

Angela Ulrike Kronmüller  
Dr. med.

**Wirksamkeit der Progesteron-Therapie bei infertilen Patientinnen mit Lutealinsuffizienz in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie.**

Geboren am 08.10.1961 in Stuttgart  
Reifeprüfung am 05.06.1981 in Waiblingen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1983 bis WS 1990  
Physikum am 17.07.1985 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 17.04.1986, 11.04.1988 und am 12.11.1990 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Frau Prof. Dr. I. Gerhard

Die Corpus luteum Insuffizienz ist eine der Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit. Sie ist definiert als Defekt der Progesteron-Produktion des Corpus luteum oder Defekt der Endometriumsensibilität gegenüber der hormonellen Stimulation. Ziel der Untersuchung war die Prüfung der Wirksamkeit der Behandlung infertiler Frauen mit Lutealinsuffizienz mit Progesteron, in oraler und vaginaler Applikationsform, gegenüber Placebo, mit einem doppelblind, placebo-kontrollierten Untersuchungsdesign.

Von Juli 1984 bis Januar 1988 wurden 120 Frauen der Universitäts-Frauenklinik in die prospektive Studie aufgenommen, die die Einschluß-Diagnosekriterien und die Aufnahmekriterien erfüllten. Vorausgesetzt wurde ein positiver SH-Test, mindestens eine durchgängige Tube, eine biphasische BTK mit spontaner Ovulation, normale basale Hormone im Follikeltest und eine nachgewiesene Lutealinsuffizienz. Nachbeobachtet wurden die Frauen bis Sommer 1990. Die randomisierte Einteilung der 120 Frauen erfolgte in 4 Gruppen. Ausgewertet werden konnten die Untersuchungsergebnisse von 104 Patientinnen. In der Ovulum-Verum Gruppe (n=26) wurden 2 mal 25 mg natürliches Progesteron intravaginal angewandt. In der Kapsel-Verum Gruppe (n=28) wurden 2 mal 50 mg mikroverkapseltes Progesteron oral eingenommen. Die Patientinnen der Ovulum-Placebo (n=24) und der Kapsel-Placebo Gruppe (n=26) nahmen keinen Wirkstoff ein.

Die Strukturgleichheit der verschiedenen Gruppierungen in Bezug auf anamnestische, klinische und Zyklus-Daten konnte nachgewiesen werden.

Die Schwangerschaftsrate unter randomisierter Therapie in den ersten 3 Monaten lag in allen 4 Therapie-Gruppen bei ungefähr 10 %. Damit erwies sich die Progesterontherapie der Placebo

Therapie nicht als überlegen. Die Therapie der Lutealinsuffizienz, über einen längeren Zeitraum, entsprechend der Ursache oder die Besserung der Aufnahmefähigkeit des Endometriums ist wahrscheinlich erfolgreicher als die symptomatische Progesteron-Applikation.

In den ersten 3 Monaten ergab sich für alle 4 Therapie-Gruppen eine Verlängerung der hyperthermen Phase. Die Wirkung der randomisierten Therapie in den ersten 3 Monaten zeigte sich in signifikant veränderten Östradiol- und Progesteronwerten und Biopsieergebnissen in den 4 Therapie-Gruppen. Der Progesteron-Serumwert stieg erwartungsgemäß unter Kapsel-Verum und unter Ovulum-Verum an; signifikante Testwerte in Bezug auf den Progesteronanstieg erzielte jedoch nur die Kapsel-Verum Gruppe gegenüber den beiden Placebo-Gruppen. Demgegenüber fielen die Östradiolwerte (1. und 2. Wert) unter Ovulum-Verum und Kapsel-Verum und stiegen an unter Ovulum-Placebo; wobei Signifikanz nur zwischen den beiden Ovulum Gruppen bestand. Trotz steigender Progesteron-Serumspiegel in der Kapsel-Verum Gruppe blieb die Entwicklung des Endometriums unter Therapie mangelhaft.

Auch die Frauen mit niederen Progesteronspiegeln, vor Therapie, zeigten nicht mehr Schwangerschaften unter randomisierter Therapie, in den ersten 3 Monaten, bei Progesteronsubstitution.

Das klinische Therapie-Ergebnis (nicht schwanger, spontan schwanger und unter Therapie schwangere Frauen) für den gesamten Beobachtungszeitraum unterschied sich im Auftreten der anamnestischen, klinischen und Zyklus-Daten und der Diagnosekriterien nicht. Eine spontan oder unter Therapie eintretende Schwangerschaft war nicht vorherzusagen. Es traten mehr Schwangerschaften unter Folge-Therapie als spontan ein. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden bei 46 % der Frauen Schwangerschaften erzielt.

Die Progesterontherapie in dieser Dosierung ist für die Behandlung der Infertilität bei Lutealinsuffizienz nicht erfolgversprechend.