

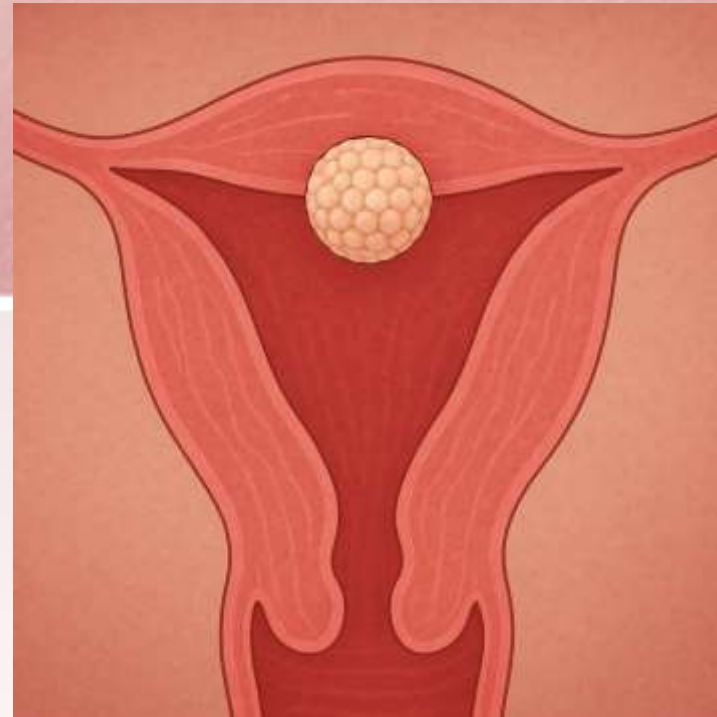
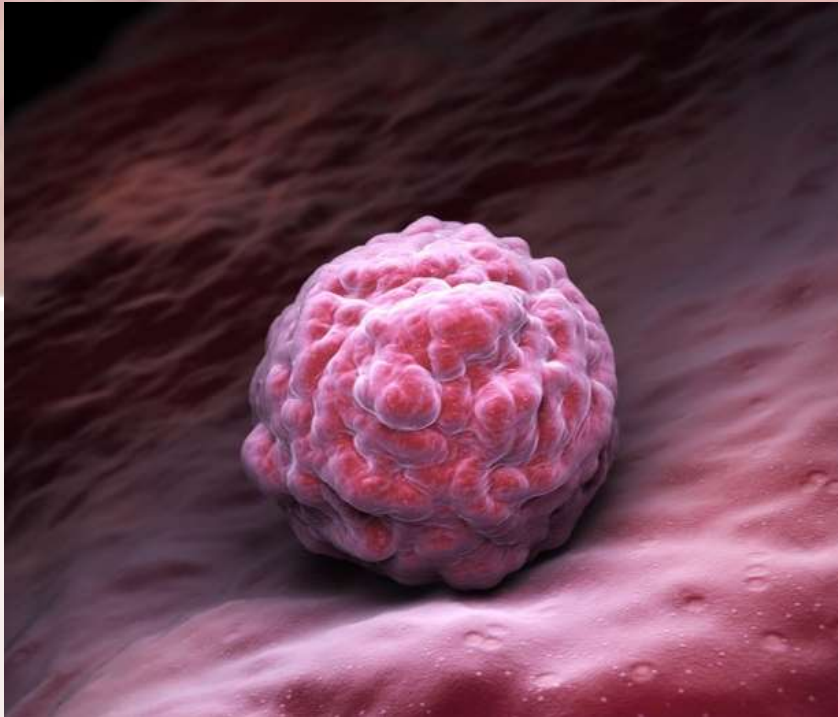
Új fejlesztések az endometrium analízisben a receptivitás és a mikrobiom tekintetében

- Dr. Fülöp István
- Dunamenti REK Angyalföldi intézet
- Magyar Embriológus Társaság III. Kongresszusa
- 2025.09.26-27. Rubin Hotel



A beágyazódás jelentős befolyással bíró tényező a reprodukció sikerében

A siker egyenlete



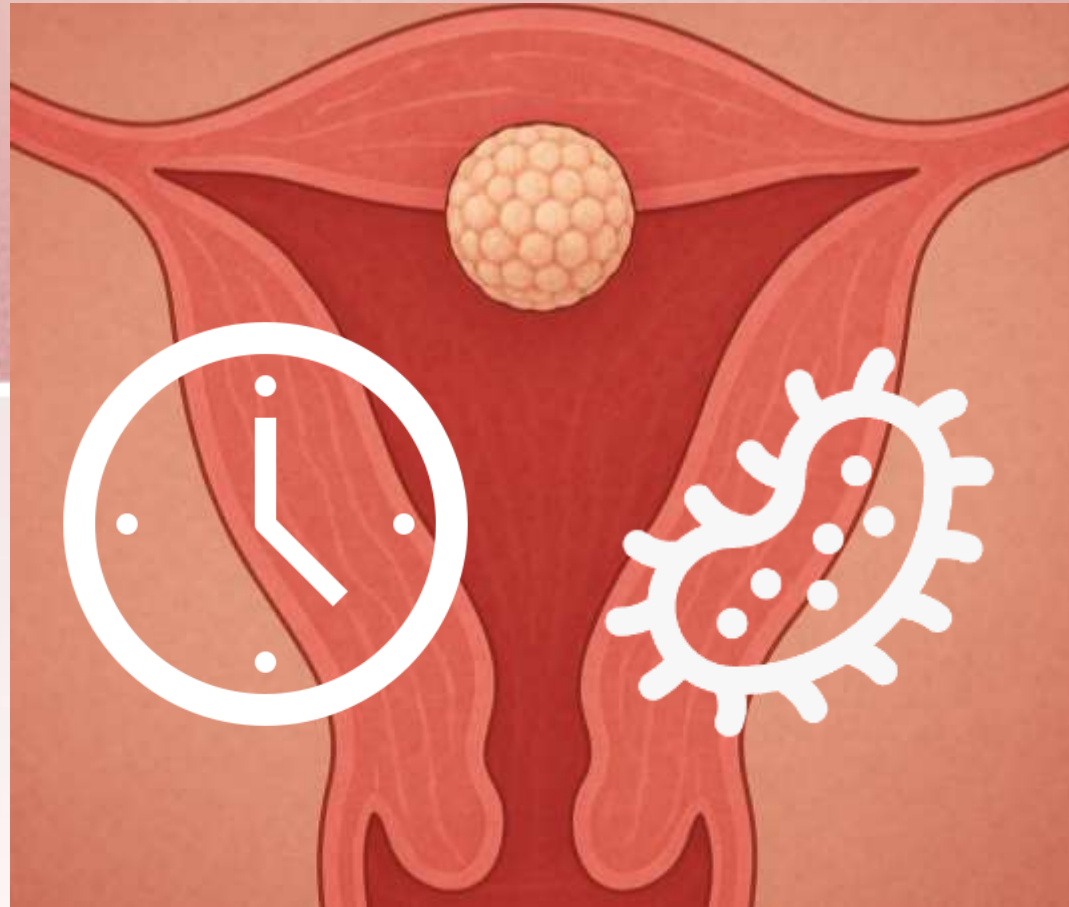
Optimális Embrió + Optimális Endometrium

Mitől optimális az endometrium?

2 fő faktor:

1. Receptivitás

2. Microbialis egészség



Endometrial Receptivity and Recurrent Implantation Failure (RIF)



RIF az IVF páciensek 10%-át érinti ¹

3 nőből 1-nél RIF esetében eltolódott a beágyazódási ablak (window of implantation WOI) ... hogyan tudjuk ezt kiküszöbölni és javítani a beágyazódási

arányt?

A páciensek többsége szeretnének valami mást kapni és tenni, hogy hatékonyan kezeljék és leküzdjék a beágyazódási zavart

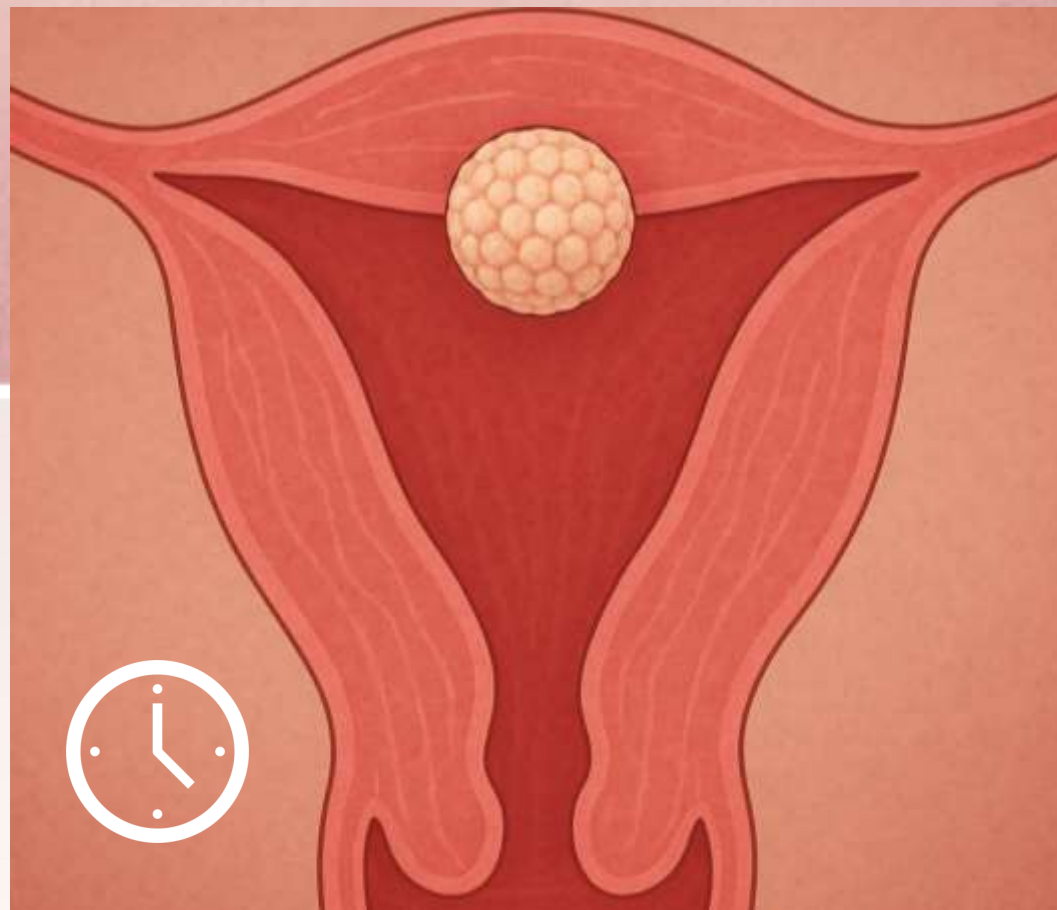


¹Ma, Junying et al. "Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment." *Frontiers in endocrinology* vol. 13 1061766. 5 Jan. 2023, doi:10.3389/fendo.2022.1061766

²Kling, Christiane et al. "Two-year outcome after recurrent implantation failure: prognostic factors and additional interventions." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 278,2 (2008): 135-42. doi:10.1007/s00404-007-0538-7

Endometrial Receptivity Analysis (ERA) – bevált megoldás a RIF-re

A 2011-ben bevezetett ERA (Endometrial Receptivity Analysis) a világ első molekuláris vizsgálata, melyet egyedi, személyre szabott embrió beültetési időzítésre használnak (Personalised Embryo Transfer – pET), ezáltal szinkronizálva az embrió beültetést a beágyazódás egyénre szabott időtartamával.



Backed by ESHRE Good Practice Recommendations on RIF (2023)

The European Society for Reproductive Medicine and Embryology (ESHRE) Good Practice Recommendations on Recurrent Implantation Failure (RIF) (2023)

Investigations for RIF:

Investigations for RIF include investigating both female and male factors.

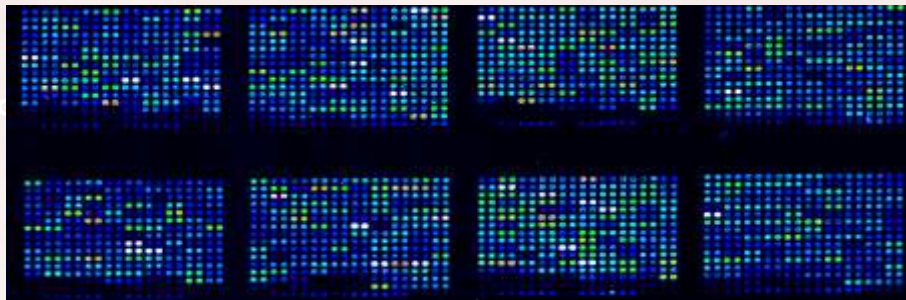
Examples:

- Recommend reviewing lifestyle factors in both partners.
- Reassessment of endometrial thickness is recommended.
- Consider karyotyping of both partners to confirm the absence of chromosomal abnormality in parents.
- Endometrial function testing such as receptivity (ex. ERA) can be considered.
- Consider analysis for chronic endometritis (include tests like EMMA&ALICE).

Microarray to NGS

- 2017-ben az ERA átállt a 238 gén expresszióját elemző, microarray módszerről a Next Generation Sequence (NGS) technológiára, és jelenleg 248 gén expresszióját elemzi.
- Az NGS széles spektrumú szekvenálást kínál, ami többek között rövidebb átfutási időt tesz lehetővé.

Customized microarray (238 genes)



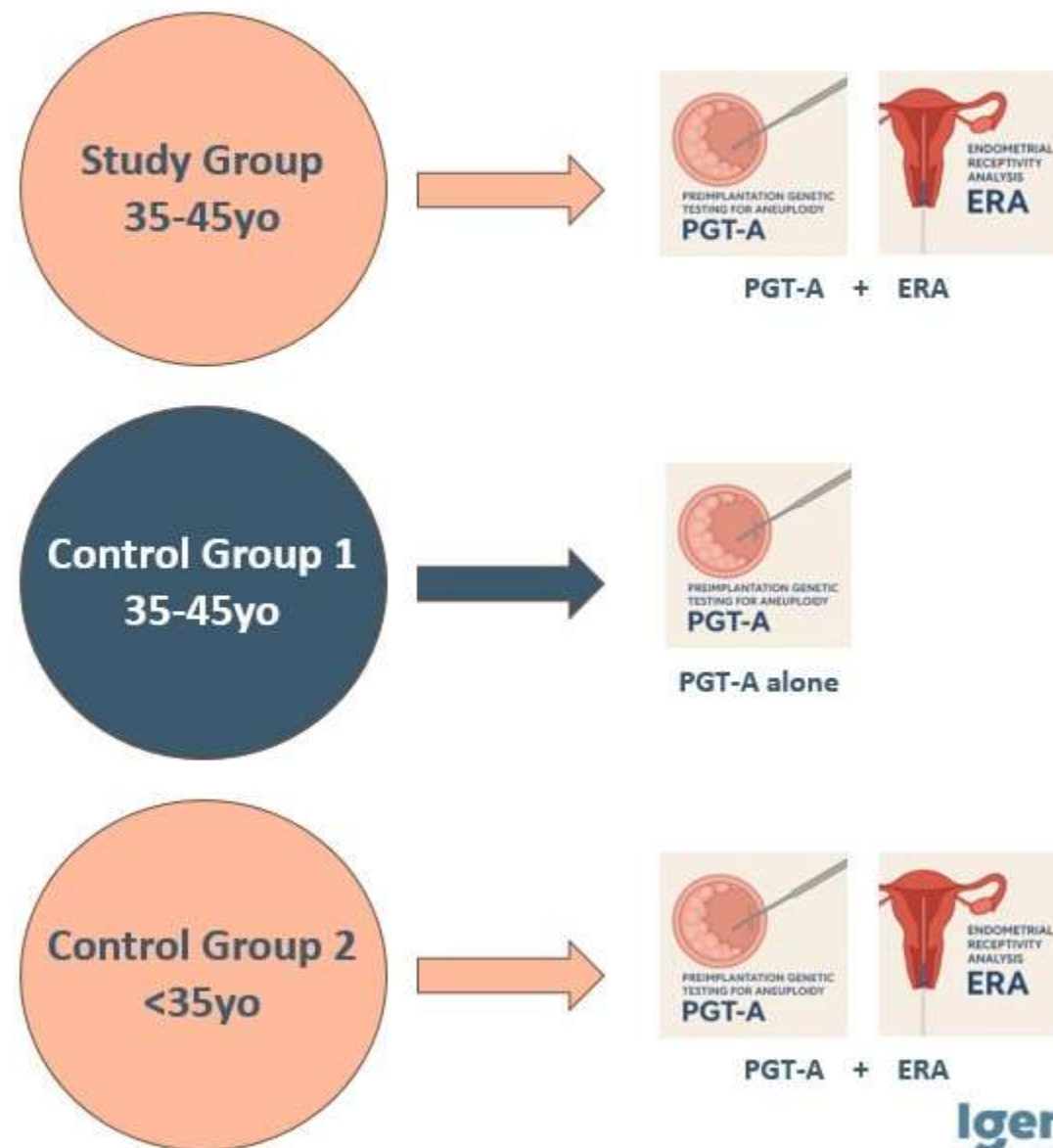
NGS (248 genes)



ERA in RIF RCT – Barbakadze et al., 2024

Study design:

- Randomized, controlled observational trial
- Study duration: 2020 – 2023
- 320 patients with RIF (specifically with previous euploid failure) allocated into one of three groups:
 1. Study Group
 2. Control Group 1
 3. Control Group 2



ERA is the only endometrial receptivity test backed by an RCT (Barbakadze et al., 2024)

Cureus

Part of SPORCERNATION

Open Access Original Article

DOI: 10.7759/cureus.52949

Review began 05/06/2024

Review ended 05/16/2024

Published 05/22/2024

© Copyright 2024

Barbakadze et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Assessment of the Role of Endometrial Receptivity Analysis in Enhancing Assisted Reproductive Technology Outcomes for Advanced-Age Patients

Tamara Barbakadze¹, Mariam Shervashidze², Tea Charkviani³, Tengiz Zhurkholadze⁴, Tamara Khachivili⁵, Mariam Gakhidze⁶, Tea Potashvili⁷, Anna Pantakishvili⁸, Zeinab Beridze⁹, Joranta Kristianashvili¹⁰

¹ Faculty of Clinical and Translational Medicine, Iliaze Jorashvili Shidze State University, Tbilisi, GEO

² Department of Reproductive Endocrinology, ReproArt Georgian-American Center for Reproductive Medicine, Tbilisi, GEO

³ Department of Embryology, ReproArt Georgian-American Center for Reproductive Medicine, Tbilisi, GEO

⁴ Department of Reproductive Endocrinology, ReproArt Georgian-American Center for Reproductive Medicine, Kutaisi, GEO

⁵ Department of Reproductive Endocrinology, ReproArt Georgian-American Center for Reproductive Medicine, Batumi, GEO

Corresponding author: Tamara Barbakadze, tamara.barbakadze@yahoo.com

Abstract

Background and objectives: In contemporary society, socially active women are increasingly planning their fertility for later in life. The fertility outcomes for advanced-age patients, even with egg donation, are often suboptimal due to endometrial aging. Recurrent implantation failure (RIF) is one of the core problems for assisted reproductive technology (ART), especially for advanced-age patients. High-quality, euploid embryos and synchronization between the uterine endometrial lining are crucial for positive outcomes. The study aims to improve ART outcomes with personalized embryo transfer (pET) according to endometrial receptivity analysis (ERA) in advanced-age patients with challenging reproductive histories, and RIF by utilizing, donor oocytes and preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) for embryo testing.

Methods: A randomized, controlled observational follow-up study was conducted from 2020 to 2023. After obtaining informed consent, 320 patients with RIF were selected. Patients were allocated into the study group and control group 1 based on consistent application of randomization principles, while control group 2 was selected separately. The study group included patients undergoing PGT-A and ERA, aged 35-45 years, with a mean age of 40.5±3.7 years. Control group 1 comprised patients undergoing PGT-A, aged 35-45 years, with a mean age of 40±4.2 years. Control group 2 consisted of patients undergoing PGT-A and ERA, aged less than 35 years, with a mean age of 31.4±2.2 years.

Results: Results suggest that ERA may improve implantation and pregnancy outcomes in advanced-age patients, particularly those with RIFs. The pregnancy rate was significantly higher in the study group (77.9%), compared to control group 1 (57.6%) (p=0.0007), and no significant difference compared to control group 2 (77.3%) (p=0.94). The implantation rate was higher in the study group (54.1%) than in control group 1 (39.4%) (p=0.0009), and there was no significant difference between the study group and control group 2 (50%) (p=0.87). The live birth rate was also higher in the study group (71.3%), compared to control group 1 (39.4%) (p<0.0001). There were no significant differences between the study group and control group 2 (65.9%, p=0.159).

Conclusion: pET guided by ERA significantly improves pregnancy, implantation, and live birth rates in advanced-age patients with challenging reproductive histories. pET provides ART outcomes with no significant difference between advanced-age patients and younger patients with pET guided by ERA.

Categories: Obstetrics/Gynecology

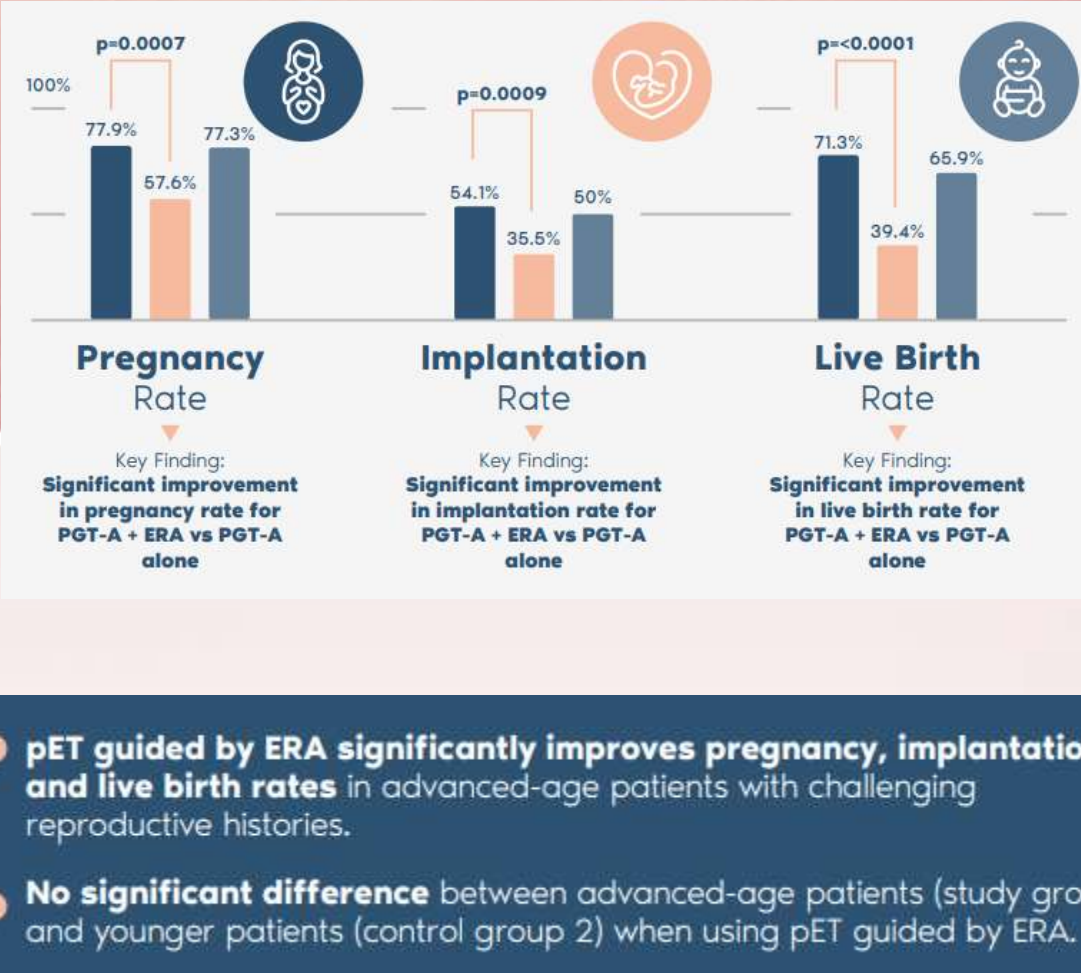
Keywords: recurrent implantation failure (RIF), endometrial receptivity analysis (ERA), aging of the endometrium, oocyte donation, preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A)

Introduction

Contemporary lifestyle modifications have postponed conception, rendering advanced maternal age a significant risk factor for female infertility (1). It is well substantiated that advancing maternal age strongly correlates with deteriorating oocyte quality and increased risk of chromosomal abnormalities in oocytes and embryos. However, the reduction in fertility with age is not only due to ovarian causes. Advances in assisted reproductive technology (ART), such as oocyte donation and the selection of viable embryos through preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities (PGT-A), have addressed several ovarian-related difficulties associated with advanced maternal age. Nevertheless, other variables, particularly endometrial aging, have a significant influence on implantation rates, clinical pregnancy rates, and live

How to cite this article

Barbakadze T, Shervashidze M, Charkviani T, et al. (June 23, 2024) Assessment of the Role of Endometrial Receptivity Analysis in Enhancing Assisted Reproductive Technology Outcomes for Advanced-Age Patients. Cureus 16(6): e52949. DOI 10.7759/cureus.52949



ERA teszt kivitelezése

- ERA teszt ugyanolyan ciklustípusban, mint az ET ciklusa
- Ha nincs fagyasztott embrió
 - 1. hónap IVF-Freeze all
 - 2. hónap ERA
 - pET
- Ha van fagyasztott embrió
 - 1. hónap ERA
 - 2. hónap pET

MINTA ADATAI

Minta típusa: Endometrium biopszia Biopsz. módszer: ☒ Pipelle ☐ Küret ☐ Hiszteroszkópia ☐ Egyéb: _____

*Ciklus típusa:

☒ **HRT:** P+____(Eg.P+5) – *Az 1. progeszteron bevitel dátuma²: _____ Időpontja: _____ (00:01-23:59) De./Du.
Endogén progeszteron P+0-nál: _____ ng/ml vagy _____ nMol/l Mérés dátuma: _____

☐ **Természetes ciklus:** LH+____(Pl.: LH+7) – *Az LH csúcs napja²: _____ Időpont: _____ (00:01-23:59) De./Du.

☐ **hCG+____**(Eg.hCG+7) – *A hCG beadásának dátuma²: _____ Időpont: _____ (00:01-23:59) De./Du.
A progeszteron-pótlás dátuma: _____ Időpont: _____ (00:01-23:59) De./Du.

- Az ERA eredményeket és a pET ajánlásokat kezdetben napokban adták meg (pl. P+5 vagy LH+7).
- Ahogy az ERA teszt az évek alatt továbbfejlesztésre került, a standard jelentés most már órában történik, ami pontosabb időzítést tesz lehetővé, ami különösen fontos az átmeneti fázisú profilok, például a késői fogékonyság vagy a szűkebb implantációs ablakokkal rendelkező betegek (<24 óra) esetében.

Sample type:	Endometrial Biopsy	Date of biopsy:
Cycle type:	HRT(P+6)	Date of Analysis:

RESULT:

After the analysis has been done, the gene expression profile of the patient's endometrium is determined as being:

RECEPTIVE

INTERPRETATION OF YOUR RESULT:

Your diagnosis is RECEPTIVE.

In this case, you are recommended to proceed with the blastocyst transfer in the same conditions, type of cycle and day, in which the endometrial biopsy has been performed (**P+6**).

If you are going to perform a day-3 embryo transfer, then you should perform it two days earlier than the day in which this biopsy has been performed.

If you have any doubt, please do not hesitate to contact with the ERA Lab (era@igenomix.com).



Revised report: Unique pat id: PAT-000000000 - Original report date: 09/30/2019 09:29

Igenomix®
WITH SCIENCE ON YOUR SIDE

ERA (ENDOMETRIAL RECEPTIVITY ANALYSIS)

Patient information	Sample information	Clinic information
Unique pat id: PAT-000000000	Date received: 09/13/2019	Clinic:
Sample type:	Report Date: 09/20/2019	
Patient name:	First intake of P4: 09/07/2019 6:30 AM	Clinician:
Patient DOB:	Date of biopsy: 09/19/2019 7:50 AM	No. biopsy:
	Cycle type: HRT (121 hours)	

TEST RESULTS:

RECEPTIVE

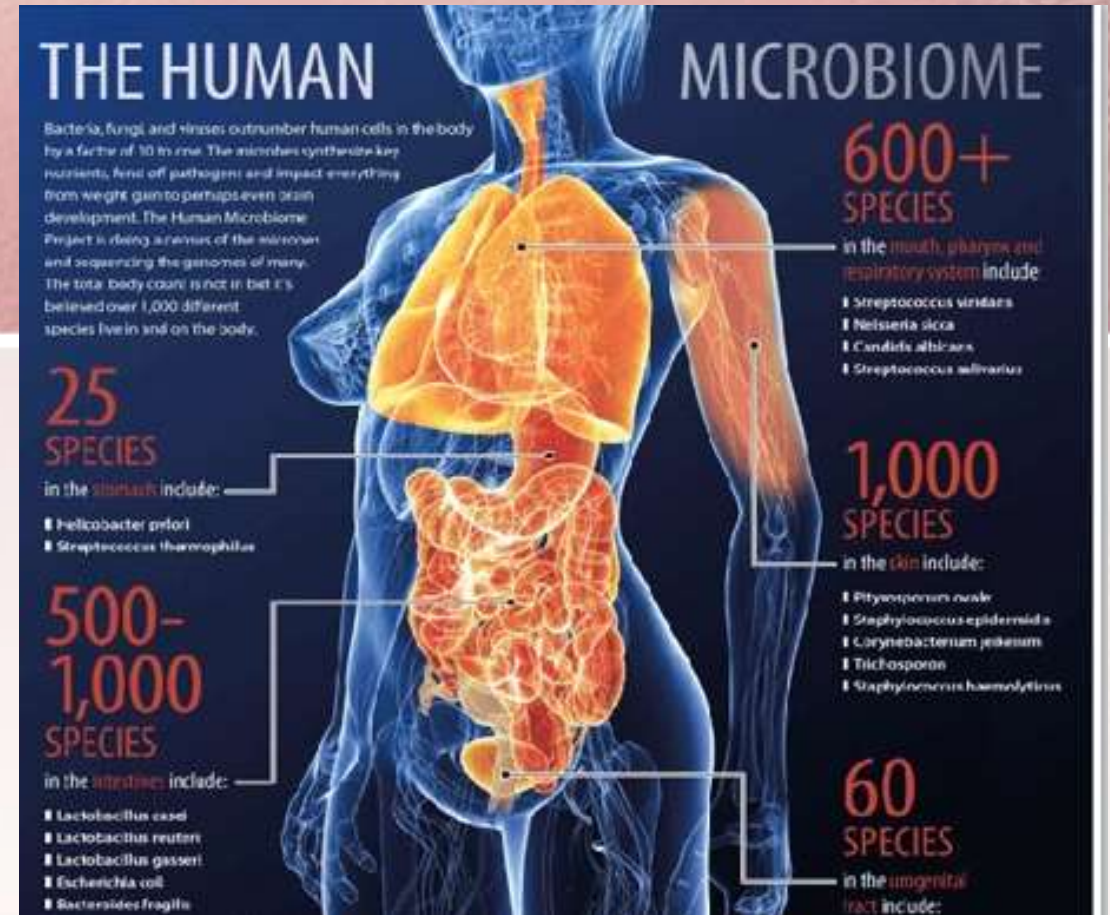
Recommendation: To perform the blastocyst/s transfer at HRT (**121 ± 3 hours** of progesterone administration)**

You

Pre-Receptive Receptive Post-Receptive

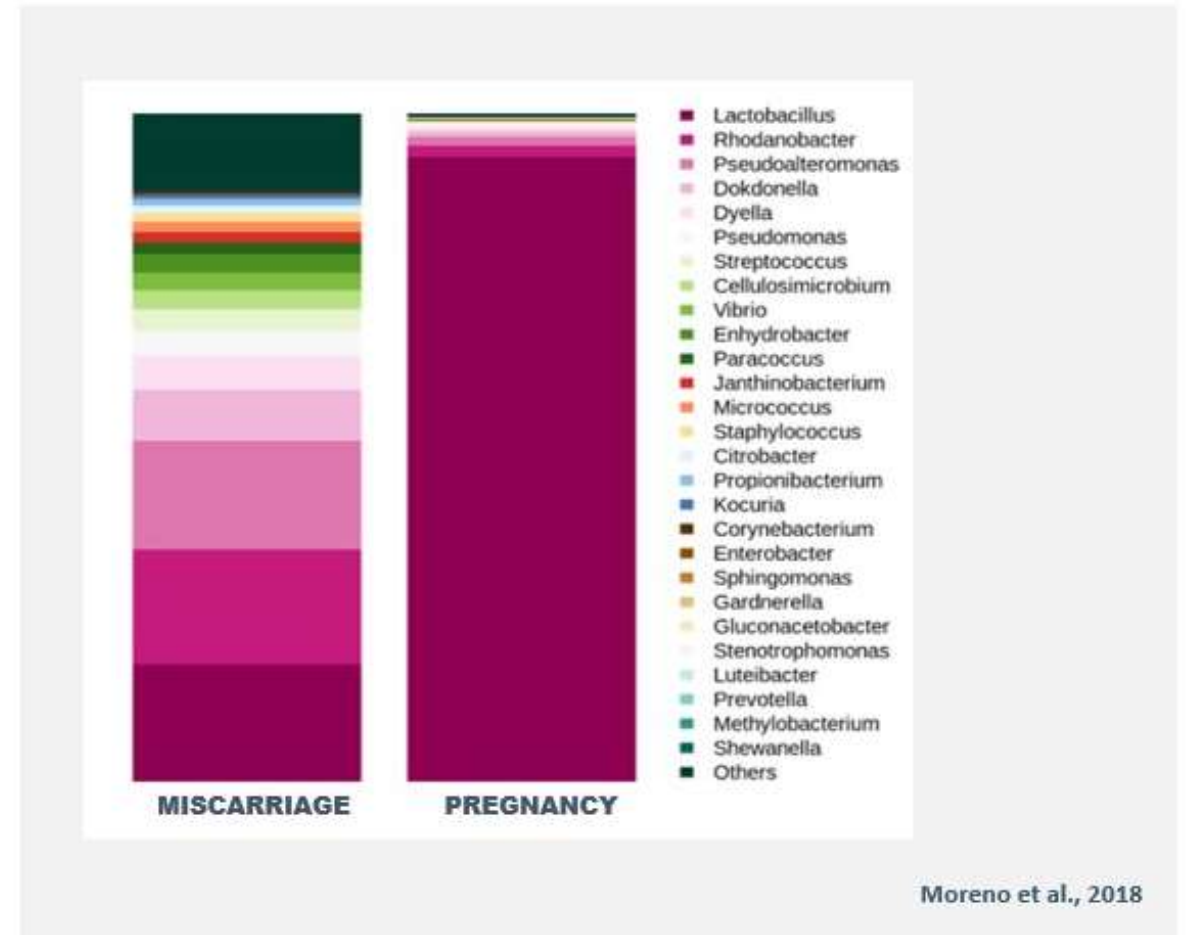
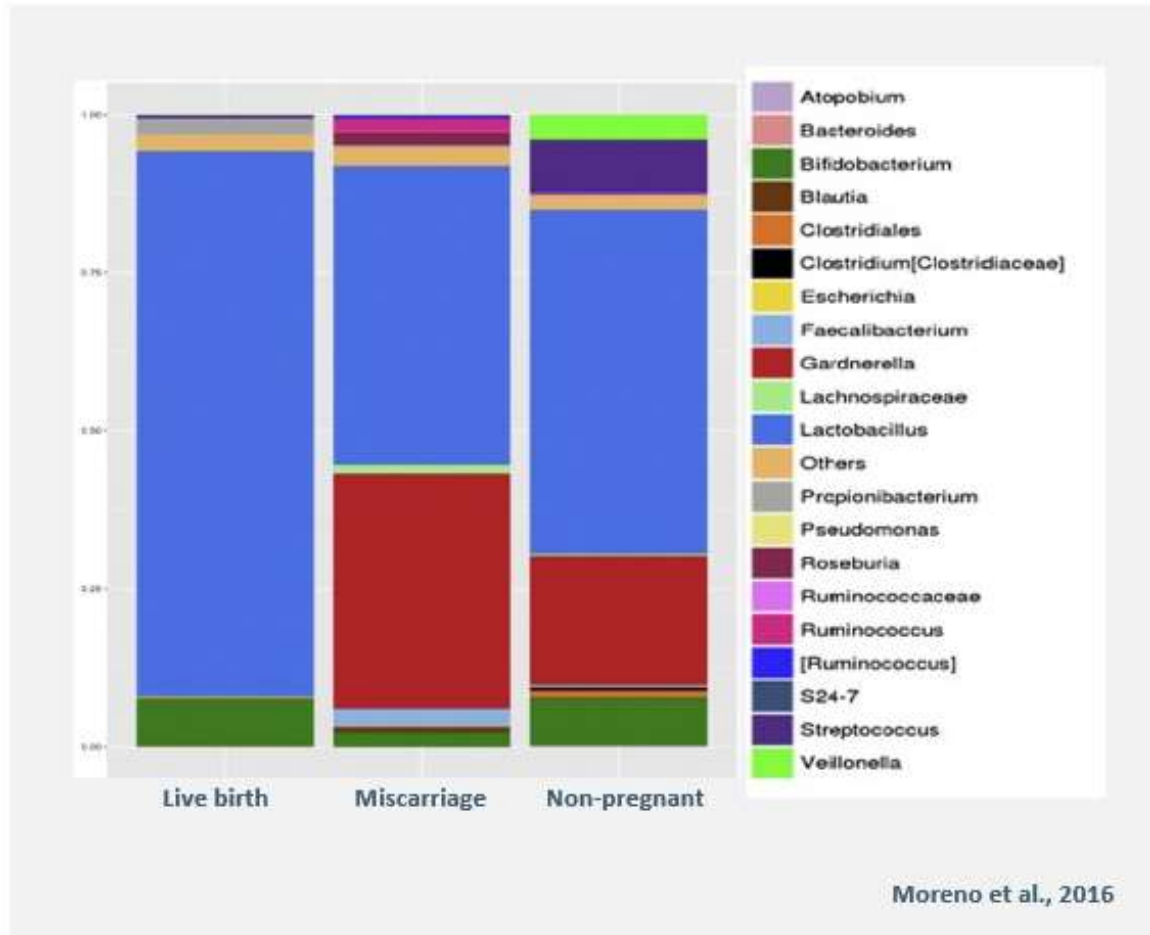
Mikrobiom – Háttér

- Az emberi testben kb. tízszer több bakteriális sejt van, mint emberi sejt.
- Egy 70 kg-os egyénben kb. 1 kg baktérium található.
- A baktériumok különösen nagy mennyiségben fordulnak elő a bőrön és az emésztőrendszerben.
- Ezek 20-60%-a a helytől függően laboratóriumi körülmények között nem tenyészthető.
- A diszbiózis vagy patogén mikrobiomok azonosítása kulcsfontosságú lehet a klinikai kimenetek javításában.



Microbiome Background

Over the last decade, research has solidified the existence and importance of an endometrial microbiome, wherein dysbiosis of the uterine cavity is associated with poor reproductive outcomes in assisted reproductive treatment patients.



Key Publications



Pathological modification of the endometrial microbiome is associated with poor reproductive outcomes for IVF patients. (Moreno et al., 2016)

The endometrial microbiome should be considered a possible emerging cause of implantation failure and pregnancy loss. (Moreno et al., 2022)

Studying the endometrial microbiome before embryo transfer offers an opportunity to further improve diagnosis and treatment strategies. (Moreno et al., 2022)

Moreno et al., 2016

Personalized treatment recommendations based on EMMA results can improve IVF outcomes in patients with RIF. (Iwami et al., 2023)

Iwami et al., 2025

Addressing uterine dysbiosis may reduce the time to pregnancy in the patients with RIF and RPL. (Iwami et al., 2025)

The Periconceptual Microbiome Interface



The endometrial microbiome is integral throughout the entire implantation process and pregnancy

What is the possible impact of microbiome on various levels?

A mikrobiom befolyásolhatja az embrió kiválasztódását a méhbe való bejutáskor

Selection
Microbiome may influence embryo selection at the uterine entry

A baktériumközeg befolyásolja az embrió és az endometrium közötti kezdeti kapcsolatot

Apposition
Bacterial communities affect initial embryo-endometrial contact

A mikrobiom befolyásolja az adhézións molekulák expresszióját

Attachment
Microbiome shapes adhesion molecule expression

A dysbiosis megzavarja a sikeres beültetéshez szükséges immun egyensúlyt.

Implantation
Dysbiosis disrupts the immune balance needed for successful implantation

A mikrobiális összetétel befolyásolja a bolyhok fejlődését és a spirális artériák átalakulását

Placentation
Microbial composition influences villi development and spiral artery remodeling

Páciens adatok

- 67 Endometrium analízis
- 61 páciens

Életkor	38,2 év
Meddőség tartama	6,2 év (1-15)
Primer sterilitas	29
Secunder sterilitas	32

Előzmények

Spontán vetélés	
0	30
1	21
2	7
3	1
4	1
5	1

IVF	
0	1
1	17
2	12
3	6
4	10
5	5
6+	10

IUI	
0	39
1	3
2	8
3	5
4+	6

ART	
0	2
1-3	15
4-6	24
7-10	13
11-	7

FET	
0	21
1	14
2	12
3	10
4	2
5	1

Vizsgálati esetszám	67
Páciens szám	61
Endometrio	58
ERA	2
EMMA/ALICE	7

- ERA (Endometrial Receptivity Analysis) (n:60)
 - 4 eset technikai probléma miatt kiesett
 - 56 komplettált vizsgálat
 - 17 optimális eredmény (Receptivitási ablak) (30,4%)
 - 6 EMMA/ALICE negatív - 0 terhesség
 - 11 EMMA/ALICE pozitív - 2 szülés, 1 missed ab
 - 39 eltérés (69,6%)
 - pET után 14 terhesség (35,9%)
 - 12 szülés (30,8%)
 - 2 missed ab (5,1%)
 - 20 EMMA/ALICE negatív - 5 szülés
 - 19 EMMA/ALICE pozitív - 9 terhesség - 7 szülés

ERA időzítési eredményei

- ERA (Endometrium Receptivity Analysis) (n:60)
 - 4 eset technikai probléma miatt kiesett
 - 56 komplettált vizsgálat
 - 17 optimális eredmény (Receptivitási ablak) – 3 terhesség – 2 szülés
 - 39 eltérés
 - +24h LPR (Long Pre-Receptivity)
 - 18 eset – 7 terhesség (38,9%) – 6 szülés (33,3%)
 - +12h PR (Pre-Receptivity)
 - 8 eset – 4 terhesség (50%) – 3 szülés (37,5%)
 - – 12h LR (Late Receptivity)
 - 8 eset – 2 terhesség (25%) – 2 szülés (25%)
 - – 24h LLR (Long Late Receptivity)
 - 5 eset – 1 terhesség (20%) – 1 szülés (20%)

EMMA – ALICE teszt eredményeink

EMMA/ALICE	67
szeparáltan	7
Endometrio	60

EMMA (n:67)	n	(%)
normál flóra	38	56,7
abnormális flóra	12	17,9
Enyhe dysbiosis	11	16,4
Ultralow biomass	6	8,9

ALICE (n:67)	n	(%)
negatív	55	82,1
pozitív	12	17,9

Konklúzió

- A beágyazódás folyamata mind az emberi reprodukcióban, mind az IVF-ben a sikerességet korlátozó tényező, és nagymértékben függ az optimális embriótól és a méhnyálkahártya minőségétől.
- Az endometrium csak egy szűk időablakban receptív az implantálódó blasztociszta számára (WOI).
- Ha az embriótranszfer ezen időszakon (WOI) kívül történik → nő a sikertelen beágyazódás kockázata.
- A RIF (Recurrent Implantation Failure) az IVF populáció kb. 10%-át érinti, és a RIF-ben szenvedő betegek hajlamosak abbahagyni az IVF-kezelést.
- RIF-es nőknél gyakrabban fordul elő eltolódott WOI.
- Az ESHRE GP ajánlásai szerint a RIF esetén megfontolandó a méhnyálkahártya funkciójának vizsgálata (például ERA).
- Az ERA-teszt volt az első kereskedelmi forgalomban kapható teszt, amely a méhnyálkahártyából eredő RIF-et vizsgálta, és az egyetlen RCT által alátámasztott méhnyálkahártya-fogékonysági teszt.
- Az ERA 2011-es bevezetése óta a teszt folyamatos fejlesztés alatt áll.
- Az ERA teszt a világszerte legszélesebb körben használt endometrium receptivitási teszt, ami nagyban hozzájárul a pET pontosításához.
- Bár több RCT tanulmány is készült az ERA analízására, egyedül a **Barbakadze et al., 2024** vizsgálat volt megfelelő a RIF populációban.
- Ez a vizsgálat (és egy újabb, Ruiz et al. 2025) azt mutatta, hogy a PGT-A + ERA közel megduplázza az



**Köszönöm megtisztelő
figyelmeteket**