

Diplomarbeit

**Retrospektive Analyse der IVF/ICSI-Behandlungen
im Jahr 2016 an der Frauenklinik des LKH Graz:
Indikationen, Therapie-Schemata, Erfolgsraten**

eingereicht von

Maria Schuster

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Mag. Dr. Marko Dosen

Priv. Doz. Dr.ⁱⁿ med. Monika Martina Wölfler

Graz, am 16.10.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.10.2017

Maria Schuster eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Univ.-Ass. Mag. Dr. Marko Dosen, sowie bei meiner Zweitbetreuerin Frau Priv. Doz. Dr.ⁱⁿ med. Monika Martina Wölfler für die liebevolle Betreuung, sowie professionelle Hilfestellung und Geduld, die sie mir während dem Verfassen meiner Arbeit entgegengebracht haben, bedanken.

Ganz besonderer Dank gebührt meinem Nachbar Thomas, der mir bei sämtlichen IT-Problemen mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist und mir dadurch so manchen Kummer erspart hat.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben, mich ermutigt haben meinen Weg zu gehen und mir ein starkes Fundament mit auf den Lebensweg gegeben haben. Auch bei meinem Freund, der mich durch alle Phasen des Studiums hindurch verständnisvoll begleitete, möchte ich mich herzlich bedanken. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Freunden und dem Rest meiner Familie, dass sie mir immer wieder Mut gemacht haben, durch so manch graue Wolke hin durchzublicken, mir stets mit einem offenen Ohr zur Seite standen und sich mir auch für manch praktische Übungen im vollen Vertrauen zur Verfügung gestellt haben. Ohne diese Menschen, die mir stets einen starken Rückhalt geboten haben, wäre ich jetzt wahrscheinlich nicht da, wo ich heute bin.

Zusammenfassung

Fragestellung und Zielsetzung: Ein zunehmend aufgeschobener Kinderwunsch, sowie die Tatsache, dass ungefähr 10-15% der österreichischen Paare sich mit einem unerfüllten Kinderwunsch arrangieren müssen, verdeutlicht den Zusammenhang mit einer stetig wachsenden Anzahl an reproduktionsmedizinischen Zentren, sowie die Zunahme der Inanspruchnahme einer solchen Behandlung. Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der im Jahr 2016 durchgeführten IVF/ICSI-Behandlungen an der Universitätsfrauenklinik in Graz hinsichtlich Indikationen, Therapie-Schemata und Erfolgsraten. Im Vergleich mit den im österreichischen IVF-Register gemeldeten IVF-Zentren, als auch im internationalen Vergleich, können die Ergebnisse der erhobenen Parameter zur Qualitätsbeurteilung bzw. Beratung von Patientinnen und Patienten herangezogen werden.

Material und Methoden: Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden retrospektiv die Daten von 82 IVF/ICSI-Behandlungen, von insgesamt 69 Paaren, bei denen im Jahr 2016 eine Follikelpunktion durchgeführt wurde, aus der in der Klinik verwendeten medizinischen Datenbank (MEDOCS) erhoben. Die extrahierten Daten wurden mittels deskriptiver Analyse anhand einer Excel-Tabelle ausgewertet und grafisch dargestellt.

Ergebnisse: Von den 82 IVF/ICSI-Behandlungen erfolgte bei 71 Versuchen ein Embryo-Transfer. Die Schwangerschaftsrate bezogen auf alle 82 Behandlungen mit Follikelpunktion, lag bei 31,7%, die des Embryo-Transfers bei 36,6%. Bei 77% aller 82 IVF/ICSI-Behandlungen war die Hauptindikation durch die Frau gestellt, wobei die Tubenpathologie mit 46% die häufigste frauenbezogene Ursache für die Infertilität darstellte. Die IVF-Behandlung wurde mit 67% am häufigsten angewandt und lieferte eine Schwangerschaftsrate von 35% bezogen auf alle 82 Follikelpunktionen. Die Altersgruppe, die sich 2016 am häufigsten einer IVF/ICSI-Behandlung unterzog, ist die der 36 bis 40-Jährigen. Bezogen auf die Schwangerschaftsrate mit Embryo-Transfer, erreichte jedoch die Gruppe der unter 26-Jährigen und die Gruppe der 26 bis 30-Jährigen die höchste klinische Schwangerschaftsrate.

Schlussfolgerung: Diese retrospektive Datenanalyse brachte zur Erkenntnis, dass die Ergebnisse der IVF/ICSI-Behandlungen in der endokrinologischen Abteilung im LKH Graz im oberen Durchschnitt liegen, hinsichtlich der erhobenen Parameter, im Vergleich mit den Ergebnissen des österreichischen IVF-Registers. Allerdings zeigte die Arbeit auch, dass ein Vergleich der Erfolgsraten in der Reproduktionsmedizin mit den verschiedenen Zentren sehr schwierig ist, da die Erfolgszahlen je nach Definition und Sichtweise oft sehr unterschiedlich ausfallen und zu den am meisten umstrittenen Zahlen in der Reproduktionsmedizin gehören.

Abstract

Research question and objective: An increasingly postponed desire for children, as well as the fact that 10-15% of the austrian couples have to deal with an unfulfilled desire for children, illustrate the connection with an increasing number of specialized centers of reproductive medicine and their growing utilization. The objective of this paper is the analysis of the IVF/ICSI-Cycles in 2016 at the university medical center of gynecology and obstetrics at the LKH Graz, in view of indications, protocols and success rates. The results of this analysis can be taken for the comparison with the austrian IVF-register as well as for the comparison with international IVF-centers. The collected data are valuable basis for quality assessment and patient counselling.

Material and Methods: This study collected data from 82 IVF/ICSI-cycles from 69 couples, who underwent follicle puncture in 2016 at the clinic. The data were collected from the medical database called MEDOCS. The extracted data were evaluated with a descriptive analysis by an excel-program and represented graphically.

Results: From all 82 IVF/ICSI-cycles, 71 cycles had an embryo-transfer. The pregnancy rate from all the 82 cycles was 31,7%, and from the 71 cycles with an embryo-transfer it was 36,6%. The main indication of the 82 cycles came from the women with 77%, where the pathology of the tubes with 46%, was the main women's reason for infertility. The treatment which was carried out the most, was the IVF with 67% and showed a pregnancy rate of 35% from all 82 cycles. The age group with the highest rate of IVF/ICSI-cycles in 2016, was the group with women aged 36-40 years. Based on the pregnancy rate with an embryo-transfer, women under 26 years and women in the group aged 26-30 years had the highest clinical pregnancy rates.

Conclusion: This retrospective analysis showed that the results of the IVF/ICSI-cycles at the reproductive center at the LKH Graz are at the upper average, based on the collected data, and compared with the results from the austrian IVF-register. This work also shows that a comparison of pregnancy rates with other centers is very difficult, because of the differences in definition and viewpoints

concerning the success rates and as well because this success rates are one of the most controversial figures in the reproductive medicine.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Fertilitätsstörungen	2
1.2.1 Definition	2
1.2.2 Epidemiologie	2
1.2.3 Einflussfaktoren	3
1.2.4 Ätiologie	4
1.2.4.1 Sterilitätsursachen der Frau	4
1.2.4.2 Sterilitätsursachen des Mannes	6
1.2.5 Diagnostik	7
1.2.6 Therapie	9
1.3 IVF/ICSI	12
1.3.1 Definition	12
1.3.1.1 IVF	12
1.3.1.2 ICSI	12
1.3.2 Geschichte	13
1.3.3 Zahlen und Fakten	14
1.3.4 Indikationen	15
1.3.5 Durchführung	15

1.3.5.1 Phasen:	16
1.3.5.1.1 Down-Regulation und Follikelstimulation	16
1.3.5.1.2 Ovulation und Follikelpunktion	17
1.3.5.1.3 Befruchtung	17
1.3.5.1.4 Embryo-Transfer	17
1.3.5.1.5 Nachbehandlung	18
1.3.6 Erfolg	19
1.3.6.1 Das Problem des Erfolges	19
1.3.6.2 Embryotransferzahl und Mehrlingsrisiko	22
1.3.6.3 Prädiktoren für den Erfolg	22
1.3.6.4 Kryokonservierung	23
1.3.7 Risiken	24
1.3.8 Finanzierung	26
1.4 Rahmenbedingungen und Gesetze	28
1.4.1 Präimplantationsdiagnostik	28
2 Material und Methoden	30
2.1 Retrospektive Datenanalyse	30
2.1.1 Ethikantrag	30
2.1.2 Datenerhebung	30
2.1.3 Datenauswertung	31
2.2 Literaturrecherche	32
3 Ergebnisse – Resultate	33
3.1 Aufteilung der IVF/ICSI-Behandlungen	33
3.2 IVF/ICSI-Aufteilung	34
3.3 Gliederung nach Alter der Frauen	36
3.4 Indikationen	37
3.5 Anzahl der Follikelpunktionen	39

3.6	Therapie-Schemata.....	41
3.7	Eizellentnahme, Befruchtung, Transfer, Kryokonservierung	42
3.8	Ausgang der IVF/ICSI-Behandlungen	44
3.8.1	Schwangerschaftstest (PT).....	44
3.8.2	Schwangerschaftsraten	45
3.8.2.1	Gesamt.....	45
3.8.2.2	SS-R bezogen auf die Art der Befruchtung	47
3.8.2.3	SS-R bezogen auf das Alter	48
3.8.2.4	SS-R bezogen auf die Down-Regulationsmedikamente.....	51
3.8.2.5	SS-R bezogen auf die Follikelstimulation	52
3.8.2.6	SS-R bezogen auf den Tag des Embryo-Transfers.....	54
3.8.2.7	SS-R bezogen auf die Anzahl transferierter Embryonen	55
3.8.3	Schwangerschaftsausgang.....	56
3.9	Finanzierung	57
4	Diskussion.....	58
4.1	Datenanalyse	58
4.2	Alter.....	60
4.3	Indikationen.....	60
4.4	IVF vs. ICSI.....	61
4.5	Stimulationsprotokoll	61
4.6	Embryo-Transfer	62
4.7	Kryokonservierung	63
4.8	Baby-Take-Home-Rate	64
4.9	Conclusio	64
5	Referenzen.....	66

Abkürzungen

ART	assisted reproductive technologies
CLBR	clinical live birth rate
CPR	clinical pregnancy rate
eSET	elektiver Single-Embryo-Transfer
ET	Embryo-Transfer
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FP	Follikelpunktion
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
PT	Pregnancy Test
TESA	testikuläre Spermienaspiration

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gliederung aller 99 IVF/ICSI-Behandlungen	33
Abbildung 2: Aufteilung der 82 IVF/ICSI-Behandlungen.....	34
Abbildung 3: Art der Befruchtung nach Altersgruppen gegliedert.....	35
Abbildung 4: Versuche nach Altersgruppen	36
Abbildung 5: Hauptindikation.....	37
Abbildung 6: Indikationen der Patientinnen	38
Abbildung 7: Sterilitätseinteilung	38
Abbildung 8: Anzahl der Follikelpunktionen, gegliedert nach deren Häufigkeit und Altersgruppen der Frauen	39
Abbildung 9: Medikamente zur Follikelstimulation.....	41
Abbildung 10: Mittelwerte	42
Abbildung 11: Anzahl der transferierten Embryonen aller 82 Follikelpunktionen..	43
Abbildung 12: Ergebnis des PT	44
Abbildung 13: Gliederung aller 71 Versuche mit Embryo-Transfer.....	45
Abbildung 14: Prozentuelle Aufteilung der Schwangerschafts-Raten.....	46
Abbildung 15: Schwangerschaftsrate nach Befruchtungsart	48
Abbildung 16: Schwangerschaftsrate nach Alter bei ET im selben Zyklus	50
Abbildung 17: Schwangerschaftsrate nach Alter bei Versuchen mit Folge-Embryotransfer.....	50
Abbildung 18: Schwangerschaftsraten nach Down-Regulation aufgeteilt	51
Abbildung 19: Schwangerschaftsrate aufgeteilt nach Medikamente zur Follikelstimulation	53
Abbildung 20: Aufteilung der Schwangerschaften nach Medikamente zur Follikelstimulation	53
Abbildung 21: Schwangerschaftsrate gegliedert nach Tag des Embryo-Transfers	54

Abbildung 22: Schwangerschaftsrate pro transferierter Embryoanzahl.....	55
Abbildung 23: Ausgang der Schwangerschaften.....	56
Abbildung 24: Finanzierung aller 82 Follikelpunktionen	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl Follikelpunktionen bezogen auf das Alter	40
Tabelle 2: Schwangerschaftsrate der 71 Follikelpunktionen mit Embryo-Transfer gegliedert nach Alter	49

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Anzahl der in Österreich am IVF-Fond beteiligten Vertragszentren stieg von 2001 bis 2014 von 22 auf 28, mit einem Rückgang bis zum Jahr 2016 auf insgesamt 26 Vertragszentren. Laut der Datenauswertung aus dem österreichischen IVF-Register stieg auch die Anzahl der Paare und die Anzahl der Versuche, in denen eine IVF-Behandlung durchgeführt wurde in diesem Zeitraum deutlich an (1). Auch Deutschland verzeichnete einen Anstieg in den Jahren von 2003 bis 2015 in der Zahl der Registerteilnehmerinnen und der Registerteilnehmer von 116 auf 130 (2). Diese Veränderungen verdeutlichen unter anderem den Zusammenhang eines zunehmend aufgeschobenen Kinderwunsches, vor allem unter Frauen in westlichen Ländern und bei Frauen mit einer höheren Ausbildung, mit den Erfolgen der Entwicklung in der Reproduktionsmedizin (3, 4).

1.2 Fertilitätsstörungen

1.2.1 Definition

Das Nichteintreten einer Schwangerschaft nach mindestens 12 Monaten regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr an den fruchtbaren Tagen des Zyklus, wird als die klassisch klinische Definition der Sterilität bezeichnet (5, 6). Primäre Sterilität bedeutet, dass zuvor noch nie eine Schwangerschaft eingetreten ist und sekundäre Sterilität das Ausbleiben der Schwangerschaft bei vorhandenem Kinderwunsch und regelmäßigem Geschlechtsverkehr, trotz einer oder mehreren vorherigen Schwangerschaften (6). Die Subfertilität bezeichnet jegliche Form der eingeschränkten Fruchtbarkeit, bei Paaren, die erfolglos versuchen ein Kind zu zeugen (7). International ist es nicht üblich den Begriff der Sterilität, die Unfähigkeit schwanger zu werden, von dem der Infertilität, die Unfähigkeit eine Schwangerschaft austragen zu können, zu unterscheiden (8).

1.2.2 Epidemiologie

Ungefähr 10 – 15 % der im reproduktionsfähigen Alter befindlichen Paare sind ungewollt kinderlos. Hinzu kommt auch, dass ungefähr 10 % überhaupt keine Kinder möchten und gewollt kinderlos sind (9). Boivin et al. geben Prävalenzen der Infertilität in besser und weniger gut entwickelten Ländern, bezogen auf 12 Monate bei Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren, von im Schnitt 9 % an (10). Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen von Passet-Wittig et al. gut über ein. In der aus Deutschland stammenden Studie, lagen die Sterilitätsprävalenzen für beide Geschlechter nah aneinander mit 7,5 % bei den Frauen und 6,5 % bei den Männern. Hierbei zeigte sich, dass kinderlose Paare gegenüber Paaren, die schon Kinder haben, eine höhere Prävalenz aufweisen. Ebenso wies die Studie auf, dass die Prävalenz der Sterilität bei Jüngeren mit niedrigerem Status, ebenso bei Älteren mit einem höheren Status höher ist (4).

1.2.3 Einflussfaktoren

Viele Studien zeigen, dass der Wunsch nach einem eigenen Kind auch in unserer heute schnelllebigen, modernen und eigennützigen Zeit weiterhin eine große Rolle spielt. Der richtige Zeitpunkt um Eltern zu werden, ist für viele Frauen und Männer jedoch erst erreicht, wenn sie sich sowohl sozial als auch finanziell den Herausforderungen des Lebens gewachsen fühlen. Dies geht jedoch oft einher mit einer Familienplanung, bei der die Paare oftmals schon über 30 Jahre alt sind und einer damit verbundenen sinkenden weiblichen Fruchtbarkeit (3). So stieg das Durchschnittsalter der Frauen bei der Geburt ihres ersten Kindes auf heute 29,1 Jahren an (4). Vor allem junge Paare, die ihre Familienplanung auf später verschieben, überschätzen häufig die Chancen schwanger zu werden und sind sich oft den Auswirkungen des erhöhten Alters auf ihre Fruchtbarkeit nicht bewusst. Daraus resultiert, vor allem auch für viele Frauen mit akademischer Ausbildung, die ihre Familienplanung in eine Zeit verschieben, in der die weibliche Fruchtbarkeit bereits deutlich reduziert ist, eine unfreiwillige Kinderlosigkeit bzw. eine sekundäre Sterilität mit weniger Kindern als ursprünglich gewollt (3, 4). Dass das Alter der Frau den wichtigsten Einflussfaktor für die Fruchtbarkeit darstellt verdeutlichen auch zahlreiche Studien. Das Alter mit der höchsten Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ist mit 22 Jahren erreicht und nimmt danach kontinuierlich ab (8, 11). Ebenso steigt mit dem Alter der Frau auch das Risiko für eine Fehlgeburt, das sich mit der Tatsache zunehmender Chromosomenanomalien und einer stetig abnehmenden ovariellen Reserve mit steigendem Alter, erklären lässt (8, 12, 13).

Abgesehen vom Alter, beeinträchtigen auch ein übermäßiger Alkoholkonsum und Rauchen die Fruchtbarkeit sowohl der Frauen, als auch der Männer. Ein BMI über 30 aber auch unter 19 reduzieren die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft bei beiden Geschlechtern ebenso (14).

1.2.4 Ätiologie

Die genaue Ursache der Fertilitätsstörungen zu finden und strikt nach dem Geschlecht zu trennen ist nicht immer möglich. In ca. 35-40 % liegt die Ursache beim Mann, in ca. 45-50 % bei der Frau und in ca. 10-20 % sind beide Partner von der Einschränkung der Fruchtbarkeit betroffen. Ebenso bleibt bei ca. 10-20 % der Paare die Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit ungeklärt (15).

1.2.4.1 Sterilitätsursachen der Frau

Bei der Frau sind in ungefähr 30 % der Fälle die Ovarien für die Unfruchtbarkeit verantwortlich (15). Hierbei kann es sich um Hormonstörungen handeln, wie eine Hyperandrogenämie, Hyperprolaktinämie, Corpus-luteum-Insuffizienz, Polyzystisches Ovarialsyndrom oder eine Hypo- bzw. Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz, welche mit einer unzureichenden bzw. inadäquaten Ausschüttung von GnRH bzw. FSH und LH einhergehen und damit eine Störung in der Eizellreifung bzw. der Lutealphase hervorrufen. Daraus können eine Amenorrhö oder ein anovulatorischer Zyklus resultieren und dadurch das Eintreten einer Schwangerschaft verhindert werden. Die Ursachen hierfür können sowohl seltenere genetische Erkrankungen, wie auch Über- oder Untergewicht, Essstörungen, Medikamente, Hochleistungssport, sowie andere körperliche oder psychische Erkrankungen sein (8, 9).

Stellen die Tuben die Ursache für die Sterilität dar, dann ist dies in den meisten Fällen auf eine vorangegangene Infektion vor allem durch Chlamydien zurückzuführen. Diese Infektionen führen zu Verwachsungen innerhalb der Eileiter oder zum Verschluss einer oder beider Tuben. Die Folge ist eine Einschränkung der Tubenmotilität als auch des Eitransportes Richtung Uterus (9, 15).

Auch die Endometriose spielt eine große Rolle hinsichtlich der Sterilitätsursachen bei Frauen. So liegt die Prävalenz einer Endometriose, bei Frauen die von einer Sterilität betroffen sind, bei 25-50% und 30-50% der Frauen mit Endometriose leiden an Infertilität (16). Studien bestätigen eine reduzierte Befruchtungsrate mit einer damit einhergehenden Reduktion der Spontankonzeptionsrate bei

Endometriose. So verursachen Endometrioseherde mit peritonealer Absiedelung proinflammatorische Veränderungen in der Peritonealflüssigkeit und führen zu einer Störung des Befruchtungsvorganges in der Tube (17). Ebenso zeigt eine Studie von Santulli et al., dass eine superfiziell liegende peritoneale Endometriose häufiger mit einer Infertilität vergesellschaftet ist, als eine tief infiltrierende Endometriose oder Endometriome (18). Die genaue Ursachenabklärung der Endometriose ist auch im Hinblick auf die finanzielle Unterstützung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung wichtig, da die Endometriose in Österreich eine Indikation zur Unterstützung der Behandlungsmaßnahme durch den IVF-Fonds darstellt (1).

In ungefähr 5 % der Sterilitätsfälle ist der Uterus aufgrund anatomischer Fehlbildungen, entzündlicher bzw. traumatischer Schädigungen, wie zum Beispiel nach wiederholten Kürettagen, bzw. durch Myome oder Polypen für das Nichteintreten einer Schwangerschaft oder einer Fehlgeburt verantwortlich (9).

Ist die Ursache für das Ausbleiben der Schwangerschaft auf die Zervix zurückzuführen, kann dies etwa durch anatomische Veränderungen, wie Risse, Narben, oder nach Konisationen, bedingt sein. Doch auch der Zervixfaktor spielt eine große Rolle für das Eintreten einer Schwangerschaft. Ist der Zervixschleim zur Zyklusmitte wenig spinnbar, ist er für Spermatozoen nur schwer passierbar. Selten ist die Spermaimmunität, bei der sich immobilisierende oder agglutinierende Antikörper im Zervixschleim gegen Spermatozoen richten, für die Sterilität verantwortlich (15).

Angeborene Fehlbildungen, entzündliche, ebenso posttraumatische Stenosen, sowie Infektionen der Vagina können die Fruchtbarkeit ebenso beeinträchtigen (15).

In ca. 15% liegt die Sterilitätsursache extragenital. Hierbei spielen sowohl Tumore zum Beispiel der Hypophyse oder der Nebenniere eine Rolle, wie auch Erkrankungen der Schilddrüse, die sich in einer Hypo- bzw. Hyperthyreose zeigen. Ebenso kann ein unbehandelter Diabetes mellitus, Störungen der Nebennierenrinde, wie das adrenogenitale Syndrom, Morbus Cushing, Morbus

Addison extragenitale Sterilitätsursachen darstellen. Medikamenteneinnahme, Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus beeinträchtigen ebenfalls die Fruchtbarkeit und zählen zu den extragenitalen Sterilitätsursachen (9).

Die psychogene Sterilität kann sowohl anhand von Symptomen, wie Sexualstörungen, Amenorrhö, Anovulationen erkennbar sein, oder in Form der idiopathischen Sterilität auftreten. Bei dieser lassen sich keine Gründe für eine Sterilität finden, jedoch können tiefere Konflikte bzw. ein übersteigerter Kinderwunsch für die Fruchtbarkeitsstörung verantwortlich sein (9).

1.2.4.2 Sterilitätsursachen des Mannes

Zu den männlichen Sterilitätsursachen zählen neben hormonellen Störungen, die mit einer gestörten Samenzellbildung einhergehen, wie zum Beispiel die Hypophysenvorderlappen Insuffizienz, auch primäre Schädigungen des Hodens. Diese können durch genetische Ursachen hervorgerufen werden, als auch durch abgelaufene Infektionen und Entzündungen, Verletzungen oder Fehlbildungen. Die Spermio-genese kann ebenfalls durch Intoxikationen mit Medikamenten, wie Anabolika, übermäßigem Drogen-, Alkohol- und Nikotinkonsum, Umweltgifte und Wärmeschäden negativ beeinflusst werden (8, 15).

Stenosen der Samenleiter oder des Nebenhodenganges, durch Entzündungen ausgelöst oder angeboren, wie auch Schädigungen nach Operationen oder Verletzungen der Samenwege können beim Mann zur Beeinträchtigung der Fertilität führen (8, 15).

Auch psychische Ursachen können beim Mann zur Kinderlosigkeit führen, wenn es dabei zu einer ungenügenden Erektion, Orgasmus- bzw. Ejakulationsstörungen kommt (9, 15).

1.2.5 Diagnostik

Um Sterilitätsursachen abzuklären, sollten beide Partner in die Diagnostik miteinbezogen werden. Bevor invasive diagnostische Methoden bei der Frau angewendet werden, sollte zunächst mit einer ausführlichen Anamnese, einer andrologischen Untersuchung des Partners und einer gynäkologischen Routineuntersuchung begonnen werden (9).

Das Erstgespräch beinhaltet neben Fragen bezüglich dem Zyklus der Frau und seiner Regelmäßigkeit, vorausgegangener Schwangerschaften, gynäkologischen Erkrankungen und Operationen, Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, Störungen der Nebennierenrinde, Erkrankungen der Schilddrüse, Risikoverhalten der Paare wie Drogenkonsum oder Medikamenteneinnahme, auch die Sexualanamnese und die Kenntnis des Paares über den optimalen Konzeptionstermin. Auch psychische Sterilitätsursachen sollten nicht außer Acht gelassen und gegebenenfalls professionelle psychosomatische Betreuung angeboten werden (9).

Anhand der gynäkologischen Untersuchung, lassen sich pathologische Abstrichbefunde, sowie anatomische Fehlbildungen oder Myome bereits erkennen (8, 9). Ebenso sollte ein Screening für Chlamydien im Rahmen der Sterilitätsabklärung erfolgen, wie auch die Überprüfung eines adäquaten Rötelschutzes (14). Um einen anovulatorischen Zyklus beziehungsweise eine Corpus-luteum-Insuffizienz zu erkennen, kann die Durchführung einer Temperaturmessmethode und die daraus erstellte Basaltemperaturkurve hilfreich sein. Hormonanalysen zur Bestimmung von FSH, LH, Östradiol, Testosteron; DHEA-S und Progesteron werden zyklusabhängig durchgeführt und liefern Hinweise für ovarielle Ursachen der Sterilität (9). Auch Prolaktin und Schilddrüsenhormone zählen zur Hormonanalyse und werden vor allem bei dahingehenden Beschwerden bestimmt (14).

Um tubare und uterine Sterilitätsursachen ausschließen zu können, werden invasive diagnostische Methoden angewendet. Wissen Frauen nicht über mögliche tubare Komorbiditäten Bescheid, wie eine vorausgegangene Extrauterin gravidität oder eine bestehende Endometriose, wird ihnen eine

Hysterosalpingografie zur Darstellung der Tuben und des Uterus empfohlen, um mögliche Tubenokklusionen diagnostizieren zu können. Als Alternative bietet sich die Hysterosalpingo-Kontrastsonografie an, die den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung gegenüber der Hysterosalpingografie mit sich bringt und aufgrund hoher Sensitivität und Spezifität heute zunehmend als Routineuntersuchung eingesetzt wird. Anhand der Laparoskopie mit Chromopertubation lässt sich die Tubendurchgängigkeit überprüfen, als auch Verwachsungen zum Beispiel am Ovar und Endometriose erkennen und behandeln. Der große Vorteil dieser minimal invasiven Methode besteht darin, dass während der Laparoskopie etwaige Verwachsungen, Zysten oder Endometrioseherde entfernt werden können (8, 14). Eine Hysteroskopie sollte Frauen nur bei klinischer Indikation angeboten werden, um etwa submuköse Myome, Endometriumpolypen, Verwachsungen oder Vernarbungen in der Zervix oder angeborene Fehlbildungen des Uterus operativ zu sanieren (8, 14). Ebenso sollte eine Endometriumbiopsie zur Evaluierung der Lutealphase nicht als Basisdiagnostik bei Sterilitätsproblemen durchgeführt werden. Zu den weiteren diagnostischen Methoden zur Testung der Fertilität zählen die Beurteilung des Zervixfaktors, wie der Postkoitaltest, der jedoch nicht als Routineuntersuchung angewendet wird, aufgrund fehlendem positiven Vorhersagewert bezüglich der Schwangerschaftsrate und fehlenden therapeutischen Konsequenzen (8, 14).

Neben einer ausführlichen Anamneseerhebung bezüglich Vorerkrankungen, Operationen, Traumata, Lebensstil und psychischen Problemen, wird eine körperliche Untersuchung und evtl. eine Hormonbestimmung aus dem Blut zur Diagnose männlicher Sterilitätsursachen durchgeführt. Das wichtigste diagnostische Mittel zur Klärung männlicher Sterilität liefert das Spermogramm. Dabei wird eine genaue Analyse der Spermien bezüglich Volumen, pH, Anzahl und Konzentration, Motilität, Morphologie und Vitalität der Spermien überprüft. Findet sich hierbei ein pathologischer Befund, sollte zur Diagnosesicherung ein weiteres Spermogramm durchgeführt werden, da die Parameter deutlichen Schwankungen unterliegen (8, 9, 14).

1.2.6 Therapie

Bei der Therapie der Fertilitätsstörungen sollte mit wenig invasiven Methoden begonnen werden, um den kinderlosen Paaren das Eintreten einer spontanen Schwangerschaft, soweit dies erfolgsversprechend ist, zu ermöglichen (9).

Bei Störungen der ovariellen Funktion mit Problemen welche durch Corpus-luteum-insuffizienz, anovulatorischen Zyklen und normogonadotroper Amenorrhö ausgelöst werden, wird die Stimulation der Follikelreifung durch Antiöstrogene herbeigeführt. Hierbei wird vor allem Clomifen eingesetzt, welches zu einer vermehrten Sekretion von FSH- und LH führt, durch eine Aufhebung der negativen Rückkoppelung (9, 15). Für die Ovulationsauslösung wird Clomifen häufig mit humanem Choriongonadotropin (HCG) kombiniert (9). Um das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft und eine Überstimulation zu reduzieren, ist es notwendig, regelmäßige klinische-, laboranalytische- sowie Ultraschalluntersuchungen bei den Patientinnen durchzuführen (9, 14).

Bleibt der Erfolg einer Behandlung mit antiöstrogenen Substanzen aus und ist ein aktueller Kinderwunsch, sowie stimulierbare Follikel vorhanden, werden die Eierstöcke mittels Gonadotropinen stimuliert. Hierbei handelt es sich um Substanzen aus dem Urin postmenopausaler Frauen (HMG = humanes menopausales Gonadotropin), welche FSH und LH in gleichen Mengen enthalten und somit eine Follikelreifung auslösen. Die Alternative stellt ein hochgereinigtes FSH, ebenfalls aus dem Urin postmenopausaler Frauen, bzw. gentechnologisch (rekombinant) hergestelltes FSH dar (9). Auch die Behandlung mit Gonadotropinen stellt ein Risiko für Mehrlingsschwangerschaften und Überstimulationssyndrom dar und sollte kontrolliert werden (14).

Leiden die Patientinnen unter einer hypothalamischen Amenorrhö, mit einer zu niedrigen bzw. fehlenden GnRH-Ausschüttung, so kann dies durch eine computergesteuerte Minipumpe mit pulsatiler GnRH-Freisetzung ausgeglichen werden. Bei der Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormonen ist das Risiko einer Überstimulation und einer Mehrlingsschwangerschaft im Gegensatz zur Stimulation mit Antiöstrogenen und Gonadotropinen sehr gering (9).

Besteht die ovarielle Fertilitätsstörung aufgrund einer Hyperprolaktinämie sollte diese mit Dopaminagonisten wie Bromocriptin behandelt werden (14). Ebenso von Bedeutung ist die richtige Behandlung einer Hypo- bzw. Hyperthyreose bei gestörter Ovarialfunktion, sowie eine Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden bei einer adrenal bedingten Form der Hyperandrogenämie (9).

Liegt die Fertilitätsstörung durch ein Problem der Tuben vor, kann versucht werden die Tubendurchgängigkeit durch operative Eingriffe wieder herzustellen. Hierbei können sowohl mikrochirurgische Techniken als auch laparoskopische Verfahren zum Einsatz kommen, um etwaige Adhäsionen, Obstruktionen oder Aussackungen behandeln zu können (9, 14). Aufgrund sehr geringer Erfolgsraten wurden diese Techniken heute zunehmend verlassen und es wird eine primäre In Vitro-Fertilisation durchgeführt (9).

Ist die Infertilität auf eine uterine Ursache, wie Fehlbildungen, Myome, Polypen, Endometriose oder Synechien zurückzuführen, werden diese operativ mittels hysteroskopischen oder laparoskopischen Techniken behandelt (9, 14).

Die zervikale Infertilität, ausgelöst durch eine entzündlich bedingte Veränderung, wird mittels Antibiotika therapiert. Liegt eine hormonell bedingte Störung der Zervixsekretion vor, wird diese mittels Östrogensubstitution bzw. ovarieller Stimulation behandelt (9, 14).

Stellen extragenitale Einflüsse wie Medikamente, Drogen, psychische Erkrankungen, Über- oder Untergewicht die Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch dar, sollen diese rechtzeitig diagnostiziert und vorab behandelt werden (9, 14).

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der Infertilitätsstörungen bei Männern mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus stellen Gonadotropine dar. Diese haben einen nachgewiesenen Effekt auf die Fertilität. Bei idiopathischen Spermienabnormalitäten zeigen Antiöstrogene, Gonadotropine, Androgene oder Bromocriptin laut den NICE Fertility Guidelines keine eindeutige Effektivität bezüglich der Fertilität auf (14). Anatomische Fehlbildungen, Tumore oder Obstruktionen des Mannes bedürfen einer operativen Korrektur um die

Fertilität zu behandeln. Jedoch spielen auch Potenzstörungen, welche auch auf psychische Ursachen zurückzuführen sind eine Rolle bei männlichen Fertilitätsstörungen und sollten vor allem zu Beginn einer Kinderwunschbehandlung abgeklärt und dementsprechend behandelt werden (9, 14).

Bleibt trotz der zuvor beschriebenen Diagnostik und Behandlungen die Sterilität ungeklärt und der Kinderwunsch erhalten, ist die assistierte Reproduktionsmedizin (englisch: assisted reproductive technology-ART) oft die einzige Möglichkeit um eine Schwangerschaft und Geburt eines Kindes herbeizuführen. Damit werden Verfahren und Behandlungen beschrieben, welche mit menschlichen Eizellen, Spermien oder Embryonen den Wunsch eines Kindes mittels medizinischer Unterstützung ermöglichen (8). Hierbei stellen die intrauterine Insemination (IUI) - bei der mittels dünnem Katheter die aufbereitete, durch Masturbation gewonnene Samenflüssigkeit, direkt in die Gebärmutter injiziert wird - die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), die wichtigsten Verfahren der assistierten Reproduktion dar (8).

1.3 IVF/ICSI

1.3.1 Definition

1.3.1.1 IVF

Das klassische Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin stellt die In-Vitro-Fertilisation (IVF) dar, bei der die tubare Infertilität die Hauptindikation ist, gefolgt von der männlichen Subfertilität (8).

Das Prinzip beruht auf der Gewinnung von einer oder mehreren reifen Eizellen, nach ovarieller Stimulation, anhand einer transvaginalen Follikelpunktion. Diese werden extrakorporal mit tausenden von aufbereiteten Spermatozoen in einer mit Nährlösung gefüllten Petrischale (in vitro) zusammengebracht. Nach Eintreten einer Befruchtung und Zellteilung werden 1 bis 3 Embryonen, innerhalb von 2 bis 5 Tagen in das Cavum uteri mittels eines Spezialkatheters rücktransferiert (8, 9).

Liegt die Anzahl der befruchteten Eizellen über derjenigen, die transferiert wurden, besteht die Möglichkeit, nach Rücksprache mit den Paaren, diese Embryonen zu kryokonservieren und gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt aufzutauen und zu transferieren (8, 9).

Obwohl die IVF für manche Paare die einzige Möglichkeit zur Erfüllung des Kinderwunsches darstellt, bringt sie auch gewisse Nebenwirkungen und Komplikationen mit sich, welche sowohl bei der Stimulation, der Eizellgewinnung als auch nach Eintritt der Schwangerschaft auftreten können. Trotz allem liegt die Erfolgsrate der IVF bei ca. 10 bis 40 % und ist sehr stark altersabhängig (8, 9).

1.3.1.2 ICSI

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) findet ihre Verwendung vor allem bei schweren Formen der männlichen Subfertilität (9).

Die Patientinnen durchlaufen die gleiche Vorbereitung wie bei der IVF, mittels Stimulation und Follikelpunktion. Auch der weitere Verlauf mit Eizellteilung und

Embryotransfer ist gleich der einer IVF. Der Unterschied zur IVF liegt darin, dass bei der ICSI die Samenzelle mittels feinsten Glaspipetten und unter zu Hilfenahme eines Mikromanipulators direkt in die Eizelle eingebracht wird. Im Gegensatz zur IVF, bei der die Natur und der Zufall entscheiden, welches Spermium in die jeweilige Eizelle eindringt (8, 9).

Wird die männliche Sterilität zum Beispiel durch eine Azoospermie oder Ejakulationsstörung verursacht, gibt es neben der Möglichkeit die Spermien aus dem Ejakulat zu gewinnen, auch die Möglichkeit die Samenfäden mikrochirurgisch direkt aus dem Nebenhoden (mikrochirurgische epididymale Spermienextraktion-MESA) oder dem Hodengewebe (testikuläre Spermienextraktion-TESA) zu gewinnen (8, 9).

1.3.2 Geschichte

Die Geschichte der assistierten Reproduktionsmedizin geht auf die Veterinärmedizin zurück, wo schon Anfang des 20. Jahrhunderts an der in-vitro Befruchtung von Säugetiereiern geforscht wurde (19).

Mit der Geburt von Louise Brown 1978 in Bourn Hall, Großbritannien, dem ersten IVF-Baby, welches der Arbeit und Forschung von Robert Edwards und Patrick Steptoe zu verdanken ist, sorgte die künstliche Befruchtung mit der IVF für weltweites Aufsehen und löste manch ethische und psychologische Diskussionen aus. Trotz alledem verdanken viele unfruchtbare Paare diesem Verfahren, das als medizinische Sensation in die Geschichte einging, die Chance Eltern zu sein. 32 Jahre später wurde an Sir Robert Edwards hierfür der Nobelpreis für Medizin und Physiologie verliehen (8).

Diesem medizinischen Erfolg in England folgten 1980 Australien, 1981 die USA und 1982 Europa mit weiteren erfolgreichen IVF-Babys. Die Frage nach der Lösung zur Behandlung der Sterilitätsstörungen erlangte immer größere Bedeutung und viele weitere Forschungen auf dem Gebiet der assistierten Reproduktionsmedizin wurden vor allem in den 1980er Jahren initiiert (19).

Dem ersten IVF-Baby 1978 folgte in Belgien im Jahr 1990 das erste ICSI-Baby. Diese weitere Errungenschaft der assistierten Reproduktionsmedizin haben wir den Pionieren Devroey und van Steirteghem zu verdanken, die mit diesem Verfahren Paaren, bei der die männliche Sterilität im Vordergrund steht, den Traum eines eigenen Kindes verwirklichen können (19).

1.3.3 Zahlen und Fakten

Die Zahl der Kinder die bis heute weltweit mithilfe der Maßnahmen der IVF und ICSI geboren wurden liegt nach Schätzung der WHO 2017 bei 9-10 Millionen. Alleine in Deutschland wurden im Jahr 2014 über 2,5% aller lebendgeborenen Kinder mithilfe einer extrakorporalen Befruchtung gezeugt und erlangten so das Licht der Welt (2).

Trotz der rasanten Entwicklung, der zunehmenden spezialisierten Kliniken hinsichtlich reproduktionsmedizinischer Angebote und der verbessernden Erfolge der Reproduktionsmedizin in den letzten 20 Jahren, nimmt nur etwa die Hälfte aller von Sterilität betroffenen Paare irgendeine Form der medizinischen Hilfe in Anspruch (4, 10). In Deutschland werden die Angebote der Reproduktionsmedizin im europäischen Vergleich eher als Ultima Ratio von kinderlosen Paaren eingesetzt und pro 1 Million Einwohner verhältnismäßig wenige Behandlungen durchgeführt. In der Studie von Passet-Wittig et al. wird beschrieben, dass vor allem Kinderlose im Gegensatz zu denjenigen, die bereits Kinder haben, eher das Angebot einer Kinderwunschbehandlung annehmen. Ebenso stehen vor allem gerade jüngere Paare, die an Sterilität leiden, am Anfang einer Kinderwunschbehandlung, obwohl die Rate der an Sterilität leidenden Paare vermehrt Frauen und Männer in höherem Alter betrifft. Passet-Wittig et al. verweisen hier vor allem auf den Einfluss der Regelungen zur Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen hin (4).

1.3.4 Indikationen

In den Anfängen der Reproduktionsmedizin war die Hauptindikation der IVF die tubare Sterilität. In den darauffolgenden Jahren haben sich die Anwendungsgebiete der IVF vervielfältigt, sodass die IVF heute sowohl bei Störungen der männlichen und weiblichen Sterilität eingesetzt wird, als auch bei der idiopathischen Sterilität. Beispiele für weibliche Indikationen sind Störungen der Tubenfunktion, die Endometriose, die immunologische Sterilität, anovulatorische Zyklen, vor allem mit polyzystischem Ovarsyndrom, psychogene Faktoren oder eben die ungeklärte Sterilität, bei der keine klare Diagnose für die Unfruchtbarkeit gefunden werden kann. Die männliche Sterilität wird dann mit IVF behandelt, wenn die Anzahl der beweglichen Spermien nicht unter 1 Million liegt (8, 20).

Die Hauptindikation für eine ICSI liefert die männliche Sterilität mit einem eingeschränktem Spermogramm, mit einer eingeschränkten Anzahl der Spermienmotilität unter 1 Million bzw. unter 500.000, oder einer Azoospermie (8, 20).

Die Entscheidung für die Anwendung eines invasiven Verfahrens der assistierten Reproduktionsmedizin sollte vor allem mit dem Nutzen-Risiko-Verhältnis, dem Kosten-Nutzen-Verhältnis und dem Erfolg der Verfahren im Gegensatz zur Spontanschwangerschaft abgewogen werden und vor allem mit den Paaren genau besprochen werden, um den an Sterilität Leidenden unnötige Kosten, Belastungen sowohl körperlicher als auch psychischer Natur ersparen zu können (20).

1.3.5 Durchführung

Nach den NICE-Guidelines beinhaltet ein kompletter IVF-Behandlungszyklus, mit oder ohne ICSI, eine Episode der ovariellen Stimulation und den Transfer eines Embryos, egal ob es sich um einen frischen oder einen kryokonservierten Embryo handelt (14).

Nach Empfehlung der NICE Guideline sollen Frauen unter 40 Jahre, die innerhalb von zwei Jahren ungeschützten Geschlechtsverkehrs nicht schwanger wurden, oder bei denen 12-mal erfolglos eine artifizielle Insemination durchgeführt wurde, drei IVF-Behandlungszyklen angeboten werden, mit oder ohne ICSI. Sind die Frauen zwischen 40 und 42 Jahre alt, sollte mit den gleichen Voraussetzungen wie oben genannt ein voller IVF-Behandlungszyklus angeboten werden, insofern diese noch nie zuvor mit einer IVF behandelt wurden, diese eine normale ovarielle Reserve aufweisen und sie über die Auswirkungen und Folgen einer IVF und einer Schwangerschaft in diesem Alter aufgeklärt wurden (14).

1.3.5.1 Phasen:

1.3.5.1.1 Down-Regulation und Follikelstimulation

Damit für die IVF mehrere Eizellen für die Punktion zur Verfügung stehen, findet eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation statt (9). Hierzu ist es notwendig die körpereigenen Hormone FSH und LH mittels GnRH-Analoga (Agonisten oder Antagonisten) zu unterdrücken, um einen vorzeitigen LH-Anstieg und damit einhergehend eine vorzeitige Ovulation zu verhindern. GnRH-Agonisten sollten nur Frauen mit einem geringem Risiko eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms angeboten werden (9, 14). Mit dieser Down-Regulation der körpereigenen Hormone werden der Zyklus der Frau und auch der Zeitpunkt der Ovulation besser steuerbar und nachfolgende Schritte wie die Follikelpunktion und auch der Embryotransfer können zeitlich gut koordiniert werden (9, 14).

Für die Follikelreifung werden der Patientin entweder urinäre oder rekombinant hergestellte Gonadotropine, wie das HMG, FSH oder FSH + LH zur Stimulation verabreicht (9, 14). Die Startdosis der Gonadotropine wird für die Patientin individuell festgelegt unter Berücksichtigung von Faktoren, welche auch den Erfolg einer IVF beeinflussen wie, der BMI, das Alter, vorliegende polyzystische Ovarien, und die ovarielle Reserve. Der Prozess der Follikelreifung wird mittels

Ultraschalluntersuchungen hinsichtlich der Stimulationserfolge, als auch der Vorbeugung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms kontrolliert (14).

1.3.5.1.2 Ovulation und Follikelpunktion

Sind die Eizellen in den Follikeln fertig ausgereift, wird die Ovulation durch Humanes Chorion Gonadotropin (HCG), welches urinär oder rekombinant hergestellt werden kann, ausgelöst (9, 14).

Erfolgte die Stimulation unter Zugabe eines GnRH-Antagonisten, kann bei hohem Risiko für eine Überstimulation der Trigger zur finalen Eizellreifung alternativ auch mit GnRH-Agonisten erfolgen. Um aus den Follikeln die reifen Eizellen (Oozyten) zu gewinnen, wird ultraschallgesteuert eine transvaginale Punktion, unter adäquater Sedierung durchgeführt und die Oozyten abgesaugt (9, 14). Ist der vaginale Zugang nicht möglich, können die Oozyten auch per Laparoskopie gewonnen werden (9).

1.3.5.1.3 Befruchtung

Die Oozyten werden, nach einer Vorinkubationszeit von 3 bis 6 Stunden in einem Kulturmedium, mit aufbereiteten Spermien vereint und im Brutschrank kultiviert. Die Weiterentwicklung der befruchteten Eizellen zu Embryonen findet in einem frischen Medium statt und es erfolgen regelmäßige Kontrollen der Entwicklung der Embryonen. Je nach Entwicklung werden die Embryonen am Tag 2, 3 oder 5 nach der Befruchtung in die Gebärmutter transferiert (9).

1.3.5.1.4 Embryo-Transfer

Der Embryo-Transfer ins Cavum uteri erfolgt ultraschallgestützt, innerhalb von 5 Tagen nach der Follikelpunktion, mittels eines dünnen Spezialkatheters (9).

Die Anzahl der transferierten Embryonen richtet sich nach dem Alter und der Qualität der Embryonen. So wird im ersten IVF-Zyklus Frauen unter 37 Jahren ein Single-Embryo-Transfer empfohlen bzw. im zweiten Zyklus nur dann der Embryo-Transfer von zwei Embryonen empfohlen, wenn sich bei keinem der Embryonen eine gute Qualität nachweisen lässt. Mehr als zwei Embryonen werden Frauen unter 37 Jahren im dritten IVF-Zyklus laut den NICE-Guidelines nicht empfohlen (14).

Bei Frauen im Alter von 37 bis 39 wird in den ersten beiden IVF-Zyklen nur dann ein Transfer von zwei Embryonen empfohlen, wenn die Qualität der Embryonen vermindert ist. Auch bei dieser Altersgruppe werden im dritten Zyklus nicht mehr als zwei Embryonen transferiert (14).

Sind die Patientinnen 40 bis 42 Jahre alt, wird der Transfer von zwei Embryonen von Beginn an empfohlen (14).

Mit der Möglichkeit mehr als einen Embryo zu transferieren, steigt auch das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft deutlich an (9, 14). Jedoch sind nach dem Embryonenschutzgesetz maximal drei Embryonen für einen Transfer in den Uterus erlaubt (15).

Der Patientin kann eine Kryokonservierung von übrig gebliebenen Embryonen angeboten werden, um zu einem späteren Zeitpunkt nach Auftauen in einem neuen Zyklus transferiert zu werden (9, 14).

1.3.5.1.5 Nachbehandlung

Um die Gelbkörperphase bzw. die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter zu unterstützen, werden der Patientin nach dem Embryo-Transfer Progesterone verabreicht. Die Anwendung der Progesterone ist jedoch nicht über 8 Wochen empfohlen (9, 14).

Um ein Hyperstimulationssyndrom zu vermeiden, wird den Patientinnen nach einer IVF kein HCG zur Unterstützung der Lutealphase empfohlen (14).

1.3.6 Erfolg

Die Erfolgsrate einer Spontankonzeption in einer Lebendgeburt zu enden liegt bei ungefähr 30 %. Die restlichen Prozente verteilen sich auf Implantationsversagen, biochemische Schwangerschaften mit jeweils 30 % und Fehl- oder Totgeburten die ungefähr 10 % der Ausgänge aller Spontanschwangerschaften ausmachen (8).

Für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch ist es vor allem wichtig um die Erfolgchancen einer künstlichen Befruchtung in Zentren für assistierte Reproduktionsmedizin Bescheid zu wissen und die Erwartungshaltung gegenüber solchen Zentren ist von Seiten der Paare sehr hoch (8). In einer Bevölkerungsstudie von Stöbel-Richter et al., die Teilnehmer und Teilnehmerinnen nach der Lebendgeburtenrate einer assistierten Reproduktionsmedizin befragte, lagen die Schätzungen bei einem Drittel der Befragten bei über 50 % und die der Geburtenrate wurde im Mittel auf 44 % geschätzt (21).

1.3.6.1 Das Problem des Erfolges

Während die Geburt eines Kindes für diese Paare das wichtigste Erfolgskriterium darstellt, wird der Erfolg einer künstlichen Befruchtung für die Reproduktionsmediziner unterschiedlich definiert. Für reproduktionsmedizinische Zentren gilt nicht die Lebendgeburt als das entscheidendste Erfolgskriterium sondern die klinische Schwangerschaftsrate, mit der vor allem auf Websites geworben wird und die immer über der Lebendgeburtenrate liegt (8).

Aus diesem Grund ist die genaue Definition des Erfolges bei der assistierten Reproduktionsmedizin von entscheidender Bedeutung. So gilt es im Bezug des Erreichens einer Schwangerschaft zu unterscheiden zwischen der biochemischen Schwangerschaft und der klinischen Schwangerschaft (8).

Die biochemische Schwangerschaft beschreibt einen β -HCG Anstieg im Serum oder Urin der Frauen, ohne Weiterentwicklung in eine klinische Schwangerschaft (5, 8).

Von der klinischen Schwangerschaft wird gesprochen, wenn außer dem erhöhten β -HCG, ein Fruchtsack inklusive Herzaktion im Uterus per Ultraschall nachweisbar ist (5, 8).

Um die Qualität und die Erfolgsraten von den verschiedenen IVF-Zentren auch weltweit miteinander vergleichen zu können und um die Chancen von Paaren ein Kind zur Welt zu bringen besser schätzen zu können, werden in der assistierten Reproduktionsmedizin die kumulative Schwangerschaftsrate (engl.: cumulative pregnancy rate - CPR) und die kumulative Lebendgeburtenrate (engl.: cumulative live birth rate - CLBR) als Indikator und endgültige Bezeichnung für den Erfolg einer künstlichen Befruchtung eingesetzt (22).

Bei der kumulativen Schwangerschaftsrate wird anhand einer Formel, die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bezogen auf die Anzahl der reproduktionsmedizinischen Versuche und die Wahrscheinlichkeit pro Versuch berechnet (8).

In einer Studie von Gnoth et al., welche den Behandlungsverlauf von Patientinnen über 10 Jahre in Deutschland ausgewertet hat, kam es zu einer CLBR von 52 % nach 3 Behandlungszyklen, 72 % nach 6 Zyklen und 85 % nach 12 Zyklen. Betrachtet man die Lebendgeburtenrate eines frischen Zyklus und seines evtl. nachfolgenden Kryoembryotransfers, so kam man auf 33 %. Diese Ergebnisse zeigen, dass vielen Paaren mit Sterilitätsstörungen erfolgreich geholfen werden kann, wenn sie die Behandlungen fortführen und sich für weitere Behandlungszyklen entscheiden (22). Allerdings wurden die CPR und die CLBR nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, in der angenommen wird, dass Paare, die den Behandlungszyklus abgebrochen haben die gleiche Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer Lebendgeburt hätten als Paare, die die Behandlung fortsetzten (22). Es ist damit zu rechnen, dass die tatsächliche kumulative Lebendgeburtenrate unter den oben genannten Zahlen liegt (8).

In der Studie von Gnoth et al. kam man zu dem Schluss, dass die assistierte Reproduktionsmedizin die Erfolgsraten einer natürlichen Befruchtung erreichen kann, diese jedoch nicht übertreffen können (22).

Wischmann T. beschreibt in seinem Buch, „Einführung Reproduktionsmedizin“ kurz die Ergebnisse des deutschen IVF-Registers über alle Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin (IVF, ICSI, IVF/ICSI und Kryotransfer), mit allen Altersgruppen der Frauen von den Jahren 1997-2009. Daraus resultierte eine Geburtenrate pro durchgeführtem Behandlungszyklus von ca. 15 %. Wird die Geburtenrate auf alle initiierten, das heißt begonnenen Behandlungszyklen inklusive Zyklen mit Behandlungsabbruch bzw. Zyklen ohne Eizellgewinnung zur Erfolgsberechnung herangezogen, lag die Erfolgsquote bei 13,8 %. In der Reproduktionsmedizin liegt das Interesse jedoch vor allem in der klinischen Schwangerschaftsrate, die pro Embryotransfer resultiert. Diese lag in den Jahren von 1997-2009 laut dem deutschen IVF-Register bei 26,23 %. Hierbei wird der Unterschied deutlich, welcher sich in der Erfolgsberechnung einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung bzgl. der Schwangerschafts- und Geburtenrate ergibt (8).

In der Debatte von Pinborg et al. wird nach einer optimalen Definition für den Erfolg in der assistierten Reproduktionsmedizin gesucht und anhand verschiedener Parameter errechnet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass kein einzelner Parameter die Komplexität und Erfolgsraten der assistierten Reproduktionsmedizin beschreiben kann. Sie schlagen die Verwendung von drei Parameter vor, die sowohl die prä-in vitro, die in vitro und die post-in vitro Phase betreffen. Der erste Parameter bezieht sich auf die prä-in vitro Phase und damit auf die Intensität der Hormonstimulation und die damit einhergehende Anzahl der gewonnenen Oozyten pro Aspiration. Bei der in vitro Phase, dem zweiten Parameter, wird als Indikator die Zahl der Schwangerschaften mit Herzschlag pro Embryo-Transfer, herangezogen. Dieser ist zugleich ein Qualitätsindikator für die Arbeit im Labor. Der dritte Parameter in der post-in vitro Phase beschreibt den bevorzugten Single-Embryo-Transfer und der damit einhergehenden Zahl der Geburten pro Embryo-Transfer. Sie weisen auch darauf hin, dass, würden diese Parameter als Gold Standard herangezogen werden, in Zukunft eine gleichartige Beschreibung von Erfolgsraten realisierbar wäre (23).

1.3.6.2 Embryotransferzahl und Mehrlingsrisiko

In den Anfängen der assistierten Reproduktionsmedizin lagen die Interessen hauptsächlich darin die klinische Schwangerschaftsrate zu erhöhen. Dies wurde vor allem damit erreicht, dass mehr als ein Embryo transferiert wurde (8). Nach dem deutschen IVF-Register lässt sich beim Transfer von zwei Embryonen die klinische Schwangerschaftsrate gegenüber dem Transfer eines Embryos zwar steigern, jedoch bringt ein Transfer von drei Embryonen kein Verbesserungspotenzial mehr (2). Laut Lawlor und Nelson steigt das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft und den damit einhergehenden Komplikationen, ebenso wie das Risiko einer Frühgeburtlichkeit und das eines niedrigen Geburtsgewichtes mit der Anzahl der transferierten Embryonen deutlich an. Als Resultat ihrer Studie legten die Autoren fest, dass ein Transfer von drei oder mehr Embryonen, unabhängig vom Alter der Frau, vermieden werden sollte, und dass die Entscheidung über die Anzahl der zu transferierenden Embryonen an die individuellen Verhältnisse der Frauen angepasst werden sollte (24).

1.3.6.3 Prädiktoren für den Erfolg

In den NICE-Guidelines werden Prädiktoren für den IVF-Erfolg angegeben. Hierbei werden die Auswirkungen des erhöhten Alters auf den Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung angegeben, ebenso wie die Korrelation einer erniedrigten Erfolgschance der künstlichen Befruchtung bei einer zunehmenden Anzahl von zuvor durchgeführten erfolglosen Behandlungszyklen. Der Erfolg wird von einer zuvor bestehenden Schwangerschaft bzw. nach einer bereits stattgehabten Lebendgeburt deutlich positiv beeinflusst. Bevor mit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung begonnen wird, sollten die Patientinnen darauf hingewiesen werden welchen Einfluss ein erhöhter BMI (engl.: body mass index) auf das Outcome einer künstlichen Befruchtung hat (14). Dies wird auch in der Studie von Petanovski et al. verdeutlicht, in der die klinische Schwangerschaftsrate von Patientinnen mit einem erhöhtem BMI mit derer von Normalgewichtigen verglichen wurde. Auch das Alter der Frauen wurde in Beziehung zur klinischen Schwangerschaftsrate gesetzt. Sie kamen zum Schluss,

dass sowohl ein BMI außer der Norm, ein erhöhtes Alter, sowie die Kombination aus beidem, ein negatives Outcome auf die klinische Schwangerschaftsrate zeigen (25). Lebensstilfaktoren, wie ein täglicher Alkoholkonsum, Rauchen oder aber auch ein exzessiver Kaffeeconsum der Paare beeinflussen die Effektivität der reproduktionsmedizinischen Behandlungen ebenfalls negativ, worauf den Paaren die Wichtigkeit dieser Faktoren bezüglich ihrer Fruchtbarkeit verdeutlicht werden sollte (11, 14).

Ein weiterer Faktor der die Erfolgsraten einer IVF-Behandlung beeinflusst, ist die Stimulation zur Follikelreifung. Wird diese mit Clomifen und Gonadotropinen durchgeführt, werden laut den NICE-Guidelines höhere Schwangerschaftsraten pro Zyklus resultieren, als wenn die Follikel natürlich, ohne medikamentöse Stimulation, reifen (14).

1.3.6.4 Kryokonservierung

Die Erfolgsraten zwischen dem Transfer von kryokonservierten Embryonen und dem von Frischen sind sehr unterschiedlich. Im Review von Roque et al. wird als Resultat angegeben, dass ein Kryotransfer verglichen mit einem frischen Embryo-Transfer das IVF-Outcome verbessern könnte. Dies kann dadurch erklärt werden, dass es beim Transfer von kryokonservierten Embryonen eine bessere Synchronizität von Embryo und Endometrium gibt welche mit Zyklen erreicht wird, die das Endometrium dafür vorbereitet (26).

In der Studie von Doherty et al. kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die klinische Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate in einem Zyklus mit frischem Embryo-Transfer bei 44 % und 29 % liegt und die bei einem Zyklus mit kryokonservierten Embryonen bei 34 % und 30 %. Sie untersuchten die Erfolgsraten eines frischen Embryo-Transfers, mit denen eines nachfolgenden Transfers mit kryokonservierten Embryonen. Kommt es zu keinem Erfolg in einem frischen Zyklus, hat der nachfolgende Zyklus mit dem Transfer von kryokonservierten Embryonen, bei dem die Embryonen aus derselben Kohorte wie dem Zyklus zuvor gewonnen wurden, die gleichen Chancen für eine klinische

Schwangerschaft, als der frische Zyklus nämlich 43 % (versus 44 % beim frischen Embryo-Transfer). Folgt einem frischen Zyklus, bei dem es zu einer klinischen Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt gekommen ist ein Zyklus mit kryokonservierten Embryonen, hat dieser deutlich niedrigere Erfolgsraten. Dies verdeutlicht den Zustand, dass nur ein paar Embryonen pro Kohorte die Kompetenz einer Lebendgeburt aufweisen können. Der Transfer von kryokonservierten Embryonen steigert die kumulative Erfolgsrate nach einer einzigen IVF Stimulation. Doch sind sie signifikant niedriger als Erfolgsraten in Zyklen mit frischem Embryo-Transfer (27).

In den NICE-Guidelines wird angegeben, dass Frauen welche regelmäßig Zyklen mit Ovulationen haben, die gleiche Chance einer Lebendgeburt nach dem Transfer von kryokonservierten Embryonen haben, unabhängig ob die Embryonen in einem natürlichem Zyklus bzw. Hormon unterstütztem Zyklus transferiert werden (14).

Für Paare, welche an einer malignen Erkrankung leiden und sich deswegen einer Chemo- bzw. Radiotherapie unterziehen müssen, ist das Risiko ihre Fertilität zu verlieren sehr hoch. Hierbei stellt die Kryokonservierung von Spermien, Embryonen, Oozyten oder Eierstockgewebe oft die einzige Möglichkeit dar, um den Traum eines Kindes trotz maligner Erkrankung erfüllen zu können (14).

1.3.7 Risiken

Eine frühe Fehlgeburt, die Fehlgeburt vor der Vollendung des 1. Trimenons, kann laut der Studie von Dosen et al. durch den Transfer von Blastozysten mit optimaler Qualität und dem Transfer von zwei Blastozysten reduziert werden (28).

Ob die Hormonbehandlung im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin eine Rolle für ein erhöhtes Krebsrisiko darstellt, wird in einigen Studien kontrovers diskutiert. So könnte Clomifen für die Entstehung von Ovarialkarzinomen und des Endometriumkarzinoms in Abhängigkeit seiner Dosis und Dauer der Anwendung eine Rolle spielen. Hierbei bezieht sich das Karzinomrisiko vor allem auf den Borderline-Ovarialtumor und ist eher auf die Sterilität selbst, als auf die

Hormonstimulation zurückzuführen (29). Eine zu lange Stimulation mit Hormonen im Rahmen der künstlichen Befruchtung sollte jedenfalls vermieden und die niedrigste Dosis mit Effektivität angestrebt werden (14).

Ein großes Risiko der hormonellen Stimulation stellt das ovarielle Hyperstimulationssyndrom dar, bei dem sich die Ovarien vergrößern und Beschwerden wie Übelkeit oder Druck im Bauch verursachen. Weiters können sich Zysten bilden, freies Wasser in der Bauchhöhle ansammeln, Gerinnungsstörungen oder eine eingeschränkte Nierenfunktion auftreten (8).

Blutungen nach der transvaginalen Punktion von Eizellen stellen ein Risiko der IVF-Behandlungen dar. Diese sind jedoch in den meisten Fällen nicht behandlungsbedürftig und nur vorübergehend (8).

Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, psychische Probleme wie Libidoverlust und depressive Verstimmungen sind meist Nebenwirkungen der Medikamentenbehandlungen im Rahmen der Hormonbehandlungen. In der Regel verschwinden diese Probleme nach Beendigung der Einnahme wieder (8).

Laut Wischmann ist das Risiko einer Extrauterin gravidität bei den Behandlungen im Rahmen der künstlichen Befruchtung doppelt so hoch, als bei Spontanschwangerschaften. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich vor allem Frauen mit Tubenfunktionsstörungen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung unterziehen. Ebenso steigt das Risiko einer erneuten Tubargravidität bei vorgeschädigter Tube an und muss bei Verdacht engmaschig überwacht und gegebenenfalls operativ saniert werden (8).

Mit der Einführung des elektiven Single-Embryo-Transfers (eSET), bei dem Embryonen bis zum Tag 5 oder Tag 6 weiterentwickelt werden, um den bestentwickelten Embryo für den Transfer zu gewinnen, hat sich die Mehrlingsrate reduziert, ohne dass sich dabei die klinische Schwangerschaftsrate verschlechtert hat. Die Einführung des eSET senkt nicht nur die Zahl der Mehrlingsgeburten, sondern vor allem die mit den Mehrlingsgeburten einhergehenden zum Teil dramatischen Risiken und Komplikationen. In Ländern in denen der eSET angewendet wird, beträgt die Rate der Drillings- und Vierlingsgeburten 0,2 % und

in Ländern in denen einer oder höchstens zwei Embryonen transferiert werden zum Beispiel in Deutschland, beträgt diese Rate 0,76 %, im Vergleich zum Jahr 2000 mit einer Rate von 2,18 % (8).

Ein erhöhtes Sicherheitsbedürfnis vor allem bei Paaren die sich einer reproduktionsmedizinischen Behandlung unterziehen, als auch bei den ihnen betreuenden Ärzten, könnte der Grund für eine beinahe doppelt so hohe Sectorate bei Einlingen nach IVF und ICSI sein. Im Vergleich zu Frauen, die auf natürlichem Wege schwanger wurden (8).

1.3.8 Finanzierung

Die Kosten einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sind stark länderabhängig und variieren sehr stark nach den jeweiligen Gesetzen und den Vereinbarungen der Versicherungen (8).

Während in Deutschland bis zum Jahr 2004 noch vier IVF/ICSI-Behandlungen zur Gänze von den Versicherungen getragen wurden, beträgt der Eigenanteil für Paare seit 2004 50 % der Kosten und nur mehr drei Zyklen werden von den Versicherungen getragen. Diese Veränderung zur Gesundheitsmodernisierung zeigte sich auch deutlich in einem Rückgang der Behandlungszyklen (22).

In Österreich gibt es seit dem Jahr 2000 den IVF-Fonds, der bei Erfüllung bestimmter medizinischer Voraussetzungen 70 % der Kosten für vier reproduktionsmedizinische Behandlungen übernimmt. Da die Sozialversicherung in Österreich solche Behandlungen nicht in ihren Leistungen beinhaltet, stellt der Fonds mit einem Selbstbehalt von 30 % für viele Paare eine finanzielle Entlastung dar. Im Fonds beinhaltende Tarife betreffen alle im Rahmen der Behandlung benötigten Untersuchungen, Gespräche, Medikamente, Behandlungen sowie Nachbehandlungen bis zum Nachweis des Eintretens oder des Nichteintretens einer Schwangerschaft. Bei den Anforderungen an das Paar handelt es sich um eine Ehe, eingetragene Partnerschaft oder eheähnliche Lebensgemeinschaften. Ebenso muss eine medizinische Indikation der Frau oder des Mannes vorliegen und eine entsprechende Diagnose vor Beginn der Behandlung durch eine

Fachärztin/einen Facharzt gestellt werden. Um den IVF-Fonds gewährleistet zu bekommen, ist auch auf das Alter acht zu geben. Die Frau darf zum Beginn der Behandlung das 40. Lebensjahr nicht vollendet haben und auch der Mann bzw. die Partnerin der Frau, darf das 50. Lebensjahr noch nicht abgeschlossen haben. Der Nachweis der Leistungsübernahme durch Versicherungen sowie ein Staatsbürgerschaftsnachweis müssen vorgelegt werden. Der IVF-Fonds übernimmt Kosten sowohl von IVF-, ICSI- und Kryoversuchen von höchstens vier Behandlungen pro Paar (30).

Mit dem IVF-Fonds erhalten nicht nur Paare mit Kinderwunsch eine wesentliche finanzielle Unterstützung, es erfolgt auch eine genaue Dokumentation der durchgeführten Behandlungen in einem von der Gesundheit Österreich GmbH geführten Register, welches für die Qualitätsüberprüfung der einzelnen IVF-Zentren von Bedeutung ist. In diesem werden die Daten gesammelt und einmal jährlich im Jahresbericht veröffentlicht (1).

1.4 Rahmenbedingungen und Gesetze

Um Manipulationen an Embryonen und einem potentiellen Missbrauch in der Reproduktionsmedizin entgegen zu wirken, wurde das Embryonenschutzgesetz 1990 in Deutschland und das Fortpflanzungsmedizingesetz 1992 in Österreich verabschiedet. In diesen werden die Rahmenbedingungen und Grenzen der Reproduktionsmedizin gesetzlich geregelt und in bestimmten Zeitabständen überarbeitet (9, 31).

Das Fortpflanzungsmedizingesetz wurde 2015 novelliert und wesentliche Neuerungen betreffen Frauen in eingetragener Partnerschaft oder Lebensgemeinschaft, die nun Zugang zur medizinisch unterstützten Fortpflanzung haben. Ebenso wurde die IVF-Behandlung mit Spendersamen in Österreich erlaubt. Ab dem vollendeten 18. und bis zum vollendeten 30. Lebensjahr dürfen nun auch Eizellen für die Spende an Dritte entnommen werden, die Empfängerin darf jedoch das 45. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Eine weitere wesentliche Neuerung ist die Zulassung der Präimplantationsdiagnostik unter bestimmten Voraussetzungen (32, 33).

1.4.1 Präimplantationsdiagnostik

Bei der Präimplantationsdiagnostik handelt es sich um ein Verfahren, welches das Ziel verfolgt, genetische Veränderungen am Embryo vor dessen Implantation in den Uterus, zu erkennen. Es erfolgt eine direkte Untersuchung des Erbgutes, bei dem väterliche und mütterliche Gene bereits vereint sind. Anhand dieser Technik lassen sich schwerwiegende Erbkrankheiten und chromosomale Aberrationen noch in-vitro bestimmen. Um einen Missbrauch vor allem hinsichtlich der Auswahl des Geschlechts zu vermeiden, ist die Anwendung der Präimplantationsdiagnostik sehr streng geregelt (8, 9).

Nach dem Fortpflanzungsmedizingesetz in Österreich, darf die Präimplantationsdiagnostik erst nach drei erfolglosen IVF-Behandlungen bzw. Fehlgeburten durchgeführt werden. Oder bei erhöhtem Risiko einer genetischen

Veranlagung der Eltern und einer daraus resultierten hohen Wahrscheinlichkeit für eine Fehl- oder Totgeburt bzw. einer schweren Erbkrankheit beim Kind (33).

2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse mit dem Ziel, Informationen hinsichtlich Indikationen, Therapie-Schemata und Erfolgsraten der IVF/ICSI-Behandlungen, welche im Jahr 2016 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt wurden, zu sammeln und detailliert gegenüber zu stellen. Im Vergleich mit anderen IVF-Zentren in Österreich, anhand des IVF-Registers, als auch im internationalen Vergleich, können die Ergebnisse der erhobenen Parameter zur Qualitätsbeurteilung bzw. Beratung von Patientinnen und Patienten herangezogen werden.

2.1 Retrospektive Datenanalyse

2.1.1 Ethikantrag

Mit der Arbeit wurde im Winter 2016 mit der Erstellung des Konzeptformulars und dem Einreichen eines Genehmigungsantrages an die Ethikkommission begonnen. Dem Ethikantrag mit der Nummer 29-180 ex 16/17 wurde am 03.02.2017 vollinhaltlich stattgegeben.

2.1.2 Datenerhebung

Die erforderlichen Parameter und Datensätze wurden mit meinem Betreuer festgelegt und eine Excel-Tabelle für die Datenerhebung von mir erstellt. Grundlage zur Erstellung der retrospektiven Analyse bildete eine Tabelle mit allen Patientinnen, die im Jahr 2016 eine IVF/ICSI-Behandlung im LKH-Graz erhalten haben.

Um Zugriff zu den Datensätzen zu erlangen, wurde für mich ein MEDOCS-Konto eingerichtet. Mit diesem und anhand der Patientenakten der behandelten Frauen, wurden die notwendigen Daten von mir, an einem zugangsgeschützten Computer

in der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsfrauenklinik, erhoben und anonymisiert in die Excel-Tabelle übertragen.

Erhoben wurden Daten von insgesamt 82 Follikelpunktionen, die an 69 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 42 Jahren, im Jahr 2016 in der Universitätsfrauenklinik durchgeführt wurden. Folgende Parameter wurden erhoben und analysiert: das Geburtsdatum, das Datum der Follikelpunktion, die Zahl der insgesamt durchgeführten IVF-Zyklen (und damit Follikelpunktionen), die Indikationen für die IVF/ICSI-Behandlungen, die Art der Infertilität und Finanzierung (mittels IVF-Fonds oder als Selbstzahler), die Therapie-Schemata mit Art, Dauer und Dosis der Medikation, die Medikation zur Ovulations-Auslösung, die Zahl der entnommenen Eizellen, der befruchteten Eizellen, der transferierten Embryonen und der kryokonservierten Embryonen, die Art der Befruchtung, die Ergebnisse der Behandlung hinsichtlich β -HCG-Wert, Schwangerschaftstest, biochemische und klinische Schwangerschaft sowie der Ausgang der Schwangerschaft.

Die Datensätze wurden kontinuierlich bis Anfang Mai 2017 übertragen und im Anschluss mit dem Programm Excel ausgewertet.

2.1.3 Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte im Mai 2017 mittels deskriptiver Analyse anhand einer Excel-Tabelle. Es wurden sowohl Diagramme als auch Tabellen angefertigt, welche die einzelnen erhobenen Parameter detailliert aufzeigen und gegenüberstellen. Da mit Stichtag 03.05.2017 einige Patientinnen ihre Schwangerschaft noch nicht beendet hatten, wurden die noch ausstehenden Daten im September 2017 vervollständigt und ausgewertet.

Die erhobenen Daten werden teilweise mit den Daten des Österreichischen IVF-Registers aus dem Jahresbericht von 2016 in Beziehung gesetzt und verglichen.

2.2 Literaturrecherche

Um evidenzbasierte und aktuelle Informationen über Definitionen, Geschichte, Indikationen, Therapie-Schemata, Finanzierung, Risiken, Ergebnisse und Erfolgsraten einer IVF/ICSI-Behandlung zu erlangen, wurde eine Recherche mittels PubMed und GoogleScholar durchgeführt. Es wurden sowohl Publikationen in Englisch als auch in Deutsch, sowie einschlägige Fachliteratur und relevante Internetseiten von Fachgesellschaften zur Erarbeitung des Themas herangezogen. Die Referenzen wurden in dem Zitierprogramm EndNote verwaltet und gespeichert. Die Lizenz für das Literaturverwaltungsprogramm wurde durch Zugangsdaten seitens der Medizinischen Universität Graz erworben die das Verfassen der Arbeit übersichtlich und erleichtert ermöglichte.

3 Ergebnisse – Resultate

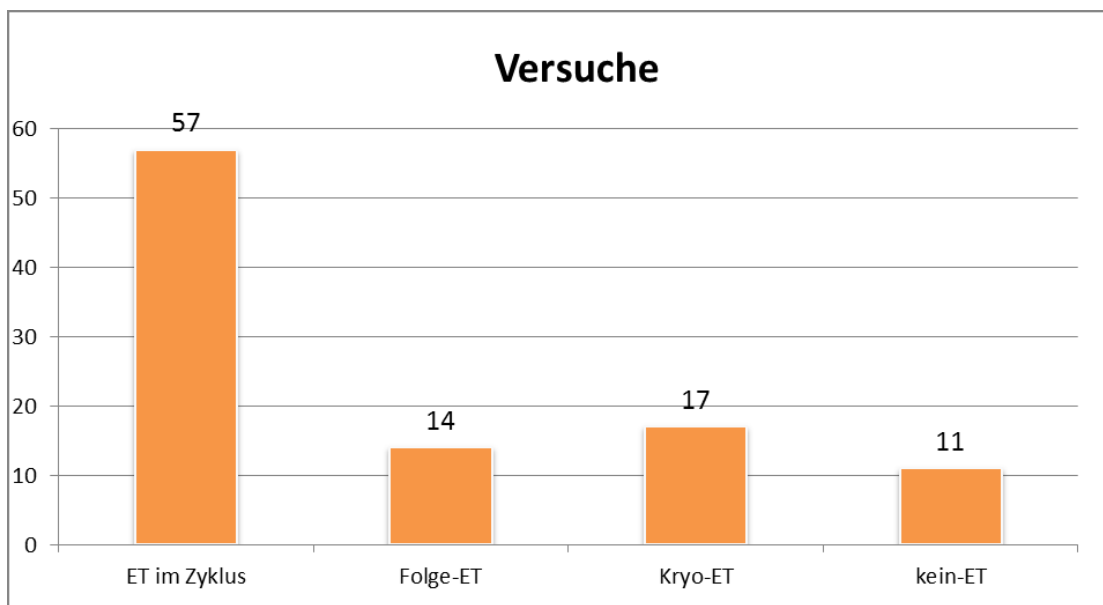
3.1 Aufteilung der IVF/ICSI-Behandlungen

Diese retrospektive Analyse beinhaltet alle 82 IVF/ICSI-Behandlungen, von 69 Paaren, bei denen eine Follikelpunktion im Jahr 2016 an der Frauenklinik des LKH Graz durchgeführt wurde. Davon erfolgte bei 57 Versuchen der Embryotransfer (=ET) im selben (= frischen) Zyklus wie die Stimulation, bei 14 Versuchen erfolgte ein Folge-Embryotransfer (= in einem späteren Stimulationszyklus) und bei 11 Versuchen wurde kein Embryotransfer durchgeführt.

Ebenso erfolgte bei 17 Behandlungen ein Embryotransfer nur mit kryokonservierten Embryonen. Werden diese 17 den 82 Behandlungen mit Follikelpunktionen hinzugezählt, ergibt das insgesamt 99 IVF/ICSI-Behandlungen im Jahr 2016 an der Universitätsfrauenklinik des LKH Graz. Diese Aufteilung wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

Werden alle 99 IVF/ICSI-Behandlungen und alle 82 Follikelpunktionen auf die 69 Paare aufgeteilt, fallen auf jedes Paar im Jahr 2016 1,2 Follikelpunktionen und 1,4 IVF/ICSI-Behandlungszyklen.

Abbildung 1: Gliederung aller 99 IVF/ICSI-Behandlungen



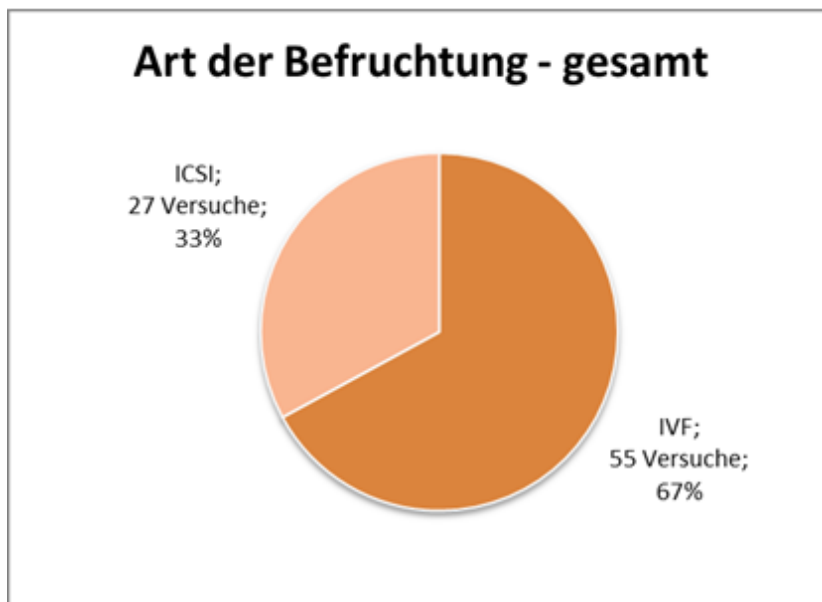
3.2 IVF/ICSI-Aufteilung

In Abbildung 2 werden alle 82 Follikelpunktionen aufgelistet, welche im Jahr 2016 durchgeführt wurden, inklusive der 57 Follikelpunktionen mit Embryo-Transfer, 14 Follikelpunktionen in welchen ein Folge Embryo-Transfer durchgeführt wurde und der 11 Behandlungen in denen kein Embryotransfer durchgeführt wurde. Die IVF-Behandlung wurde mit 55 Versuchen (67%) am häufigsten angewandt, gefolgt von 27 ICSI-Versuchen (33%).

Werden die IVF/ICSI-Behandlungen nach Zeitpunkt der Follikelpunktion aufgegliedert und dabei die 57 Follikelpunktionen betrachtet, in denen der Embryotransfer im frischen Zyklus durchgeführt wurde, wurden bei 38 Versuchen (67%) eine IVF-Behandlung durchgeführt und bei 19 Versuchen (33%) eine ICSI-Behandlung.

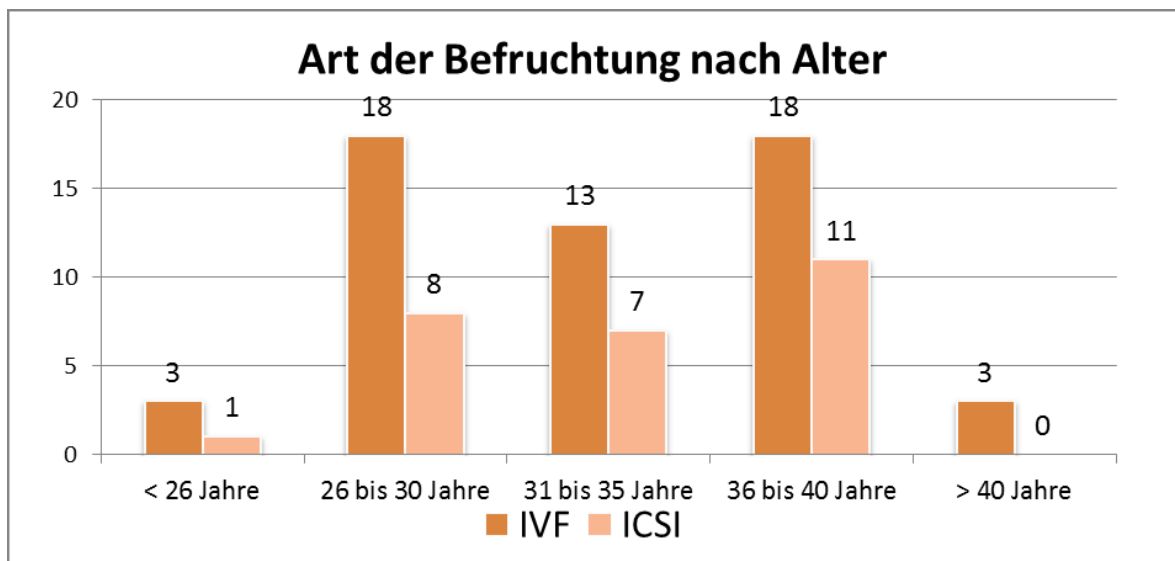
Die Aufteilung der IVF und ICSI-Behandlungen von den 14 Versuchen mit Folge-Embryotransfer ergibt, dass davon bei 11 Versuchen (79%) eine IVF-Behandlung und bei 3 Versuchen (21%) eine ICSI-Behandlung angewandt wurde.

Abbildung 2: Aufteilung der 82 IVF/ICSI-Behandlungen



Die untenstehende Abbildung 3 veranschaulicht die 82 Follikelpunktionen nach Altersgruppen und Art der Befruchtung aufgegliedert. Demzufolge wurden in der Altersgruppe der 26 bis 30-Jährigen und der 36 bis 40-Jährigen die meisten IVF-Behandlungen mit jeweils 32,7% durchgeführt, von allen 55 IVF-Behandlungen. Bezogen auf die 27 ICSI-Behandlungen, wurden diese in der Altersgruppe der 36 bis 40-Jährigen mit 11 Versuchen und 40,8% am häufigsten angewandt.

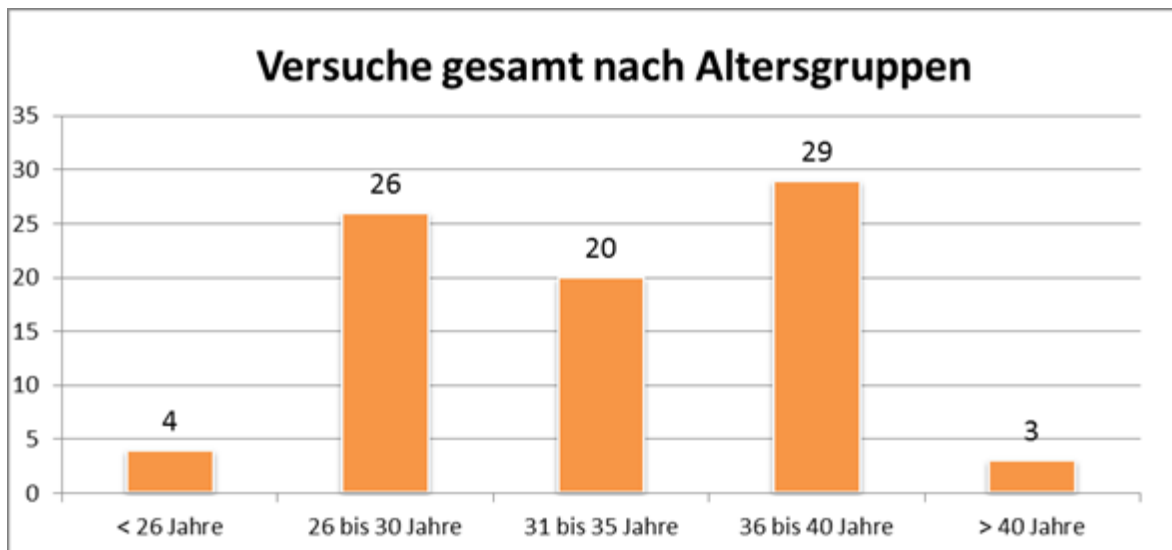
Abbildung 3: Art der Befruchtung nach Altersgruppen gegliedert



3.3 Gliederung nach Alter der Frauen

Bezogen auf die Altersverteilung der gesamten 82 Follikelpunktionen wurden die meisten IVF/ICSI-Behandlungen im LKH Graz im Jahr 2016 bei Frauen in der Altersgruppe der 36 bis 40-Jährigen mit 29 Versuchen (35,4%) durchgeführt, verglichen mit dem Jahresbericht vom IVF-Register bei denen mit 39% die meisten IVF/ICSI-Behandlungen in der Altersgruppe der 31 bis 35-Jährigen vollzogen wurden (1). Gefolgt werden diese Ergebnisse von 26 Versuchen (31,7%) der 26 bis 30-Jährigen und 20 Versuchen (24,4%) der 31 bis 35-Jährigen. 4 Versuche (4,9%) wurden bei Frauen unter 26 Jahren durchgeführt und nur bei 3 Versuchen (3,6%) waren die Frauen älter als 40 Jahre. Die nachfolgende Abbildung 4 soll dies veranschaulichen.

Abbildung 4: Versuche nach Altersgruppen



3.4 Indikationen

In den nachfolgenden Abbildungen 5 und 6 werden die Hauptindikationen der 82 durchgeführten Follikelpunktionen und die Diagnosen der Patientinnen einzeln dargestellt. Bei 19 Versuchen (23%) der 82 Follikelpunktionen war die Hauptindikation durch den Mann gegeben und bei 63 Versuchen (77%) durch die Frau. Werden die 63 frauenbezogenen Indikationen aufgelistet, kommt man zu dem Ergebnis, dass die häufigste Indikation der Follikelpunktionen der Tubenfaktor mit 29 Versuchen (46%) ist, gefolgt vom PCO-Syndrom mit 20 Versuchen (32%) und der Endometriose mit 11 Versuchen (17%). Bei 3 Versuchen (5%) war die Indikation idiopathisch.

Bei insgesamt 14 Versuchen der 82 durchgeführten Follikelpunktionen lag mehr als eine Indikation vor. Bei 11 Versuchen (79%), hat die Frau neben ihrer Hauptindikation noch weitere Indikationen für eine Follikelpunktion und bei drei Versuchen (21%) liegt die Indikation für eine Behandlung bei beiden Partnern.

Bei unserer Auswertung wird die Hauptindikation durch die Frau gestellt mit 77% im Vergleich mit dem Jahresbericht 2016 des IVF-Registers, bei dem 79% der Indikationen aller IVF/ICSI-Behandlungen durch den Mann gestellt werden. Auch ist österreichweit die häufigste frauenbezogene Ursache das PCO-Syndrom und nicht wie bei uns der Tubenfaktor (1).

Abbildung 5: Hauptindikation

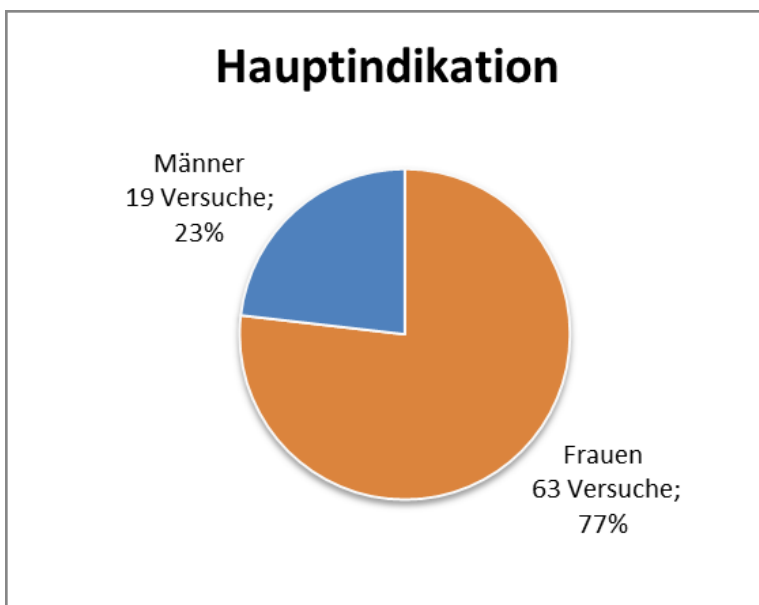
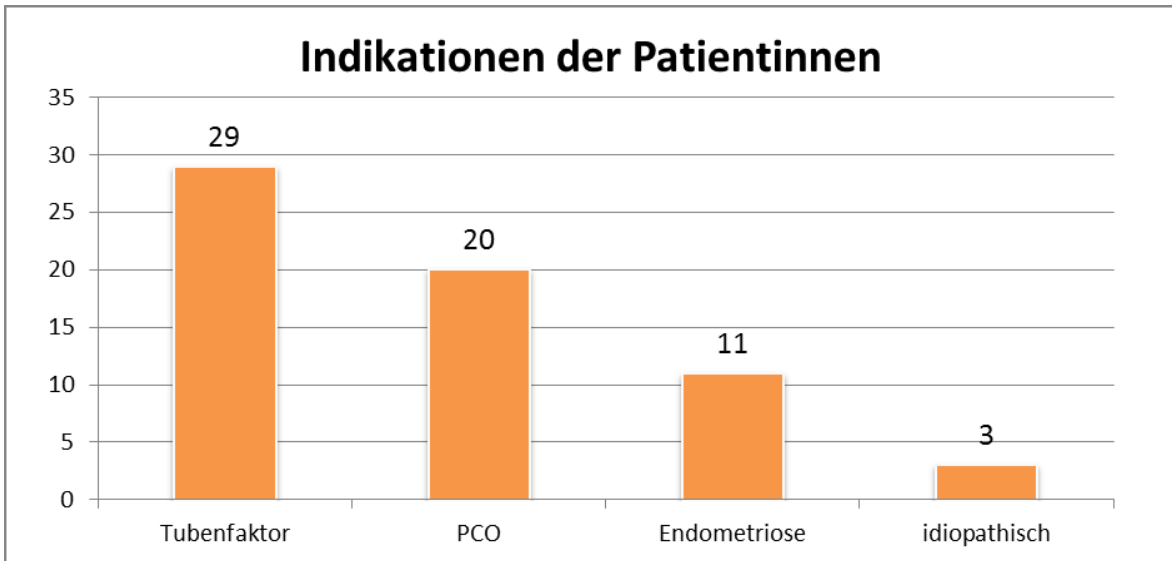
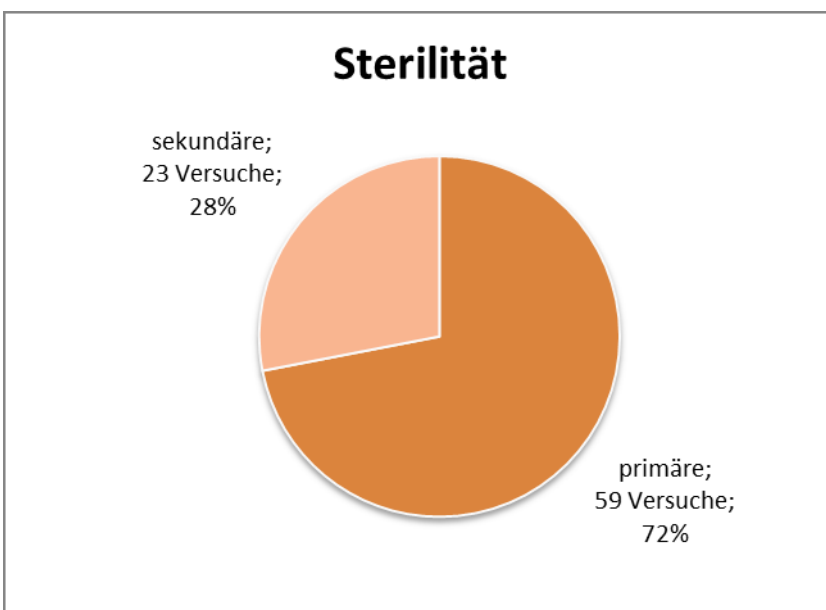


Abbildung 6: Indikationen der Patientinnen



Werden die Sterilitätsursachen in primäre und sekundäre aufgeteilt, ergibt dies bei 82 Follikelpunktionen 59 Versuche (72%) mit einer primären Sterilität, bei der die Patientin zuvor noch nie schwanger war, und 23 Versuche (28%) mit einer sekundären Sterilität, mit vorangegangener Geburt und/oder Schwangerschaft. Dies wird in Abbildung 7 aufgezeigt.

Abbildung 7: Sterilitätseinteilung

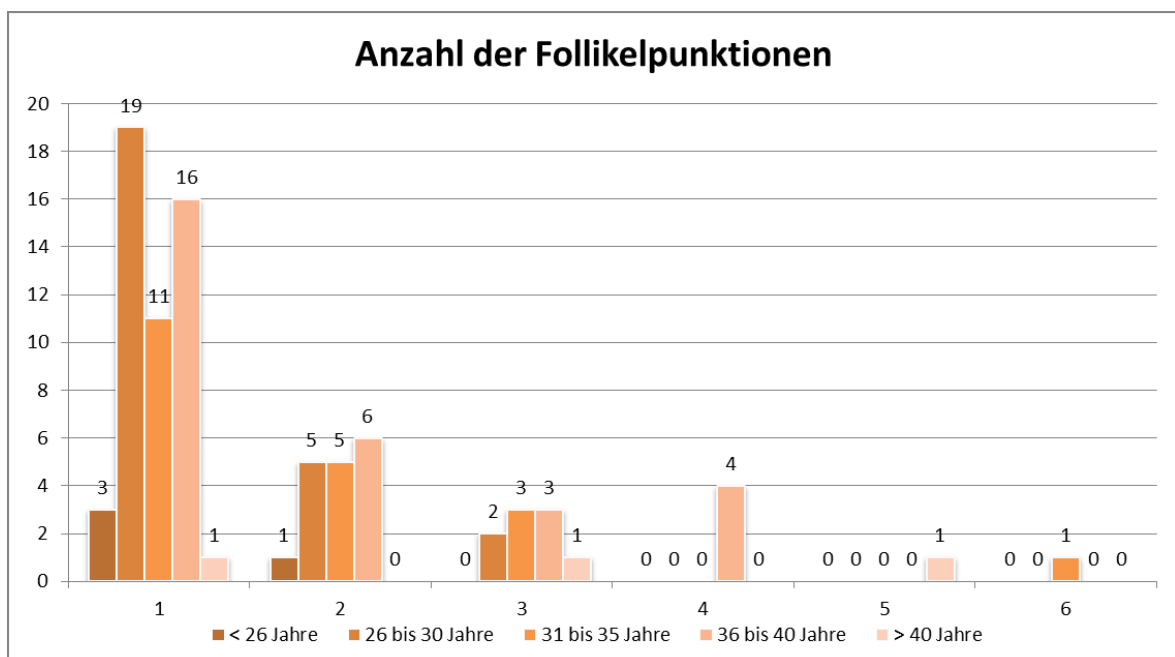


3.5 Anzahl der Follikelpunktionen

Aus Abbildung 8 geht die Anzahl der 82 Follikelpunktionen im Jahr 2016, unterteilt nach Altersgruppen der Frauen und Häufigkeit der Follikelpunktionen pro Frau, hervor. Die meisten Frauen hatten 2016 ihre erste Follikelpunktion mit rund 61%. Diese war bei Frauen in der Altersgruppe der 26 bis 30-Jährigen mit einer Anzahl von 19 Versuchen und 38% am häufigsten. Die zweithäufigste Altersgruppe, die im Jahr 2016 ihre erste Follikelpunktion erhielt, ist die Gruppe der 36 bis 40-Jährigen mit einer Anzahl von 16 Versuchen und 32%. Die fünfte Follikelpunktion trifft im Jahr 2016 nur auf eine IVF/ICSI-Behandlung zu und diese erfolgte in der Altersgruppe der über 40-Jährigen. Es gab auch eine sechste Follikelpunktion im Jahr 2016 in der Altersgruppe der 31 bis 35-Jährigen.

Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Daten aus dem Jahresbericht vom IVF-Register überein, bei dem ebenfalls rund 61% den ersten Versuch 2016 hatten. Dort erfolgten die meisten Behandlungen allerdings in der Altersgruppe der 31 bis 35-Jährigen und nicht wie bei unserer Erhebung in der Gruppe der 26 bis 30-Jährigen (1).

Abbildung 8: Anzahl der Follikelpunktionen, gegliedert nach deren Häufigkeit und Altersgruppen der Frauen



Aus der nachstehenden Tabelle 1 zu Abbildung 8 geht hervor, dass es sich von den 82 Follikelpunkten bei 61 % um die erste Follikelpunktion handelt, bei 21 % um die zweite, bei 11 % um die dritte, bei 5% um die vierte, bei 1 % um die fünfte und ebenfalls bei nur 1 % um die sechste Follikelpunktion pro Frau. Ebenso ist der Tabelle zu entnehmen, dass sich von den insgesamt 82 Follikelpunkten die meisten Frauen mit 35 % in der Gruppe der 36 bis 40-Jährigen befinden, gefolgt von den Frauen zwischen 26 und 30 Jahren mit 32%.

Dies unterscheidet sich zu dem Ergebnis des österreichischen IVF-Registers, bei dem die meisten Frauen im Jahr 2016 mit 39% in der Altersgruppe der 31 bis 35-Jährigen zu finden sind (1).

Anzahl FP	< 26 Jahre	26 bis 30 Jahre	31 bis 35 Jahre	36 bis 40 Jahre	> 40 Jahre	Summe	in %
1	3	19	11	16	1	50	61%
2	1	5	5	6	0	17	21%
3	0	2	3	3	1	9	11%
4	0	0	0	4	0	4	5%
5	0	0	0	0	1	1	1%
6	0	0	1	0	0	1	1%
Summe	4	26	20	29	3	82	100%
in %	5%	32%	24%	35%	4%	100%	

Tabelle 1: Anzahl Follikelpunkten bezogen auf das Alter

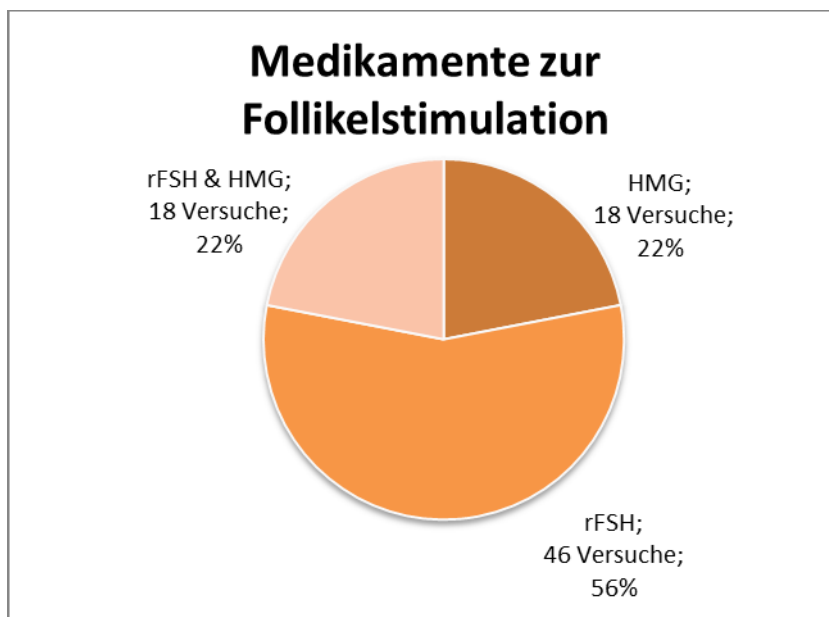
3.6 Therapie-Schemata

Von den 82 Follikelpunktionen wurde bei insgesamt 38 Versuchen (46%) ein GnRH-Agonist zur Down-Regulation der körpereigenen Hormone eingesetzt und bei 44 Versuchen (54%) kam ein GnRH-Antagonist zum Einsatz.

Die Abbildung 9 zeigt die Aufteilung der Medikamenten-Einsätze zur Follikelstimulation, welche bei den 82 Follikelpunktionen eingesetzt wurden. Das Humane Menopausen Gonadotropin (HMG) wurde insgesamt 18-mal (22%) alleine verwendet, im Gegensatz zum rekombinanten follikelstimulierenden Hormon (rFSH), welches 46-mal (56%) alleine für die Stimulation verwendet wurde. Bei 18 Versuchen (22%) der 82 Follikelpunktionen kamen beide Medikamente zum Einsatz. Die Stimulationsdauer lag im Schnitt bei 9 Tagen und die Durchschnittsdosis aller HMG/rFSH-Stimulation bei 2.121 Einheiten. Das ergibt eine Tages-Einheit von rund 229 Einheiten rFSH und/oder HMG.

Für die 82 Follikelpunktionen wurde die Ovulation bei 89% mit HCG ausgelöst und bei 11% mit dem GnRH-Agonisten Decapeptyl.

Abbildung 9: Medikamente zur Follikelstimulation

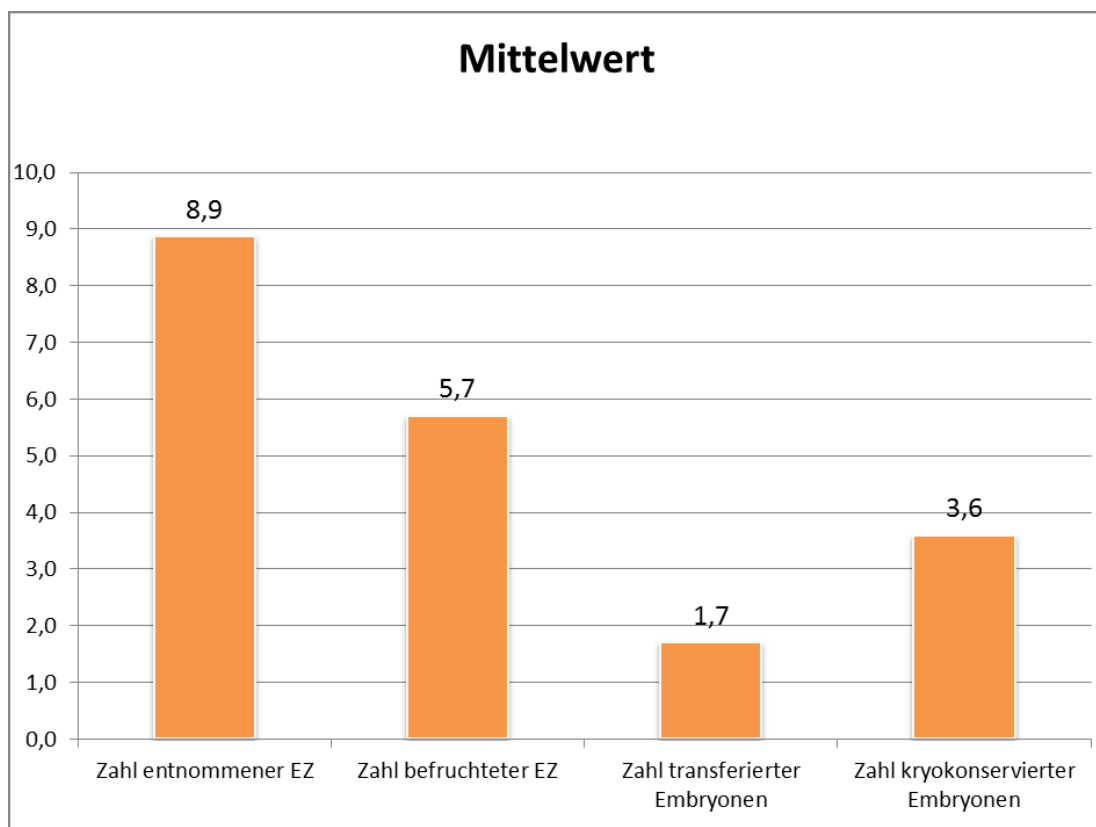


3.7 Eizellentnahme, Befruchtung, Transfer, Kryokonservierung

Die Abbildung 10 veranschaulicht die Anzahl der durchschnittlich gewonnenen Eizellen (8,9) bezogen auf die 82 Follikelpunktionen, die Anzahl der durchschnittlich befruchteten Eizellen (5,7) ebenfalls bezogen auf die 82 Follikelpunktionen, die Anzahl der durchschnittlich transferierten Embryonen (1,7) aller 71 Versuche, in denen im Jahr 2016 ein Embryo-Transfer stattgefunden hat. Die Anzahl der im Durchschnitt kryokonservierten Embryonen (3,6) bezog sich auf 39 Versuche, in denen Embryonen kryokonserviert werden konnten. Bezieht man sich auch bei den transferierten und kryokonservierten Embryonen auf alle 82 IVF/ICSI-Behandlungen, so wurden 1,5 Embryonen im Durchschnitt transferiert und 1,7 Embryonen kryokonserviert.

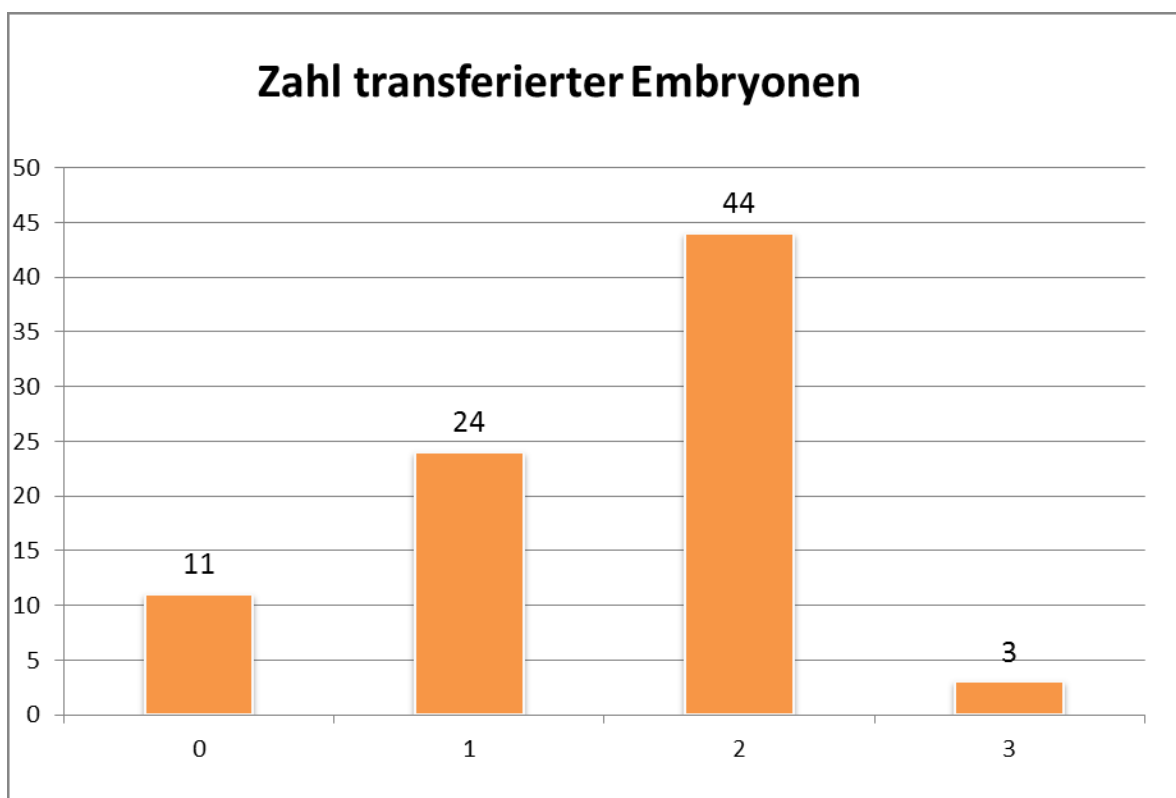
Im Vergleich zum österreichischen IVF-Register, bei dem im Durchschnitt 9,5 gewonnene Eizellen verzeichnet werden, liegt die Universitätsfrauenklinik bei 8,9 gewonnene Eizellen pro Patientin (1).

Abbildung 10: Mittelwerte



Von den 82 Follikelpunktionen die im Jahr 2016 gezählt wurden, wurden bei 11 Versuchen (13%) kein Embryo transferiert, bei 24 Versuchen (29%) wurde 1 Embryo transferiert, bei den meisten Versuchen, 44-mal (54%), wurden 2 Embryonen transferiert und nur bei 3 Versuchen (4%) wurden insgesamt 3 Embryonen transferiert. Die Abbildung 11 soll dies grafisch veranschaulichen. Von den 71 Versuchen in denen ein Embryo-Transfer stattgefunden hat, wurden insgesamt 121 Embryonen 69 Frauen transferiert, das ergibt einen Durchschnitt von 1,7 Embryonen, die pro Frau transferiert wurden. Im Vergleich zum österreichischen IVF-Register mit im Durchschnitt 1,3 transferierten Embryonen (1).

Abbildung 11: Anzahl der transferierten Embryonen aller 82 Follikelpunktionen



3.8 Ausgang der IVF/ICSI-Behandlungen

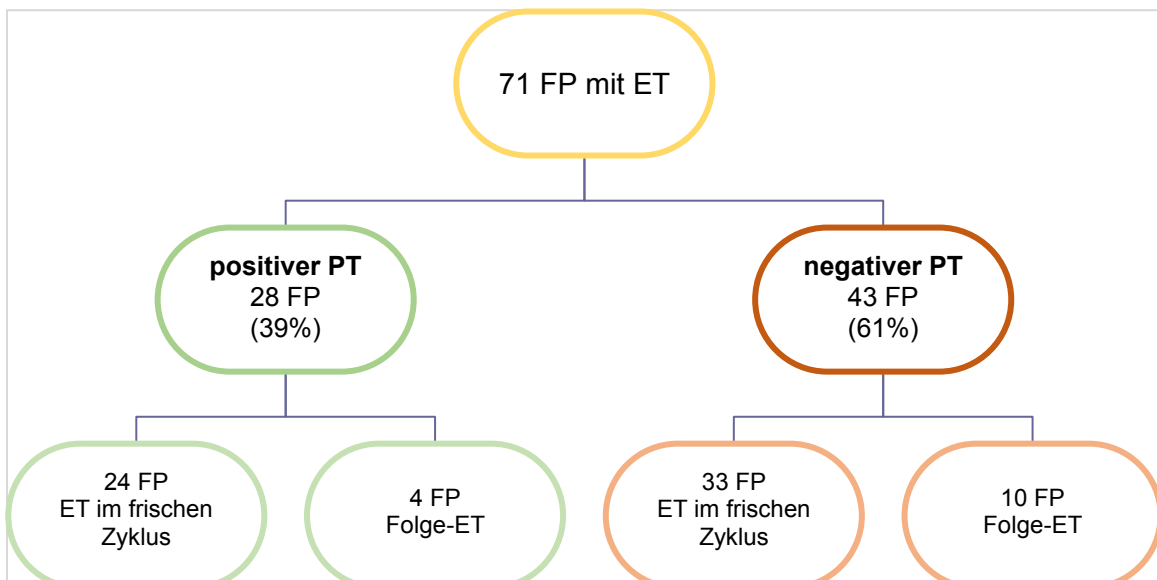
3.8.1 Schwangerschaftstest (PT)

Zieht man von den 82 Versuchen, welche im Jahr 2016 eine Follikelpunktion erhielten, inklusive der Folge-Embryotransfers, die 11 Versuche, bei denen man keinen Embryo-Transfer durchführen konnte ab, so ergeben sich 71 Versuche in denen ein Embryo-Transfer durchgeführt werden konnte.

Die Abbildung 12 zeigt das Ergebnis des Schwangerschaftstests der 71 Follikelpunktionen mit Embryo-Transfer. Dabei konnten bei 28 Versuchen (39%) ein positiver PT nachgewiesen werden, davon bei 24 mit Embryotransfer im selben Zyklus. Bei 43 Versuchen mit insgesamt 61% wurde ein negativer PT nachgewiesen, davon bei 33 mit Embryotransfer im selben Zyklus.

Der Durchschnittswert des β -HCG für alle 26 Versuche mit positivem PT, da 2 Versuche ohne β -HCG Angabe waren, liegt bei 1.340,22.

Abbildung 12: Ergebnis des PT



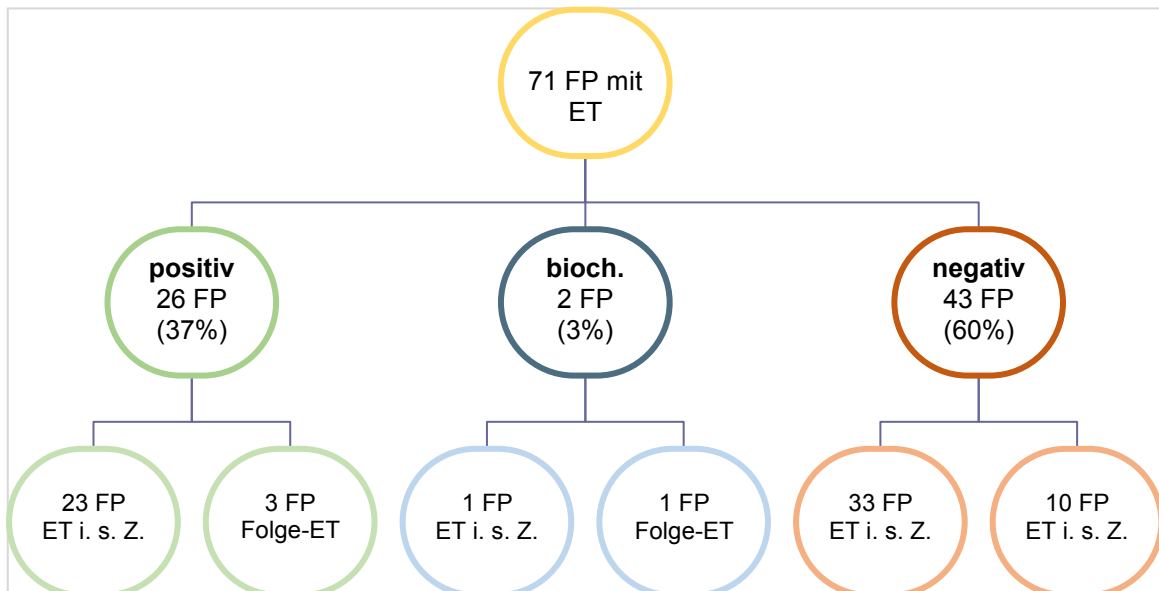
3.8.2 Schwangerschaftsraten

3.8.2.1 Gesamt

Die positive Schwangerschaftsrate bezieht sich auf den Nachweis einer klinischen Schwangerschaft, welche dann besteht, wenn eine Herzaktion mittels Ultraschall nachgewiesen werden kann (8). Da die klinische Schwangerschaftsrate auch international zum Nachweis des Erfolges einer reproduktionsmedizinischen Behandlung verwendet wird, beziehen sich die nachfolgenden Auswertungen auf die klinische Schwangerschaft und nicht auf den positiven Schwangerschaftstest.

Von den 71 Follikelpunktionen in denen ein Embryo-Transfer durchgeführt wurde, weisen 26 Versuche, das sind 36,6%, eine positive und 43 Versuche eine negative Schwangerschaftsrate auf. Bei 2 Versuchen konnte man nur eine biochemische Schwangerschaft nachweisen. Dies wird in Abbildung 13 grafisch dargestellt.

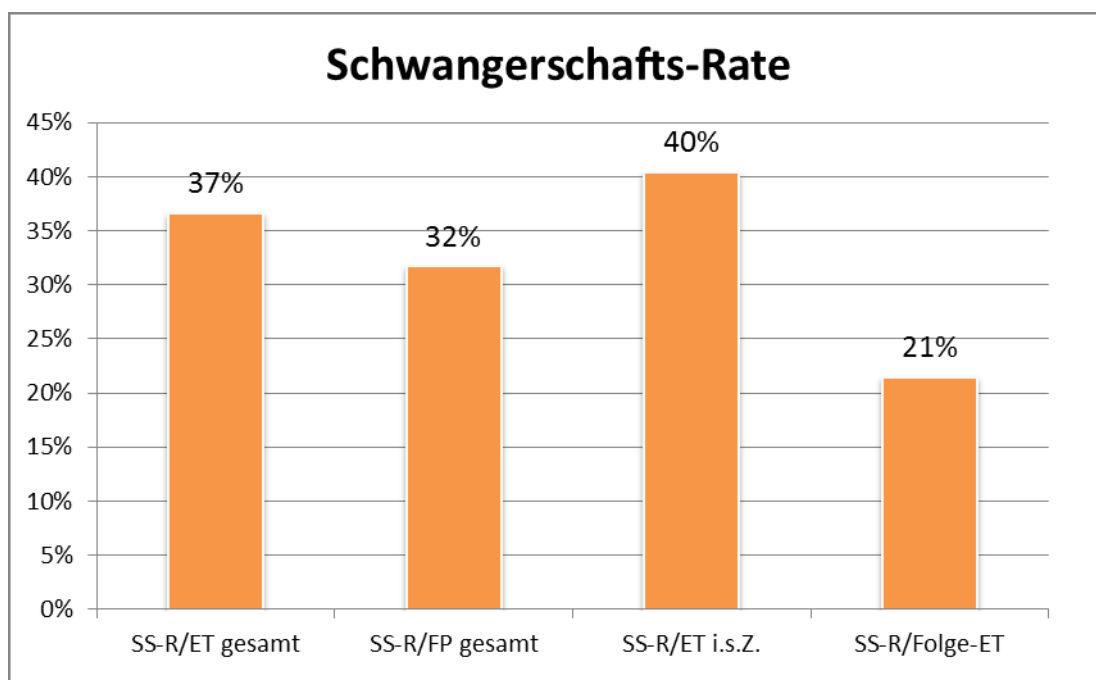
Abbildung 13: Gliederung aller 71 Versuche mit Embryo-Transfer



Wird die Schwangerschaftsrate auf alle 82 IVF/ICSI-Behandlungen in denen eine Follikelpunktion erfolgte, inklusive der 11 Follikelpunktionen ohne Transfer bezogen, so ergibt dies bei 26 nachgewiesenen klinischen Schwangerschaften eine Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion von 31,7%. Im Vergleich mit dem österreichischen IVF-Register mit einer Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion von 28,9%, also etwas höher (1).

Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer, bei der der Transfer in einem frischen Zyklus erfolgte, liegt bei 40% und die Schwangerschaftsrate pro Folge-Embryotransfer bei 21%. Diese prozentuellen Aufteilungen werden in Abbildung 14 veranschaulicht.

Abbildung 14: Prozentuelle Aufteilung der Schwangerschafts-Raten



3.8.2.2 SS-R bezogen auf die Art der Befruchtung

Wird die Schwangerschaftsrate auf die einzelnen Befruchtungsarten aufgeteilt, zeigen sich folgende Ergebnisse:

Bei den 49 IVF-Behandlungen aller 71 Versuche mit Embryo-Transfer, liegt die Schwangerschaftsrate pro Transfer bei 39%, mit insgesamt 19 Schwangerschaften. Die 22 ICSI-Behandlungen weisen eine Schwangerschaftsrate von 32%, mit 7 Schwangerschaften auf.

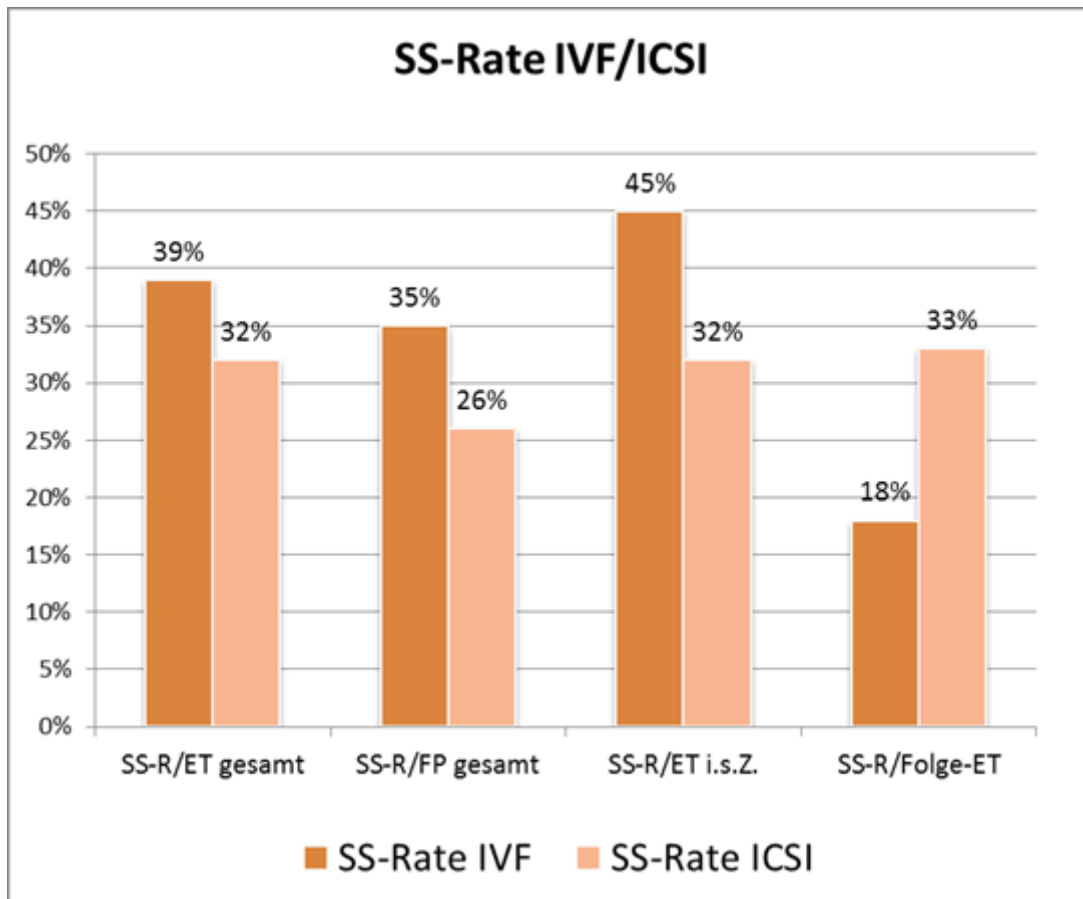
Wird die Schwangerschaftsrate auf die gesamten 82 Versuche, in denen eine Follikelpunktion durchgeführt wurde betrachtet, inklusive derer ohne Transfer, so ergibt dies eine Schwangerschaftsrate für die IVF-Behandlung von 35% und für die ICSI-Behandlung von 26%. Die Ergebnisse des österreichischen IVF-Registers, ebenfalls bezogen auf die Follikelpunktionen, liegen bei der IVF-Behandlung bei 33,9% und bei der ICSI-Behandlung bei 28,5% (1).

Für die 57 Versuche, in denen der Embryotransfer im selben Zyklus der Follikelpunktion stattgefunden hat, ergibt sich eine Anzahl von 17 positiven Ergebnissen, die mit IVF behandelt wurden, das sind 45% und 6 positive Ergebnisse mit 32%, die mit ICSI behandelt wurden.

Bei den 14 Versuchen, in denen ein Folge-Embryotransfer durchgeführt wurde, zeigt sich ein Ergebnis von 2 positiven IVF-Behandlungen (18%) und 1 positiven ICSI-Behandlung (33%).

Die unten angeführte Abbildung 15 der Schwangerschaftsraten, aufgeteilt nach der Befruchtungsart, soll die zuvor erwähnten Daten veranschaulichen.

Abbildung 15: Schwangerschaftsrate nach Befruchtungsart



3.8.2.3 SS-R bezogen auf das Alter

Betrachtet man alle 71 Versuche, in denen ein Embryo-Transfer stattgefunden hat, wie in Tabelle 2 aufgelistet und untergliedert diese in Altersgruppen und Schwangerschaftsraten, kommt man zu folgendem Schluss:

Bei 4 Versuchen waren die Frauen < 26 Jahre alt und davon hatten 50% (2 Versuche) eine positive Schwangerschaftsrate. Auf die 26 bis 30-Jährigen fallen 22 Versuche wobei bei 45,5% die Schwangerschaftsrate positiv war. Ebenso fiel die Schwangerschaftsrate bei 31,3%, der 5 Versuche aller 31 bis 35-Jährigen,

positiv aus. Die höchste Anzahl an Versuchen liefert die Gruppe der 36 bis 40-Jährigen, allerdings mit einem hohen Prozentsatz einer negativen Schwangerschaftsrate (69,2%) und dem schlechtesten Ergebnis der positiven Schwangerschaftsrate (30,8%). Auf die Gruppe der > 40-Jährigen fallen 3 Versuche und auch hier war die Schwangerschaftsrate mit 66,7% negativ. Werden alle positiven Schwangerschaftsraten betrachtet (insgesamt 26 Versuche), liefern die Altersgruppe der unter 26-Jährigen und der 26 bis 30-Jährigen die besten Schwangerschaftsraten mit 50% und 45,5%.

	< 26 Jahre	SS-R/ Alter in %	26 - 30 Jahre	SS-R/ Alter in %	31 - 35 Jahre	SS-R/ Alter in %	36 - 40 Jahre	SS-R/ Alter in %	> 40 Jahre	SS-R/ Alter in %	Summe
positiv	2	50,0	10	45,5	5	31,3	8	30,8	1	33,3	26
negativ	2	50,0	12	54,5	11	68,8	18	69,2	2	66,7	45
Summe	4	100,0	22	100,0	16	100,0	26	100,0	3	100,0	71

Tabelle 2: Schwangerschaftsrate der 71 Follikelpunktionen mit Embryo-Transfer gegliedert nach Alter

Betrachtet man die Schwangerschaftsraten aller 82 Follikelpunktionen, inklusive der 11 Punktionen ohne Embryotransfer, ist die Rate mit dem Besten Schwangerschaftsoutcome ebenfalls bei den unter 26-Jährigen mit 50,0% und den 26 bis 30-Jährigen zu finden, mit einem Ergebnis von 38,5%.

Werden nur die negativen Schwangerschaftsraten betrachtet, wie in Abbildung 16 und 17 dargestellt, liefert die Gruppe der 36 bis 40-Jährigen bei den 57 Versuchen, bei denen der Embryo-Transfer im selben Zyklus erfolgte die höchste Anzahl mit 68% und 15 Versuchen. Und bei den 14 Follikelpunktionen mit einem Folge-Embryotransfer, liefert die Altersgruppe der 31 bis 35-Jährigen mit 4 Versuchen und damit 100% die höchsten Ergebnisse einer negativen Schwangerschaftsrate.

Abbildung 16: Schwangerschaftsrate nach Alter bei ET im selben Zyklus

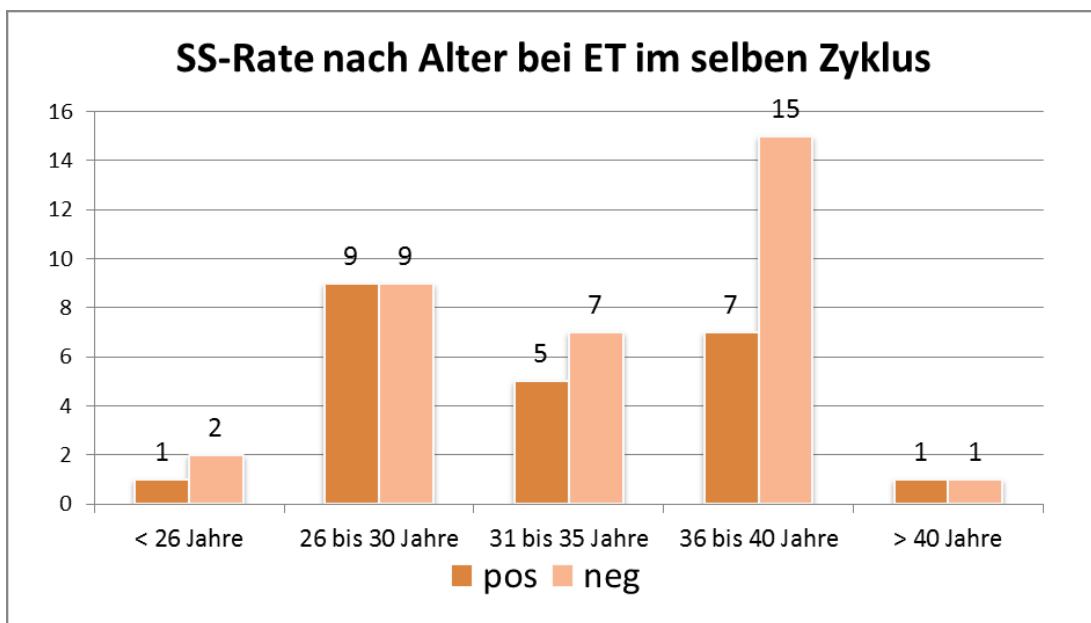
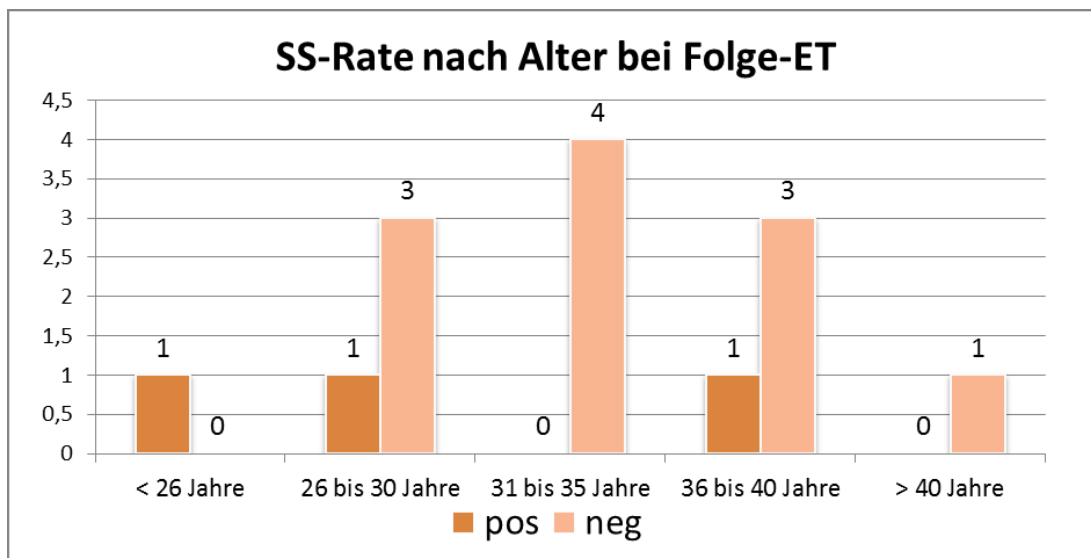


Abbildung 17: Schwangerschaftsrate nach Alter bei Versuchen mit Folge-Embryotransfer



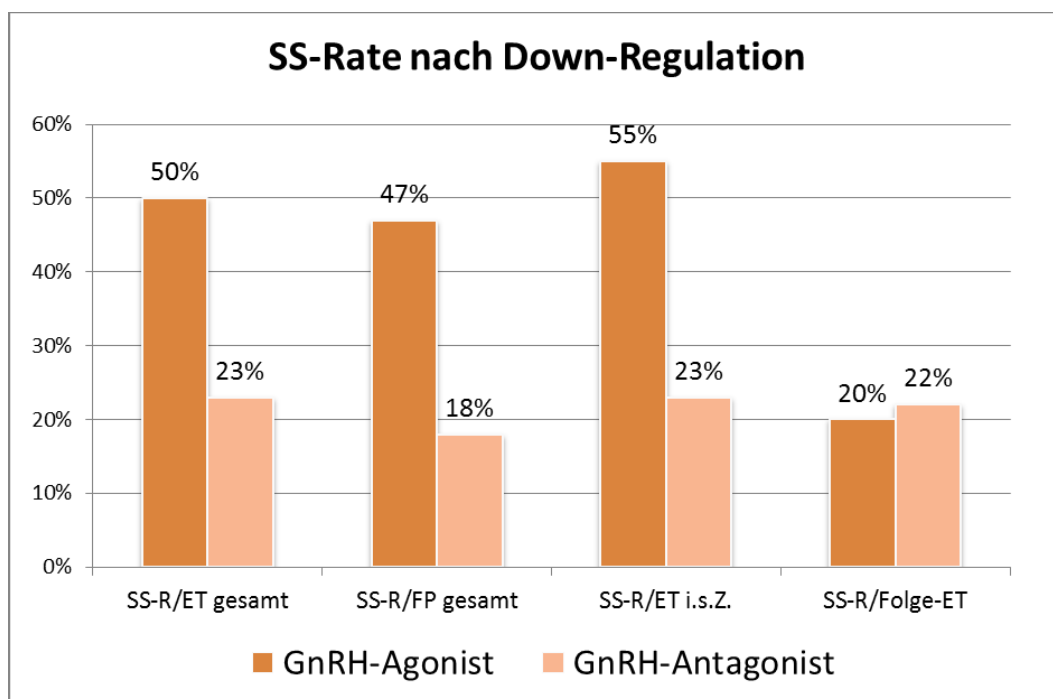
3.8.2.4 SS-R bezogen auf die Down-Regulationsmedikamente

Wird die Schwangerschaftsrate von den 71 Follikelpunktionen mit Embryo-Transfer bezogen auf die Medikation zur Down-Regulation dargestellt, so ergibt dies eine positive Rate von 50% bei den 36 Versuchen mit GnRH-Agonisten und 23% bei den 35 Versuchen mit GnRH-Antagonisten.

Bezogen auf die 82 Follikelpunktionen, inklusive der 11 Follikelpunktionen ohne Transfer, liegt die Schwangerschaftsrate bei den 38 Versuchen mit GnRH-Agonisten-Protokoll bei 47% und bei den 44 Versuchen mit einem Antagonisten-Protokoll bei 18%.

Die Schwangerschaftsrate nach GnRH-Agonisten-Protokoll bei einem Embryo-Transfer im selben Zyklus der Punktion, liegt mit 17 Schwangerschaften von 31 Versuchen bei 55%. Nach GnRH-Antagonisten-Protokoll kam es bei 26 Versuchen zu 6 Schwangerschaften und somit zu einer Schwangerschaftsrate von insgesamt 23%. Beim Folge-Embryotransfer mit kryokonservierten Embryonen liegen die Schwangerschaftsraten bei 20% nach Stimulation mittels GnRH-Agonisten-Protokoll beziehungsweise 22% mittels GnRH-Antagonisten-Protokoll. Dies verdeutlicht die untenstehende Abbildung 18.

Abbildung 18: Schwangerschaftsraten nach Down-Regulation aufgeteilt



3.8.2.5 SS-R bezogen auf die Follikelstimulation

Bezogen auf alle 82 Follikelpunktionen wurde das Humane Menopausen Gonadotropin (HMG) insgesamt 18-mal alleine eingesetzt und damit wurden 5 Schwangerschaften erreicht, das sind 28%. Im Gegensatz zum rekombinanten follikelstimulierenden Hormon (rFSH), welches 46-mal alleine für die Stimulation verwendet wurde, mit einer Schwangerschaftsrate von 30%. Bei 18 Versuchen der 82 Follikelpunktionen kamen beide Medikamente zum Einsatz mit einer Rate von 39%.

Im Vergleich bei 71 Follikelpunktionen, bei denen ein Embryo-Transfer erfolgte, mit einer Schwangerschaftsrate des HMG von 31%, des rFSH von 36% und einer Schwangerschaftsrate von 44%, wenn beide Medikamente eingesetzt wurden.

In Abbildung 19 wird die genaue Aufteilung der Schwangerschaftsraten ersichtlich, auch die, bei dem der Embryo-Transfer im selben Zyklus erfolgte, mit Raten von 31% wenn das HMG alleine, 40% wenn das rFSH alleine zur Stimulation eingesetzt wurde und 50% bei der Stimulation mit beiden Medikamenten.

Ebenso wird dort die Schwangerschaftsrate der 14 Versuche, in welchen ein Folge-Embryotransfer erfolgte, ersichtlich. Bei denen die Ergebnisse der Schwangerschaftsraten bei 33% mit der Stimulation eines HMG liegen und 22% bei der Stimulation mittels rFSH. Es kamen insgesamt auch zweimal beide Medikamente zur Follikelstimulation zum Einsatz, jedoch blieben die Schwangerschaften bei dieser Art der Stimulation aus.

Werden die 26 Versuche aller 82 IVF/ICSI-Behandlungen, in denen es 2016 zu einer Schwangerschaft gekommen ist, nach der unterschiedlichen Medikamentenanwendung zur Follikelstimulation dargestellt, zeigen sich folgende Ergebnisse, welche auch in Abbildung 20 grafisch dargestellt werden: Bei 5 der 26 Schwangerschaften wurde HMG eingesetzt, bei 14 Versuchen wurde rekombinantes FSH eingesetzt und bei 7 Versuchen wurde sowohl HMG als auch rFSH zur Follikelstimulation angewendet.

Abbildung 19: Schwangerschaftsrate aufgeteilt nach Medikamenten zur Follikelstimulation

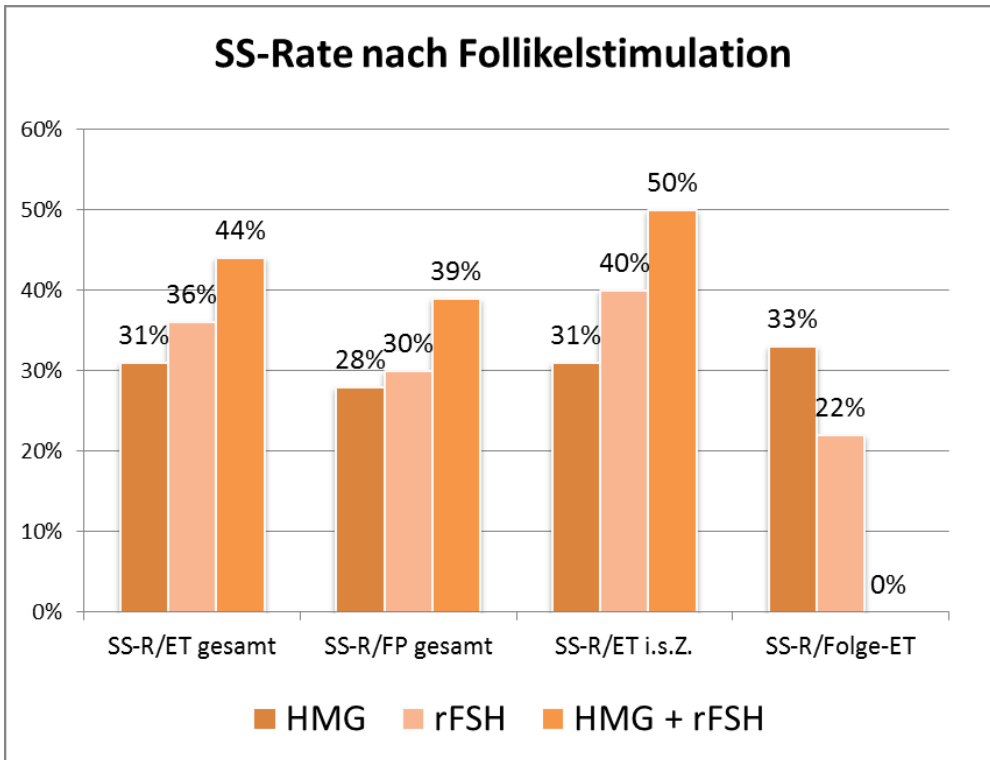
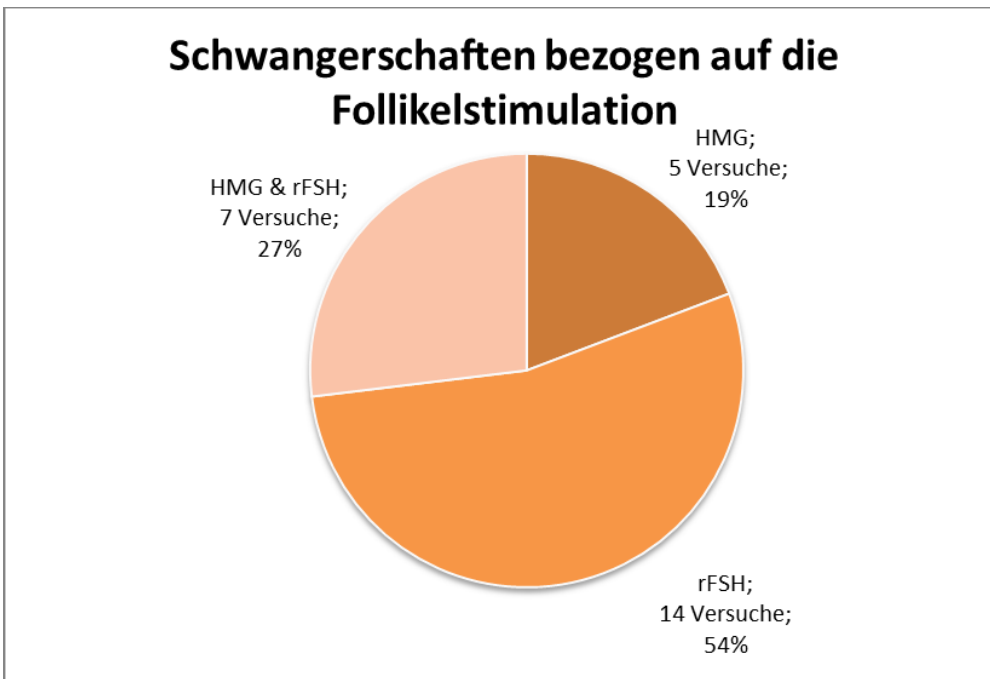


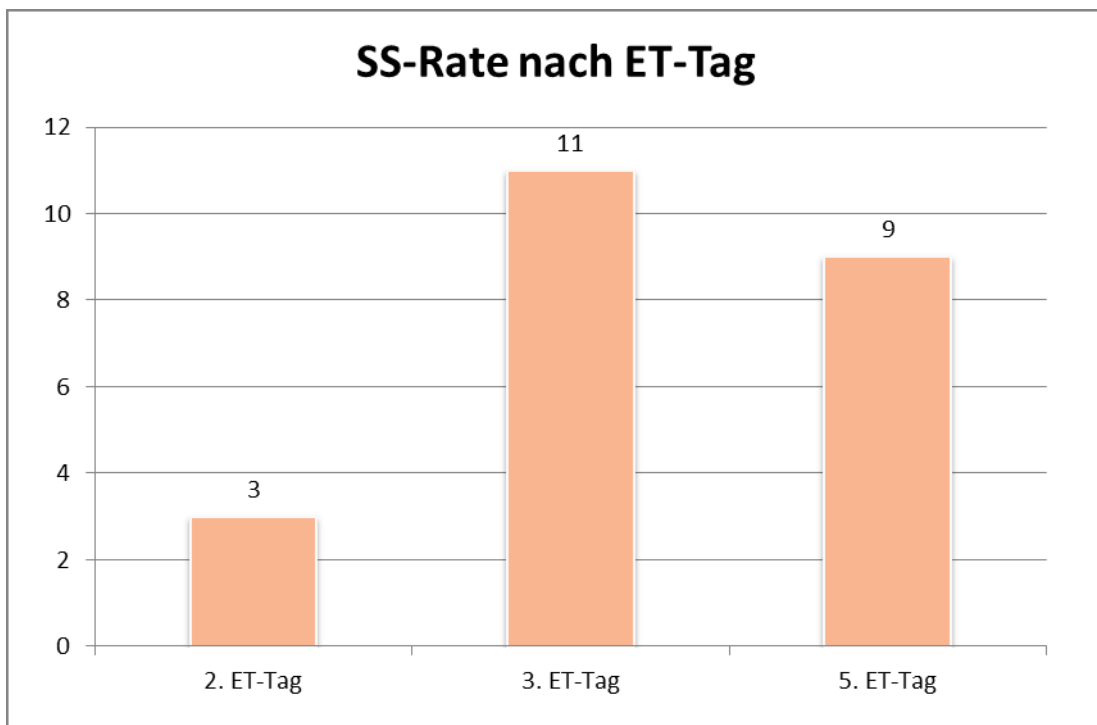
Abbildung 20: Aufteilung der Schwangerschaften nach Medikamenten zur Follikelstimulation



3.8.2.6 SS-R bezogen auf den Tag des Embryo-Transfers

Werden die 23 Follikelpunktionen mit positiver Schwangerschaftsrate, in denen der Embryo-Transfer im selben/frischen Zyklus erfolgte (ohne kryokonservierter Embryonen) nach dem Tag des Embryotransfers aufgelistet, liefert der Embryo-Transfer am 3. Tag die höchste Schwangerschaftsrate mit 11 Versuchen und 48%. Gefolgt vom 5. Tag mit 9 Versuchen mit 39% und dem 2. Tag mit 3 Versuchen und 13%. Die Abbildung 21 soll dies grafisch veranschaulichen.

Abbildung 21: Schwangerschaftsrate gegliedert nach Tag des Embryo-Transfers

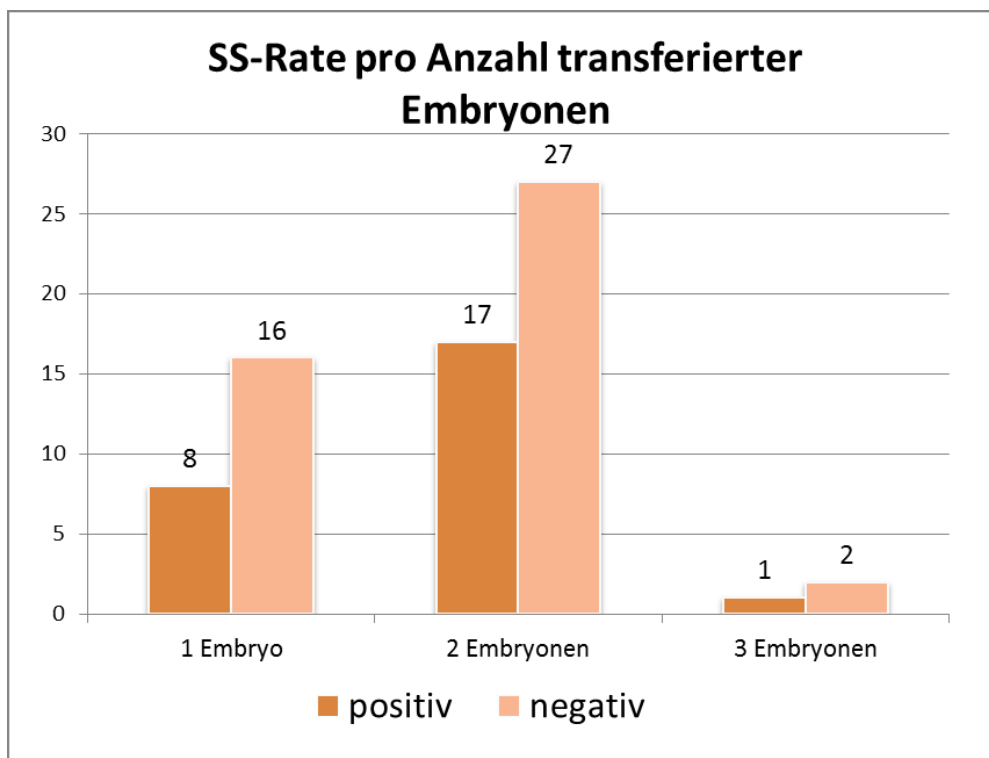


3.8.2.7 SS-R bezogen auf die Anzahl transferierter Embryonen

Werden alle Transfers gemeinsam betrachtet, ergibt dies eine Schwangerschaftsrate von 36,6%. Die Abbildung 22 zeigt die Schwangerschaftsrate der 71 Follikelpunktionen gegliedert nach Anzahl der transferierten Embryonen. Daraus ergibt sich, dass die meisten Schwangerschaften mit einer Anzahl von 17 und einer Rate von 38,6%, beim Transfer von 2 Embryonen zu finden sind. Die Schwangerschaftsrate pro Transfer von einem Embryo beträgt 33,3% und ist gleich der Rate beim Transfer von 3 Embryonen. Von den insgesamt 26 klinischen Schwangerschaften, endeten 4 davon mit der Geburt von Zwillingen. Das ergibt eine Zwillingsschwangerschaftsrate von 15,4%.

Im Vergleich mit den Ergebnissen des österreichischem IVF-Registers bei dem ebenfalls der Transfer von 2 Embryonen die meisten Schwangerschaften mit einer Rate von 35,5% hervorgebracht hat, liefert die Universitätsfrauenklinik mit 38,6% eine bessere Schwangerschaftsrate (1).

Abbildung 22: Schwangerschaftsrate pro transferierter Embryoanzahl



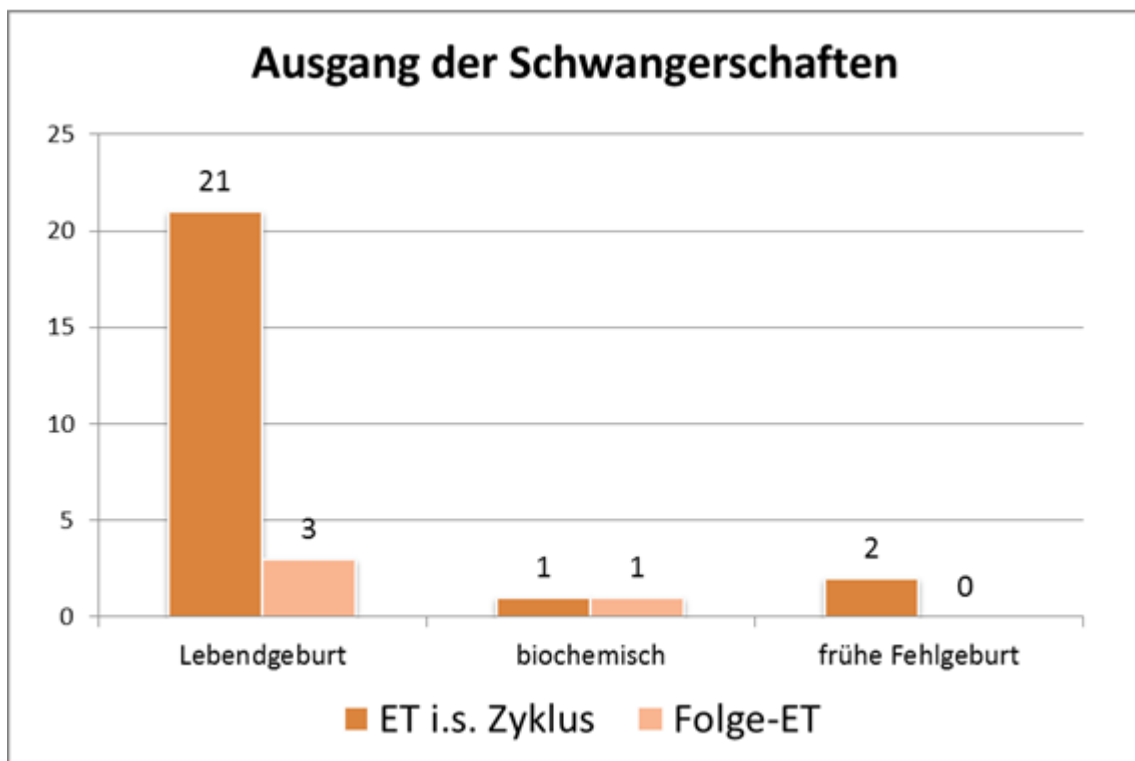
3.8.3 Schwangerschaftsausgang

Die nachfolgende Abbildung 23 zeigt den Ausgang der 28 Schwangerschaften, bei denen der Schwangerschaftstest positiv war mit Stichtag 03.05.2017, gegliedert in Embryo-Transfer im selben Zyklus und Folge-Embryotransfer.

Bei 2/28 Versuchen (7%) kam es nur zu einer biochemischen Schwangerschaft, 2/28 Versuche (7%) endeten mit einer frühen Fehlgeburt und bei 24/28 Versuchen (86%) kam es bis zur Lebendgeburt, wovon bei vier Versuchen Gemini geboren wurden.

Bezogen auf alle 82 Follikelpunktionen, inklusive der 11 Punktionen ohne Transfer, ergibt sich eine Baby-Take-Home-Rate von 29,3%. Auf die 71 Follikelpunktionen mit Embryo-Transfer gerechnet liegt die Baby-Take-Home-Rate bei 33,8%.

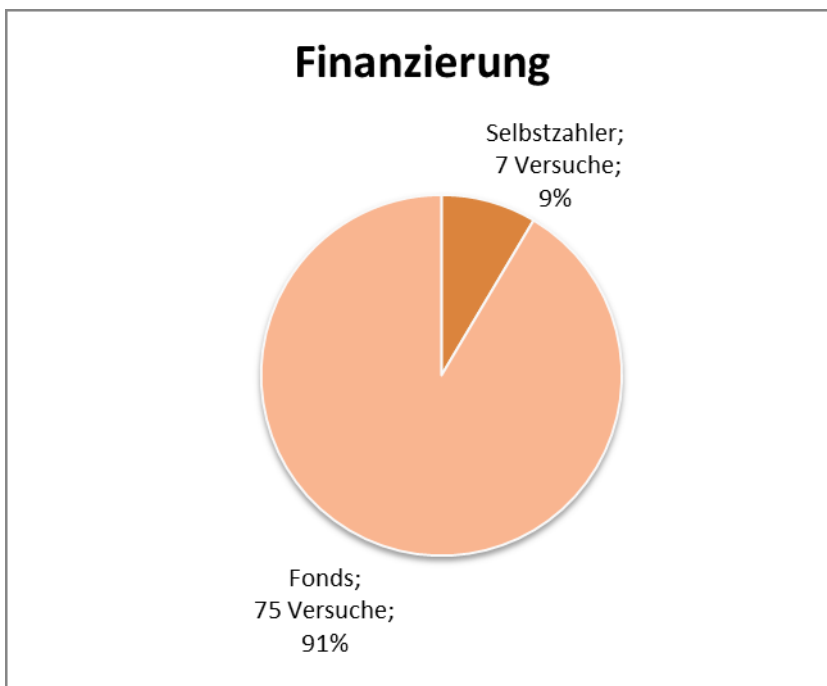
Abbildung 23: Ausgang der Schwangerschaften



3.9 Finanzierung

Die unten stehende Abbildung 24 zeigt die Finanzierungsformen der 82 Versuche in denen eine Follikelpunktion stattgefunden hat. 91 %, das sind 75 Versuche, wurden über den IVF-Fonds finanziert und 9 %, 7 Versuche wurden von den Paaren selbst finanziert.

Abbildung 24: Finanzierung aller 82 Follikelpunktionen



4 Diskussion

Das Alter hinsichtlich der ersten Schwangerschaft steigt, ebenso wie die Zahl der Kinderwunschzentren und trotzdem nehmen laut Passet-Wittig et al. kinderlose Paare das Angebot der künstlichen Befruchtung nur als Ultima ratio in Anspruch (4). Hier stellt sich für viele Paare die Frage, ob es richtig ist abzuwarten oder gleich eine medizinische Behandlung in Anspruch zu nehmen. Im Hinblick auf die Studie von Gnoth et al. sollten Paare mit Kinderwunsch, vor allem solche mit einer idiopathischen Sterilität, dazu ermutigt werden in erster Linie abzuwarten, denn die meisten dieser Paare werden innerhalb der ersten 6 Zyklen nach regelmäßigem Geschlechtsverkehr schwanger (7). Doch gilt es zu überlegen, wie lange der unerfüllte Kinderwunsch durch Abwarten prolongiert werden sollte, da die Fruchtbarkeit mit dem Alter deutlich abnimmt und die Erfolgsraten der Reproduktionsmedizin ebenfalls mit dem Alter korrelieren. Trotz alledem sollte die Tatsache nicht außer Acht gelassen werden, dass, wie schon in der Studie von Gnoth et al. 2011 beschrieben wurde, Behandlungen in der Reproduktionsmedizin, die Erfolgsrate der natürlichen Fruchtbarkeit im besten Fall nur erreichen können, diese jedoch nicht übertreffen (22).

4.1 Datenanalyse

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse der Universitätsfrauenklinik Graz, verglichen mit den Ergebnissen des österreichischen IVF-Registers, zeigen, dass das LKH Graz mit ihren IVF/ICSI-Behandlungen im Jahr 2016 etwas über dem Durchschnitt der IVF-Zentren, welche im IVF-Register gemeldet sind, liegt. Bezogen auf alle 82 Follikelpunktionen, inklusive der 14 Versuche mit Folge-Embryotransfer, der 11 Versuche in denen kein Embryo-Transfer durchgeführt wurde und der 57 Versuche bei denen der Embryo-Transfer im selben/frischen Stimulationszyklus erfolgte, ergibt in dieser Auswertung eine Schwangerschaftsrate von 31,7%, verglichen mit der Rate von 30,4%, welche vom IVF-Registers angegeben wurde. Im Hinblick auf den Erfolg bezogen auf den Embryotransfer, ergibt diese Auswertung eine Rate von 36,6% im Gegensatz zum

IVF-Register mit einer Schwangerschaftsrate von 34,5%. Diese Gegenüberstellung zeigt, dass die reproduktionsmedizinischen Angebote, wie sie in der Universitätsfrauenklinik Graz angeboten werden, sehr erfolgreich sind (1).

Auch im internationalen Vergleich liegen die Ergebnisse der Universitätsfrauenklinik über dem Durchschnitt, werden die Schwangerschaftsraten je nach Befruchtungsart aufgeteilt betrachtet. Hier ergibt diese Auswertung eine Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion von 35% für eine IVF- und 26% für eine ICSI-Behandlung. Verglichen mit dem internationalen Durchschnitt pro Follikelpunktion für die IVF-Behandlung mit 29,4% und 27,8% für die ICSI-Behandlung (34).

Trotzdem ist es sehr schwierig die Erfolgsraten der einzelnen Institute miteinander zu vergleichen, da es nicht nur einen einzigen Parameter, gibt der die gesamten Erfolgsraten, unter Einbeziehung aller Risiken und Sicherheitsaspekte und anderen Umständen wie ein erhöhtes Alter, betrachtet. Dies wird auch in der Studie von Pinborg et al. beschrieben (23). Zu Beginn einer realistischen Einschätzung der Erfolgchancen muss definiert werden, was zum Erfolg gezählt wird. Auch die Betrachtung des Erfolges hinsichtlich der Befruchtungsarten ist von Bedeutung. Wird in der Auswertung nur die IVF/ICSI-Behandlung gewertet, werden beide getrennt beurteilt, ist ein Transfer mit kryokonservierten Embryonen in der Auswertung enthalten oder handelt es sich um einen frischen Embryo-Transfer. Auch die Errechnung der Erfolgsraten variiert sehr stark, je nachdem auf welche Zahlen sich diese beziehen. Werden sie in Beziehung zu allen Follikelpunktionen gesetzt, in denen auch die Zyklen ohne Transfer beinhaltet sind, dann sind die Erfolgsraten geringer oder werden sie nur in Beziehung gesetzt zu den Versuchen in denen ein Embryo-Transfer durchgeführt wurde, welche mit einer höheren Schwangerschaftsrate korrelieren. Ein Vergleich der Ergebnisse der unterschiedlichen reproduktionsmedizinischen Institute, setzt ein Minimum an Wissen hinsichtlich der unterschiedlichen Auswertungsparameter und Patientenpopulationen voraus, um eine adäquate Aussage treffen zu können.

4.2 Alter

Paare, vor allem Frauen, verschieben ihren Kinderwunsch in eine Phase ihres Lebens in der ihre Fruchtbarkeit bereits deutlich reduziert ist. Eine große Herausforderung in der Reproduktionsmedizin liegt in Zukunft sicherlich darin, die Erfolgsraten der künstlichen Befruchtung trotz des steigenden Alters der Patientinnen zu wahren.

In dieser Auswertung weist die Altersgruppe der 36 bis 40-Jährigen mit 35,4% die höchste Rate an IVF/ICSI-Behandlungen auf. Im Österreich-Vergleich nehmen die Frauen in der Altersgruppe der 31 bis 35-Jährigen, mit 39%, die Behandlungen der assistierten Reproduktionsmedizin früher in Anspruch (1). Hier wäre die Überlegung, ob die Information und Aufklärung hinsichtlich reproduktionsmedizinischer Angebote, in einem öffentlichen Krankenhaus wie im LKH Graz, verbessert werden könnte. Eine frühzeitige Aufklärung anhand von Zeitungsinseraten, Plakate, Folder und das Miteinbeziehen der niedergelassenen Ärzte wäre eine Möglichkeit, Paare mit Kinderwunsch frühzeitig über die Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin und dem IVF-Fonds zu informieren. Wie die Studie von Lampic et al. zeigt, weiß die junge, heranwachsende Generation sehr wenig über den Zeitraum der optimalen Fruchtbarkeit Bescheid und sie sind sich der Auswirkungen des erhöhten Alters auf die Fruchtbarkeit oftmals nicht bewusst (3). Eine adäquate frühzeitige Information zum Beispiel im Rahmen von gynäkologischen Routineuntersuchungen oder im Rahmen von Gesunden-Untersuchungen wären eine gute Gelegenheit, dieses Thema anzusprechen und auch um über die Notwendigkeit zur Prophylaxe von Fertilitätsstörungen zu sprechen.

4.3 Indikationen

Im LKH Graz wurden 77% der IVF-Fonds tauglichen Indikationen durch die Frau gestellt, im Vergleich mit dem österreichischem IVF-Register, bei dem 79% der IVF-Fonds tauglichen Indikationen aller IVF/ICSI-Behandlungen durch den Mann gestellt wurden. Dieser große Unterschied lässt sich dahingehend erklären, dass

an der Universitätsfrauenklinik Graz im Jahr 2016 mehr IVF-Behandlungen durchgeführt wurden, mit der Hauptindikation einer Tubenpathologie, als im Vergleich mit dem IVF-Register, bei dem mehr ICSI-Behandlungen durchgeführt wurden und bei dieser die Hauptindikation durch den Mann gegeben war. Anders als im österreichischem IVF-Register, bei dem das PCO-Syndrom die Hauptindikation für eine IVF-Behandlung darstellt, stellt auch im Deutschen IVF-Register eine Tubenpathologie die Hauptindikation für die Durchführung einer IVF-Behandlung dar (1, 2). Dies entspricht ebenfalls dem internationalen Vergleich (8).

4.4 IVF vs. ICSI

Wie auch das IVF-Register zeigt, liefert die IVF-Behandlung höhere Schwangerschaftsraten als die ICSI-Behandlung. Werden die Ergebnisse dieser Datenauswertung mit denen des österreichischen IVF-Registers gegenübergestellt, so weist das LKH Graz höhere Schwangerschaftsraten bezüglich der IVF-Behandlung auf (35% vs. 33,9%), jedoch etwas niedrigere Schwangerschaftsraten hinsichtlich der ICSI-Behandlung (26% vs. 28,5%) (1). Zu berücksichtigen ist hier auch die Anzahl der durchgeführten IVF/ICSI-Behandlungen, da im Österreich-Vergleich mehr ICSI-Behandlungen erfolgten.

4.5 Stimulationsprotokoll

Anhand der Auswertung zeigen sich deutlich höhere Schwangerschaftsraten bei der Verwendung eines GnRH-Agonisten-Protokolls zur Down-Regulation, als im Vergleich mit einem GnRH-Antagonisten-Protokoll. Lediglich bei dem Transfer mit kryokonservierten Embryonen weist das GnRH-Antagonisten-Protokoll eine etwas höhere Schwangerschaftsrate auf, als das GnRH-Agonisten-Protokoll. Die Gegenüberstellung der Medikamente, die zur Follikelstimulation eingesetzt wurden, zeigt eine höhere Schwangerschaftsrate bei der Verwendung des rekombinanten Follikelstimulierenden Hormons (rFSH) im Vergleich zur Verwendung des Humanen Menopausen Gonadotropins (HMG). Insgesamt weist die Stimulation mit beiden Medikamenten (rFSH und HMG) jedoch die höchste

Schwangerschaftsrate auf. Dieses Ergebnis ist dem des Deutschen IVF-Registers ähnlich (2). Ein Vergleich mit dem österreichischen IVF-Register ist nicht möglich, da in diesem die Medikamenteneinsätze zur Stimulation und die daraus resultierenden Schwangerschaftsraten nicht aufgezeigt werden.

4.6 Embryo-Transfer

Diese Datenauswertung ergab, dass im Jahr 2016 an der Universitätsfrauenklinik Graz im Durchschnitt pro Patientin 1,7 Embryonen transferiert wurden. Das sind um 0,4 Embryonen mehr als im Österreich-Vergleich des IVF-Registers mit 1,3. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass die meisten IVF/ICSI-Behandlungen im LKH Graz im Jahr 2016 bei Frauen in der Altersgruppe der 36 bis 40-Jährigen durchgeführt wurden. Laut den NICE-Guidelines wäre ein Transfer von zwei Embryonen in dieser Altersgruppe dann empfohlen, wenn für den Embryo-Transfer kein Embryo mit einer ausreichend guten Qualität zu finden ist (14). Eine genaue Evaluation bezüglich der Anzahl der zu transferierenden Embryonen ist entscheidend, um Risiken und die damit einhergehenden Komplikationen einer Mehrlingsschwangerschaft, die durch einen Transfer mit mehr als einem Embryo auftreten können, deutlich zu reduzieren (24). Hier setzt sich auch immer mehr der elektive Single-Embryo-Transfer durch, bei dem mehrere Embryonen bis zum Tag 5 oder 6 weiterentwickelt werden, um den am besten entwickelten Embryo letztlich zu transferieren. Anhand von diesem Verfahren kann die Mehrlingsrate nochmals reduziert werden (8).

In der vorliegenden Datenanalyse lieferte der Transfer von zwei Embryonen hinsichtlich der Schwangerschaftsrate das beste Ergebnis mit 38,6%. Im Vergleich mit den Ergebnissen des österreichischen IVF-Registers, bei dem ebenfalls mit einer Schwangerschaftsrate von 35,5% beim Transfer von zwei Embryonen, die meisten Schwangerschaften erreicht wurden. Auch beim Transfer von drei Embryonen liegt das LKH Graz mit 33,3% über dem Ergebnis des IVF-Registers mit 24,0%. Lediglich beim Transfer von einem Embryo liegen die Raten etwas unter dem des IVF-Registers, welches eine Schwangerschaftsrate von 34,1% aufweist, im Vergleich mit unserer Auswertung von 33,3% (1). Im Hinblick auf den

günstigsten Zeitpunkt für die Durchführung des Embryo-Transfers, zeigte sich in unserer Auswertung der Transfer am Tag 3 mit der höchsten Schwangerschaftsrate.

Werden die Raten der Mehrlingsschwangerschaften mit denen des IVF-Registers verglichen, so weist das LKH Graz eine höhere Rate an Zwillingsschwangerschaften mit insgesamt 15,4% auf, im Unterschied zum IVF-Register mit 9,8% an Zwillingsschwangerschaften (1). Hier zeigt sich der Einfluss des Transfers von mehr als einem Embryo auf das Risiko in einer Mehrlingsgeburt zu enden. Im internationalen Vergleich (mit 17,9%) weist das LKH Graz jedoch eine niedrigere Rate an Zwillingsschwangerschaften auf (34). Eine Diskrepanz in der Entscheidung zwischen der Anzahl an zu transferierenden Embryonen und dem damit verbundenen Risiko in der Entwicklung einer Mehrlingsschwangerschaft, wird hier deutlich.

4.7 Kryokonservierung

Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer, welcher in einem frischen Zyklus erfolgte, liegt laut unserer Datenauswertung bei 40% und die Schwangerschaftsrate pro Folge-Embryotransfer bei 21%. Wischmann T. beschreibt in seinem Buch ebenfalls niedrigere Schwangerschaftsraten und eine höhere Fehlgeburtenrate im Rahmen vom Transfer mit kryokonservierten Embryonen (8). In der Literatur sind die Erfolgsraten zwischen dem Transfer von kryokonservierten Embryonen und dem von Frischen sehr unterschiedlich. So ist im Review von Roque et al. die bessere Vorbereitung des Endometriums durch Medikamente dafür verantwortlich, ein besseres IVF-Outcome im Rahmen eines Kryotransfers mit kryokonservierten Embryonen zu erzielen (26). Anhand unserer Auswertung kann dahingehend keine signifikante Aussage getroffen werden, da die Versuchszahl der kryokonservierten Embryonen mit 14 Versuchen zu gering ist.

4.8 Baby-Take-Home-Rate

Im Vergleich mit den Ergebnissen des österreichischen IVF-Registers haben wir eine vergleichbare Baby-Take-Home-Rate. Diese liegt bei 24 Lebendgeburten bezogen auf alle 71 Versuche inklusive Embryo-Transfer bei 33,8%, verglichen mit einer Baby-Take-Home-Rate von 30,7% des IVF-Registers. Bezogen auf alle 82 Follikelpunktionen, liegt die Rate bei 29,3%, verglichen mit dem IVF-Register mit einer Baby-Take-Home-Rate von 27,1% (1). Auch dieses Ergebnis dokumentiert eine erfolgreiche Arbeit in der reproduktionsmedizinischen Abteilung des LKH Graz. Doch auch diese Ergebnisse bedürfen einer genauen kritischen Überlegung und Begutachtung hinsichtlich Auswertungsparameter und Studienpopulation. Im Vergleich mit den Jahren zuvor sind auch die stetige Entwicklung und der Fortschritt in der Reproduktionsmedizin zu berücksichtigen.

4.9 Conclusio

Entscheiden sich Paare für die Inanspruchnahme einer künstlichen Befruchtung, ist für diese das wichtigste Erfolgskriterium nicht die klinische Schwangerschaftsrate, sondern die Lebendgeburtenrate pro durchgeführtem Behandlungszyklus (8). Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied in den verfolgten Zielen und Interessen bzgl. des Erfolges in der Reproduktionsmedizin. Dieser Unterschied wird auch oft von Paaren missverstanden, da diese die Geburt ihres Kindes als wichtigstes Ergebnis der Behandlung sehen und auch die Erfolgsraten einer künstlichen Befruchtung zum Teil von der Bevölkerung überschätzt werden (8, 21). Misserfolge im Zusammenspiel mit den Strapazen, welche Paare auf sich nehmen, veranlassen viele dazu, die reproduktionsmedizinischen Angebote abzubrechen bzw. in ein anderes IVF-Institut zu wechseln, mit der Aussicht auf verbesserten Erfolg. Die Ergebnisse von Gnoth et al. zeigen jedoch, dass mit der Fortführung der Behandlung und der Durchführung weiterer Behandlungszyklen, kinderlosen Paaren erfolgreich geholfen werden kann (22). Eine adäquate Aufklärung sowohl über die Erfolgsraten, die genaue Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung, als auch über die Risiken, Nebenwirkungen und Strapazen, welche auf die Paare im Rahmen einer

künstlichen Befruchtung hinzukommen, könnte für die Durchführung einer künstlichen Befruchtung sowohl für die Paare, als auch für das zuständige medizinische Personal eine große Erleichterung bringen. Hinsichtlich des Erfolges in der Reproduktionsmedizin hat eine kritische Betrachtung des Studienprotokolls, der Studienpopulation und der Auswertungsergebnisse oberste Prämisse, um eine adäquate Aussage über den Erfolg der reproduktionsmedizinischen Angebote und einen aussagekräftigen Vergleich mit anderen Instituten vornehmen zu können. Außerdem ist ein eindeutiger Vergleich immer davon abhängig, wie vollständig die Daten gesammelt wurden und mit welchen Methoden diese ausgewertet wurden. Wird dies berücksichtigt, können die Ergebnisse dieser Arbeit durchaus positiv bewertet werden und für die Beratung der Paare herangezogen werden.

5 Referenzen

1. Kern R. IVF-Register Jahresbericht 2016 Wien: ÖBIG Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen; 2017 [Available from: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/5/5/CH1094/CMS1340806672582/jahresbericht_ivf-fonds_2016.pdf. Accessed 22. Juli, 2017.
2. IVF Register D. D.I.R.-Jahrbuch 2015. Modifizierter Nachdruck aus J Reproduktionsmed Endokrinol. 2016;13 (Sonderheft 1)(5):1-56.
3. Lampic C, Svanberg AS, Karlstrom P, Tyden T. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. Human reproduction (Oxford, England). 2006;21(2):558-64.
4. Passet-Wittig J, Schneider NF, Letzel S, Schuhrke B, Seufert R, Zier U, et al. Prävalenz von Infertilität und Nutzung der Reproduktionsmedizin in Deutschland. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology. 2016;13(3):80-90.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Human reproduction (Oxford, England). 2009;24(11):2683-7.
6. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? Fertil Steril. 2005;83(4):846-52.
7. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Human reproduction (Oxford, England). 2005;20(5):1144-7.
8. Wischmann T. Einführung Reproduktionsmedizin: Medizinische Grundlagen-Psychosomatik-Psychosoziale Aspekte. München: Ernst Reinhardt; 2012.
9. Weyerstrahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 409-34 p.
10. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Human reproduction (Oxford, England). 2007;22(6):1506-12.
11. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. Human reproduction update. 2007;13(3):209-23.

12. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12.
13. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010;5(1):e8772.
14. NICE. Fertility problems: assessment and treatment Manchester: National Institute for Health and Care Excellence; 2013 [updated August 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>. Accessed April 13, 2017.
15. Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2001.
16. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):535-49.
17. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
18. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(8):1765-75.
19. Fauser BC, Edwards RG. The early days of IVF. *Human reproduction update*. 2005;11(5):437-8.
20. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of Assisted Reproductive Technologies. United Kingdom: Informa Healthcare; 2009.
21. Stobel-Richter Y, Geue K, Borckenhausen A, Braehler E, Weidner K. What Do You Know about Reproductive Medicine? – Results of a German Representative Survey. *PLOS ONE*. 2012;7(12):e50113.
22. Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J. Final ART success rates: a 10 years survey. *Human Reproduction*. 2011;26(8):2239-46.
23. Pinborg A, Loft A, Ziebe S, Nyboe Andersen A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is there a single 'parameter of excellence'? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(5):1052-4.
24. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet*. 2012;379(9815):521-7.
25. Petanovski Z, Dimitrov G, Ajdin B, Hadzi-Lega M, Sotirovska V, Matevski V, et al. Impact of body mass index (BMI) and age on the outcome of the IVF process. *Prilozi*. 2011;32(1):155-71.

26. Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99(1):156-62.
27. Doherty LF, Martin JR, Kayisli U, Sakkas D, Patrizio P. Fresh transfer outcome predicts the success of a subsequent frozen transfer utilizing blastocysts of the same cohort. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(2):204-8.
28. Došen M, Vlaisavljević V, Kovačić B. Early miscarriage after single and double blastocyst transfer – An analysis of 1020 blastocyst transfers. 2011;80:72-87.
29. Sommergruber M, Aburumieh A, Dohr G, Feichtinger W, Hengstschläger M, Huber J, et al. Karzinomrisiko bei assistierter Reproduktion. Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. 2009;6(3):116-21.
30. Fally-Kausek R, Haferl B, Hager-Ruhs I, BMGF. Wir möchten ein Baby Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017 [Available from: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/5/5/CH1094/CMS1340806672582/wir_moechten_ein_baby.pdf. Accessed 16. August, 2017.
31. Fortpflanzungsmedizingesetz Wien: Österreichische IVF-Gesellschaft; [Available from: <http://www.ivf-gesellschaft.at/index.php?id=15>. Accessed 16. August, 2017.
32. Fortpflanzungsmedizinrechts-Änderungsgesetz-beschlossene Änderungen Wien: Bundeskanzleramt Österreich; 2015 [Available from: <https://www.help.gv.at/Portal.Node/hlpd/public/content/171/Seite.17107121.html>. Accessed 16. August, 2017.
33. Freude G. Ab 2015 neues Fortpflanzungsmedizin-Gesetz in Österreich Wien: Gynandron; [Available from: <http://www.sterilitaet.at/ab-2015-neues-fortpflanzungsmedizin-gesetz-in-oesterreich/>. Accessed 16. August, 2017.
34. Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction* (Oxford, England). 2016;31(8):1638-52.