



Universitäres
Kinderwunschzentrum
Lübeck | Manhagen

Heiße Themen aus der Reproduktionsmedizin

Tübingen, 21. März 2026



Interessenskonflikte

Type of affiliation / financial interest	Name of entity
Receipt of honoraria or consultation fees:	Organon, Ferring, Merck, Abbott, Gedeon-Richter, Theramex, Obseva, PregLem, ReprodWissen, CooperSurgical, Igxyos, Oxolife, ReproNovo
Stock shareholder:	none
Spouse/partner:	none
Guidelines Working groups Professional societies	• ESHRE GDG ovarian stimulation (2015-2019; 2024-ongoing) • ESHRE clinical PI working group (2018-2021); • Guideline on ART of the German Medical Association (2014-2022; 2025 - ongoing); • Head of the PGD working group of the German Association of IVF Centers (BRZ)
Auditing, QS	• Delegate for the federal state Schleswig-Holstein in the Northern German Quality Control Audit commission (since 2018) • Member of the Quality Control working group of the German Medical Association (since 2013)

Tübingen, 21. März 2026

Präkonzeptionsberatung



Gesundheitsfaktoren und Lebensstil

Impfschutz
Zahngesundheit
Bewegung
Körpergewicht
Stress

Genussmittel

Nikotin
Alkohol
Koffein: Moderater Konsum,
Beschränkung auf unter 200 mg
pro Tag (entspricht ca. 1–2 Tassen
Filterkaffee).

Mikronährstoffe und Ernährung

Folsäure (Vitamin B9)
Jod
Ernährung ausgewogen
Vitamin D
(Eisen? DHA?)

Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)
"Gesund ins Leben" (Netzwerk der DGGG)

Vitamin D

DGE Empfehlung 2018

Empfohlene Zufuhr (bei fehlender Eigensynthese): 20 µg (800 IU) täglich

Betrifft: Sonnenarme Zeit und überwiegenden Aufenthalt in Innenräumen.

Grund: Die Zufuhr über die Nahrung (2–4 µg täglich) reicht bei begrenzter Sonneneinstrahlung **nicht aus**

Supplementierung empfohlen für:

- Schwangere mit **seltenem Aufenthalt draußen** bei Sonne.
- Frauen, die ihre Haut **weitgehend bedecken** oder **Sonnencreme** verwenden.
- Frauen mit **dunklem Hauttyp**.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde

DOI 10.1055/
a-0713-1058

Sonderdruck

Nachdruck – auch auszugsweise – sowie Weitergabe mit Zusätzen, Aufdrucken oder Aufklebern nur mit Genehmigung der BLE, Netzwerk Gesund ins Leben gestattet.

Ernährung und Lebensstil vor und während der Schwangerschaft –

Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerks Gesund ins Leben

Berthold Koletzko
Monika Cremer
Maria Flothkötter
Christine Graf
Hans Hauner
Claudia Hallmers
Mathilde Kersting
Michael Krawinkel
Hildegard Przyrembel
Marianne Röhl-Mathieu
Ulrich Schiffner
Klaus Vetter
Anke Weißenborn
Achim Wöckel



Gesund ins Leben
Netzwerk Junges Leben

Verlag und Copyright:
© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Nachdruck dieses
Sonderdrucks nur
mit Genehmigung
des Verlages

 **Thieme**

Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

1. **Abschaffung starrer Zielwerte:** Die Endocrine Society **distanziert sich** vom bisherigen Zielwert von 30ng/mL (75 nmol/L) 25(OH)D.
2. **Kein Routine-Screening:** Es wird **von routinemäßigen 25(OH)D-Messungen abgeraten**.
3. **Gilt auch für Risikogruppen:** Das Screening-Verbot umfasst auch Schwangere, fettleibige Erwachsene/Kinder und Menschen mit dunkler Hautfarbe (wenn keine klaren medizinischen Indikationen vorliegen).
4. **Dosis: unklar, aber täglich (Griesinger: 800-1000 IE/d?)**

Ages 1-18	Ages 19-49	Ages 50-74	Ages ≥75	Pregnancy	Prediabetes
Empiric vitamin D supplementation* To prevent nutritional rickets and because of the potential to lower the risk of respiratory tract infections.	No empiric vitamin D supplementation* Follow the Institute of Medicine Recommended Daily Allowance.		Empiric vitamin D supplementation* Because of the potential to lower the risk of mortality.	Empiric vitamin D supplementation* Because of the potential to lower the risk of preeclampsia, intrauterine mortality, preterm birth, small for gestational age birth and neonatal mortality.	Empiric vitamin D supplementation* Because of the potential to lower the risk of progression to diabetes.

The panel assumed that all should follow the Recommended Dietary Reference Intakes (DRI) established by the US Institute of Medicine (currently the National Academy of Medicine). The Recommended Daily Allowance (RDA) in the DRI is 600 IU (15 µg) for persons aged 1-70 years and 800 IU (20 µg) for persons older than 70 years. The RDA established by the the Institute of Medicine and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) is 600 IU (15 µg) during pregnancy.

* **Empiric vitamin D supplementation** refers to vitamin D (cholecalciferol [D₃] or ergocalciferol [D₂]) intake (usually in pill or drop form) that (a) exceeds the DRIs and (b) is implemented without testing for 25-hydroxyvitamin D. Vitamin D doses in the included clinical trials varied considerably (see technical remarks under recommendations); hence, optimal doses remain unclear.

For people older than 50 years for whom vitamin D treatment is indicated, the panel suggests supplementation via daily administration of vitamin D, rather than intermittent high doses.

The panel suggests against routine 25-hydroxyvitamin D testing for generally healthy individuals who do not otherwise have established indications for 25-hydroxyvitamin D testing (e.g., hypocalcemia). The panel did not specifically address whether and how those who present with low levels of 25-hydroxyvitamin D should be evaluated and/or treated.

* Importantly, this guideline does not address individuals with underlying conditions that substantially alter vitamin D physiology, including various conditions associated with decreased absorption (e.g., short gut, gastric bypass, inflammatory bowel disease), increased catabolism/decreased activation (e.g., some medications), and increased renal losses (e.g., nephrotic syndrome). In addition, this guideline does not address persons known to be at high risk for fractures.



Leitlinien-Details

Registernummer 053 - 056

ANMELDUNG

Angemeldet

S3-Leitlinie Beratung zur Vitamin D Substitution

Art der Anmeldung:	Überarbeitung
Angemeldete Klasse:	S3
Anmeldedatum:	29.09.2025
Geplante Fertigstellung:	31.03.2026

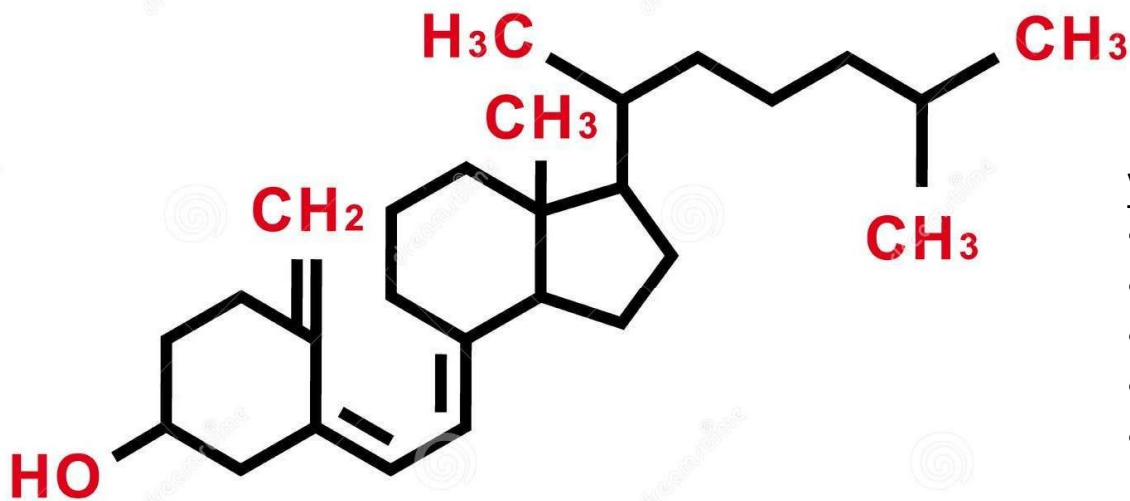
FAZIT Vitamin D

- ❖ Vit D Spiegel im Serum: nicht messen
- ❖ Präkonzeptionell/Schwangerschaft: empfehlen, mit Hinblick auf Schwangerschaftsverlauf und perinatale Ergebnisse



Vitamin D

Bei Kinderwunsch, konkret: IVF?

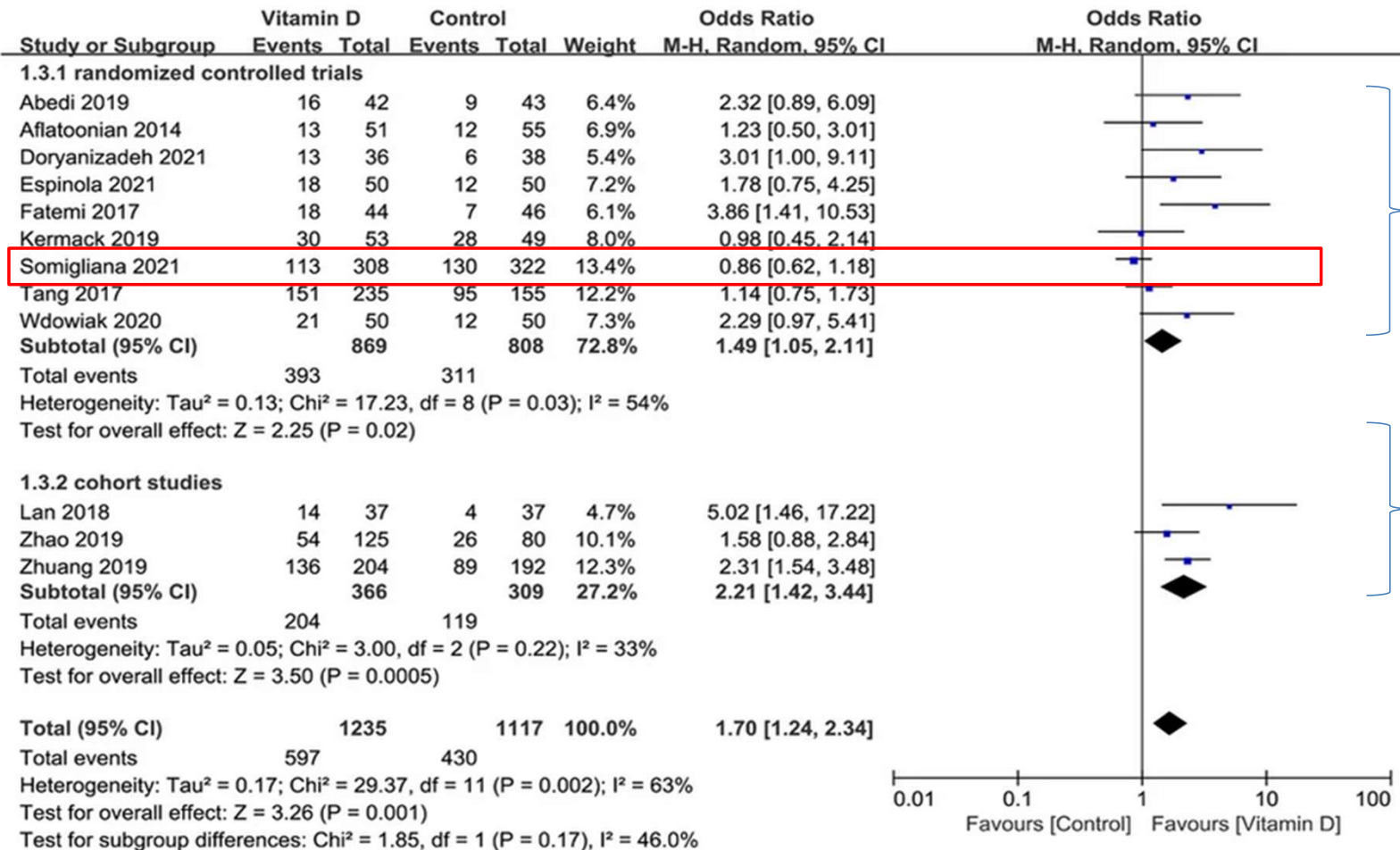


VITAMIN D3

Vitamin D Spiegel und Interpretation

- Weniger als 10 ng pro ml: schwerer Vitamin-D-Mangel
- 10 bis 20 ng pro ml: Vitamin-D-Mangel
- Mehr als 20 ng pro ml: akzeptabler Vitamin-D-Wert
- 30 bis 50 ng pro ml: wünschenswerter Wert
- Mehr als 50 ng pro ml: Gefahr der Überversorgung

Vitamin D Meta-Analyse 2023



9 RCTs ($n = 1677$)

3 Kohortenstudie ($n = 675$)

Vitamin D = höhere SS-Raten

Größtes RCT: Vitamin D vs. Plazebo vor IVF

RCT, doppelt-blind, 24 Kliniken in China

PCOS, 20-42 Jahre, IVF, Vitamin D defizient

Vit D 4.000 IU/Tag für bis zu 12 Wochen vor Trigger vs. Identisches Plazebo

Fallzahl = 865 in finaler Analyse

Primärer Ergebnisparameter: Lebendgeburtrate nach erstem ET

Vitamin D vs. Plazebo vor IVF

	Vitamin D (n=435)	Plazebo (n= 430)	Statistik
Serumspiegel Baseline	15.5 ng/ml	15.7 ng/ml	
Serumspiegel am Triggertag	32.3 ng/ml	18.2 ng/ml	13.6 ng/ml, 95% CIs 10.9-16.3
EZ	15 (11-20)	16 (11-21)	
LBR	52.0%	50.2%	aRR 1.04 (0.91-1.18)
cLBR nach 12 Mo	64.6%	60.5%	aRR 1.07 (0.97-1.18)
cLBR nach 12 Mo PP	69.4%	61.4%	aRR 1.13 (1.00-1.28)

Keine signifikanten Unterschiede
nach erstem ET in biochem. SS, OPR,
CPR und Aborten

Keine Unterschiede perinatal

Sundro RCT (2021)

Studie: 630 Frauen, 2–12 Wochen vor IVF randomisiert wenn 25-hydroxyvitamin D <30 ng/mL

Intervention: einmalig 600.000 IE Vit. D3 (n=308) vs. Placebo (n=322)

Ergebnisse:

Klinische Schwangerschaft: 37% (Vit. D3) vs. 40% (Placebo)

RR 0,91 (95% CI 0,75–1,11), $p=0,37$

Fazit: keine Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch Vit. D3

Subgruppenanalysen: kein Vorteil nach BMI, Alter, Indikation, ovarieller Reserve, Zeitintervall oder Vitamin-D-Ausgangswert

FAZIT Vitamin D & IVF Ergebnis

- ❖ Keine erhöhte Lebendgeburtswahrscheinlichkeit durch Supplementierung bei “Defizienz”



Multi-vitamin Präparate & Antioxidantien für Männer



impryl® co-create with confidence

The activated micronutrients in Impryl

Active ingredients	Per day (1 tab)	% NRV
Betaine	200 mg	
L-cystine	200 mg	
Niacin	16 mg	100
Zinc	10 mg	100
Vitamin B6	1.4 mg	100
Riboflavin	1.4 mg	100
Folic acid (5MTHF - glucosamine)	400 mcg	200
Vitamin B12 (methylcobalamin)	2.5 mcg	100

Daily dose: 1 tablet per day

Recommended to take Impryl for at least 3 months prior to conception



Vom Kinderwunsch zum Wunschkind

Die Spermienqualität entscheidet mit darüber, ob ein Kinderwunsch in Erfüllung geht. Viele Studien der letzten Jahrzehnte belegen, dass die Fruchtbarkeit mit Mikronährstoffen unterstützt werden kann¹. Für die Bildung und Reifung von Spermien benötigt der Körper entsprechende Bausteine. Sind diese nicht in ausreichender Menge vorhanden, wird die Qualität der Spermien beeinträchtigt. Mit Orthomol Fertil plus kannst Du Deine Verantwortung, Vater zu werden, von Anfang an ernst nehmen und gehst mit Deiner Partnerin den Weg vom Kinderwunsch zum Wunschkind.

Zusammensetzung	pro Tagesportion
Vitamine	
Vitamin A, davon	333 µg RE°
aus Beta-Carotin	333 µg RE°
Vitamin D	15 µg (600 I.E.°)
Vitamin E	120 mg alpha-TE*
Vitamin C	250 mg
Vitamin B ₆	3,5 mg
Folsäure	300 µg
Vitamin B ₁₂	9 µg
Mineralstoffe	
Zink	15 mg
Kupfer	1 mg
Selen	80 µg
Sonstige Stoffe	
L-Carnitin	440 mg
Coenzym Q ₁₀	15 mg
Lutein	800 µg
Lycopin	200 µg
Omega-3-Fettsäuren, davon	170 mg
Eicosapentaensäure (EPA)	90 mg
Docosahexaensäure (DHA)	60 mg

ORTHOMOL Fertil Plus Kapseln

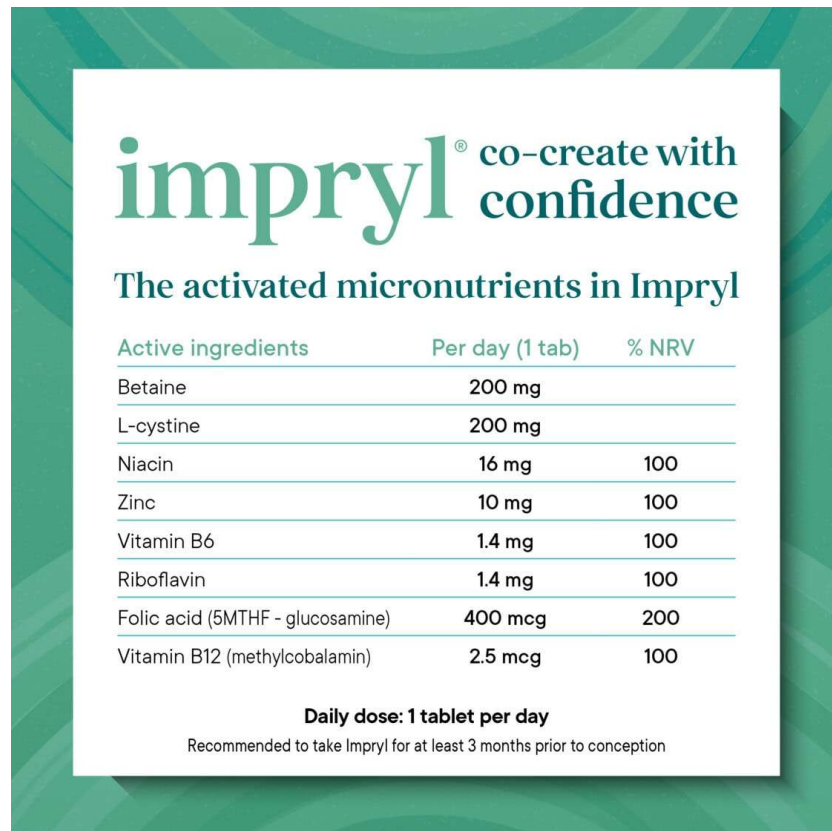
Anbieter:	Orthomol pharmazeutische Vertriebs GmbH
Darreichungsform:	Kapseln
Packungsgröße:	90 Stk
PZN:	02166756
UVP²:	132,95 €* ²
Ihr Preis:	101,23 €*²
Sie sparen:	31,72 € (24%)
Verfügbarkeit:	
1	Zum Warenkorb hinzufügen

Versandkosten	Beipackzettel
Wichtige Pflichtangaben	

Weitere Packungsgrößen

30 Stk -24%	90 Stk -24%
---------------------------	---------------------------

Die „SUMMER“ Studie



The graphic displays the Impryl logo with the tagline 'co-create with confidence'. Below this, it lists 'The activated micronutrients in Impryl' in a table format. The table has three columns: 'Active ingredients', 'Per day (1 tab)', and '% NRV'. The ingredients listed are Betaine, L-cystine, Niacin, Zinc, Vitamin B6, Riboflavin, Folic acid (5MTHF - glucosamine), and Vitamin B12 (methylcobalamin). Below the table, it states the daily dose is 1 tablet per day and recommends taking it for at least 3 months prior to conception.

Active ingredients	Per day (1 tab)	% NRV
Betaine	200 mg	
L-cystine	200 mg	
Niacin	16 mg	100
Zinc	10 mg	100
Vitamin B6	1.4 mg	100
Riboflavin	1.4 mg	100
Folic acid (5MTHF - glucosamine)	400 mcg	200
Vitamin B12 (methylcobalamin)	2.5 mcg	100

Daily dose: 1 tablet per day
Recommended to take Impryl for at least 3 months prior to conception

Multi-zentrisch, randomisiert, triple-blind, Placebo-kontrolliert
Studienorte: Niederlande & Belgien, 05/2018 – 02/2024
Teilnehmer: 1.217 Männer mit ≥ 12 Monaten Infertilität
Behandlung: VzO, IUI, IVF oder ICSI

Intervention: 6 Monate Impryl® vs. Placebo

Untersuchungen:

Spermiogramm nach 3–6 Monaten

Subgruppe (n=60): DNA-Fragmentierung

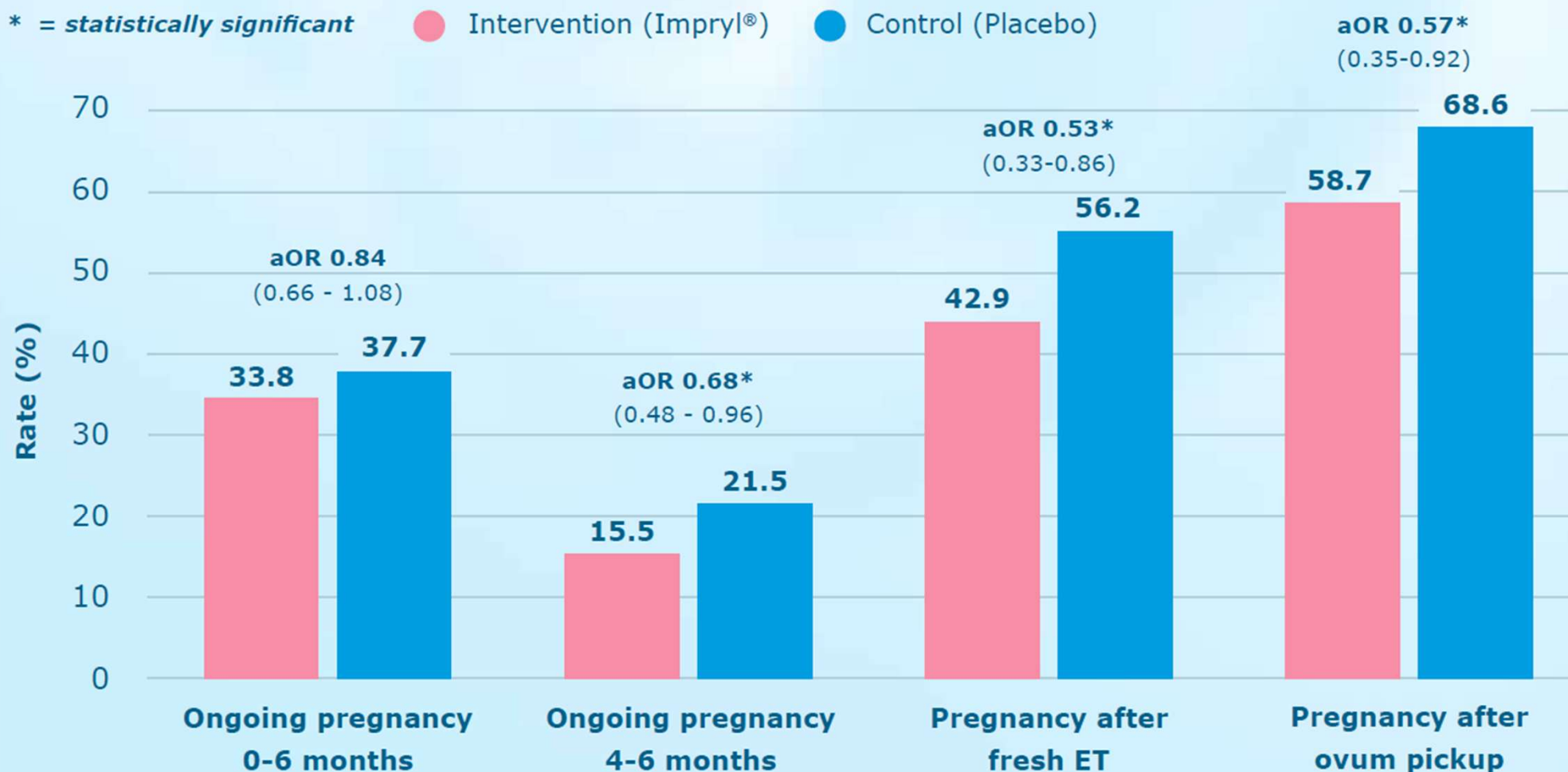
Primärer Endpunkt: ongoing PR innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn

Figure: Key Outcomes in the SUMMER Trial

* = *statistically significant*

● Intervention (Impryl®)

● Control (Placebo)



Die „SUMMER“ Studie (vorwiegend Vit B)

Time-to-Pregnancy, Fehlgeburtsrate, Spermogramm, DFI: kein Unterschied

DNA-Fragmentation (nach 3 Monaten):

Impryl®: Median 7,4% (IQR 3,1–11,0)

Placebo: Median 6,1% (IQR 4,0–12,6)

} $p = 0,90$

Adhärenz: suboptimal (Impryl® 56% vs. Placebo 60%)

Unerwünschte Ereignisse: selten und vergleichbar (3% vs. 2%, n.s.)

FAZIT Vitamin B (one carbon cycle support)

Kein Nutzen nachgewiesen bei Männern mit
Kinderwunsch ohne spezifischen Phänotyp
(z.B. Veganismus, Grunderkrankung etc.)



...aber was ist mit Antioxidantien für Männer mit
Kinderwunsch u/o *Spermiogrammeinschränkung*?

The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial



**Fertility
and Sterility®**

Anne Z. Steiner, M.D., M.P.H.,^a Karl R. Hansen, M.D., Ph.D.,^b Kurt T. Barnhart, M.D.,^c Marcelle I. Cedars, M.D.,^d Richard S. Legro, M.D.,^e Michael P. Diamond, M.D.,^f Stephen A. Krawetz, Ph.D.,^g Rebecca Usadi, M.D.,^h Valerie L. Baker, M.D.,ⁱ R. Matthew Coward, M.D.,^j Hao Huang, M.D., M.P.H.,^k Robert Wild, M.D., M.P.H., Ph.D.,^b Puneet Masson, M.D.,^l James F. Smith, M.D., M.S.,^m Nanette Santoro, M.D.,ⁿ Esther Eisenberg, M.D., M.P.H.,^o and Heping Zhang, Ph.D.,^k for the Reproductive Medicine Network

- Multi-zentrische, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie
- 174 Männer, Spermien Konzentration ≤ 15 million/mL, Motilität $\leq 40\%$, Normalmorphologie $\leq 4\%$, oder DNA fragmentation $> 25\%$ mit Partnerinnen: ovulatorisch, ≤ 40 Jahre, Tuben geprüft und unauffällig.
- Intervention: 500 mg vitamin C, 400 mg vitamin E, 0.20 mg selenium, 1,000 mg L-carnitine, 20 mg zinc, 1,000 mg Folsäure, 10 mg Lycopene oder Plazebo
- Behandlung für 3-6 Monate, parallel Versuch Spontankonzeption in Monaten 1-3, dann Clomifen und Insemination in Monaten 4-6.

“...the largest, appropriately designed trial to date to examine the impact of antioxidant treatment in the male partner on subsequent non-ART outcomes”.

TABLE 3

Change in semen parameters from baseline to month 3 in the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial.

Parameters	Antioxidants		Placebo		P value ^a
	n	Value	n	Value	
Sperm concentration (million/mL)	82	−4.0 (−12.0, 5.7) ^b	82	2.4 (−9.0, 15.5)	.029
Normal morphology (%)	55	0 (−2.0, 1.0)	55	0 (−2.0, 1.0)	.470
Total motility (%)	82	−1.6 ± 16.0	82	−1.1 ± 13.7	.822
DNA fragmentation (SCSA, DFI) (%)	65	0.8 (−3.4, 5.0)	70	0.2 (−5.7, 6.4)	.548
Total sperm count (million)	82	−10.6 (−22.5, 12.6) ^b	82	1.6 (−21.8, 42.9)	.021
Total motile sperm count (million)	82	−4.0 (−13.2, 9.9)	82	1.5 (−11.8, 15.4)	.043

Note: Data are presented as median (interquartile range) or mean (± standard deviation). DFI = DNA fragmentation index; SCSA = sperm chromatin structure analysis.

^a Comparison of change between antioxidants and placebo groups, Student's *t*-test or Wilcoxon rank-sum test.

^b Statistically significant change (*P* < .05) from baseline to month 3.

Steiner. Antioxidants and male factor infertility. *Fertil Steril* 2019.

Plazebo: Schwangerschaftsrate 24% (21/86)

Antioxidantien: Schwangerschaftsrate 15% (13/85)

(*P*=0.14)

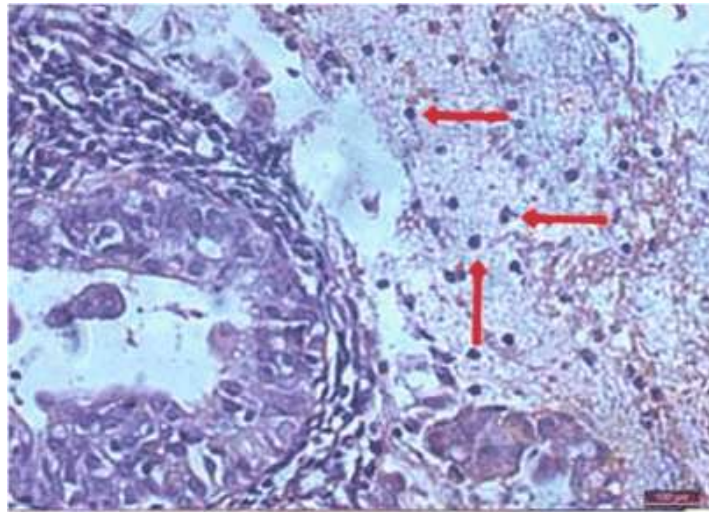
Steiner et al., *Fertil Steril* 2020

FAZIT ANTI-OXIDANTIEN - MANN

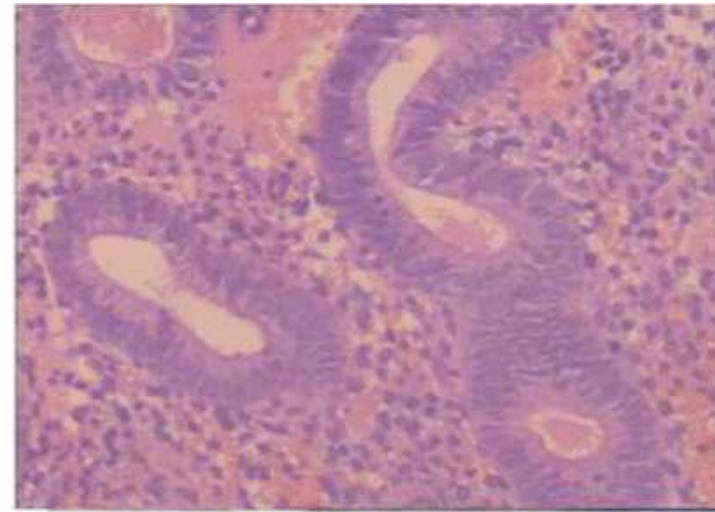
Gängige „Multi“-präparate ohne sicheren
Nutzenachweis bei Kinderwunsch /
eingeschränktem Spermogramm



Chronische Endometritis bei habituellem Abort



Chronic Endometritis



Normal Endometrium

Immunohistochemischer Nachweis von Plasmazellen mit einem Antikörper gegen das plasmazellspezifische Antigen **CD138**.

Wang WJ, et al. Reprod Biol Endocrinol. 2019 Jan 3;17(1):2.

AWMF Leitlinie: habitueller Abort

(gültig bis 30.04.2025)

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA kann eine Endometriumbiopsie zum Ausschluss einer chronischen Endometritis (mit Hilfe einer immunhistochemischen Untersuchung des Plasmazell-spezifischen Antigens CD138) durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Chronische Endometritis: ist Doxycyclin effektiv bei habituellem Abort? (CERM STUDIE)

Fragestellung der Studie:

Verbessert die Doxycyclin-Behandlung bei Frauen mit chronischer Endometritis (CE) und wiederholten Fehlgeburten (RM) die kumulierte Rate an Lebendgeburten?

Hintergrund:

- RM betrifft bis zu 5% der Paare; CE verläuft häufig asymptomatisch und ist, nach bisherigem Verständnis, mit RM assoziiert.
- Die Behandlung von CE mit Antibiotika ist gängig und in verschiedenen Leitlinien aufgeführt.
- Die bisherigen Ergebnisse basieren auf nicht kontrollierten Studien.

Study Design & Methods

- CERM-Studie: eine adaptive, multizentrische, triple-blinde, placebokontrollierte randomisierte kontrollierte Studie (RCT).
- 26 Kliniken im Vereinigten Königreich; 2.178 Frauen wurden gescreent, 728 erhielten eine Biopsie, und 438 wurden randomisiert (1:1 Doxycyclin vs. Placebo).

Einschlusskriterien:

- Frauen im Alter von 18 bis 42 Jahren, **die mindestens zwei aufeinanderfolgende Fehlgeburten** im ersten Trimester hatten.
- **CE-Diagnose durch Endometriumbiopsie** und CD138-Immunhistochemie.

Intervention:

- Doxycyclin 100 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen vor der Empfängnis im Vergleich zu Placebo.

Primärer Endpunkt: kumulierte Lebendgeburten/-schwangerschaften ab der 24. Woche.

CERM STUDIE

Ergebnisse:

OUTCOME	CE-positive		CE-negative	Doxycycline vs. Placebo aRR (95% CI)	CE negative vs. Placebo aRR (95% CI)
	placebo	Doxycycline			
Number	219	219	208		
First pregnancy					
Conceptions	152 (69.4%)	147 (67.1%)	130 (62.5%)	0.96 (0.85–1.09)	0.68 (0.44–1.02)
Early Miscarriage <14	55	54	65	0.87 (0.62–1.21)	1.47 (1.14–1.93)
Ectopic	4	1	2		
TOP	1	0	0		
Late miscarriage	3	1	1		
First pregnancy live birth+ Ongoing pregnancy	89 (40.6%)	91 (41.6%)	62 (29.8%)	1.00 (0.80–1.23)	0.73 (0.56–0.95)
Total					
Included in cumulative primary outcome	109 (49.7%)	113 (51.5%)		1.02 (0.85–1.21)	

Modifiziert nach : S Quenby, J Odendaal, N Black, K Fishwick, J Thornton, K Makwana, J Fisher, R Lall, A Coomarasamy, I Granne, M Underwood, J Guck, G Bouliotis, O-023 Double blind randomised controlled trial of doxycycline in women with recurrent miscarriage and chronic endometritis: The CERM Trial, *Human Reproduction*, Volume 40, Issue Supplement_1, June 2025, deaf097.023, <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf097.023>

Chronische Endometritis: ist Doxycyclin effektiv bei habituellem Abort? (CERM STUDIE)

Screening auf chronische Endometritis mittels CD138
und die Verschreibung von Doxycyclin zur Therapie
der chronischen Endometritis
bei Frauen mit wiederholten Fehlgeburten (RPL)
kann aufgrund V.a. unzureichender Effektivität
nicht empfohlen werden sollte.



Letrozol



Letrozol zur Ovulationsinduktion

- First-line Medikament seit 2015 (ASRM, Int. PCOS Society)
- Standarddosis 2,5mg für 5 Tage
- Off-label, Kosten pro Packung 30 Stück = ~ 30 EUR
- Flexibilität
 - Verlängerte Anwendung (z.B. erneut 5 Tage oder 10 Tage)
 - Dosisescalation bis 7,5mg
 - Kombination mit Clomifen, z.B. 2,5mg Letro & 50mg Clomifen

Letrozol 2,5mg oder Letrozol 2,5 + Clomifen 50, jeweils 3.-7. ZT Ovulationsinduktion bei PCOS

- RCT mit n = 70 Patientinnen mit PCOS
- Stratifizierung nach Alter (</> 35 Jahre) und BMI (</> 30 kg/m²)
- Letrozol 2,5 oder Letrozol 2,5 + Clomifen 50, jeweils 3.-7. ZT
- Primäres Studienziel: Ovulationsrate (= mittluteales Progesteron > 3 ng/ml am 21. ZT oder 7 Tage nach positivem Ovu-Test).

Ergebnisse:

Reproductive outcomes, n (%).					
Outcome	Letrozole	Letrozole + CC	Absolute difference between groups (95% CI) ^c	Rate ratio in combination group (95% CI)	P value ^d
Intention-to-treat analysis/ primary outcome ^a	<i>n</i> = 35 vs <i>n</i> = 35				
Ovulation	15 (42.9)	27 (77.1)	33.8 (9.31 to 54.25)	1.80 (1.18 to 2.75)	.007
Per-protocol analysis/ primary outcome ^b	<i>n</i> = 34 vs <i>n</i> = 33				
Ovulation	14 (41.2)	25 (75.8)	34.6 (8.9–54.9)	1.84 (1.18–2.87)	.009

- signifikant höhere Ovulationsrate durch Kombination von Letrozol 2,5 mg mit CC 50 mg

Letrozol-Monotherapie vs. Letrozol/Clomifen-Kombination zur Ovulationsinduktion bei PCOS – multi-zentrisches RCT 2025

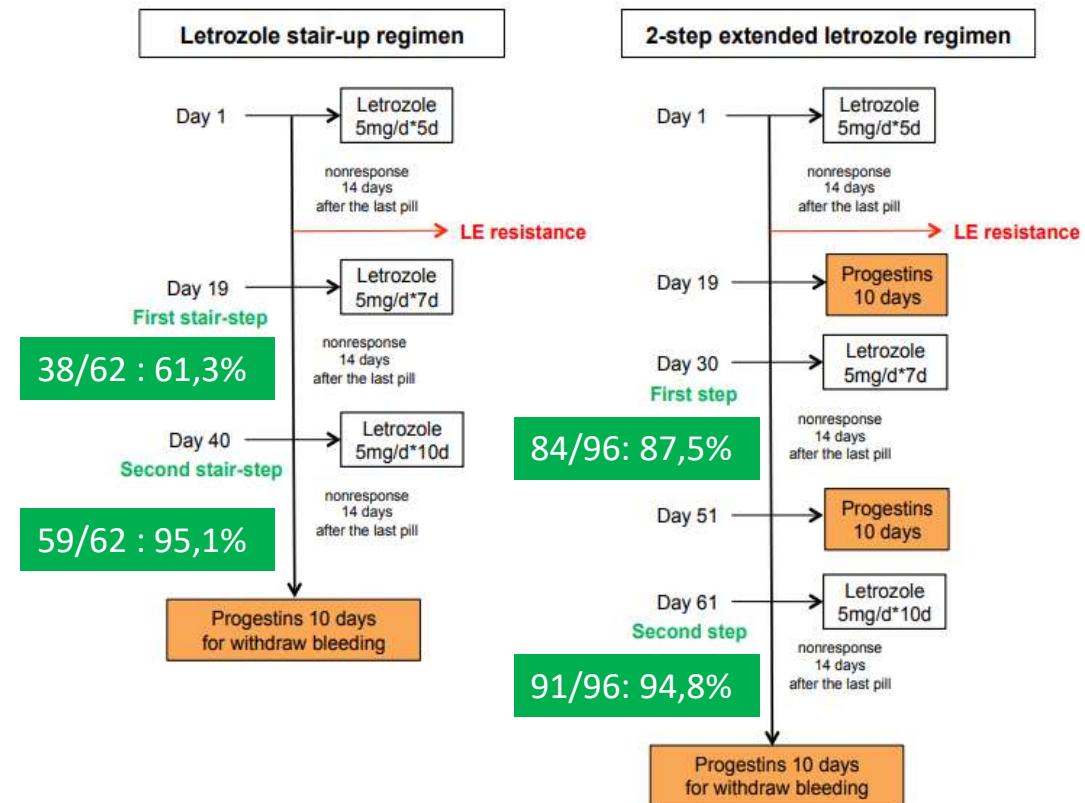
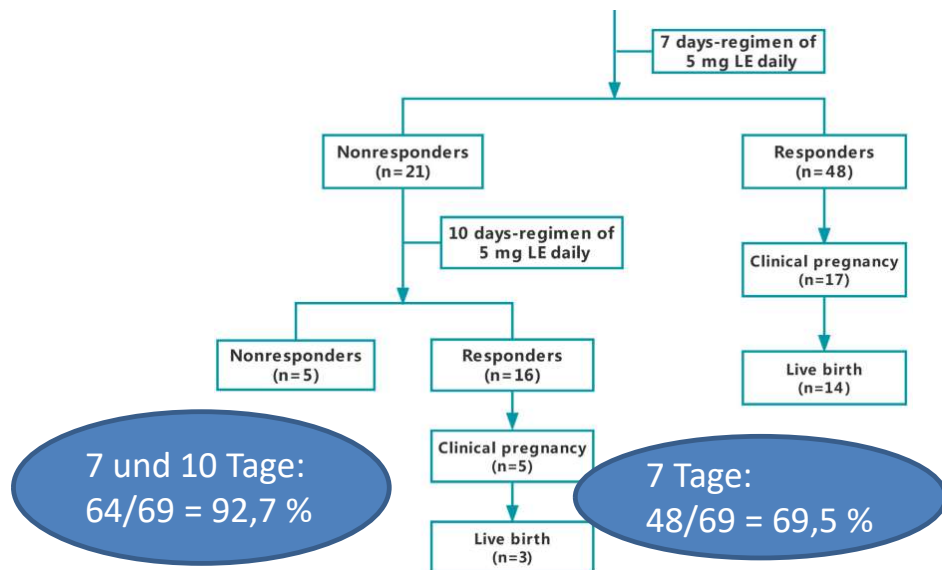
neu: Dosissteigerung von Letrozol bis 7,5 mg in beiden Gruppen abhängig vom Ultraschall [n= ~200 Frauen]

Ergebnisse:

	Letrozol mono	Letrozol + CC	RR (95%-KI)
Ovulationsrate im 1. Zyklus (%)	64	75	1,77 (0,94-3,33)
Ovulationsrate pro Patient (%)	92	96	2,28 (0,57-9,11)
Rate ovulatorischer Zyklen (%)	71	81	1,81 (1,11-2,96)
- BMI < 30	79	88	1,95 (0,72-5,27)
- BMI > 30	69	80	1,82 (1,05-3,14)
Klinische Schwangerschaft (%)	27	34	-
Lebendgeburtenrate (%)	26	33	1,28 (0,75-2,17)
- pro Zyklus	9	13	1,39 (0,85-2,28)
Abortrate (%)	11	18	1,70 (0,47-6,17)

- Ultraschallparameter: Endometriumhöhe und Zahl der Gelbkörper vergleichbar
- Nebenwirkungen mehrheitlich (> 50 % in beiden Gruppen) keine oder akzeptabel
- häufigste Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Hitzewellen, Verstopfung (häufiger mit der Kombinationstherapie)
- Schwangerschaftskomplikationen (Gestationsdiabetes, SIH, kongenitale Malformationen) vergleichbar

LETROZOL: „extended use“, „escalated dose“



FAZIT LETROZOL

„Rumspielen“ erlaubt, aber regelmäßige
Sono-Kontrollen notwendig



#ENZIAN

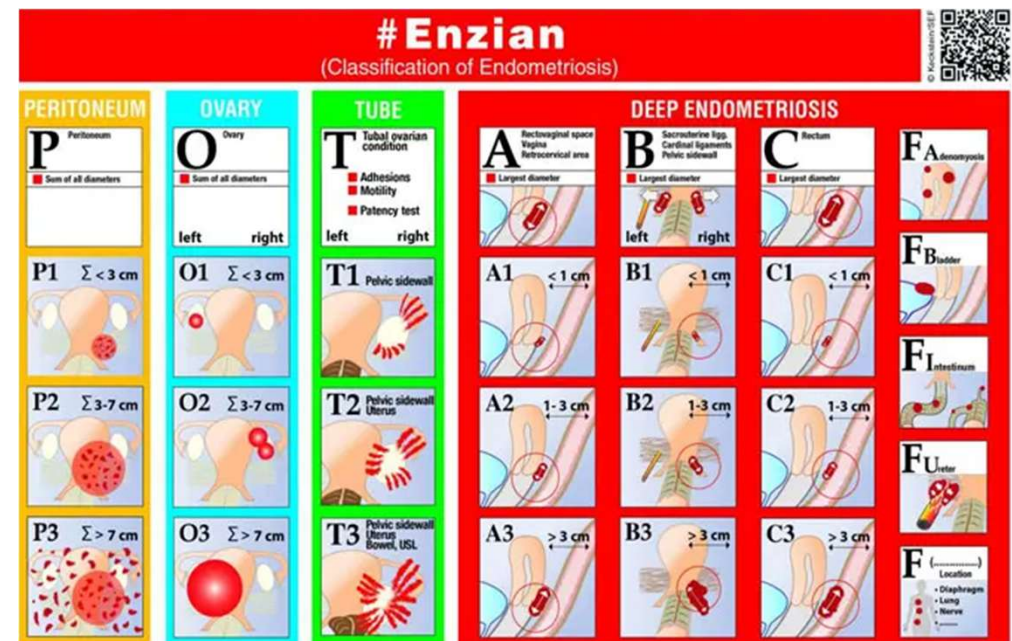


AWMF S2k Endometriose

2.1.1 #Enzian-Klassifikation

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2 modifiziert 2024	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die #Enzian-Klassifikation (Version 2021) soll bei jeder Patientin mit Verdacht auf Endometriose zur Beschreibung diagnostischer Befunde aus Ultraschall- und MRT-Untersuchungen als auch zur Beschreibung intraoperativer Befunde verwendet werden.	
Literatur: [81]	

Konsensbasierte Empfehlung 3.E9 geprüft 2024	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Verdacht auf eine tief infiltrierende Endometriose oder eine ovarielle Endometriose soll eine beidseitige Nierensonographie durchgeführt werden.	



#Enzian

(Classification of Endometriosis)



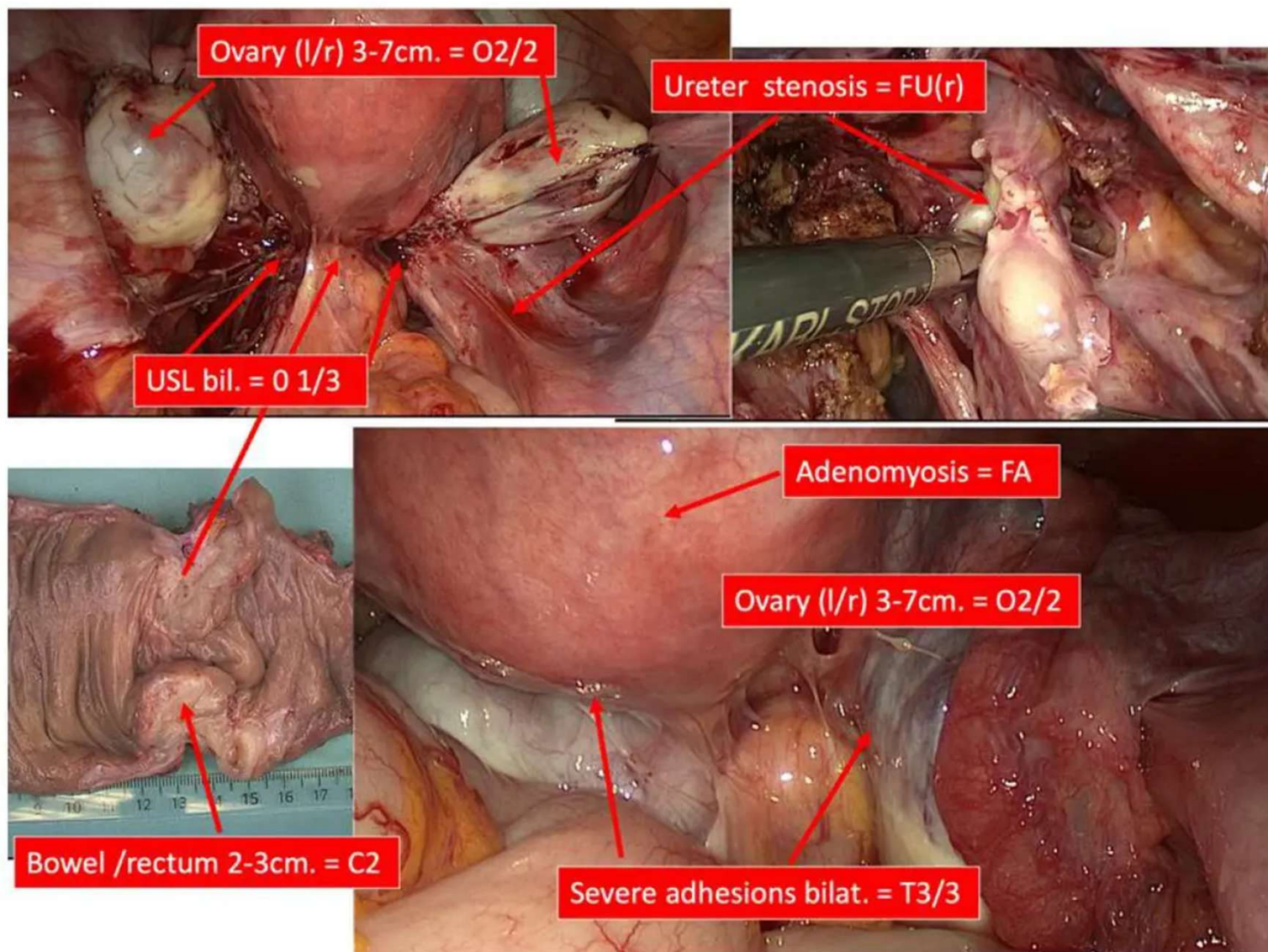
PERITONEUM		OVARY		TUBE		DEEP ENDOMETRIOSIS							
P Peritoneum ☐ Sum of all diameters		O Ovary ☐ Sum of all diameters left right		T Tubal ovarian condition ☐ Adhesions ☐ Motility ☐ Patency test left right		A Rectovaginal space Vagina Retrocervical area ☐ Largest diameter		B Sacrouterine ligg. Cardinal ligaments Pelvic sidewall ☐ Largest diameter left right		C Rectum ☐ Largest diameter		F_A denomyosis	
P1 $\Sigma < 3$ cm		O1 $\Sigma < 3$ cm		T1 Pelvic sidewall		A1 < 1 cm		B1 < 1 cm		C1 < 1 cm		F_B bladder	
P2 $\Sigma 3-7$ cm		O2 $\Sigma 3-7$ cm		T2 Pelvic sidewall Uterus		A2 $1-3$ cm		B2 $1-3$ cm		C2 $1-3$ cm		F_I Intestinum	
P3 $\Sigma > 7$ cm		O3 $\Sigma > 7$ cm		T3 Pelvic sidewall Uterus Bowel, USL		A3 > 3 cm		B3 > 3 cm		C3 > 3 cm		F_U reter	
												F (.....) Location ☐ Diaphragm ☐ Lung ☐ Nerve ☐	

P _____
O _____ / _____
 left right
 m ovary is missing
 x unknown / not visible

T _____ / _____
 left right
 m tube is missing
 x unknown / not visible
 + or - Patency test

A _____
B _____ / _____
 left right

C _____
F _____ (Location)



#ENZIAN P3 O2(5 cm/4 cm) T2(l) A2 B3(bil) C3(5 cm) FA FB

P3 – peritoneale Herde > 3 cm

O3(l:5 cm / r:4 cm) – beidseitige Ovarendometriome (links 5 cm, rechts 4 cm)

T2(l) – Tubenadhäsion links, teilobliteriert

A2 – vorderes Kompartiment (z. B. Vagina / Septum) 1–3 cm

B3(bil) – Sakrouterin-/Parametriumläsionen beidseits > 3 cm

C3(5 cm) – Rektum-/Sigmabeteiligung > 3 cm

FA – Adenomyose uteri

FB – Blaseninfiltration

Kodierung mit der #Enzian-Klassifikation

a) surgical coding only

Peritonealläsionen, Summe < 3cm

- USL/card.lig., size of lesion -
- links: 1-3cm
- rechts: keine Pathologie

#Enzian(s) P1, O1/0, T3-/0+, B2/0, Cx, F(Diaphragma)

(s) = surgical

- linker Eierstock: Endometriom < 3cm
- rechter Eierstock: keine Pathologie

- linke Adnexe: T3, Tuben nicht durchgängig/
- rechte Adnexe: keine Verwachsungen, Tubus durchgängig

entfernte Lokalisation der tiefen Endometriose, z. B. Zwerchfell

- x = Rektum nicht beurteilbar

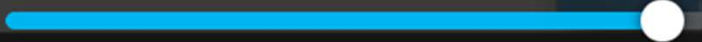
b) chirurgische Kodierung einschließlich Ultraschallbefund

#Enzian(s,u) P1, O1/0, T3-/0+, B2/0, C1_u, FA_u, F(Diaphragma)

Rektale Endometriose < 1cm

- adenomyosis

tiefgestelltes u = fakultativer Code für
Ultraschallbefunde, die chirurgisch nicht
identifiziert wurden



23:42 / 36:14



AWMF S2k Endometriose

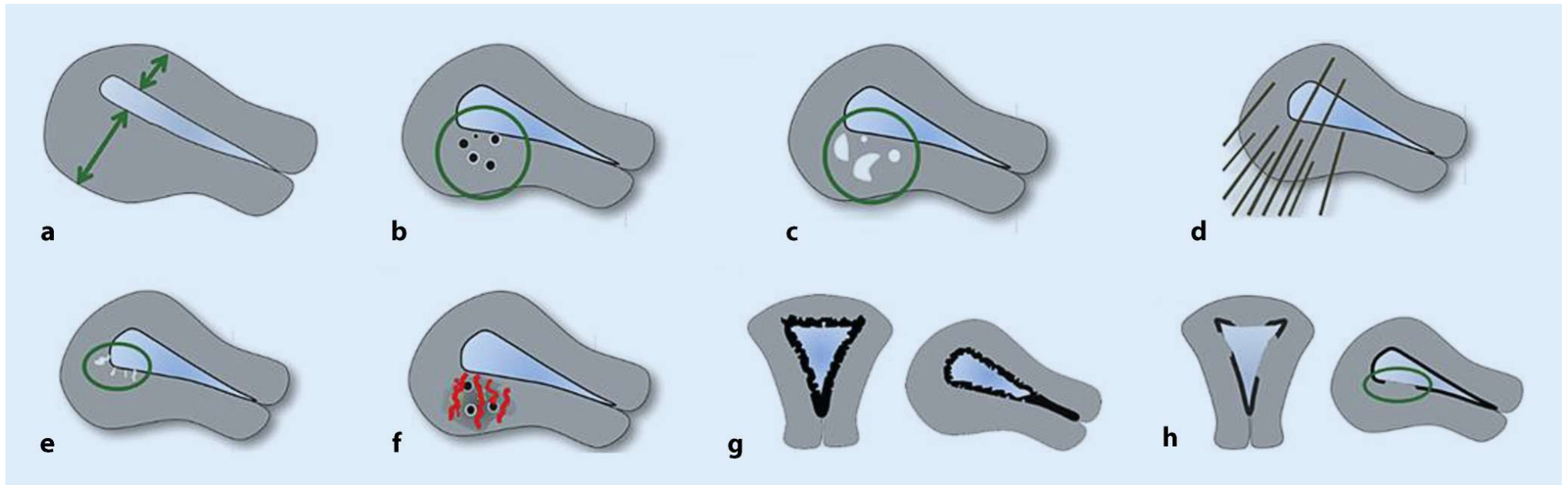
Konsensbasierte Empfehlung 3.E10 neu 2024	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Bildgebung mittels transvaginaler Sonographie sollte standardmäßig als erstes diagnostisches Verfahren bei Endometriose angewendet werden und gemeinsam mit der individuellen Symptomatik Ausgangspunkt weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sein. Ein MRT sollte als Ergänzung in der zweiten Linie zum Einsatz kommen, wenn die Sonographie alleine nicht ausreichend aussagekräftig ist.	

MUSA =
Morphological Uterus Sonographic
Assessment

TVS = 1st Linie = MRT

Van den Bosch T et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 284-298

MUSA Kriterien



Für die Adenomyose typische Ultraschallbefunde: a asymmetrische Verdickung, b Zysten, c hyperechogene Inseln, d strahlförmige Verdichtung, e echogene Linien und Punkte subendometrial, f die Läsion umgebende Hypervaskularisation, g unregelmäßige Junktionalzone, h unterbrochene Junktionalzone.

AWMF S2k Endometriose – hormonelle Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E12 modifiziert 2024	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
In der symptomatischen medikamentösen Therapie Endometriose-assoziiierter Schmerzen sollte als Erstliniensubstanz eingesetzt werden: ➔ ein geeignetes Gestagen (z. B. Dienogest) oder ➔ ein GnRH-Antagonist mit oraler Bioverfügbarkeit ggf. mit Add-back (z. B. Relugolix + NETA + E2 oder Linzagolix mit Add-back), wenn eine Operation mit Diagnose einer Endometriose vorausgegangen ist.	

Orale GnRH-Antagonisten

Relugolix (RYEQO®)

Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat
(40 mg/1 mg/0,5 mg, 1×/Tag)

Ein-Pillen-Lösung inkl. Add-back; gute
Daten bis 104 Wochen (Schmerz,
Funktion, stabile BMD).

Linzagolix (YSELTU®)

200 mg mit ABT, 1×/Tag (z.B. Actiuelle)

Zwei Pillen Lösung, initial 6 Monate; bei
guter Verträglichkeit und stabilem
Knochenstatus Verlängerung möglich
(Daten bis 12 Monate + Follow-up
verfügbar)

Primäre hormonelle Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E15 neu 2024	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Hat eine Patientin mit Endometriose bereits zwei hormonelle Therapien ohne ausreichende Besserung der Beschwerden erhalten, sollte eine Reevaluation in einer Einrichtung durchgeführt werden, die auf die Betreuung von Patientinnen mit Endometriose spezialisiert ist.	

Nichtopioidanalgetika

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Konsensbasierte Empfehlung 4.E17 neu 2024	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zur symptomatischen Schmerztherapie sollten nichtsteroidale Antiphlogistika bei nozizeptivem Schmerzmechanismus eingesetzt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E18 neu 2024

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Leiden Patientinnen mit Endometriose unter chronischen Schmerzen können je nach zugrunde liegendem Schmerzmechanismus folgende Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge) als individueller Therapieversuch erwogen werden:

- ➔ Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva)
- ➔ Cannabisbasierte Arzneimittel
- ➔ Gabapentinoide (Gabapentin, Pregabalin)
- ➔ Metamizol, Paracetamol
- ➔ Serotonin-Nordadrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- ➔ Opioidanalgetika

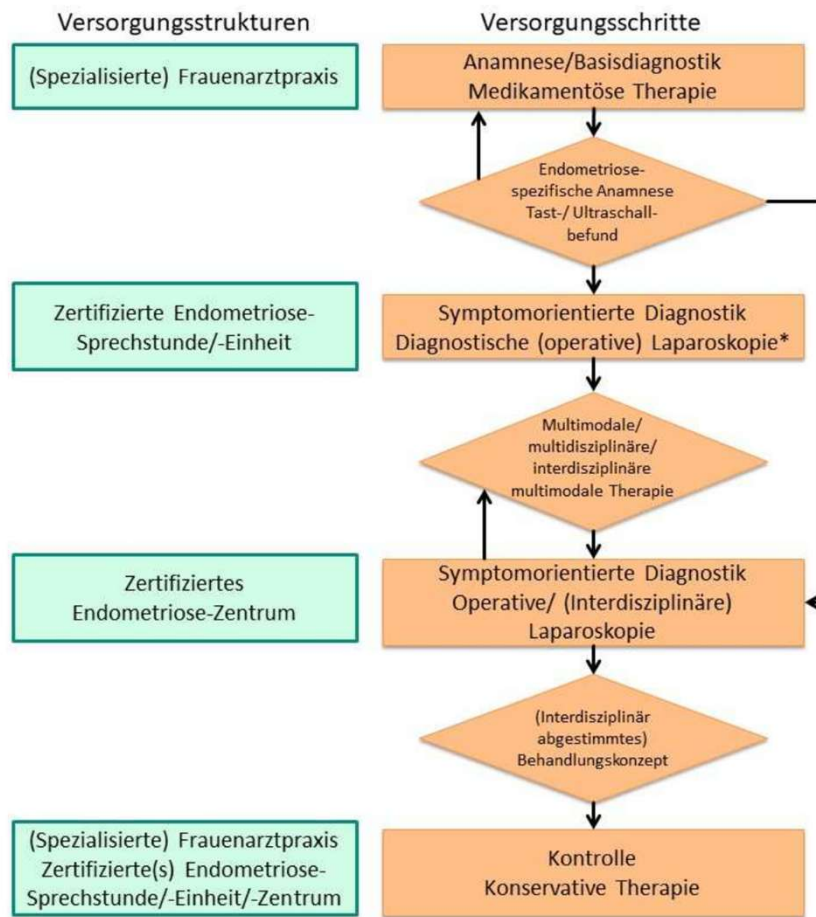
Therapie Adenomyose

Konsensbasiertes Statement 6.S12 modifiziert 2024

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle etablierten Therapieformen der Hormontherapie (Kombinierte orale Kontrazeptiva, Gestagene, geeignetes Gestagen-IUD, GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten) sind effektiv in der Behandlung von Adenomyose-assoziierten Beschwerden. Es liegen keine Hinweise für die Überlegenheit einer Substanzklasse vor.



Legende: = Versorgungsort = Versorgungsbestandteil = Versorgungsziel

* Siehe Addendum SGGG

https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-045I_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2025-10.pdf

FAZIT Endometriose LL

- ❖ #Enzian: die EINE Formel (?)
- ❖ Hoher Stellenwert der Sonographie
- ❖ Therapie (konservativ und operativ): wenig update



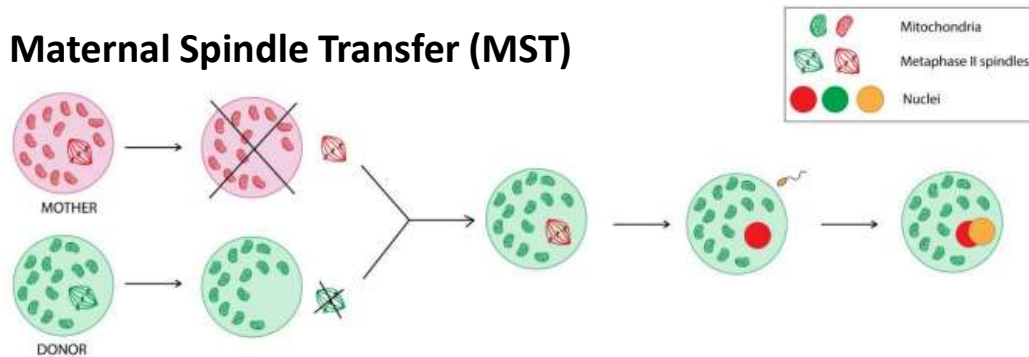
„What next“ in der ART?

- PGT-A (O)
- Künstliche Gameten
- Oozytenverjüngung
- Spindeltransfer
- ?

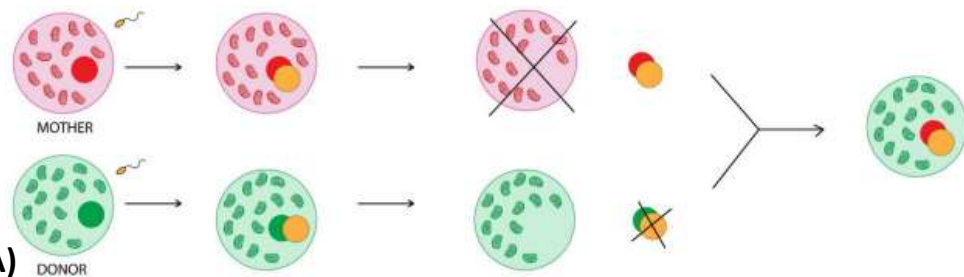
(A) Podolak *et al.* (2022) Cells, 11, 797

(B) igr.com.ua (by Igor Ilyin, IGR Kiew)

Maternal Spindle Transfer (MST)



Pronuclear Transfer (PT)



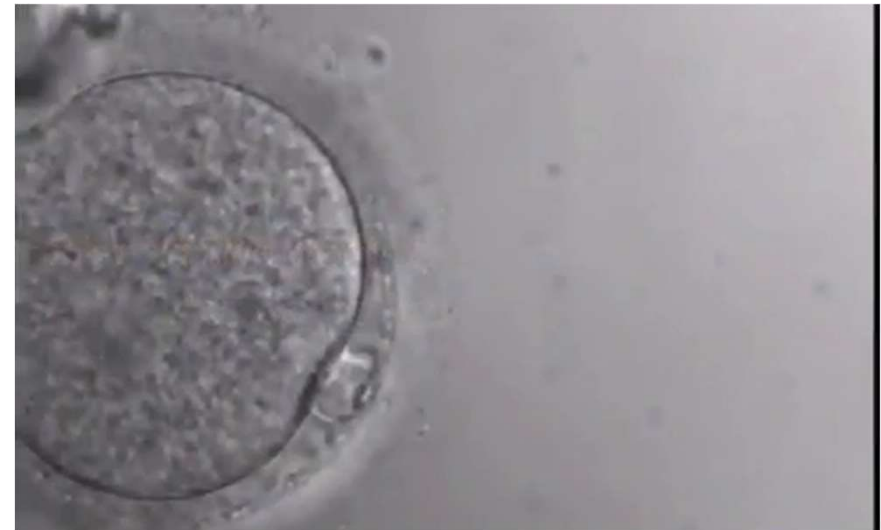
(A)

- MST: Transfer MII Karyoplast (♀) in entkernte MII Spendereizelle (Cytoplast) vor ICSI
- PNT: Transfer 2PN Karyoplasten (♀+♂) in entkernte 2PN Spenderzygote (Cytoplast) nach ICSI

Mitochondrial Replacement Therapies

Maternal Spindle Transfer (MST)

Pronuclear Transfer (PNT)



(B)

- MST/PT massiver Eingriff (mechanisch/chemisch)
- Risiko einer Transmission (*carryover*) von Δ MT Mutter $\rightarrow$ Spender MII/2PN
- Mitochondriale Heteroplasmie ($\neq$ Population)
- Biogenese von Δ MT in Nachkommen (*"Mitochondrial DNA reversal"*)

First pilot study of maternal spindle transfer for the treatment of repeated in vitro fertilization failures in couples with idiopathic infertility

Nuno Costa-Borges, Ph.D.,^{a,1} Eros Nikitos, M.Sc.,^{b,1} Katharina Späth, Ph.D.,^{c,1} Irene Miguel-Escalada, Ph.D.,^{a,*} Hong Ma, Ph.D.,^d Klaus Rink, Ph.D.,^a Clement Coudereau, Ph.D.,^c Hayley Darby,^d Amy Koski, M.Sc.,^d Crystal Van Dyken, Ph.D.,^d Enric Mestres, Ph.D.,^a Evmorfia Papakyriakou, M.Sc.,^b Dominique De Ziegler, M.D.,^b George Kontopoulos, M.D.,^b Themistoklis Mantzavinos, M.D.,^b Ioannis Vasilopoulos, M.D.,^b Stylianos Grigorakis, M.D.,^b Thomas Prokopakis, M.D.,^b Konstantinos Dimitropoulos, M.D.,^b Panagiotis Polyzos, M.D.,^b Nikolas Vlachos, M.D.,^b Konstantinos Kostaras, M.D.,^b Shoukhrat Mitalipov, Ph.D.,^d Gloria Calderón, Ph.D.,^a Panagiotis Psathas, M.D.,^b and Dagan Wells, Ph.D.,^{c,e}

Fertility and Sterility® Vol. 119, No. 6, June 2023 0015-0282/\$36.00

Copyright ©2023 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Society for Reproductive Medicine

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.008>

- Einschluss von 25 Patienten (32-40 Jahre; ohne bekannte Δ MT) und gesunden Spenderinnen
- Patienten mit mehrfachem ART-Versagen (159 ART-Zyklen, keine Blastozysten)
- 28 MST Zyklen, 19 ETs und 7 (gesunden) Geburten

uksh.de/Kinderwunsch_Luebeck



Georg.Griesinger@uni-luebeck.de

VIELEN DANK!



Universitäres
Kinderwunschzentrum
Lübeck | Manhagen

