le 2017	93	197	79	181	9.8%	1.08 [0.87, 1.35]
Levi Setti 2020	722	2304	151	584	28.7%	1.21 [1.04, 1.41]
Pakes 2020	496	2033	188	997	30.1%	1.29 [1.11, 1.50]
Total (95% CI)		**5637**		**3228**	**100.0%**	**1.16 [1.07, 1.26]**
Total events	1663		1009			

Heterogeneity: Chi² = 8.07, df = 6 (P = 0.23); I² = 26%
Test for overall effect: Z = 3.70 (P = 0.0002)

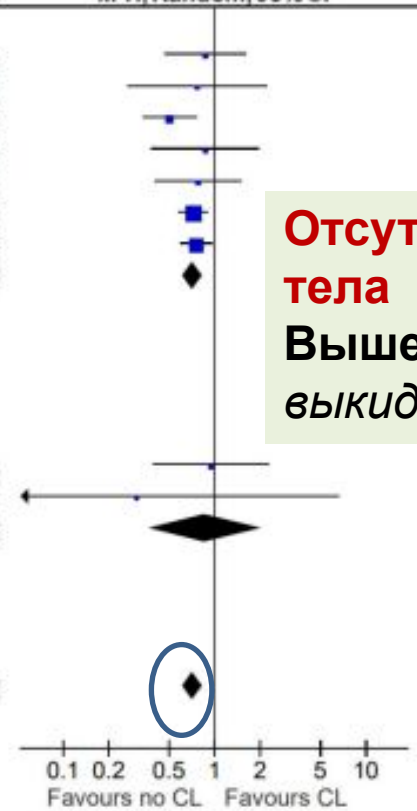


Желтое тело +

- ***Выше*** Частота Прогрессирующих беременностей
- ***Выше*** Частота Родов

Miscarriage Rates

Study or Subgroup	With CL Events	With CL Total	Without CL Events	Without CL Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
7.1.1 Miscarriage Rates from Studies Reporting Live Births						
Alur-Gupta 2018	9	55	98	523	5.1%	0.87 [0.47, 1.63]
Cardenas Armas 2019	3	13	18	60	1.8%	0.77 [0.27, 2.23]
Givens 2009	41	284	30	105	11.6%	0.51 [0.33, 0.76]
Greco 2016	9	59	10	57	2.9%	0.87 [0.38, 1.98]
Le 2017	14	107	16	95	4.5%	0.78 [0.40, 1.51]
Levi Setti 2020	217	930	70	217	39.2%	0.72 [0.58, 0.91]
Pakes 2020	131	627	72	260	32.2%	0.75 [0.59, 0.97]
Subtotal (95% CI)		**2075**		**1317**	**97.3%**	**0.72 [0.62, 0.83]**
Total events	424		314			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.58, df = 6 (P = 0.73); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.56 (P < 0.00001)						
7.1.2 Miscarriage Rates from Studies Reporting Ongoing Pregnancy						
Chang 2011	17	186	6	62	2.5%	0.94 [0.39, 2.29]
Sheikhi 2018	0	10	1	9	0.2%	0.30 [0.01, 6.62]
Subtotal (95% CI)		**196**		**71**	**2.7%**	**0.87 [0.37, 2.03]**
Total events	17		7			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.48, df = 1 (P = 0.49); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)						
Total (95% CI)		**2271**		**1388**	**100.0%**	**0.72 [0.63, 0.83]**
Total events	441		321			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.25, df = 8 (P = 0.83); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.55 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67), I² = 0%						



Отсутствие желтого тела
Выше *частота выкидышей*

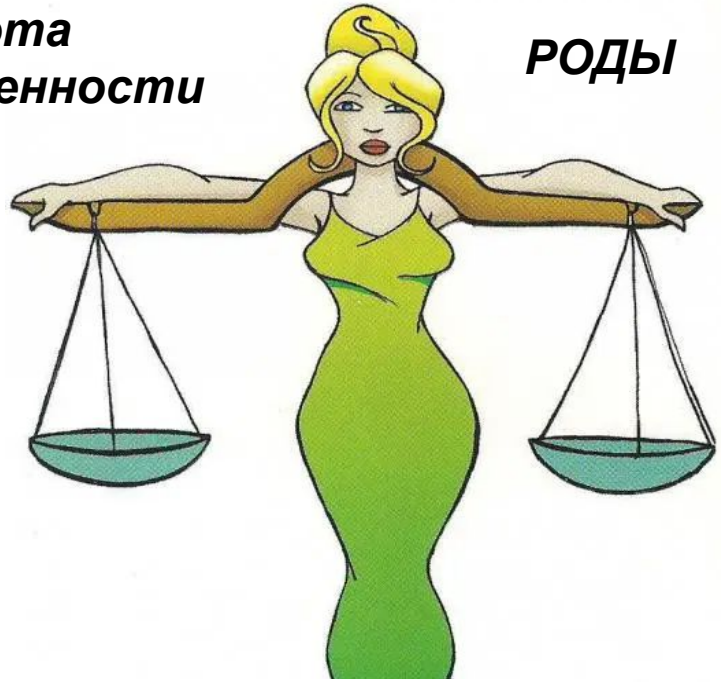
Наличие желтого тела при криопереносе бластоцист **увеличивает** частоту родов и **снижает** частоту выкидышей

2022

Оптимальный протокол лютеиновой поддержки???

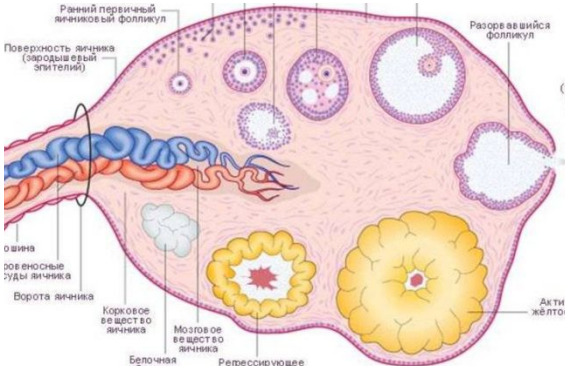
Прогестерон

Частота беременности

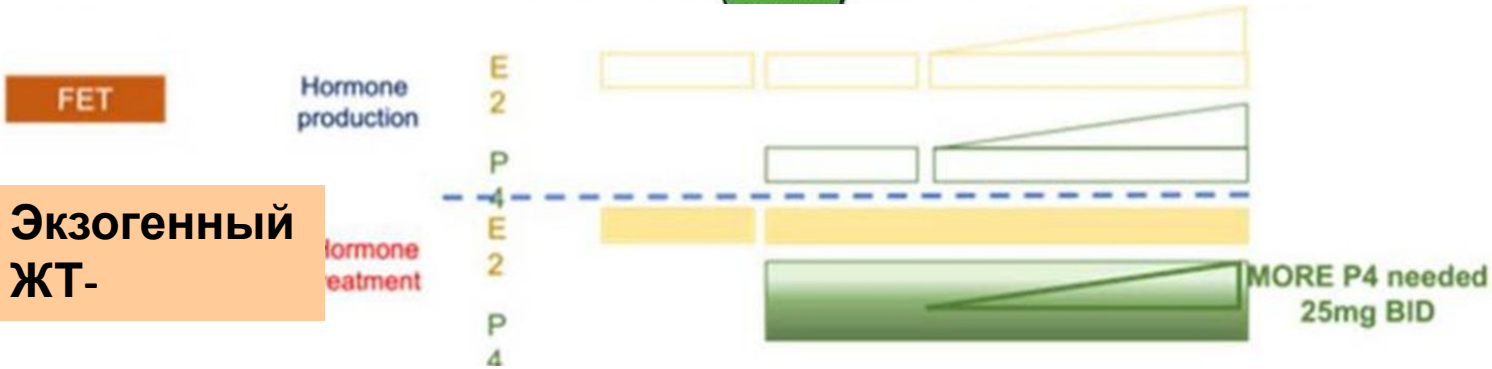


РОДЫ

Эндогенный ЖТ+



Экзогенный ЖТ-



Shoham et al. Reproductive Biology and Endocrinology (2021) 19:15
https://doi.org/10.1186/s12958-021-00696-2

Reproductive Biology and Endocrinology

RESEARCH Open Access

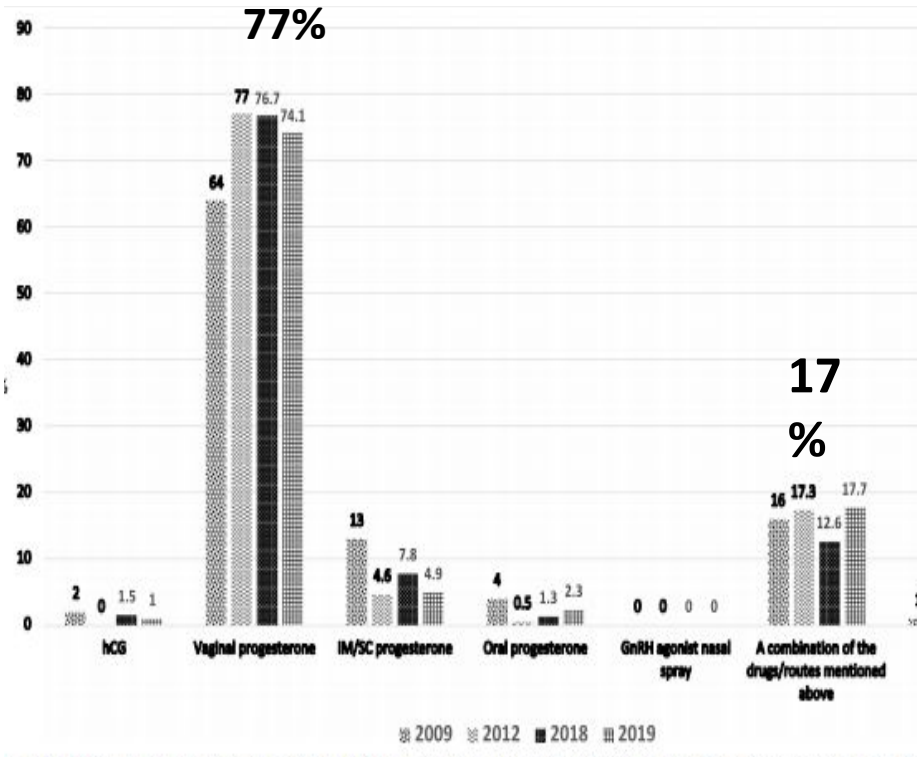
A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys

Gon Shoham[1*], Milton Leong[2] and Ariel Weissman[1,3]

Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices

Federica Di Guardo[1,2*], Habib Midassi[3], Annalisa Racca[1], Herman Tournaye[1], Michel De Vos[1] and Christophe Blockeel[1]

[1] Centre for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, [2] Department of General Surgery and Medical Surgical Specialties, Gynecology and Obstetrics Section, University of Catania, Catania, Italy, [3] Polyclinique Ibn Annafis, Faculte de Medecine de Sfax, Universite de Sfax, Sfax, Tunisia



Progesterone routes	Clinicians%(*n*)	Dosage (mg/day)
Vaginal	80% (119/148)	600 mg/d (103/119) 200/400 mg/d (16/119)
Vaginal + OS	2% (3/148)	600/400 mg/d +20–30 mg/d (3/148)
Vaginal + IM	2% (3/148)	600/400 mg/d + 50 mg/d (3/148)
IM	6% (9/148)	50–100 mg/d (9/148)
Subcutaneous	5% (7/148)	25 mg/d (7/148)
OS	5% (7/148)	20–30 mg/d (7/148)

OS: oral, IM: intramuscular. Vaginal route agent: micronized progesterone tablets 200 mg.

Прогестероновая поддержка Лютеиновой фазы

ОДНА
доза+ один путь для
ВСЕХ ?

Криоперенос на фоне ЗГТ

Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial

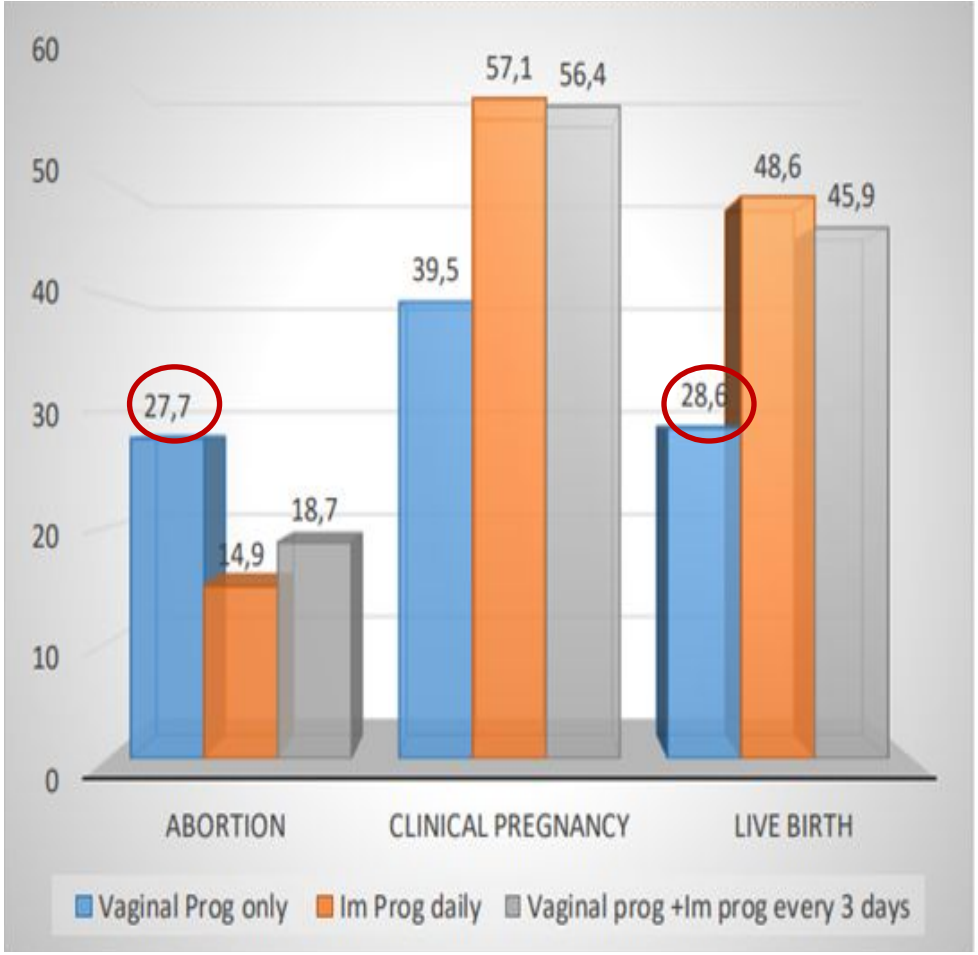
Kate Devine, M.D.,[a] Kevin S. Richter, Ph.D.,[b] Samad Jahandideh, Ph.D.,[a] Eric A. Widra, M.D.,[a] and Jeffrey L. McKeeby, M.D.[a]

[a] Shady Grove Fertility; and [b] Fertility Science Consulting, Rockville, Maryland

РКИ
1060 Криопереносов бластоцист без ПГТ-А
Клинические исходы при различных режимах введения прогестерона

- Интравагинально, 200мг-2 р/сут
- Внутримышечно - 50мг/сут
- Комбинация- вагинально 200мг-2 раза + В/М 50мг 1 раз в 3 дня

Devine K. et al. Fertil Steril. 2021



Вагинальное введение Р4 –
на 20% ниже частота родов , в **2 раза чаще** выкидыши
Внутримышечный Р4 и комбинация с вагинальным увеличивают частоту клинических исходов
Комбинированная поддержка Р4 (вагин+в/м) - высокоэффективная альтернатива в/м введению

Прогестерон

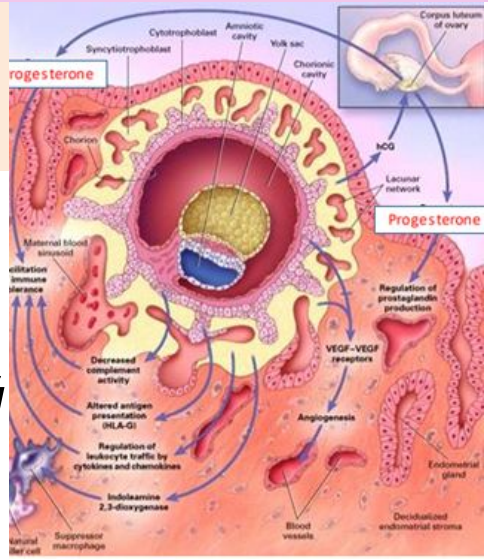
Местный эффект

Децидуальная трансформация

Токолитический

Паракринная регуляция Локальной активности эстрадиола

Плацентарного фактора роста (PIGF)



Системный эффект

Иммуномодулирующий
Регуляция ***Функции эндотелия сосудов***

Релаксирующий, анксиолитический

- ***Повышение*** порога болевой чувствительности
- ***Нейропротективный***
- ***Антидепрессивный***

- Регуляция уровня ***гликемии***
- Обьема жировой и мышечной ткани
- Усиление эффектов ***тиреоидных*** гормонов
- ***Водно-электролитного***

Вопросы к Прогестерону

Мониторинг

- **Какие** нормативные показатели **?**
- **Когда** проводить **?**

- **Предикторы** низкого уровня прогестерона?

Нужно измерять уровень прогестерона при переносе эмбрионов !!!

Reference	N	Route & Dosis	Study design	Optimal level (Day after P4 start)	Population	Results High vs. Low P4
Brady et al (2014 JARG	229	IM 50-100 mgx1	Retrospective	>20 ng/ml (5th)	Donation/Fresh ET D3	LBR 65 vs 51
Kofinas et al (2015) JARG	213	IM 50-75 mgx1	Retrospective	<20 ng/ml (2nd)	Patients/CT D5 Euploids	LBR 49 vs 65
Yovich et al (2015) RBM Online	529	VAG 400mgx3	Retrospective	22-31 ng/ml (6th)	Donation D5	LBR 50 vs<41
Labarta et al. (2017) Hum Reprod	211	VAG 400mgx2	Prospective	>11 ng/ml (6th)	Donation / Fresh,CT D5	OPR 53 vs 43
Basnayake et al (2017) Aust NZJ Obstet Gynaecol	1580	VAG (varios)	Retrospective	>15 ng/ml (16th)	Patients/Donation Fresh/CT, D3/D5	LBR 27 vs 11
Alsbjerg et al (2018) RBM Online	244	VAG 90 mgx3	Retrospective	≥11 ng/ml (9th-11th)	Patients/ CT D5	OPR 51 vs 38

Доказана зависимость частоты наступления беременности и рождения от уровня сывороточного **прогестерона** при криопереносе эмбрионов

Alsbjerg et al., RBMonline 2018

Когда лучше измерять прогестерон в криоцикле

«Окно возможностей» !!!

1-2 дня до ПЭ

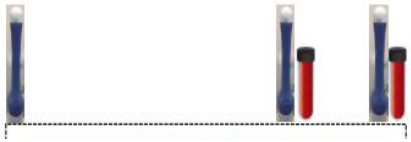
ПЭ

После ПЭ

ЗГТ
эстрогены

ПЕРЕНОС

Прогестероновая поддержка



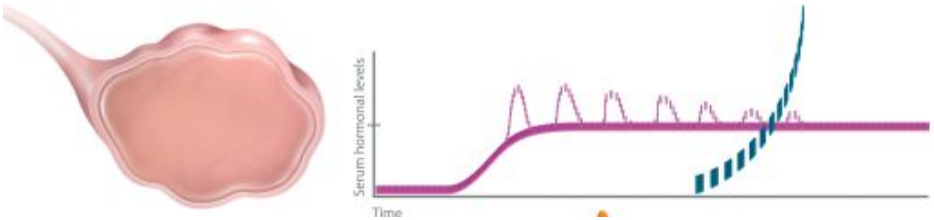
ЕЦ УЗИ-овуляция

ПЕРЕНОС

Прогестероновая поддержка

Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses

Noemie Ranisavljevic[1*], Stephanie Huberlant[2], Marie Montagut[3], Pierre-Marie Alonzo[4], Bernadette Darné[5], Solène Languille[5], Tal Anahory[1] and Isabelle Cédrin-Durnerin[6]



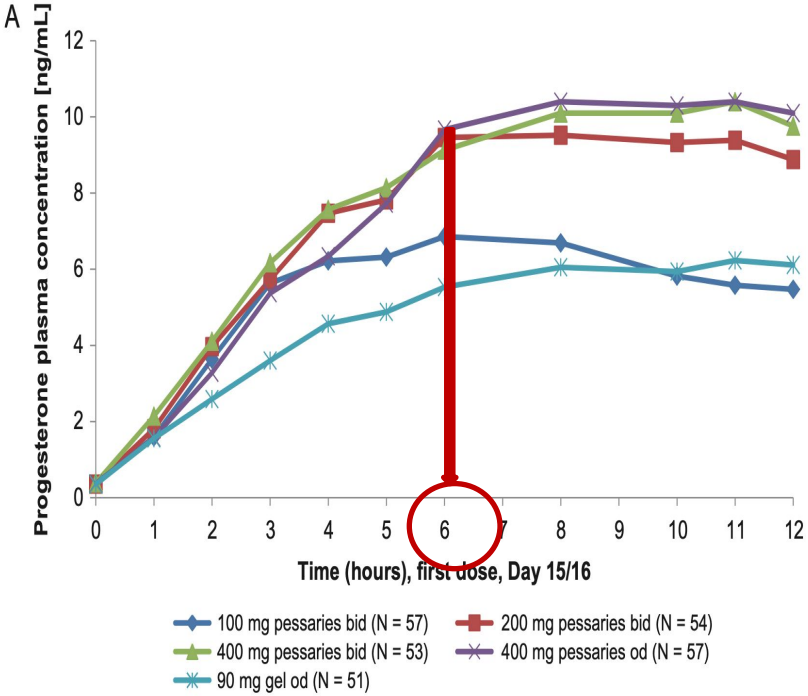
ЗГТ

- Наличие только **экзогенного** прогестерона

Мониторинг

- Сыв уровень Пр ***не изменяется***
- ***Дефицит*** эндогенного Пр - усиление лютеиновой поддержки

??? → Добавление Прогестерона



Быстрый рост ПР до уровня Плато 10-15 нг/мл через 6 ч от первичного введения вагинальной формы прогестерона

Duijkers et al., Hum Reprod, 2018

human reproduction ORIGINAL ARTICLE Infertility

Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone

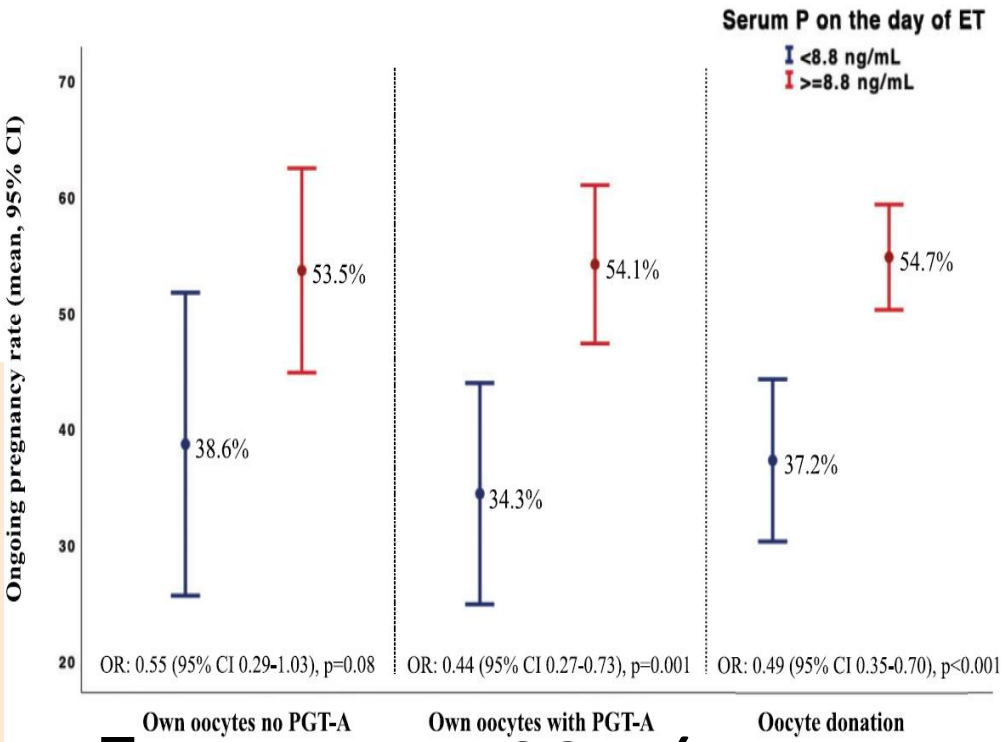
Elena Labarta[1,2,*], Giulia Mariani[1,†], Stefania Paolelli[1,2], Cristina Rodriguez-Varela[2], Carmina Vidal[1,2], Juan Giles[1,2], José Bellver[1,2], Fabio Cruz[1,2], Alicia Marzal[1,2], Paula Celada[1,2], Ines Olmo[1,2], Pilar Alamá[1,2], José Remohi[1,2], and Ernesto Bosch[1,2]

Оптимальный уровень Прогестерона в день ПЭ

ПКИ **1205** криоциклов на ЗГТ
Микрониз. Прогестерон- 400 мг-2 р/сут
Р4 в день ПЭ (< 8,8 нг/мл)

1 гр (184) - собственные ооциты без ПГТ-А
2 гр (308) - собственные ооциты с ПГТ-А
3 гр (658) - донорские ооциты

E. Labarta, 2020



Прогестерон ***< 8,8 нг/мл*** в день ПЭ
Достоверно ниже Частота наступления беременности при ПЭ от собственных ооцитов +/- ПГТ-А и при использовании ДО

Human Reproduction, Vol.35, No.7, pp. 1623–1629, 2020
Advance Access Publication on June 1, 2020 doi:10.1093/humrep/deaa092

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates

Sofia Gaggiotti-Marre*, Manuel Álvarez, Iñaki González-Foruria, Mònica Parriego, Sandra Garcia, Francisca Martínez, Pedro N. Barri, Nikolaos P. Polyzos, and Buenaventura Coroleu

Прогестерон за 1 день до ПЭ в ЕЦ

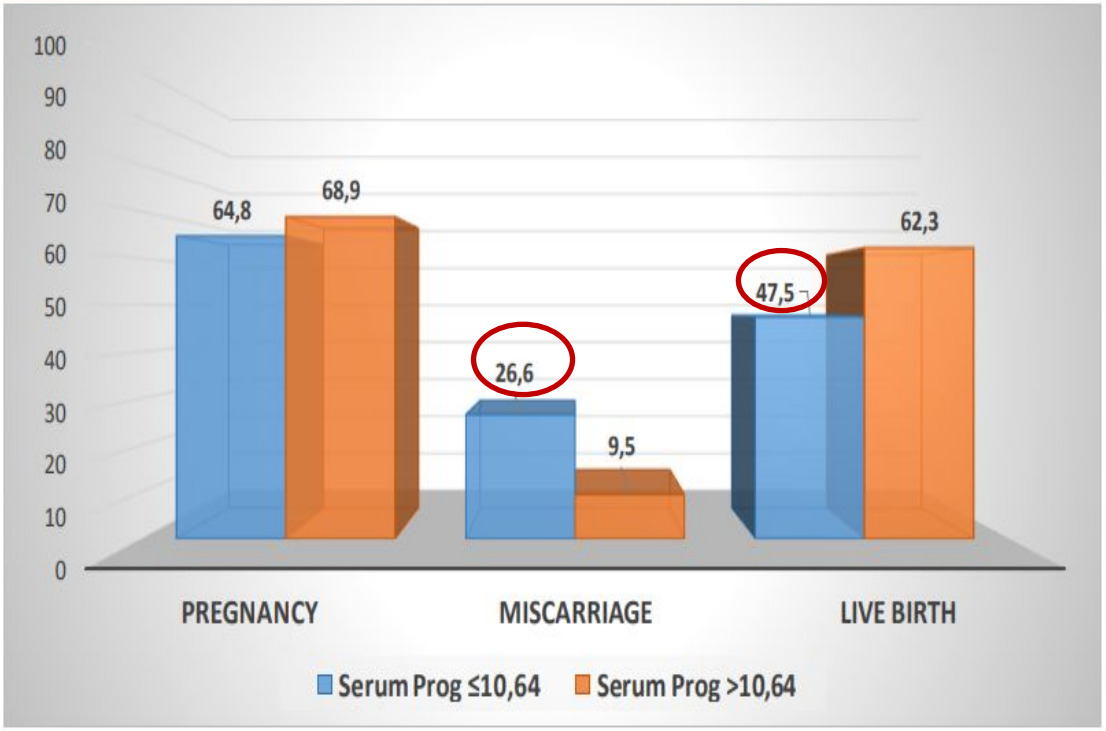
294 КрПЭ в ***ЕЦ без поддержки ЛФ***

P4 за 1 д до ПЭ ***< 10,6 нг/мл*** - **37%**

Достоверно **ниже** частота родов
47% vs 62%

В 2,5 раза **выше** частота выкидышей
26% vs 9%

P4 < 10,6 нг/мл чаще при высоком **ИМТ**



S. Gaggiotti-Marre, et al., Gynecol Endocrinol 2018

Human Reproduction, Vol.37, No.10, pp. 2366–2374, 2022
Advance Access Publication on August 16, 2022 https://doi.org/10.1093/humrep/deac181

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Progesterone supplementation in natural cycles improves live birth rates after embryo transfer of frozen-thawed embryos—a randomized controlled trial

K. Wånggren [1,2,*], M. Dahlgren Granbom[1], S.I. Iliadis[2], J. Gudmundsson[2], and A. Stavreus-Evers[2,3]

Поддержка Пр в ЕЦ влияет на частоту родов?

Проспективное РКИ клинические исходы

- 488 крио ПЭ в ЕЦ (2,3,5,6 сут эмбр
- Отсутствие поддержки - n-245
- Вагинальный Пр с даты ПЭ 100мг-2 раза в день -n-243
- Уровень Пр в день ПЭ

При поддержке прогестероном

- **Выше** Частота родов 34.2% vs 24.1%
- **Выше** Частота беременности 42.8% vs 33.9%
- **Равная** частота выкидышей и б/х беременностей
- **Отсутствие** корреляции между исходом и уровнем прогестерона в день ПЭ

Table III Pregnancy outcomes in treated and control groups (n = 488).

Outcome	Treated	Controls	P-value	OR	95 % CI
Pregnancy rate	104 of 243 (42.8%)	83 of 245 (33.9%)	0.049*	1.465	1.012–2.108
Biochemical pregnancy rate	13 of 104 (12.5 %)	13 of 83 (15.7%)	0.671	0.769	0.336–1.763
Clinical pregnancy rate	91 of 243 (37.4%)	70 of 245 (28.6%)	0.043*	1.497	1.024–2.188
Miscarriage rate	8 of 91 (8.8%)	11 of 70 (15.7%)	0.22	0.517	0.196–1.364
Live birth rate	83 of 243 (34.2%)	59 of 245 (24.1%)	0.017*	1.635	1.102–2.428

Numbers and percentages are shown. Fisher's exact test, odds ratio (OR) and 95% CI were calculated. *P*-value <0.05 was considered as statistically significant (*); regarding the primary outcome (LBR), results were significant even after correction for multiple looks.
LBR, live birth rate.

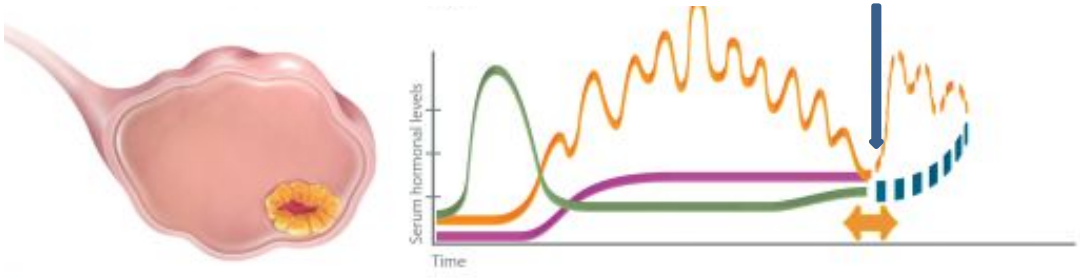
08.2022

Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses

Noemie Ranisavljevic[1], Stephanie Huberlant[2], Marie Montagut[3], Pierre-Marie Alonzo[4], Bernadette Darné[5], Solène Languille[5], Tal Anahory[1] and Isabelle Cédrin-Durnerin[6]*

Добавление Прогестерона

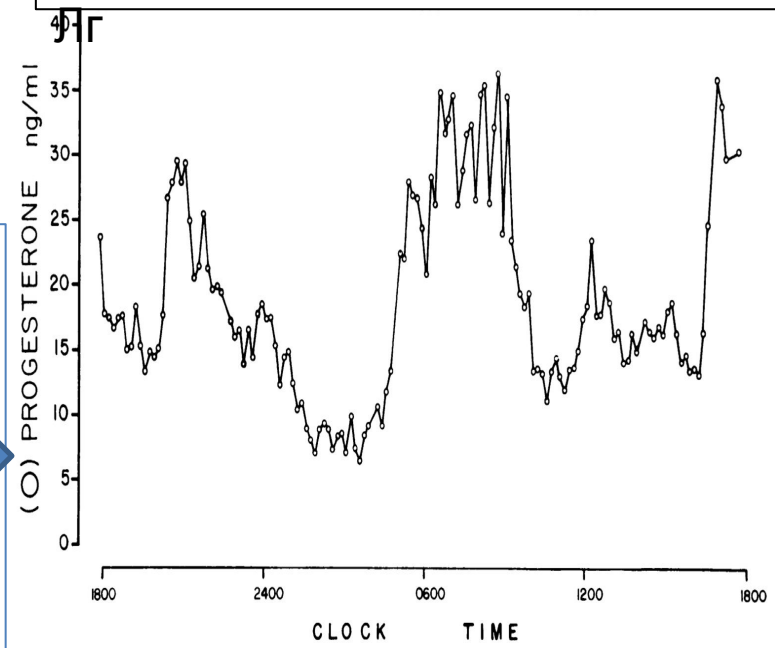
???



Вариабельность уровня Пр

=

Пульсирующий ритм секреции



ЕЦ/мЕЦ

- Наличие эндогенного Пр
- **Зависимость от функции ЖТ**

Мониторинг ???

- Высокая *Вариабельность* значений Пр
- *Лютеиново- плацентарный «разрыв»*

M.Filicori et al., J Clin Invest., 1984

06.2022

Мониторинг прогестерона

Какое значение Прогестерона критично для имплантации и развития беременности?

Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis

Pedro Melo, M.D.,[a,b] Yealin Chung, M.B.B.S.,[a,b] Oonagh Pickering, B.Sc.,[a] Malcolm J. Price, Ph.D.,[c,d] Simon Fishel, Ph.D.,[e,f] Mohammed Khairy, M.D.,[b] Charles Kingsland, M.D.,[g] Philip Lowe, M.B.Ch.B.,[h] Georgios Petsas, M.D., Ph.D.,[i] Madhurima Rajkhowa, M.D.,[b] Victoria Sephton, M.B.Ch.B.,[j] Amanda Tozer, M.B.Ch.B.,[k] Simon Wood, M.D.,[j] Elena Labarta, M.D., Ph.D.,[l] Mark Wilcox, D.M.,[e] Adam Devall, Ph.D.,[a] Ioannis Gallos, M.D.,[a] and Arri Coomarasamy, M.D.[a,b]

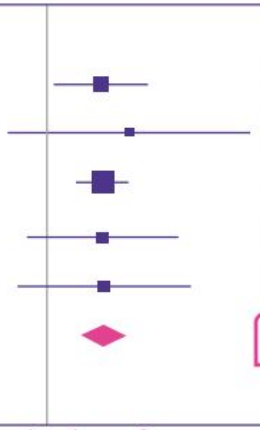
Частота наступления беременности и родов

Luteal Serum P_4 levels-FET Cycles

Systematic Review & Meta-analysis

FIGURE 1.

Study	Number analysed	Cutoff (ng/mL)	Route	Timing	Risk Ratio with 95% CI	Weight (%)
1. Progesterone cutoff <10 ng/mL						
Gaggiotti-Marre 2019	244	8.06	PV	4-6h	1.45 [1.05, 2.01]	8.38
Polat 2020	143	8.75	PV	4-5h	1.76 [0.76, 4.11]	1.45
Labarta 2021	949	8.8	PV	4-5h	1.47 [1.23, 1.75]	19.99
Labarta 2017	125	9.2	PV	4-5h	1.47 [0.87, 2.48]	3.58
Yovich 2015	529	9.43	PV	2-4h	1.48 [0.81, 2.71]	2.77
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$					1.47 [1.28, 1.70]	
Test of $\theta_i=\theta_j$: Q(4) = 0.18, P =1.00						



Forest plot describing the association between different threshold categories of serum progesterone level and **ongoing pregnancy or live birth rates** for women undergoing frozen embryo transfer cycles using **blastocyst embryos and PV progesterone only**.
CI = confidence interval; PV = vaginal route.

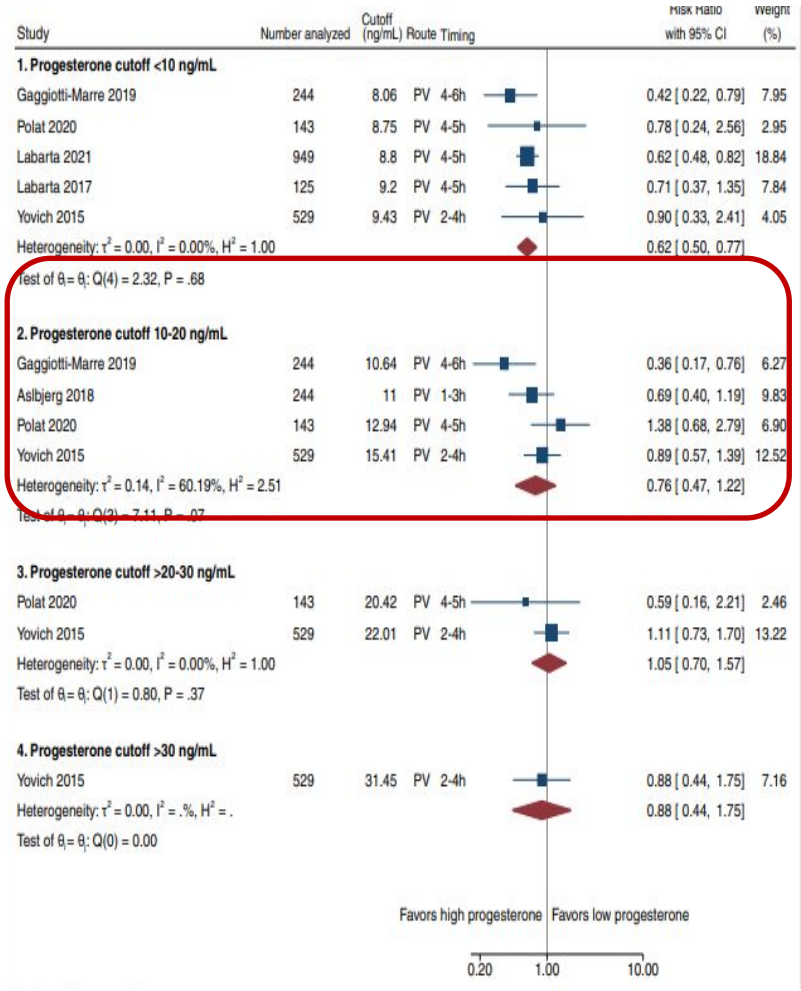
Adapted from Melo et al., 2021

Melo. Serum progesterone in FET cycles. Fertil Steril 2021.

Melo et al., Fertil Steril. 2021 Aug 10;S0015-0282(21)00577-X

Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis

Pedro Melo, M.D.,[a,b] Yealin Chung, M.B.B.S.,[a,b] Oonagh Pickering, B.Sc.,[a] Malcolm J. Price, Ph.D.,[c,d] Simon Fishel, Ph.D.,[e,f] Mohammed Khairy, M.D.,[b] Charles Kingsland, M.D.,[g] Philip Lowe, M.B.Ch.B.,[h] Georgios Petsas, M.D., Ph.D.,[i] Madhurima Rajkhowa, M.D.,[b] Victoria Sephton, M.B.Ch.B.,[j] Amanda Tozer, M.B.Ch.B.,[k] Simon Wood, M.D.,[j] Elena Labarta, M.D., Ph.D.,[l] Mark Wilcox, D.M.,[e] Adam Devall, Ph.D.,[a] Ioannis Gallos, M.D.,[a] and Arri Coomarasamy, M.D.[a,b]



- ***Анализ 21 исследования***
- ***6175 криопереносов***

- **ЗГТ**- 5881, **ЕЦ**-294
- **Р4** - в день ПЭ (10),
- за 1 день до ПЭ (3)

Р4 < 20 нг/мл
Выше Частота выкидышей

Пороговый уровень Р4 < **10 нг/мл**
>10 нг/мл - Выше Частота Наступления берем/ родов
< 20 нг/мл- Выше риск выкидыша

Оптимальный минимальный уровень сывороточного прогестерона необходим для имплантации и раннего развития беременности

P. Melo, 07.2021

Низкий уровень Пр в м-ЕЦ не ассоциируется со снижением ЧНБ

Low P_4 levels [a] on ET d in m-NC is not associated with low ongoing pregnancy rates [b]

Serum P	Pregnancy rate	Ongoing pregnancy rate
< 29.4 nmol/L	23/41 (56.1%)	17/41 (41.5%)
> 29.4 nmol/L	77/127 (60.6%)	53/121 (43.8%)
p value	0.715	0.856

Serum P	Pregnancy rate	Ongoing pregnancy rate
< 20.0 nmol/L	6/11 (54.0%)	5/11 (45.5%)
> 20.0 nmol/L	94/157 (59.9%)	65/151 (43.0%)
p value	0.758	1.000

Logistic regression analysis for continued pregnancies as a function of progesterone level

Serum P	Adjusted OR*
> 24.9 nmol/L	0.77 (0.35-1.67)
> 20.0 nmol/L	1.10 (0.29-3.92)

A sub-study of ongoing RCT;

25% patients had P_4<~9.2 ng/ml

a: Less than ~9.2 ng/ml (29.4 nmol/L)
b: n=170; Single good quality blastocyst transfer, No PGT

Saupstad M, et al. Hum Reprod. 2022;37(Suppl 1):abstract deac106.025;
Saupstad M, et al. Presented at ESHRE 2022; O-243.

Кому и когда стоит усилить лютеиновую поддержку ?

- Индивидуальные вариации уровня Пр?
- Клинические показания?

Факторы ассоциированные с уровнем прогестерона

RBMO

ELSEVIER

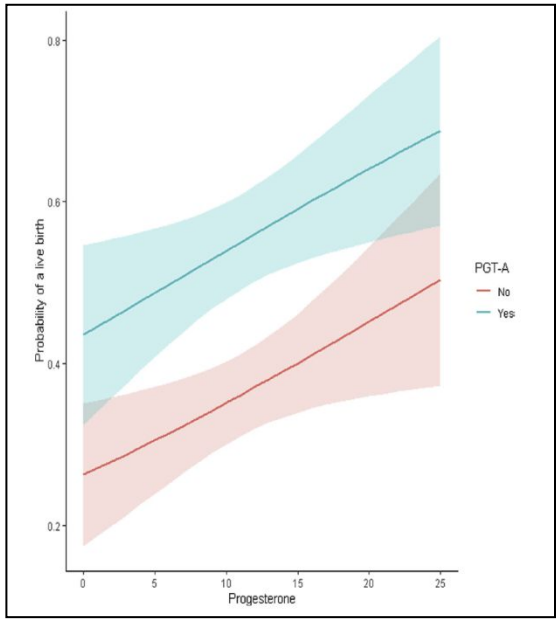
ARTICLE

Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles

BIOGRAPHY

Dr Iñaki González-Foruria is an attending gynaecologist at Dexeus University Hospital, Barcelona, a Doctor in Medicine and Surgery with an international distinction from the University of Barcelona. His clinical practice focuses on infertility care and assisted reproduction, with a special interest in the endometriosis patient, ovarian stimulation for IVF and implantation.

Iñaki González-Foruria*[,1], Sofia Gaggiotti-Marre[1], Manuel Álvarez, Francisca Martínez, Sandra García, Ignacio Rodríguez, Buenaventura Coroleu, Nikolaos P. Polyzos



Уровень Пр < 10 нг/мл *за 1 Д* ПЭ- *независимый* фактор ассоциируемый с **Частотой родов**

Gonzalez-Foruria I., 2020

TABLE 3 MULTIVARIATE LINEAR REGRESSION FOR FACTORS ASSOCIATED WITH SERUM PROGESTERONE CONCENTRATIONS ON THE DAY BEFORE CRYOPRESERVED BLASTOCYST TRANSFER

	β	95% CI
Age	0.11	0.01 to 0.20
Weight	−0.05	−0.08 to −0.01
Time of blood sampling	−0.13	−0.25 to −0.01
Low progesterone (< 10 ng/ml) in previous cycle	−3.13	−4.45 to −1.81

Криоперенос
685 бластоцист (SET)
N=578 пациенток
ЗГТ, МВП 200мг/8 ч

Независимые факторы, влияющие на уровень Р4 крио ПЭ

- *Возраст (старше 38 лет)*
- *Вес (ИМТ 30)*
- *Время взятия крови (не более 6 ч)*
- *Индивидуальные особенности биодоступности (Р4 <10нг/мл в прошлых программах ЭКО)*

Прогестерон и кровотечения в 1 триместре

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy

A. Coomarasamy, A.J. Devall, V. Cheed, H. Harb, L.J. Middleton, I.D. Gallos, H. Williams, A.K. Eapen, T. Roberts, C.C. Ogwulu, I. Goranitis, J.P. Daniels, A. Ahmed, R. Bender-Atik, K. Bhatia, C. Bottomley, J. Brewin, M. Choudhary, F. Crosfill, S. Deb, W.C. Duncan, A. Ewer, K. Hinshaw, T. Holland, F. Izzat, J. Johns, K. Kriedt, M.-A. Lumsden, P. Manda, J.E. Norman, N. Nunes, C.E. Overton, S. Quenby, S. Rao, J. Ross, A. Shahid, M. Underwood, N. Vaithilingam, L. Watkins, C. Wykes, A. Horne, and D. Jurkovic

ABSTRACT

BACKGROUND

Bleeding in early pregnancy is strongly associated with pregnancy loss. Progesterone is essential for the maintenance of pregnancy. Several small trials have suggested that progesterone therapy may improve pregnancy outcomes in women who have bleeding in early pregnancy.

METHODS

We conducted a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate progesterone, as compared with placebo, in women with vaginal bleeding in early pregnancy. Women were randomly assigned to receive vaginal suppositories containing either 400 mg of progesterone or matching placebo twice daily, from the time at which they presented with bleeding through 16 weeks of gestation. The primary outcome was the birth of a live-born baby after at least 34 weeks of gestation. The primary analysis was performed in all participants for whom data on the primary outcome were available. A sensitivity analysis of the primary outcome that included all the participants was performed with the use of multiple imputation to account for missing data.

RESULTS

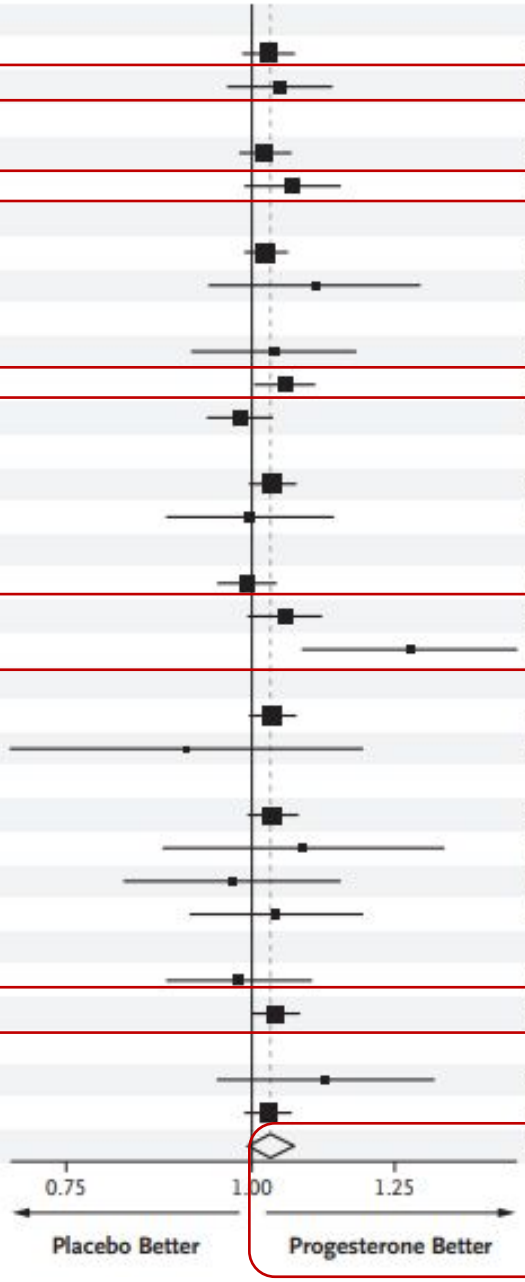
- Эффективность терапии прогестероном кровотечения в 1 тр (n=2013)

  по сравнению с плацебо (n=2025)

- Вагинальный Р4- 400мг /сут с начала выделений до 16 нед бер
- Сравнение Частоты Родов

Клинические показания

Subgroup	Placebo (no. of events/total no.)	Progesterone (no. of events/total no.)	Risk Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Maternal age				0.70
<35 yr	1148/1555	1184/1558	1.03 (0.99–1.07)	
≥35 yr	311/458	329/467	1.05 (0.97–1.13)	
Body-mass index				0.31
<30	1128/1541	1155/1548	1.02 (0.98–1.06)	
≥30	331/472	358/477	1.07 (0.99–1.15)	
Fetal heart activity				0.37
Present	1304/1648	1347/1672	1.02 (0.99–1.06)	
Absent	155/365	166/353	1.10 (0.94–1.30)	
Estimated gestation at presentation				0.13
<6 wk	202/365	209/358	1.04 (0.91–1.18)	
6 wk to <9 wk	832/1162	917/1211	1.05 (1.01–1.10)	
≥9 wk	425/486	387/456	0.98 (0.94–1.03)	
Amount of bleeding on PBAC				0.61
≤2	1344/1853	1396/1860	1.03 (1.00–1.07)	
≥3	115/160	117/165	1.00 (0.88–1.14)	
No. of previous miscarriages				0.007
0	840/1127	824/1111	0.99 (0.95–1.04)	
1–2	534/738	591/777	1.05 (1.00–1.12)	
≥3	85/148	98/137	1.28 (1.08–1.51)	
No. of gestational sacs				0.34
1	1432/1975	1480/1971	1.04 (1.00–1.07)	
≥2	27/38	33/54	0.90 (0.69–1.19)	
Race				0.87
White	1245/1697	1263/1673	1.03 (1.00–1.07)	
Black	46/75	58/82	1.08 (0.87–1.35)	
South Asian	69/101	76/113	0.97 (0.82–1.15)	
Other	99/140	116/157	1.04 (0.91–1.19)	
History of polycystic ovaries				0.35
Yes	161/221	157/220	0.98 (0.88–1.10)	
No	1297/1791	1356/1805	1.04 (1.00–1.08)	
Previous LLETZ				0.30
Yes	68/102	80/109	1.12 (0.95–1.33)	
No	1391/1911	1433/1916	1.03 (0.99–1.06)	
All Participants	**1459/2013**	**1513/2025**	**1.03 (1.00–1.07)**	



≥35

ИМТ ≥30

6-9 нед

выкидыши

- СПКЯ

Прогестерон +++

Усиление лютеиновой поддержки

Увеличиваем дозу ?

или

Добавляем другой путь введения P4?

Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen–thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium

BIOGRAPHY

Isabelle Cédrin-Durnerin is a Reproductive Endocrinologist. She has been a practitioner at the Centre of Reproductive Medicine and Fertility Preservation of Jean-Verdier Hospital (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) since 1991. She has been a co-investigator in numerous international clinical trials and published several papers dealing with ovarian stimulation.

Isabelle Cédrin-Durnerin[1,*], Tiphaine Isnard[1], Sarah Mahdjoub[2], Charlotte Sonigo[1], Alice Seroka[1], Marjorie Comtet[1], Charlène Herbemont[3], Christophe Sifer[3], Michael Grynberg[1]

227 криоциклов на ЗГТ
Микрониз. Прогестерон- 600 мг/сут
P4 в день ПЭ < 10 нг/мл- 37 %

⬇

Увеличение дозы **1200 мг/сут**
P4 через 2 дня > 10 нг/мл - **69%**

- **Увеличение** дозы прогестерона **не улучшает исход программы**
- ***Индивидуальная*** биодоступность, ***абсорбция*** препарата

TABLE 2 OUTCOME ACCORDING TO 2 DAYS POST-EMBRYO TRANSFER MEASUREMENT OF PROGESTERONE LEVELS FOLLOWING INCREASE TO 1200 MG/DAY VAGINAL MICRONIZED PROGESTERONE IN PATIENTS WITH PROGESTERONE <10 NG/ML ON THE EMBRYO TRANSFER DAY

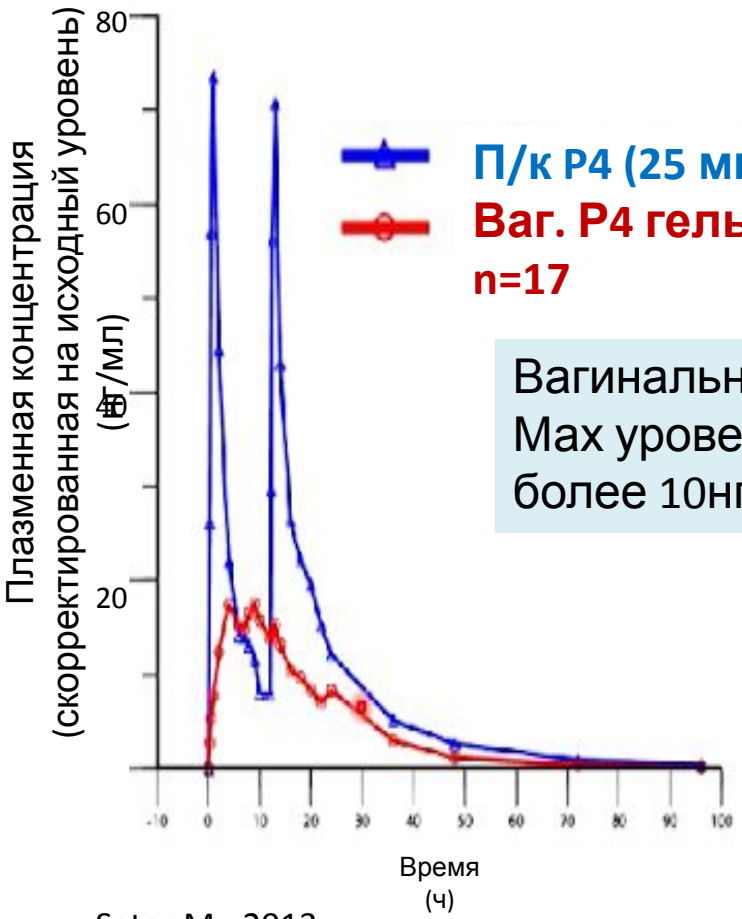
	Progesterone ≥10 ng/ml $n = 55$	Progesterone <10 ng/ml $n = 25$	*P*-value
Mean progesterone level on post-embryo transfer control (ng/ml)	12.6 ± 2.7	8.0 ± 1.5	<0.001
Biochemical pregnancy (%)	36	32	NS
Clinical pregnancy (%)	22	16	NS
Ongoing pregnancy at 12 weeks (%)	22	12	NS
Live birth (%)	20	12	NS

NS = non-significant.

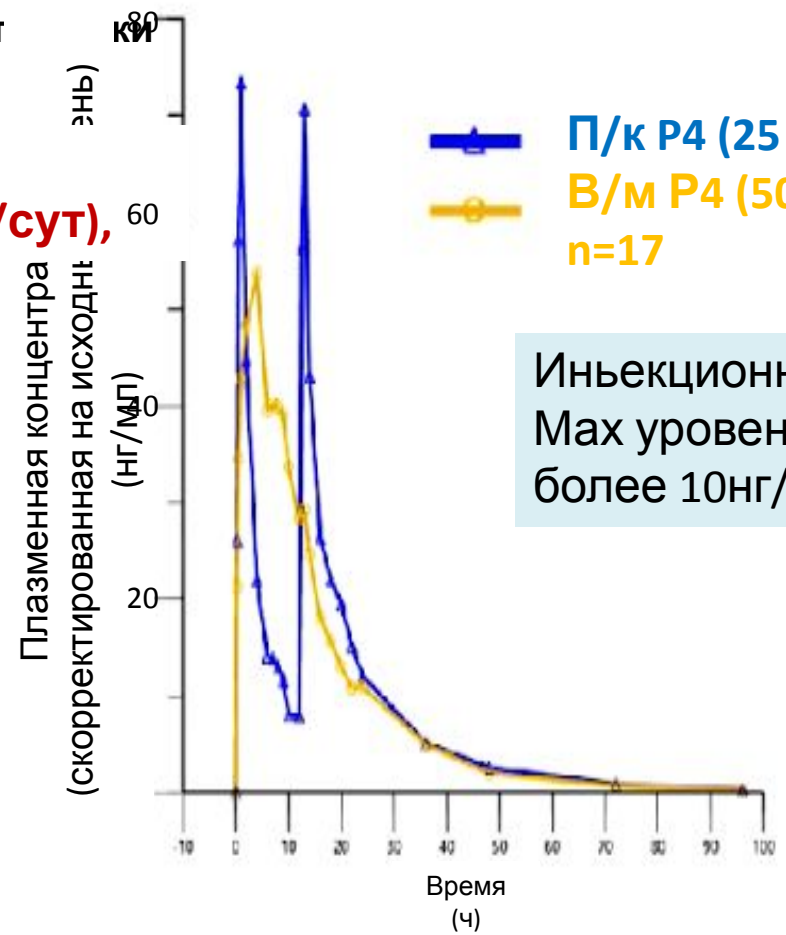
2018 г

Коррекция лютеиновой поддержки при **низком** уровне Р4

Фармакокинетический профиль п/к Р4 по 25 мг в клах FE



Вагинально
Max уровень не более 10нг/мл



Иньекционно
Max уровень более 10нг/мл

Sator M., 2013

Новая инъекционная форма **подкожного** введения **Прогестерона**

ПРОЛЮТЕКС

Фармакокинетика сопоставима с в/м введением 50мг прогестерона

Водная основа

Самостоятельное введение

Точное дозирование

Полная абсорбция

Отсутствие

- масляных растворителей и консервантов
- местного раздражения
- аллергических реакций

Human Reproduction, Vol.00, No.0, pp. 1–9, 2021
doi:10.1093/humrep/deab031

human reproduction ORIGINAL ARTICLE Infertility

Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study

Manuel Álvarez[*,†], Sofia Gaggiotti-Marre[†], Francisca Martínez, Lluc Coll, Sandra García, Iñaki González-Foruria, Ignacio Rodríguez, Mónica Parriego, Nikolaos P. Polyzos, and Buenaventura Coroleu

Индивидуальная лютеиновая поддержка

Проспективное наблюдательное исследование
P4 за 1 д КрП эуплоидных бластоцист (n-598)

- >10,6 нг/мл- Ваг 200мг/8ч (n-348)
- <10,6 нг/мл- Ваг 200мг/8ч+ П/К Пролютекс 25 мг (n-250)

- **<10,6 нг/мл- 38 %**

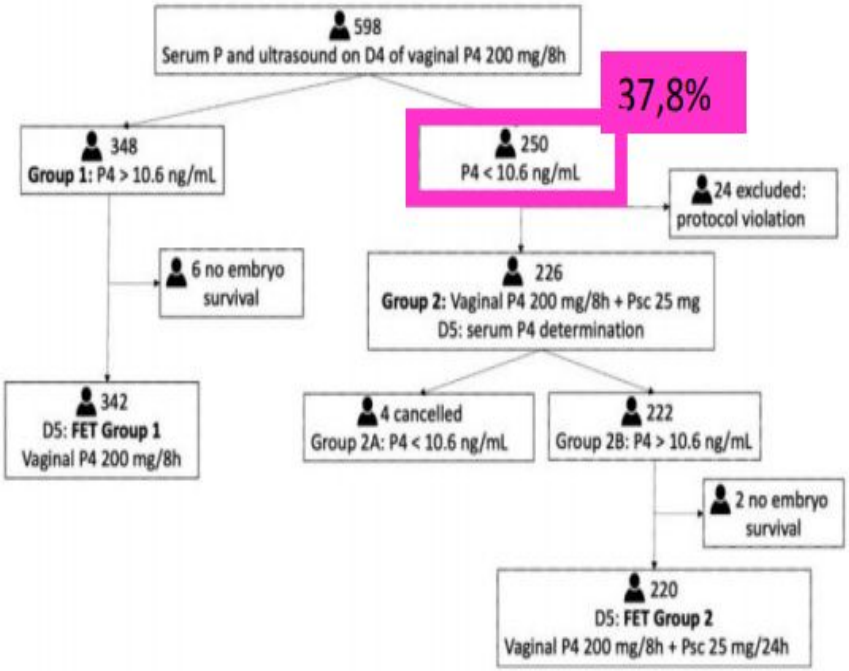
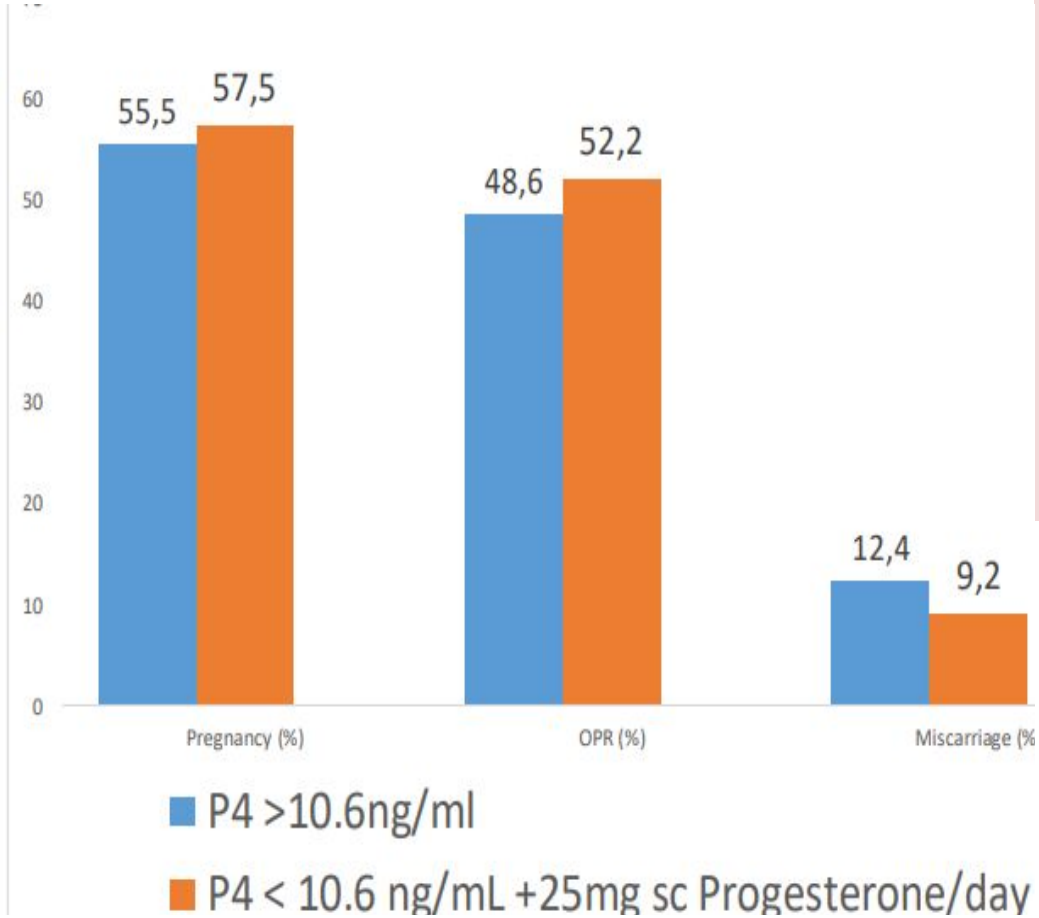


Figure 1. Flowchart showing patient distribution into groups according to serum progesterone levels on the day previous to frozen embryo transfer. P4: progesterone, FET: frozen embryo transfer, D4: day previous to frozen embryo transfer, D5: day of embryo transfer.

M. Alvarez, 2021

Индивидуальная лютеиновая поддержка при низком уровне P4



Пац с уровнем **P4 <10.6 ng/ml** за **1Д** до **ПЭ**

- Добавление **Пролютекса 25мг, п/к** за 1 Д до ПЭ
- Репродуктивные исходы (ЧНБ и Роды)

сопоставимы с пац с изначально адекватным уровнем Пр4 >10.6 ng/ml

- Подкожное введение P4 - эффективный способ увеличения уровня прогестерона
- Коррекция поддержки за 1 д до ПЭ- оптимальные условия для имплантации

M. Alvarez, 2021

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/igye20

Is there a link between plasma progesterone 1–2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers?

Natalia N. Ramos , Paul Pirtea , Achraf Benammar , Dominique de Ziegler , Emilie Jolly , Rene Frydman , Marine Poulain & Jean Marc Ayoubi

Results: When using combined vaginal and subcutaneous LPS, SPL >10.50 ng/mL in 95% of cases, with a minimum value of 7.02 ng/mL. CPR, OPR, and global miscarriage rates were 38.4%, 30.9%, and 19.5%, respectively. Analyzing results per quartiles, revealed that miscarriage rates were significantly inferior, and IR were higher in the upper two quartiles of serum progesterone (>21.95 ng/mL) on the day before FET, while there was no difference in CPR and OPR.

Conclusions: We report ART outcome of frozen blastocyst transfers performed using a combination of vaginal and subcutaneous progesterone for LPS. ART results were honorable and SPL favorable 1–2 days before FET in 99% of cases.

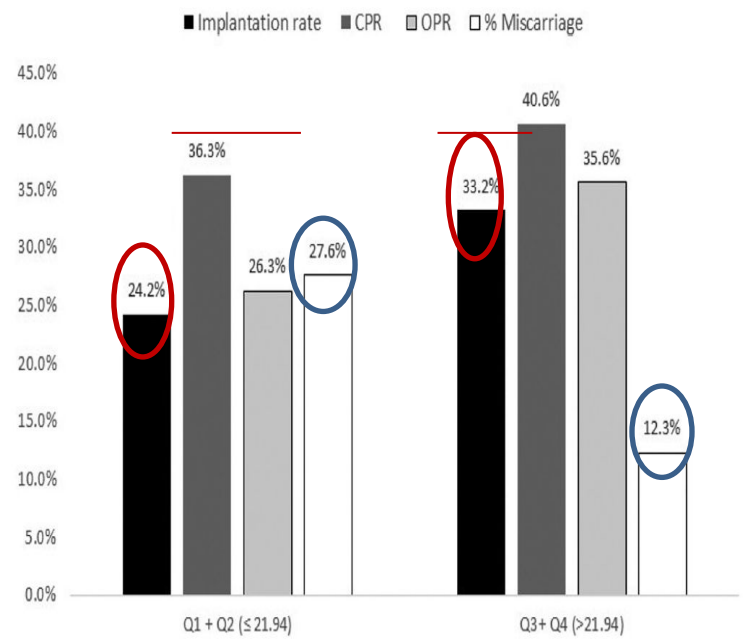


Figure 1. Outcome according to serum progesterone levels (SPL) 1–2 day(s) before FET split in quartiles: Q1; Q2; Q3; Q4. No significant difference between groups was found.

- Ретроспективное исследование

320 КрПЭ

- *Комбинированная поддержка с 1 дня ЛФ*

Подкожный (Пролютекс 25 мг)+ Вагинальный Р4 (800мг/сут)

- Уровень Р4 за 1-2 дня до ПЭ и корреляция с Клиническими исходам

N. Ramos, 2020

Комбинация

Пролютекса 25 мг (п/к) + Ваг Р4

- **Р4 > 10нг/мл-** 95%
- **Комби** поддержка- оптимальный уровень *Р4 за 1-2 д до ПЭ*
- Обратная корреляция между уровнем **Р4** за 1-2 дня до ПЭ и частотой **выкидыша**
- Р4> 21,95 нг/мл меньше выкидышей, выше имплантация

Персонализация лютеиновой поддержки

«Окно возможностей»

имплантация

1-2 дня до ПЭ

ПЭ

ЗГТ

ЕЦ УЗИ-овуляция

После ПЭ

ПЕРЕНОС

Прогестероновая поддержка

ПЕРЕНОС

Прогестероновая поддержка

1/3 пац Р4 менее 10 нг/мл

Профилактика невынашивания

Лечение осложнений

Показания «усиления» прогестероновой поддержки

Профилактика

- Невынашивание в анамнезе
- Внутриматочная патология (Миома матки, аденомиоз)

- Гипоплазия хориона (биопсия эмбриона ?)
- Многоплодная беременность
-
- Возраст (≥ 40)
- ИМТ (≥ 30)

- P4 менее 10-15 нг/мл

Лечение

- Угроза выкидыша
- Кровотечение
- Ретрохориальная гематома

Совет Экспертов 11 декабря 2021 года. Москва.

Показания для п/к формы Прогестерона в криоциклах:

P4 < 10 нг/мл

- **P4 < 10,6 нг/мл -** ч-з 6 ч после введения **первой дозы** вагинальной формы Пр

- **P4 < 10,6 нг/мл** за **1 день до П**Э при изолированном использовании вагинальных форм

- ***Низкий уровень П*р** в ***предыдущих циклах ВРТ*** на фоне приема других форм прогестерона

P4 > 10 нг/мл

- **Множественные неудачные попытки ЭКО**
  Отсутствие наступления, биохимические бер, выкидыши
- **Возраст старше 40 лет, ИМТ более 30**

1 триместр беременности

- Привычное **невынашивание** беременности
- **Угроза** прерывания беременности
- Кровотечения, рецидивирующие ретрохориальные гематомы

УДАЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ !

Совет Экспертов 11 декабря 2021 года. Москва

GMS ЭКО fertility clinic

Львова Алеся
a.lvova@gmsclinic.ru
Москва