

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Wann macht Verkehr zum Optimum (VZO) Sinn?
Eine retrospektive Datenanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dr. med. univ. Bianca Reihls
aus Wien

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

18.06.2026

Nachnutzungslizenz:

CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	II
1 Einleitung.....	1
1.1 Infertilität, Fekundabilität und Subfertilität – Begriffserklärung, Prävalenz und gesellschaftliche Bedeutung.....	1
1.2 Physiologie des weiblichen Zyklus.....	2
1.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse (HPO-A).....	2
1.2.2 Zentralnervöse Schaltstelle: Hypothalamus und Hypophyse.....	2
1.2.3 GnRH - Gonadotropin-Releasing-Hormon als Taktgeber des Zyklus.....	2
1.2.4 FSH – Follikelstimulierendes Hormon.....	2
1.2.5 LH - Luteinisierendes Hormon.....	3
1.2.6 Das Ovar: Erfolgsorgan und sekundärer Taktgeber.....	4
1.2.7 Das Corpus luteum und Progesteron.....	6
1.2.8 AMH – Anti-Müller-Hormon.....	8
1.2.9 Einfluss von Körperfettverteilung auf den Zyklus.....	8
1.2.10 Prolaktin.....	8
1.2.11 Thyroxin.....	9
1.3 Abweichungen von der Physiologie - Ursachen für Infertilität.....	10
1.3.1 Fehlende Ovulation: Überblick und Einteilung.....	10
1.3.2 WHO-Gruppe II oder normogonadotrope, normoöstrogene ovariellen Dysfunktionen.....	15
1.3.3 Andere Ursachen für Infertilität.....	19
1.4 Aktuelle Behandlungsindikationen – wann und wie ist Zyklusmonitoring oder Verkehr zum Optimum sinnvoll?.....	22
1.4.1 Medikamentöse ovarielle Stimulations- und Ovulationsmethoden.....	23
1.4.2 Monitoring während ovarieller Stimulation.....	26
1.4.3 Indikationen zur monofollikulären Stimulation mit VZO.....	27
1.4.4 Time to Pregnancy.....	29
2 Literaturdiskussion.....	34
2.1 Zusammenfassung und offene Fragen in der Literatur.....	34
2.1.1 Uneinheitliche Klassifizierung.....	34
2.1.2 Progesteron in der Lutealphase: ja oder nein?.....	34
2.1.3 Heterogenität WHO II Anovulation - oft empirische Indikation.....	35
2.1.4 Unklare Therapiedauer.....	35
2.1.5 Letrozol und FSH sind Clomifen überlegen – aber nicht zugelassen.....	35
2.2 Ziel der Arbeit.....	36
3 Material und Methoden.....	39
3.1 Studiendesign.....	39
3.2 Rekrutierung.....	39

3.3	Statistische Analyse	41
3.3.1	Darstellung der Ergebnisse	42
3.3.2	Pro-Zyklus-Analyse, kumulative Schwangerschaftsraten und Kaplan-Meier-Kurven	42
3.4	Grafiken	43
3.5	Statistische Fragestellung	43
4	Ergebnisse	45
4.1	Beschreibung der Stichprobe	45
4.1.1	Numerische Variablen der Stichprobe	45
4.1.2	Einfluss klinischer Kovariablen auf das Eintreten einer Schwangerschaft – logistische Regressionsanalyse	45
4.1.3	Kategorische Variablen der Stichprobe	46
4.2	Schwangerschaftsraten nach VZO	51
4.3	Schwangerschaftsraten in Subgruppen und deren Einfluss	53
4.3.1	Schwangerschaftsraten nach WHO Anovulation	53
4.3.2	Schwangerschaftsraten nach Male Faktor	54
4.3.3	Schwangerschaftsraten nach Endometriose	54
4.3.4	Schwangerschaftsraten nach Chlamydien	55
4.3.5	Schwangerschaften nach einseitigem Tubenfaktor	55
4.3.6	Schwangerschaftsraten nach Zyklusregelmäßigkeit	56
4.3.7	Schwangerschaftsraten nach Altersgruppen	56
4.3.8	Schwangerschaftsraten nach BMI in Gruppen	57
4.3.9	Schwangerschaften nach unbekannter Diagnose (idiopathische Sterilität)	58
4.3.10	Benötigte Zyklen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft	64
4.3.11	Kumulative Schwangerschaftsraten der Pro-Zyklus-Analyse	65
4.3.12	Kumulative Schwangerschaftsraten – nach Therapielinie Stratifiziert	67
4.3.13	Drei oder mehr Zyklen sinnvoll?	68
5	Diskussion	69
5.1	Einordnung und Limitationen der Studie	69
5.2	Dauer des Kinderwunsches	71
5.3	Empfängniswahrscheinlichkeit nach Zyklen	71
5.3.1	Kumulative Schwangerschaftsraten und Kaplan-Meier-Kurven	73
5.4	Schwangerschaftsraten in Subgruppen und deren Einfluss	73
5.4.1	WHO-Gruppen - Klassifizierung von Ovulationsstörungen	73
5.4.2	Male Faktor	75
5.4.3	Endometriose	75
5.4.4	Chlamydien	76
5.4.5	Einseitiger Tubenfaktor	77
5.4.6	Zyklusregelmäßigkeit	77
5.4.7	BMI numerisch und in Gruppen	77
5.4.8	Alter numerisch und nach Gruppen	78
5.4.9	Idiopathische Sterilität	79

5.4.10	Schwangerschaftsraten nach Stimulationsform.....	80
5.4.11	Mehrlingsschwangerschaften.....	82
6	Fazit	84
6.1	Ist „Verkehr zum Optimum“ sinnvoll?	84
7	Zusammenfassung	86
8	Literaturverzeichnis.....	88
9	Anhang	97
10	Danksagung.....	98
11	Tabellarischer Lebenslauf.....	99

Abkürzungsverzeichnis

AGS Adrenogenitales-Syndrom

AMH Anti-Müller-Hormon

ART Techniken der assistierten Reproduktion

BMI Body Mass Index

CC Clomifen

DHEA Dehydroepiandrosteron

ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology

FSH Follikelstimulierendes Hormon

GnRH Gonadotropin-Releasing-Hormon

Grav Schwangerschaft

hCG humanes Choriongonadotropin

HPO-A Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse

ICSI Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

IE Internationale Einheiten

IUI intrauterine Insemination

IVF In-Vitro-Fertilisation

L Letrozol

LH Luteinisierendes Hormon

LOD Laparoscopic Ovarian Drilling

LTFU Lost To Follow Up

MRT Magnetresonanztomographie

NC Natürlicher Zyklus

NICE National Institute for Health and Care Excellence

OHSS Ovarielles Überstimulationssyndrom

OI Induktion der finalen Eizellreifung, Ovulationsinduktion

PCOS Polyzystisches-Ovar Syndrom

POF Premature Ovarian Failure

SAP Systemanalyse Programmentwicklung

SERM selektiver Östrogenrezeptormodulator

SHBG Sexualhormon-bindendes-Globulin

St. p. Status post

T3 Trijodthyronin

T4 Thyroxin

TBG Thyroxin-bindendes Globulin

TRH Thyreotropin-Releasing-Hormon

TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyrotropin

VZO Verkehr zum Optimum

WHO Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Schematischer Überblick – Hormoneller Regelkreis und Ovulation. Hergestellt mit Biorender.com	5
Abbildung 1-2. Schematischer Überblick - Progesteron. Hergestellt mit Biorender.com	7
Abbildung 1-3 PCOS Phänotypen	17
Abbildung 4-1 Verteilung numerischer Variablen innerhalb der Stichprobe	46
Abbildung 4-1 Verteilung numerischer Variablen innerhalb der Stichprobe	46
Abbildung 4-2 Verteilung kategorischer Variablen der Stichprobe	50
Abbildung 4-2 Verteilung kategorischer Variablen der Stichprobe	50
Abbildung 4-3 Subgruppenanalyse für gezählte Schwangerschaften (Ja/Nein) – kategorische Variablen	60
Abbildung 4-4 Subgruppenanalyse für gezählte Schwangerschaft (Ja/Nein) - numerische Variablen	61
Abbildung 4-4 Subgruppenanalyse für gezählte Schwangerschaft (Ja/Nein) - numerische Variablen	61
Abbildung 4-5 Gegenüberstellung Anzahl an Behandlung zu relativer Erfolgsrate einzelner Therapielinien	63
Abbildung 4-5 Gegenüberstellung Anzahl an Behandlung zu relativer Erfolgsrate einzelner Therapielinien	63
Abbildung 4-6 Gegenüberstellung der Anzahl der gesamten Zyklen pro Therapielinie	64
Abbildung 4-6 Gegenüberstellung der Anzahl der gesamten Zyklen pro Therapielinie	64
Abbildung 4-7 Kumulative Schwangerschaftsrate pro Behandlungszyklus ohne abgebrochene Zyklen. Zyklen, an denen Proband:innen wegen LTFU ausfielen, wurden mit einem „+“ markiert.	66
Abbildung 4-7 Kumulative Schwangerschaftsrate pro Behandlungszyklus ohne abgebrochene Zyklen. Zyklen, an denen Proband:innen wegen LTFU ausfielen, wurden mit einem „+“ markiert.	66
Abbildung 9-1 Kumulative Schwangerschaftsrate für verschiedene Therapielinien - ohne abgebrochenen Zyklen	97
Abbildung 9-1 Kumulative Schwangerschaftsrate für verschiedene Therapielinien - ohne abgebrochenen Zyklen	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1 Beschreibung der Stichprobe anhand der numerischen Variablen mit Darstellung des Einflusses für einen Schwangerschaftseintritt	46
Tabelle 4-2 Darstellung der Stichprobe anhand der kategorischen Variablen	48
Tabelle 4-3 Therapiedauer und Behandlungsumfang des Gesamtkollektivs- numerische Variablen	51
Tabelle 4-4 Schwangerschaftsausgänge nach VZO	52
Tabelle 4-5 Deskriptive Darstellung numerischer Variablen der schwangeren Proband:innen	52
Tabelle 4-6 die Schwangerschaften (n=78) wurden durch folgende Stimulation erreicht:	53
Tabelle 4-7 Schwangerschaften nach WHO-Gruppen	54
Tabelle 4-8 Schwangerschaften nach Male Faktor	54
Tabelle 4-9 Schwangerschaften nach Endometriose	55
Tabelle 4-10 Schwangerschaften nach Chlamydien	55
Tabelle 4-11 Schwangerschaften nach Tubenfaktor	56
Tabelle 4-12 Schwangerschaften nach Zyklusregelmäßigkeit	56
Tabelle 4-13 Schwangerschaften nach Altersgruppen	57
Tabelle 4-14 Schwangerschaften nach BMI-Gruppen	58
Tabelle 4-15 Schwangerschaften nach unbekannter Diagnose (idiopathische Sterilität)	59
Tabelle 4-16 Schwangerschaftsraten einzelner Therapielinien	62
Tabelle 4-17 Durchgeführte Zyklusanzahl einzelner Therapielinien	64
Tabelle 4-18 Eingetretene Schwangerschaften - Pro-Zyklusanalyse	65
Tabelle 4-19 Kumulative Schwangerschaftsraten - ohne abgebrochene Zyklen	65
Tabelle 4-20 Kumulative Schwangerschaftsrate nach Therapielinie – ohne abgebrochene Zyklen	67
Tabelle 4-21 Zyklusanalyse - drei oder mehr Zyklen bis zum Eintreten einer Schwangerschaft	68

1 Einleitung

1.1 Infertilität, Fekundabilität und Subfertilität – Begriffserklärung, Prävalenz und gesellschaftliche Bedeutung

In Deutschland ist in etwa jedes siebte Paar ungewollt kinderlos, was mit psychischen und finanziellen Belastungen, aber auch gesellschaftlichen Stigmata einhergeht (Lunenfeld, Van Steirteghem and Participants, 2004; Gnoth, 2019).

Die Vereinten Nationen haben in ihrer Menschenrechtserklärung von 1948 bereits das Recht auf eine Familiengründung festgelegt (United Nations, 1948). Die WHO (Weltgesundheitsorganisation) erkennt einen unerfüllten Kinderwunsch nach zwölf Monaten ungeschützten Geschlechtsverkehrs als Krankheit an (*Infertility*, no date).

Für den Begriff der Infertilität gibt es zahlreiche Definitionen. Meist wird von Infertilität gesprochen, wenn ein Paar in einem Zeitraum von sechs bis 24 Monaten regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehr hat oder sogar aktiv versucht schwanger zu werden. (Habbema *et al.*, 2004; Jacobson *et al.*, 2018). Da es völlig normal ist, dass auch hochfertile Paare nicht immer in den ersten Zyklen schwanger werden, unterscheiden manche Autor:innen weiter in Subfertilität (Gnoth, 2019; Raperport *et al.*, 2024). Von primärer Infertilität ist die Rede, wenn eine Frau noch nie schwanger wurde, von sekundärer, wenn sie in der Vergangenheit bereits schwanger war (Lunenfeld, Van Steirteghem and Participants, 2004).

Die natürliche Fertilität ist bei beiden biologischen Geschlechtern stark altersabhängig (Lunenfeld, Van Steirteghem and Participants, 2004). Vor allem aber bei Frauen nimmt die Fekundabilität, also die Konzeptionswahrscheinlichkeit pro Zyklus, ab 25 Jahren zunehmend ab und wird gegen 40 bei den meisten schon sehr unwahrscheinlich (Gnoth, 2019). Interessanterweise scheint aber die Fertilität insgesamt in entwickelnden Ländern zu steigen, was sich durch eine bessere individuelle wirtschaftliche Situation und einen breiteren Zugriff auf hochqualitative reproduktive Maßnahmen begründen lässt (Lunenfeld, Van Steirteghem and Participants, 2004).

1.2 Physiologie des weiblichen Zyklus

1.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse (HPO-A)

Die zyklische Eizellreifung wird in drei Phasen unterteilt: Follikelreifungsphase, Ovulationsphase und Corpus-Luteum-Phase, welche sich im Durchschnitt alle 28 Tage wiederholt. Um diese Abfolge gewährleisten zu können bedarf es einer gut aufeinander abgestimmten hormonellen Kaskade aus zahlreichen positiven und negativen Feedbackmechanismen. Die bekanntesten und wichtigsten Hormone dieses Regelkreises werden zum Großteil in Hypothalamus, Hypophyse und Ovar gebildet (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

1.2.2 Zentralnervöse Schaltstelle: Hypothalamus und Hypophyse

Die taktgebende übergeordnete Schalteinheit ist der Hypothalamus, der mit dem Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) über ein Pfortadersystem verbunden ist. Dieser setzt rhythmisch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) frei, welches eine kurze Halbwertszeit von nur wenigen Minuten hat. Über diesen Takt wird in der Hypophyse die Ausschüttung, ebenfalls pulsatil, von, unter anderem, Follikelstimulierenden Hormon (FSH) und Luteinisierenden Hormon (LH) gelenkt. Die freigesetzten Stoffe bewirken am Ovar, neben Effekten auf das Endometrium, die Abfolge der oben genannten Phasen der Eizellreifung und damit die Voraussetzung für das Eintreten einer Schwangerschaft (Knobil, 1980; Lincoln *et al.*, 1985; Stojilkovic *et al.*, 1994; Amrani and Seufert, 2023).

1.2.3 GnRH - Gonadotropin-Releasing-Hormon als Taktgeber des Zyklus

Die Frequenz des GnRH-Pulsgenerators verändert sich nicht nur im Leben einer Frau, sondern auch innerhalb eines Zyklus. Während sie in der Follikelreifungsphase höher, circa alle 90 Minuten, ist, so ist sie in der Lutealphase niedriger (Knobil, 1990; Mutschler, 2013). Dies führt zu einer Veränderung der Freisetzung von Gonadotropinen, also FSH und LH. Auch in der Postmenopause, unter der Einwirkungen von Stress, intensiviertem Training, Hungerperioden oder während der Laktationsperiode kann es zu einer Veränderung im Rhythmus der GnRH-Sekretion kommen, was anovulatorische Zyklen in diesen Perioden erklären kann (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

1.2.4 FSH – Follikelstimulierendes Hormon

FSH wird im Hypophysenvorderlappen produziert und freigesetzt. Es ist ein dimeres Glykoprotein, dessen alpha-Untereinheit derer von LH, TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyreotropin) und hCG (humanes Choriongonadotropin) ident ist. Die Beta-Untereinheit interagiert mit dem FSH-Rezeptor und ist deshalb für dessen spezifische Wirkung verantwortlich (Amrani and Seufert, 2023).

FSH regt in den Granulosazellen der Ovarialfollikel die Bildung der Aromatase an, die Androgene in Östrogene umwandelt. Diese, wiederum, führen dazu, dass vermehrt FSH Rezeptoren an Follikeln freigesetzt werden (Ludwig, 2019; Amrani and Seufert, 2023). Hierdurch kommt es zu dem starken Anstieg von Östradiol durch den reifenden Follikel in der späten Follikelreifungsphase (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Mittzyklisch steigt FSH, wenn auch nicht ganz so hoch wie LH, auf Stimulation von Progesteron stark an. An dieser Stelle verstärkt es die Bildung von LH-Rezeptoren an den Granulosazellen, was eine zusätzlich verstärkte Wirkung von LH ermöglicht und damit ein wichtiger Schritt für die beginnende Luteinisierung ist. Bereits präovulatorisch beginnt der heranwachsende Follikel unter Einfluss von LH im geringen Maße Progesteron zu bilden. Dies führt im Sinne eines selbstverstärkenden Mechanismus zu einem mittzyklischen FSH Anstieg, der wiederum die Exprimierung von LH-Rezeptoren am Follikel fördert, welche die Luteinisierung und damit die Gelbkörperfunktion in der zweiten Zyklushälfte ermöglicht. (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Die Regulierung der FSH-Sekretion wird von mehreren weiteren Faktoren beeinflusst. Inhibin, ein Glykoproteinormon aus den Granulosazellen des reifenden Follikels stammend, hemmt die Freisetzung von FSH aus der Hypophyse. In der Literatur werden Inhibin A und Inhibin B beschrieben. Letzteres scheint vor allem für die stark supprimierende Wirkung verantwortlich zu sein (Burger, 1993; Amrani and Seufert, 2023). Aktivin hingegen regt gezielt die Bildung und Freisetzung von FSH aus der Hypophyse an, nicht jedoch die von LH.

1.2.5 LH - Luteinisierendes Hormon

Wie bereits erwähnt teilen LH und FSH die gleiche alpha-Untereinheit mit hCG und TSH. Wieder ist es die Beta-Untereinheit, die für die spezifische Wirkung von LH verantwortlich ist. Diese hat jedoch große Ähnlichkeiten zu der von hCG. Anwendung in der klinischen Praxis findet Beta-hCG daher in der Induktion der finalen Eizellreifung (OI, Ovulationsinduktion), welches einer Patient:in mittzyklisch verabreicht werden kann, um den LH-Peak zu simulieren. Auch LH wird pulsatil sezerniert und weist dabei eine ähnliche Frequenz wie GnRH auf, auf welches es entsprechend eines negativen Feedbackmechanismus eine hemmende Wirkung hat. LH fördert außerdem die Bildung von Androgenen aus Progesteron in den Thekazellen, die dann zur Aromatisierung zu Östrogenen in den Granulosazellen bereitstehen (Amrani and Seufert, 2023).

Der mittzyklische LH-Peak entsteht maßgeblich durch das in den Granulosazellen gebildete Östradiol. Die Granulosazellen nehmen in der späten Follikelreifungsphase an Zahl im reifen Graaf-Follikel stark zu. Östradiol führt nicht nur zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von LH aus der Hypophyse, sondern auch zu einer lokalen Speicherung und Bildung

eines Reservoirs aus schwer ausschüttbaren LH (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014). Dies führt mittzyklisch aus einem Zusammenspiel mehrerer Impulse, wie vermehrter Bildung von GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse bei gleichzeitig steigender GnRH-Freisetzung, letztendlich zum LH-Peak, der den Eisprung induziert (Adams, Norman and Spies, 1981; Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

1.2.6 Das Ovar: Erfolgsorgan und sekundärer Taktgeber

Die Pulsatilität des GnRH, LH und FSH haben spezifische Wirkungen auf das Ovar, ohne die eine Ovulation nicht stattfinden könnte (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014). Am Eierstock selbst spielen aber weitere lokale Faktoren eine Rolle, die hierfür notwendig sind. Beispielgebend ist die Östradiolbildung in den Granulosazellen, die im Sinne einer positiven Rückkoppelung sowohl die LH-Sekretion beeinflusst, als auch die GnRH-Rezeptorexprimierung. Die Pulsatilität nimmt dadurch von der Früh- zur Spätfollikulären Phase zu und in der Lutealphase bei höherer Amplitude wieder ab (Amrani and Seufert, 2023).

Die Follikel im Ovar einer geschlechtsreifen Frau liegen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien vor. Diese unterteilen sich in präantrale Follikel (Primordial- und Primärfollikeln), antrale Follikel (Sekundär- und Tertiärfollikel), sowie den präovulatorischen Graaf-Follikel (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Obwohl sich theoretisch jeder Follikel bis zur Ovulation entwickeln könnte, ist das häufigste Schicksal eines Follikels, egal welcher Reifephase, die Atresie, also der Untergang von Oozyten ohne Ovulation (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Diese ist ein stetiger Prozess, der bereits vor der Geburt beginnt und sich bis zur Menopause fortsetzt. So hat ein weibliches Kind bei der Geburt nur mehr 20% seiner Follikel (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014). Die Atresie begünstigende Faktoren sind zum Beispiel Androgene oder Interleukin-6 (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Im Gegensatz zu Primordial- und Primärfollikeln erfolgt beim Sekundärfollikel, neben der Bildung des Antrums, eine Vaskularisierung, welche die Wirkung der Gonadotropine und damit die lokale Steroidproduktion in Theka- und Granulosazellen verstärkt. Die Anbindung an das Gefäßsystem ist auch bereits eine wichtige Voraussetzung für ein gut funktionierendes Corpus luteum, das hohe Mengen Progesteron produzieren und diese auch über das Gefäßsystem abgeben muss (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Am frühen Sekundärfollikel sind bereits FSH-Rezeptoren gebildet. Steigende FSH-Werte gegen Ende des vorangegangenen Zyklus sorgen für ein Heranreifen mehrerer Follikel. Die Selektion des Follikels, der sich letztendlich bis zur Ovulation entwickeln soll, erfolgt um den siebten Zyklustag.

FSH induziert außerdem die Expressierung von LH-Rezeptoren. Der späte Sekundär- und frühe Tertiärfollikel hat damit die Grundlage zur Luteinisierung unter LH-Einfluss. Der präovulatorische Tertiärfollikel wird Graaf-Follikel genannt (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Im selektierten Follikel vermehren sich Granulosazellen, die für einen starken Anstieg von Östradiol und auch Inhibin B sorgen, wodurch die Entwicklung der umliegenden Follikel gehemmt wird. Durch das freigesetzte Inhibin B sinkt auch der FSH Spiegel wieder ab (Groome *et al.*, 1996; Schneyer *et al.*, 2000; Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014). Zur Follikelstimulierung vor einer IVF oder ICSI kann der Effekt des monofollikulären Wachstums mit einer ausreichend hohen FSH-Dosierung durchbrochen werden, um mehrere Eizellen entnehmen zu können (Amrani and Seufert, 2023).

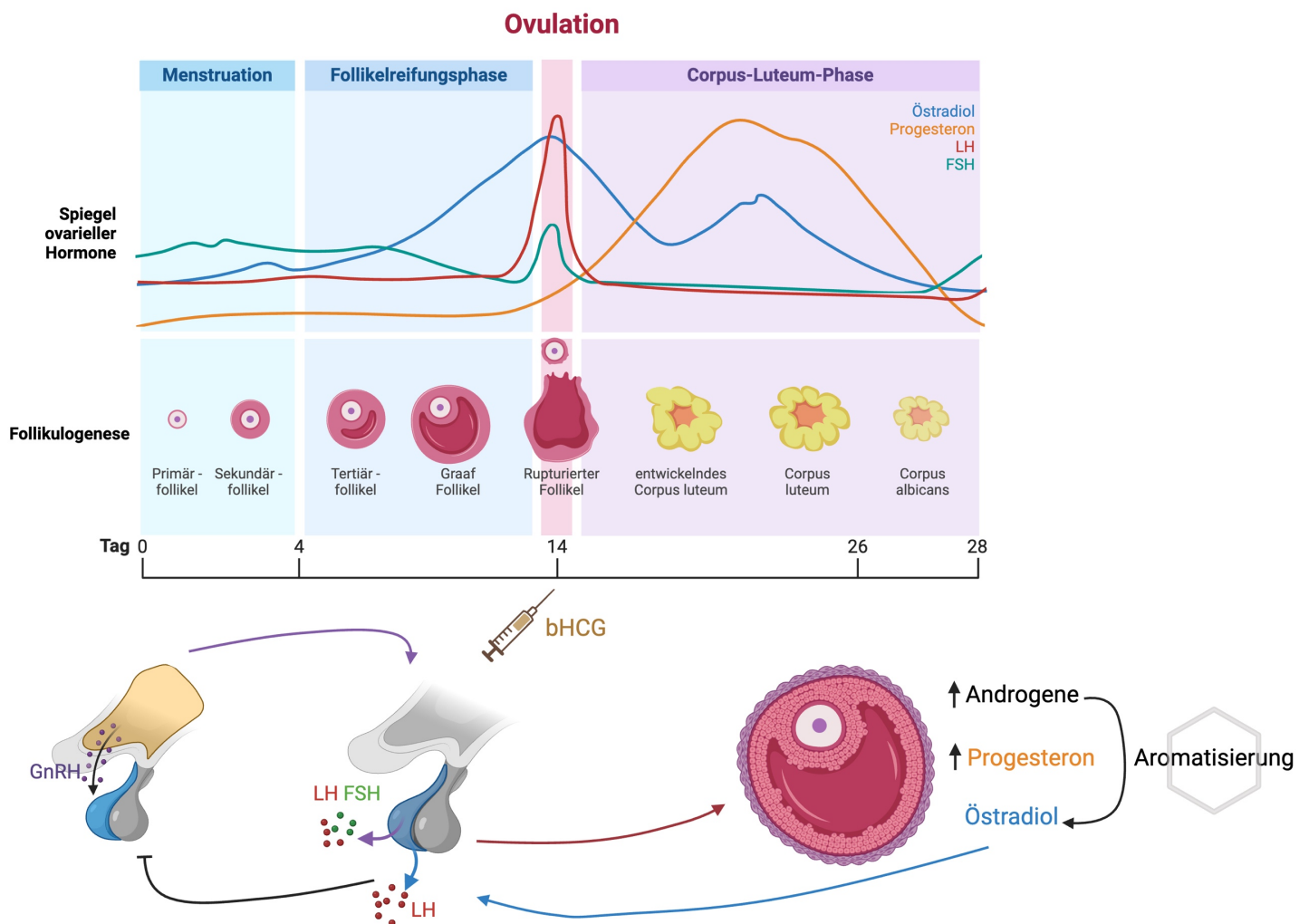


Abbildung 1-1 Schematischer Überblick – Hormoneller Regelkreis und Ovulation. Hergestellt mit Biorender.com

1.2.6.1 Östrogene

Östradiol, das am stärksten wirksame Östrogen der Frau, wird vorwiegend in den Granulosazellen des Ovars gebildet. Auch in Fettzellen, im Skelettsystem oder der Brust kann Östrogen gebildet werden. Neben der Beeinflussung der Ovulation durch Rückkoppelungsmechanismen auf hypophysärer Ebene, haben Östrogene noch zahlreiche andere Wirkungen im Körper der Frau. Östradiol hat eine anabole Wirkung an den Zielorganen, stärkt Durchblutung und Zellteilung. Es sorgt zum Beispiel für den zyklischen Aufbau des Endometriums in der Gebärmutter, die Modifikation des Zervixschleimes zur besseren Durchlässigkeit für Spermatozoen und spielt eine entscheidende Rolle in der Brustentwicklung. Östrogene beeinflussen auch über mehrere Ansatzpunkte den Knochenaufbau und fördern Wassereinlagerungen über Kollagenbildung und Vasodilatation. Sie induzieren in der Leber die Bildung von Steroidtransportproteinen und prothrombotischen Faktoren (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

1.2.6.2 Androgene

Androgene stellen die obligaten Vorstufen der Östrogene dar. Sie haben ebenfalls anabole und auch androgenisierende Wirkung auf die entsprechenden abhängigen Organe. Im physiologischen Zustand stehen Androgene und Östrogene im Ausgleich und so sind androgenspezifische Symptome, wie vermehrter Haarwuchs (Hirsutismus), Seborrhö, Akne oder androgenabhängige Alopezie bei der Frau nicht klinisch sichtbar. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht zugunsten der Androgene, wie beispielsweise bei einem Adrenogenitalen-Syndrom (AGS) oder dem Polyzystischen-Ovar Syndrom (PCOS), können diese Symptome in Erscheinung treten. Auch eine gestörte Insulinsensitivität, vor allem bei Adipositas, eine Atrophie des Endometriums und Veränderung der regelrechten Ovarfunktion sind dann ein häufiges Erscheinungsbild. (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014)

1.2.7 Das Corpus luteum und Progesteron

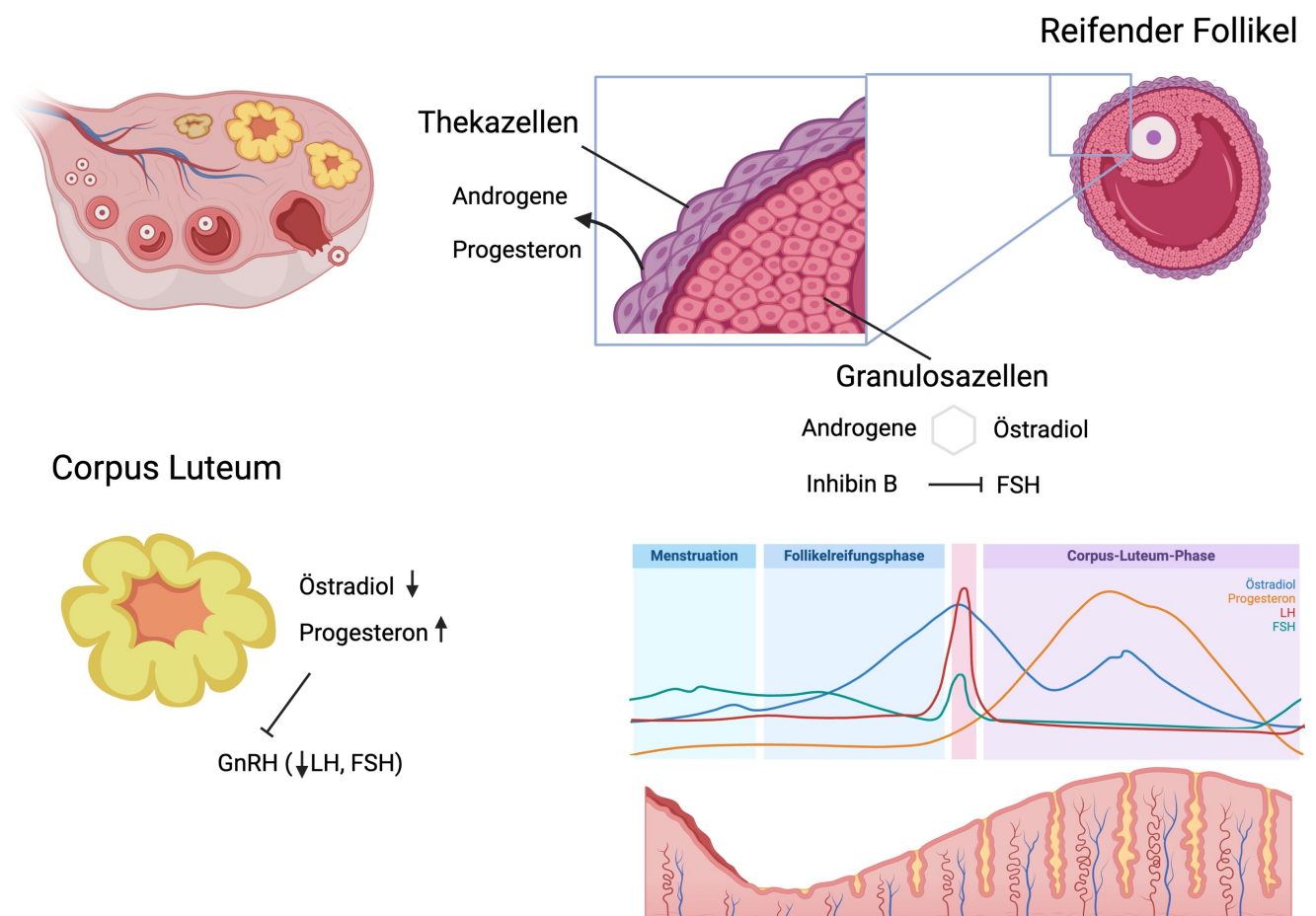
Etwa 48 Stunden vor der Ovulation findet der mittzyklische LH-Anstieg statt der den Beginn der Luteinisierung des Graaf-Follikels darstellt. Die Granulosazellen stellen sich dadurch in ihrer Steroidbiosynthese um. Das Hauptprodukt ist nun, neben weniger Östradiol, vor allem Progesteron. Das Hauptsubstrat dafür ist LDL-Cholesterin. Eine ausreichende Vaskularisierung ist unerlässlich, sodass die benötigten Mengen an das Corpus luteum herangetragen werden können. Diese ist ungefähr eine Woche nach der Ovulation abgeschlossen (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene bewirkt, unter anderem, Progesteron, über die Ausschüttung von Beta-Endorphinen eine Verlangsamung der GnRH-Ausschüttung. Es verhindert außerdem die Neubildung von Östrogenrezeptoren an der Hypophyse, was dem erneuten Aufbau eines LH-Depots entgegenwirkt (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Die Lebensphase des Corpus luteum ist ohne Eintritt einer Schwangerschaft auf 12 bis 14 Tage begrenzt. Sie wird durch hCG verlängert und stützt so die Gravidität in den ersten Wochen, bis die Plazenta nach und nach die Progesteronbildung übernimmt (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014; Amrani and Seufert, 2023). In einer aktuellen randomisiert kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine Substitution von Progesteron bei Patient:innen mit Infertilität unklarer Ursache zu einer höheren Lebendgeburtenrate führen kann (Raperport *et al.*, 2023).

Auf das Endometrium hat Progesteron eine transformierende, atrophierende Wirkung, nachdem dieses unter vorwiegend Östrogeneinfluss aufgebaut wurde. So kommt es nach einem Abfall von Progesteron zur Menstruationsblutung (Amrani and Seufert, 2023).

Abbildung 1-2. Schematischer Überblick - Progesteron. Hergestellt mit Biorender.com



1.2.8 AMH – Anti-Müller-Hormon

In der Embryologie unterdrückt AMH die Entwicklung der Müller-Gänge und führt dadurch zur Ausbildung eines männlichen Phänotypus. Es wird bei biologisch weiblichen Menschen in präantralen und frühen antralen Follikel, also Primär und Sekundärfollikeln, gebildet und fungiert als autokriner und parakriner Regulator der Follikelreifung (Amrani and Seufert, 2023). Zum einen hemmt es die Weiterentwicklung von Primordialfollikeln, zum anderen die Sensibilität auf FSH und damit auch die Selektion eines dominanten Follikels (Durlinger, Visser and Themmen, 2002). AMH steigt während der Pubertät im Serum nachweislich an, erreicht in der dritten Lebensdekade sein Maximum und sinkt danach wieder ab. In der Reproduktionsmedizin kommt dem AMH eine Bedeutung als klinischer Marker zu. Es wird sowohl zur Abschätzung der individuellen Eizellreserve, als auch zur Dosierentscheidung bei Follikelstimulation mit FSH herangezogen (Amrani and Seufert, 2023). Wichtig ist zu beachten, dass AMH unter der oralen hormonellen Kontrazeption sowie im dritten Trimester einer Schwangerschaft niedriger sein kann. Auch Vitamin D kann zu einem Anstieg von AMH führen und daher saisonale Schwankungen erklären (Köninger *et al.*, 2013; Yue *et al.*, 2018; Rudnicka *et al.*, 2021).

1.2.9 Einfluss von Körperfettverteilung auf den Zyklus

Extremes Über- oder Untergewicht haben einen Einfluss auf die GnRH-Pulsatilität und damit den weiblichen Zyklus. Leptin ist ein Peptidhormon, das von Adipozyten gebildet wird. Es fördert, neben der Regulierung von Appetit und Hunger, die GnRH-Pulsatilität und damit die Gonadotropinfreisetzung. Es ist daher naheliegend, dass starkes Untergewicht, das mit einem Mangel an Adipozyten einhergeht, zu Zyklusstörungen führen kann (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Als zentrale, oder auch androide, Adipositas bezeichnet man Übergewicht, das sich vor allem abdominell und viszeral verteilt. Diese steht der peripheren, oder gynäkoiden Form, die für ihre gluteal-femorale Betonung bekannt ist gegenüber. Erstere ist nicht nur stärker mit metabolischen Erkrankungen, wie Insulinresistenz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014). Zentrales Übergewicht beeinflusst auch die GnRH-Pulsatilität aufgrund verstärkter Aromatisierung der Östrogenvorläufer DHEA (Dehydroepiandrosteron) und Testosteron in Fettzellen und erhöhter Produktion von Leptin in Adipozyten. Außerdem kommt es zu einer höheren frei verfügbaren Menge an Sexualsteroiden durch erniedrigte Spiegel an SHBG (Sexualhormon-bindendes-Globulin) (Mikhael, Punjala-Patel and Gavrilova-Jordan, 2019).

1.2.10 Prolaktin

Prolaktin wird in der Adenohypophyse gebildet und zirkadian vor allem in der Nacht sezerniert. Es scheint hauptsächlich über negatives Feedback reguliert zu werden, da ein spezielles Re-

leasing-Hormon bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Die Sekretion von Prolaktin wird aber auch durch Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert, welches intravenös verabreicht als Stimulationstest genutzt wird. Mild erhöhte Prolaktinspiegel im Rahmen einer Hypothyreose sind dadurch ebenfalls erklärbar (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014).

Auch sensorische Impulse an der Brust, Östrogene und Vasoaktives-Intestinales-Peptid (VIP) führen zu einer Freisetzung (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

Dopamin hemmt die Ausschüttung von Prolaktin über Bindung an D2-Rezeptoren laktotroper Zellen der Adenohypophyse. Viele Psychopharmaka und andere Dopaminantagonisten können daher zu einer Hyperprolaktinämie führen (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

Eine Hyperprolaktinämie führt über Hemmung der GnRH-Pulsatilität zu einer verminderten LH-Freisetzung in Amplitude und Frequenz und kann so in der Stillzeit physiologisch anovulatorische Zyklen begünstigen. Andere physiologische Ursachen für eine Hyperprolaktinämie können Stress, Geschlechtsverkehr, Brustuntersuchung, Lutealphase oder sogar Schlaf und eine Venenpunktion sein (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Derzeitige Empfehlungen legen einen Grenzwert zum Zyklusbeginn mit 25ng/ml im Serum fest (Mattle and Wildt, 2010; Melmed *et al.*, 2011). Mattle *et al.* empfehlen eine Kontrolle bei Werten über 25 ng/ml zur Bestätigung der Diagnose (Mattle and Wildt, 2010). Diedrich *et al.* befürworten dieses Prozedere ebenfalls bei klinischer Symptombefreiheit sowie eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei Werten über 50 ng/ml (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Zu betonen gilt, dass das Ausmaß der durch Prolaktin induzierten Ovarialinsuffizienz graduell mit der Höhe des Prolaktinspiegels ansteigt. Auch die Dauer und die Geschwindigkeit der Erhöhung spielen eine Rolle (Mattle and Wildt, 2010).

Die Symptomatik reicht von einer gelegentlichen Corpus-Luteum-Insuffizienz, Oligomenorrhoe bis Amenorrhoe und seltenen Ovulationen bis zu chronischen Anovulationen (Mattle and Wildt, 2010).

1.2.11 Thyroxin

T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin) werden in der Schilddrüse nach Stimulation durch TSH, welches in der Adenohypophyse gebildet wird, produziert. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) ist ein Transportprotein für T3 und T4. Wirksam am Gewebe sind lediglich die freien Formen dieser Hormone (Silbernagl, Despopoulos and Draguhn, 2018; Amrani and Seufert, 2023).

Freies T4 (fT4) weist eine relativ lange Halbwertszeit von acht Tagen auf und dient dem freien T3 (fT3), das mit einer Halbwertszeit von etwa 24 Stunden deutlich schneller abgebaut wird,

als Prohormon. Substituiert wird daher Thyroxin, an der Zielzelle wirksamer ist aber fT3. In der Endokrinologie unterscheidet man zwischen latenter (fT3 und fT4 sind unauffällig, TSH ist erhöht beziehungsweise erniedrigt) und manifester Schilddrüsenfunktionsstörung (fT3, fT4 und TSH sind außerhalb des Referenzbereiches). In der Reproduktionsmedizin wird jedoch ein TSH-Wert zwischen 0,4 und 2,5 IU/ml angestrebt, auch wenn sich fT3 und fT4 im physiologischen Rahmen befinden (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

fT3 und fT4 sind nicht nur entscheidende Stoffwechselhormone für unter anderem den Wärmehaushalt und die kardiovaskuläre Gesundheit (Amrani and Seufert, 2023). Neben entscheidenden Funktionen für die embryonale und fetale Entwicklung sind Schilddrüsenfunktionsstörungen über eine Veränderung der GnRH-Pulsatilität mit Zyklusstörungen bis hin zur Amenorrhoe, sowie Lutealinsuffizienz und chronischen Anovulationen assoziiert (Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

1.3 Abweichungen von der Physiologie - Ursachen für Infertilität

1.3.1 Fehlende Ovulation: Überblick und Einteilung

In der Regel findet das Heranwachsen des Graaf-Follikels und die Ovulation in recht vorher-sagbaren zyklischen Abständen statt (Munro *et al.*, 2022). Störungen der Funktion der HPO-A können nicht nur Regeltempo- oder Typusstörungen verursachen, sondern auch zu chronischer oder intermittierender Anovulation führen (Amrani and Seufert, 2023). Anzumerken ist, dass Anovulationen nicht zwangsweise mit Blutungsstörungen einhergehen müssen. Außerdem gibt es Zeiten im reproduktiven Alter einer Frau, währenddessen eine chronische Anovulation als physiologisch gewertet werden kann. Dies ist bezeichnend für Schwangerschaft, Stillperiode oder während hormoneller Verhütung (Prior *et al.*, 2015; Munro *et al.*, 2022).

Außerhalb dieser Perioden sind ovarielle Fertilitätsstörungen für schätzungsweise ein Viertel der unerfüllten Kinderwünsche in Großbritannien und den Niederlanden verantwortlich. Entsprechende Daten aus Deutschland fehlen, es ist aber von einer ähnlichen Verteilung auszugehen (Snick *et al.*, 1997; Strauß *et al.*, 2004; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b).

Das Polyzystische-Ovar Syndrom macht mit 70 Prozent die häufigste gefundene Ursache für eine Anovulation aus. Aber auch ein Body Mass Index (BMI) von über 27 kg/m² ohne PCOS ist mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für anovulatorische Infertilität assoziiert. Schilddrüsenfunktionsstörungen sind zu zwei bis drei Prozent, eine Hypophysenstörung in bis zu 13 Prozent und erhöhte Androgene aufgrund adrenaler Hyperplasie oder Tumor für zwei Prozent ursächlich (Carson and Kallen, 2021; Penzias *et al.*, 2021).

Die WHO teilte ovarielle Funktionsstörungen primär 1973 in drei Gruppen ein und ergänzte diese 1976 auf insgesamt sieben Gruppen unter Einschließung der Prolaktin- und FSH-Werte sowie eines Gestagentestes. Diese Einteilung diente der besseren Orientierung zu Indikation für eine Kinderwunschbehandlung mittels ovarieller Stimulation (WHO Scientific Group, 1973; Munro *et al.*, 2022).

1.3.1.1 WHO-Gruppe I: Hypogonadotrope, normoprolaktinämie Ovarialinsuffizienz

Gemäß dieser WHO-Kriterien zeigt sich in dieser Gruppe eine inadäquate Stimulation der hypophysären Gonadotropinfreisetzung. LH und FSH sind im peripheren Blut niedrig nachweisbar. Konsequenterweise kommt es zu einer erniedrigten Steroidhormonproduktion im Ovar und damit zu keinem entsprechenden östrogenbedingten Aufbau des Endometriums. Das Leitsymptom ist daher, je nach Ursache, eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe. Nach mittzyklischer Gabe von Gestagen bleibt eine Abbruchsblutung nach Absetzen aus (negativer Gestagentest). Klinisch in Erscheinung tritt die hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz zum Beispiel im Rahmen des Kallmann-Syndroms, einer angeborenen Entwicklungsstörung, oder des Sheehan-Syndroms, einer Funktionsstörung aufgrund einer ischämischen Nekrose der Adenohypophyse nach einem starken postpartalen Blutverlust. Zu den häufigeren Ursachen zählen Anorexia nervosa, extremer Drogen-, insbesondere Opiatabusus, oder Leistungssport. Auch psychischer Stress kann durch eine Blockade der GnRH-Pulsatilität über endogene Opiode zu Zyklusstörungen und Anovulationen führen (Keck *et al.*, 2002; Leidenberger, Strowitzki and Ortmann, 2014). Bei Kinderwunsch soll bei einem BMI unter 19 kg/m² eine Gewichtszunahme und bei extrem sportlichem Alltag eine Reduktion angestrebt werden. Eine pulsatile GnRH-Verabreichung bei hypothalamischer Amenorrhoe kann in bestimmten Fällen angeboten werden (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b).

1.3.1.2 WHO-Gruppe II: Normogonadotrope, normoöstrogene Ovarialinsuffizienz

Diese Gruppe der ovariellen Dysfunktionen ist primär gekennzeichnet durch normale Plasmaspiegel von LH und FSH (Keck *et al.*, 2002; Amrani and Seufert, 2023).

Uneinigkeit besteht in der Zuteilung einer Hyperprolaktinämie. Keck *et al.* bezeichnen 2002 die Gruppe II demnach auch als normoprolaktinäm, da sie die Patient:innen mit Hyperprolaktinämie, wie weiter unten beschrieben, in eigene Gruppen einteilen (Keck *et al.*, 2002). Versteht man als Ursache der Ovulationsstörung der Gruppe II die HPO-Achse, so kann auch Hyperprolaktinämie, mit oder ohne Tumor, dazugezählt werden (Amrani and Seufert, 2023). Oft wird nicht näher darauf eingegangen (Braam *et al.*, 2018; Weiss *et al.*, 2018). In der NICE-Leitlinie ist sie als eigener Punkt unter Ovulationsstörungen zu finden (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b).

Die Originalschrift der WHO ordnet Patient:innen mit Galaktorrhoe prinzipiell der Gruppe II zu, ohne Serumprolaktinwerte zu berücksichtigen und erwähnt, dass manche von ihnen auch der Gruppe I zugeteilt werden können (WHO Scientific Group, 1973). Munro et al. schreiben Patient:innen mit Galaktorrhoe der Gruppe I zu (Munro et al., 2022).

Klinisch präsentieren sich Patient:innen mit Oligomenorrhoeen, Amenorrhoeen, anovulatorischen Zyklen und Corpus-Luteum-Insuffizienzen. Die endogene Östrogenproduktion ist ausreichend um eine Entzugsblutung nach Gestagengabe zu provozieren (positiver Gestagentest) (Keck et al., 2002; Amrani and Seufert, 2023).

Aufgrund der Heterogenität wurde diese Gruppe weiter unterteilt. Gruppe IIa umfasst, nach Keck et al. 2002, die Corpus-Luteum Insuffizienz und anovulatorische Zyklen. Diese Patient:innen haben einen unauffälligen Zyklus oder Oligomenorrhoeen. Die Gruppe IIb umfasst laut Keck et al. Patient:innen mit einer primären oder sekundären Amenorrhoe, wie zum Beispiel die „Weight Loss Amenorrhoe“, eine durch akuten Gewichtsverlust, nicht chronifizierte Form der vorübergehenden Anovulation, die noch mit normalen Gonadotropinwerten im Serum einhergeht (Keck et al., 2002).

Als hyperandrogenäme Sonderform wird das PCOS genannt. Daneben umfasst diese Gruppe aber auch adrenal bedingte Formen der Hyperandrogenämie, wie das Adrenogenitale-Syndrom (AGS), Nebenniereninsuffizienz und weitere Enzymdefekte der Steroidproduktion der Nebennierenrinde (Keck et al., 2002).

2007 unterscheiden Keck et al. die WHO-Gruppe IIa und IIb anders. IIa beschreibt demnach eine qualitative, also den Rhythmus der Gonadotropinfreisetzung betreffende Störung, in deren Folge es zu einer ovariellen Dysfunktion kommt, während IIb eine primär ovarielle Dysfunktion, wie beispielsweise das PCOS, umfasst (Keck, Tempfer and Hugues, 2007).

Die Ansätze und Empfehlungen Kinderwunschbehandlungen der Gruppe II werden in einem gesonderten Abschnitt behandelt.

1.3.1.3 WHO-Gruppe III: Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz

Die WHO-Gruppe III bezeichnet die primäre Ovarialinsuffizienz. Während Hypothalamus und Hypophyse adäquat arbeiten, ist die Reaktivität des Ovars nicht gegeben, da die Eizellreserve aufgebraucht ist. So kommt es zu sehr hohen FSH- und LH-Werten, bei gleichzeitig niedrigen Sexualsteroiden (Keck et al., 2002). Klinisch charakteristisch ist eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe mit fehlenden Follikeln oder ausbleibender Follikelreifung und Anovulation. Tritt dies vor dem 40. Lebensjahr auf, so spricht man von prämaturer Ovarialinsuffizienz, dem Klimakterium praecox (Mattle and Wildt, 2010).

Ursachen können neben zahlreichen genetischen Faktoren, als bekannteste sei das Ullrich-Turner-Syndrom zu erwähnen, auch Autoimmunerkrankungen, exogene Noxen, wie eine Chemotherapie. Sie kann aber auch idiopathisch sein. Unabhängig von einem unerfüllten Kinderwunsch ist die Substitution mit Östrogenen und Gestagenen zum Erhalt der Knochengesundheit indiziert. Eine kausale Therapie ist aktuell nicht möglich (Keck *et al.*, 2002; Mattle and Wildt, 2010; Amrani and Seufert, 2023). Ein Behandlungsversuch mittels Eizellspende ist möglich (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b).

1.3.1.4 WHO-Gruppe IV: Anatomisch bedingte Amenorrhoe

Genau genommen besteht bei der Gruppe IV keine Ovarialinsuffizienz. Die Patient:innen fallen mit einer primären Amenorrhoe auf, die anatomisch bedingt ist, weshalb eine hormonelle Abklärung indiziert ist. Das bekannteste Beispiel dieser Kategorie ist das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom. Aufgrund einer intrauterin unvollständigen Verschmelzung der Müllergänge kommt es zu einer Fehlanlage der Vagina im Sinne einer Vaginalaplasie. Auch der Uterus ist nur rudimentär ausgebildet und das Endometrium, wenn überhaupt, sehr schmal. Ovarien und Tuben hingegen sind normal ausgebildet und eine Funktionstüchtigkeit der Ovarien ist gegeben (Keck *et al.*, 2002). Eine Kinderwunschbehandlung kann daher nur mittels Leihmutterschaft erfolgen (Chen *et al.*, 2022).

1.3.1.5 WHO-Gruppe V: Hyperprolaktinämie im Zusammenhang mit Prolaktin bildender intrakranieller Raumforderung

Das Prolaktinom ist der häufigste hormonproduzierende Hypophysentumor des Menschen. Anhand klinischer Bildgebung, üblicherweise mittels MRT, lässt es sich in Mikro- (<10mm) und Makroprolaktinome (>10mm) unterteilen (Keck *et al.*, 2002), wobei die Nachweisbarkeit ab einem Durchmesser von zwei bis drei Millimetern gegeben ist. Liegt das Serumprolaktin über 200ng/ml, so gilt eine Prolaktin bildende Raumforderung als wahrscheinlich (Mattle and Wildt, 2010). Ein Prolaktinom kann medikamentös mit Dopaminagonisten behandelt werden. Eine operative Therapie kann bei Sehstörungen, akutem starken Wachstum und Gefahr einer dauerhaften Nervenschädigung notwendig sein (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

1.3.1.6 WHO-Gruppe VI: Hyperprolaktinämie ohne Raumforderung

Die Serumprolaktinwerte liegen in dieser Gruppe meist unter 100ng/ml (Mattle and Wildt, 2010). Eine Erhöhung von Prolaktin in den pathologischen Bereich ist oft auf Medikamente, wie bestimmte Neuroleptika, Antidepressiva oder Metoclopramid aufgrund deren Interaktion mit der Dopaminverfügbarkeit zurückzuführen. Aber auch Östrogene und hormonelle Kontrazeptiva können dafür verantwortlich sein (Keck *et al.*, 2002; Mattle and Wildt, 2010; Amrani and Seufert, 2023). Als funktionelle Hyperprolaktinämie bezeichnet man jene, die nicht durch einen Tumor, physiologische Ursachen oder Medikamente entstanden ist. Auch eine TRH-

Erhöhung im Rahmen einer Hypothyreose, die in der Reproduktionsmedizin eine häufige Begleiterscheinung ist, kann zu einer Hyperprolaktinämie führen (Mattle and Wildt, 2010; Amrani and Seufert, 2023).

Im Rahmen einer Hyperandrogenämie, zum Beispiel beim PCO-Syndrom, kann es zu einer Begleithyperprolaktinämie kommen. Umgekehrt stimuliert Prolaktin aber auch die adrenale Steroidbiosynthese, sodass man häufig erhöhte Werte von DHEA im Serum messen kann (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023). Auch bei einer Leber- oder Niereninsuffizienz sind erhöhte Prolaktinwerte im Serum möglich (Mattle and Wildt, 2010).

Bei deutlich erhöhtem Prolaktin ohne manifeste Symptome sollte differentialdiagnostisch an eine Makroprolaktinämie gedacht werden. Makroprolaktin ist ein vorwiegend IgG-Komplex gebundenes Prolaktin, welches eine höhere molekulare Masse aufweist und mit zunehmendem Molekulargewicht an biologischer Wirksamkeit abnimmt. Bei einem Kinderwunsch steht in erster Linie die Behandlung der primären Ursache im Vordergrund. Eine medikamentöse Therapie erfolgt mit Dopaminagonisten (Mattle and Wildt, 2010; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

1.3.1.7 WHO-Gruppe VII: Hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz durch komprimierende Raumforderung

Auch wenn ein Tumor, nahe der Hypophyse liegend, selbst kein Prolaktin bildet, kann die ovarielle Funktion eingeschränkt sein, wenn das hypophysäre Pfortadersystem komprimiert wird. Da die Kommunikation zwischen Hypothalamus und Hypophyse auf dem Hormontransport über die Blutbahn erfolgt, kann es hier aufgrund vielseitiger Unterbrechungen zu einer reduzierten LH- und FSH-Pulsatilität kommen. In diesen Fällen kann eine operative Entfernung sinnvoll sein (Keck *et al.*, 2002; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

1.3.1.8 Adaptierte Einteilung Gruppe I bis III

Die meisten Autor:innen beziehen sich vorwiegend auf die ersten drei Gruppen, eine 1973 von der WHO adaptierte Einteilung, die von einzelnen auch oft angepasst wurde (WHO Scientific Group, 1973; Keck *et al.*, 2002; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Munro *et al.*, 2022; Amrani and Seufert, 2023). Am häufigsten führen Reproduktionsmediziner:innen die Version der Klassifikation, die auch in der Leitlinie des „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE) beschrieben wird, an. Diese orientiert sich an den Serumwerten der Gonadotropine und Östrogene, nicht aber an der Zyklusregelmäßigkeit (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Lindheim *et al.*, 2018).

1. Gruppe I: Hypogonadotrope, hypoöstrogene hypothalamo-hypophysäre Insuffizienz: und entspricht sonst der oben beschriebenen Gruppe I.

2. Gruppe II: Normogonadotrope, normoöstrogene ovarielle Dysfunktion:
Die Hauptdiagnose dieser Gruppe ist das PCOS. Es wird meist nicht weiter in IIa und b unterteilt, außer, wie oben beschrieben, von Keck et al. 2007. Diese Gruppe umschließt das gesamte normogonadotrope Spektrum ovarieller Dysfunktionen.
3. Gruppe III: Hypergonadotrope, hypoöstrogene ovarielle Insuffizienz:
Diese Gruppe ist heute vorwiegend bekannt als „Premature Ovarian Failure“ (POF) und entspricht der oben beschriebenen Gruppe III.

(Keck, Tempfer and Hugues, 2007; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Lindheim *et al.*, 2018; Munro *et al.*, 2022)

Oligo- oder Anovulationen in Folge von Schilddrüsenfunktionsstörungen werden in keiner der Quellen explizit einer Gruppe zugeordnet (WHO Scientific Group, 1973; Keck *et al.*, 2002; Keck, Tempfer and Hugues, 2007; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Munro *et al.*, 2022).

Munro *et al.* präsentierten 2022 einen gänzlich neuen Klassifikationsvorschlag, der das zugewonnene Wissen der letzten 50 Jahre miteinbeziehen soll und mit dem Akronym „HyPO-P“ abgekürzt wird. Primär soll identifiziert werden, ob die Patient:in unter einer ovariellen Dysfunktion leidet, wobei die Autor:innen betonen, dass dies nicht mit dem Begriff „Anovulation“ gleichzusetzen ist, sondern ovarielle Dysfunktionen auf einem Spektrum wiederzufinden sind und dieses von gelegentlich fehlenden bis chronischen Anovulationen reicht. Im Anschluss erfolgt die Einteilung in insgesamt vier Gruppen nach der vermuteten Ätiologie:

1. Typ I: Hypothalamus (genetisch, autoimmun, iatrogen, neoplastisch)
2. Typ II: Hypophyse (funktionell, infektiös/inflammatorisch, traumatisch/vaskulär)
3. Typ III: Ovar (physiologisch, idiopathisch, endokrin)
4. Typ IV: PCOS (Diagnostik und Einteilung entsprechend der Empfehlung des „International PCOS Network“)

(Munro *et al.*, 2022).

1.3.2 WHO-Gruppe II oder normogonadotrope, normoöstrogene ovariellen Dysfunktionen

Wie bereits erwähnt kann es verschiedene Gründe für Anovulationen geben, die sich nicht aus den Serumgonadotropinen ablesen lassen. Ziel ist es die unterliegende Ursache zu finden. Die meisten davon sind reversibel und gut medikamentös zu behandeln. Wichtig zu beachten ist, dass auch mehrere Ursachen gleichzeitig vorliegen können, die es einzeln zu behandeln gilt (Mikhael, Punjala-Patel and Gavrilova-Jordan, 2019). Viele der Patient:innen präsentieren sich mit Zyklusunregelmäßigkeiten und nicht zwangsweise mit sekundärer Amenorrhoe (ESHRE Capri Workshop Group, 2012).

1.3.2.1 Das Polyzystische-Ovar Syndrom - PCOS

Das PCOS ist mit einer Prävalenz von sechs bis fünfzehn Prozent die häufigste Endokrinopathie unter Frauen im reproduktiven Alter (Bozdag *et al.*, 2016; Mikhael, Punjala-Patel and Gavrilova-Jordan, 2019). Es ist außerdem die häufigste Ursache für eine Oligo- oder chronische Anovulation. Die Diagnose wird entsprechend der Rotterdam-Kriterien, nach Ausschluss anderer Ursachen der Beschwerden, gestellt. Zwei der drei Kriterien, laborchemische oder klinische Hyperandrogenämie, polyzystische Ovarien im Ultraschall und/oder Oligo- oder Anovulation, müssen erfüllt sein, um die Diagnose stellen zu können. Differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden andere Endokrinopathien, die typischerweise mit einer Hyperandrogenämie einhergehen. Diese umfassen das Late-onset-Adrenogenitale Syndrom, das Cushing-Syndrom, ovarielle androgenproduzierende Tumoren, tumorassoziiierende Syndrome, Hyperprolaktinämien und die Einnahme von androgenartigen Pharmaka und Anabolika. Auch Mischformen aus diesen Diagnosen und einem PCOS können vorliegen (Mikhael, Punjala-Patel and Gavrilova-Jordan, 2019; Amrani and Seufert, 2023).

Über das PCOS ist es wichtig zu verstehen, dass es sich nicht um ein klar definiertes Krankheitsbild handelt, sondern um ein Zusammenspiel aus unterschiedlichen pathophysiologischen Einflüssen, die sich in sehr unterschiedlicher Klinik äußern können. So kann man davon ausgehen, dass bei einem Großteil der Patient:innen zwar die Fekundabilität, also die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Zyklus, reduziert ist, die Fertilität auf Lebenszeit hingegen nicht wesentlich. Im Gegenteil das PCOS könnte evolutionär hierdurch sogar als Vorteil interpretiert werden (ESHRE Capri Workshop Group, 2012).

Als Verursacher im Zentrum stehen neben genetischen Prädispositionen vor allem auch umweltbezogene Auslöser, die zu einer sich gegenseitig verstärkenden Hyperandrogenämie und peripheren Insulinresistenz führen (Harada, 2022). Die weltweit steigende Rate an Adipositas kann dazu führen, dass Patient:innen die ausschließlich polyzystische Ovarien haben zusätzlich Symptome entwickeln (ESHRE Capri Workshop Group, 2012). Eine ovarielle Dysfunktion beinhaltet die Übersekretion von Androgenen, was zu eingeschränktem Follikelwachstum aber auch zu einer gestörten GnRH-Pulsation und einer erhöhten LH-Produktion, im Vergleich zu FSH, führen kann. Die veränderte LH/FSH-Ratio stört zusätzlich die reguläre Follikelreifung und verstärkt die Androgenproduktion in den ovariellen Thekazellen. Aufgrund einer erhöhten Anzahl von präantralen und frühantralen Follikeln kommt es zu einer erhöhten AMH-Sekretion, die eine lokale Verschlechterung der ovariellen Dysfunktion verursacht. Obwohl Insulinresistenz bisher kein diagnostisches Kriterium darstellt, so steht sie doch im Zentrum der Entstehung und Verschlechterung eines PCOS. Sie manifestiert sich in insulinsensitiven Organen wie der Leber und im Muskel und ist assoziiert mit viszeraler Adipositas und einer Adipozytendysfunktion. Die überschüssigen Androgene verstärken die Insulinresistenz zusätzlich.

Dadurch kommt es auch zu einer vermehrten Ausschüttung an Insulin, die wiederum die Androgenproduktion weiter antreibt und die SHBG-Synthese in der Leber reduziert (Harada, 2022).

Ein PCOS wird diagnostiziert, wenn zwei der drei modifizierten Rotterdam-Kriterien, 1. klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus, 2. ovulatorische Dysfunktion, 3. polyzystische Ovarien und/oder hohe AMH-Konzentrationen sowie Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen, zutreffen ({Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)}, 2024). Klinisch präsentieren sich Patient:innen, die anhand der Rotterdam-Kriterien mit einem PCOS diagnostiziert wurden, oft sehr variabel, weshalb man vier Phänotypen unterscheidet. Bei Phänotyp A lassen sich alle drei Kriterien nachweisen, bei Phänotyp B bleiben die polyzystischen Ovarien im Ultraschall aus, bei Phänotyp C die ovulatorische Dysfunktion und bei Phänotyp D der Hyperandrogenismus. (Joham *et al.*, 2022). Bei Phänotyp A steht die Hyperandrogenämie klinisch oder laborchemisch, da sie im Wesentlichen mit einer Insulinresistenz und anderen metabolischen Symptomen assoziiert wird, im Vordergrund, während bei Phänotyp B zusätzlich dazu eine ovulatorische Dysfunktion auftritt. Phänotyp C präsentiert sich mit Hyperandrogenämie und sonographisch polyzystischen Ovarien, jedoch ohne ovarielle Dysfunktion und Phänotyp D zeigt neben polyzystischen Ovarien auch eine Ovulationsstörung, aber keine Hyperandrogenämie (Mikhael, Punjala-Patel and Gavrilova-Jordan, 2019). Die Assoziation mit metabolischen Symptomen, wie Insulinresistenz, Diabetes Mellitus, Hypertonie, Adipositas, etc. nimmt unter den Phänotypen von A bis D ab (Teede *et al.*, 2023).

PCOS Phänotypen	A	B	C	D
Hyperandrogenismus	X	X	X	
Ovulatorische Dysfunktion	X	X		X
Polyzystische Ovarien	X		X	X

Abbildung 1-3 PCOS Phänotypen

Therapeutische Bedeutung hat nicht nur ein unerfüllter Kinderwunsch, sondern auch die psychische Belastung einer sichtbaren Hyperandrogenämie, wie Akne und Hirsutismus, sowie die individuelle kardiovaskuläre und onkologische Risikoreduktion. Lebensstilmodifikation, im Sinne von regelmäßiger Bewegung, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und diätetische Maßnahmen, zählen als First-Line-Therapie (Amrani and Seufert, 2023). Eine Gewichtsreduktion von bereits fünf Prozent kann über eine Abnahme der freien Androgene, einen Anstieg der SHBG-Konzentration sowie eine Abnahme der Insulinspiegel, eine Zyklusnormalisierung mit regelmäßigen Ovulationen bewirken (Amrani and Seufert, 2023; Teede *et al.*, 2023). Eingesetzt werden können auch kombinierte orale Kontrazeptiva, Metformin, Myoinositol, Insulin-Sensitizer und operative Verfahren. Bei unerfülltem Kinderwunsch stehen Medikamente zur

ovariellen Stimulation und Ovulationsinduktion zur Verfügung. Bei frustraner Therapie kann eine laparoskopische Reduktion der überschüssigen Follikel („Laparoscopic Ovarian Drilling“ – LOD) oder eine künstliche Befruchtung in Frage kommen (Mikhael, Punjala-Patel and Gavrilova-Jordan, 2019; Wang *et al.*, 2022; Amrani and Seufert, 2023).

1.3.2.2 Das Adrenogenitale Syndrom (AGS)

Das AGS ist eine genetisch bedingte enzymatische Störung der Kortisolproduktion der Nebennierenrinde, die autosomal rezessiv vererbt wird. Aufgrund eines Enzymdefektes kann Kortisol nur vermindert synthetisiert werden. Je nachdem welches Enzym betroffen ist, fallen vermehrt Vorprodukte an, aus denen die Nebennierenrinde Testosteron produziert, was das typische klinische Erscheinungsbild verursacht (Amrani and Seufert, 2023).

Man unterscheidet das klassische AGS, das bereits in der Fetalperiode Virilisierungserscheinungen bei weiblichen Feten verursachen kann und das late onset AGS. Letzteres stellt eine wichtige Differentialdiagnose für das PCOS dar, da es aufgrund der heterozygoten Störung erst später, charakteristischerweise ab Pubertätsbeginn, mit entsprechenden Symptomen einer Hyperandrogenämie, Zyklusstörungen, PCO-typische Ovarien und Infertilität in Erscheinung tritt (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Kombinierte Orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Wirkung aber auch dermatologische Behandlungskonzepte können zur Therapie

hyperandrogener Symptome angewendet werden (Ludwig, 2019; Amrani and Seufert, 2023). Bei nachgewiesener 21-Hydroxylase Defizienz, besteht die Therapie in einer Substitution von Mineral- und Glucokortikoiden, um eine Senkung des ACTH-Spiegels und damit eine Normalisierung der Androgene zu bewirken (Amrani and Seufert, 2023). Bei Patient:innen mit AGS und Kinderwunsch ist eine genetische Beratung des Paares und eine Abklärung des künftigen Vaters unerlässlich. Ansonsten ähnelt die Therapie, derer mit PCO-Syndrom (Ludwig, 2019; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

1.3.2.3 Gelbkörperinsuffizienz

Der Erhalt einer Frühschwangerschaft ist von einer adäquaten Progesteronsekretion des Corpus luteum abhängig, bis die Plazenta die Bildung und Sekretion übernimmt. Typischerweise dauert die Lutealphase 12 bis 14 Tage, kann aber von elf bis 17 Tagen variieren und ist von einer korrekten LH-Pulsatilität und nach der Implantation von dem steigenden hCG-Spiegel im Blut abhängig. Progesteron selbst wird auch pulsatil ausgeschüttet, weshalb die Spiegel innerhalb von 90 Minuten stark fluktuieren können (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Entsprechend einer Stellungnahme des „Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine“ und der „Society for Reproductive Endocrinology and Infertility“ aus dem Jahr 2021 ist eine Gelbkörperinsuffizienz eine klinische Diagnose, die bei einer Zykluslänge von unter zehn Tagen in Frage kommt (Committees of the American Society for Reproductive

Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2021). Auch prämenstruelle Schmierblutungen werden mit einer Gelbkörperinsuffizienz in Verbindung gebracht (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Ein diagnostischer Test ist bisher nicht bekannt (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2021).

Die Lutealphaseninsuffizienz betrifft geschätzt drei bis 14 Prozent der infertilen Paare und circa 30 Prozent der Patient:innen mit wiederholten Spontanaborten, kann aber auch intermittierend spontan unter fertilen Paaren auftreten. Sie kann Folge unterschiedlicher WHO-Gruppen der Ovarialinsuffizienzen zugeordnet werden, nämlich I, II, V und VI, was letztendlich auf eine gestörte FSH-LH-Sekretion und Follikulogenese zurückzuführen ist. Auch Defekte an LH-, hCG- oder Progesteronrezeptoren sind möglich (Amrani and Seufert, 2023).

Die endometriale Rezeptivität ist sowohl von einer ausreichenden Östrogenwirkung in Follikel- und Lutealphase, als auch von Progesteron abhängig. Eine fehlerhafte Implantation mit zu niedrigem hCG-Anstieg kann direkt zu einer Gelbkörperinsuffizienz führen. Eine funktionierende Follikelphase ist daher bereits entscheidend für die regelrechte Funktion des Corpus luteum. Eine medikamentöse ovarielle Stimulation kann die Fertilität von subfertilen Paaren verbessern. In der Theorie sollte sie auch die Lutealfunktion verbessern können, was in Studien bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Die Substitution von Progesteron hat sich nach unterschiedlichen reproduktionsmedizinischen Maßnahmen als wirksam erwiesen. Bisher gibt es aber keine klare Evidenz, dass sie bei Gelbkörperinsuffizienz von Nutzen ist (Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2021). Raperport et al. postulieren, dass die höhere Lebendgeburtenrate in der Progesterongruppe möglicherweise solch einen Effekt zeigen konnte (Raperport *et al.*, 2023).

1.3.2.4 Luteinized unruptured follicle (LUF)

Ein frühzeitig luteinisierender Follikel bei fehlender Ovulation, oft mit folgender Einblutung, stellt eine Sonderform der Anovulation dar, deren Pathophysiologie noch nicht geklärt ist. Im Verdacht steht unter anderem ein verfrühter LH-Peak oder eine gestörte LH-Rezeptorwirkung. Es betrifft bis zu 23 Prozent infertiler Paare und bis zu 73 Prozent von Frauen mit Endometriose und scheint sich oft über mehrere Zyklen zu wiederholen, was eine chronische Anovulation zur Folge haben kann (Bashir *et al.*, 2018; Amrani and Seufert, 2023).

1.3.3 Andere Ursachen für Infertilität

In 85 Prozent der Fälle kann eine unterliegende Ursache für die Infertilität des Paares festgestellt werden, wobei zu den häufigsten Gründen ovulatorische, tubare oder männliche Faktoren zählen. Die restlichen 15 Prozent entfallen auf „Infertilität unklarer Ursache“ (Carson and Kallen, 2021).

1.3.3.1 Tubenfaktor

Unter einem negativen Tubenfaktor versteht man blockierte Eileiter oder die Unfähigkeit der Eileiter aufgrund von intraabdominellen Verwachsungen eine Eizelle aufzunehmen und zu transportieren. Am häufigsten ist dafür eine durchgemachte oder bestehende sexuell übertragbare Erkrankung, wie zum Beispiel eine Chlamydieninfektion verantwortlich, aber auch vorausgegangene Bauchoperationen oder peritoneale Infektionen, wie eine rupturierte Appendix, können Verwachsungen verursachen. Die Durchgängigkeit der Tuben kann mittels Hysterosalpingographie oder laparoskopischer Chromopertubation getestet werden (Carson and Kallen, 2021). Eine einseitig verschlossene Tube scheint nach intrauteriner Insemination (IUI) dennoch für ähnliche klinische Schwangerschaftsraten auszureichen verglichen mit Patient:innen mit beidseitiger Tubendurchgängigkeit (Tan *et al.*, 2019). Bei beidseitigem Tubenverschluss kann, in Abhängigkeit von Alter und anderen individuellen Faktoren, eine IVF oder eine operative Tubenplastik angeboten werden. Zeigt sich im Ultraschall eine Hydrosalpinx, ein mit Flüssigkeit gefüllter Eileiter, so sollte die Entfernung der Tube vor einer IVF, aufgrund besserer Chancen auf eine Schwangerschaft, in Erwägung gezogen werden (Carson and Kallen, 2021).

1.3.3.2 Endometriose

Endometriose ist eine östrogenabhängige chronisch-inflammatorische Erkrankung, die etwa 25 bis 40 Prozent der Frauen mit Infertilität betrifft (Uhl, 2013; Carson and Kallen, 2021). Dabei findet sich endometriales Gewebe außerhalb der Gebärmutter oder innerhalb der Gebärmutterwand (Adenomyosis uteri). Charakteristisch sind chronische, vorwiegend abdominelle, Schmerzzustände wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie und auch Dysurie (Uhl, 2013). Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt (Macer and Taylor, 2012). Neben Auswirkungen auf die Lebensqualität und auf die Fertilität durch Verwachsungen und damit die Tubenfunktion, sowie durch obstruktive Destruktion von Ovargewebe durch Endometriome (Endometriosezysten an den Eierstöcken), scheint sich Endometriose auch durch immunologische Faktoren negativ auf die Ovarfunktion auszuwirken. Wie bei jeder chronisch-inflammatorischen Erkrankung präsentiert auch die Endometriose ein komplexes Gesamtbild aus einer Vielzahl an Interaktionen zwischen pro-inflammatorischen Molekülen, wie Zytokinen, Prostaglandinen und Metalloproteinasen (Macer and Taylor, 2012). Auch das gehäufte Auftreten des LUF-Syndroms (luteinierter unrupturierter Follikel), eine erniedrigte Tubenmotilität und eine schlechtere Rezeptivität wird dadurch erklärt (Uhl, 2013; Carson and Kallen, 2021). Während bei milder Endometriose die Fekundabilität nur leicht oder nicht merklich eingeschränkt sein kann, ist bei Verdacht auf Endometriose, unerfülltem Kinderwunsch und anderen fehlenden Ursachen, in jedem Fall aber bei starker Ausprägung der Endometriose, sowohl vor einem

geplanten Spontanzklus als auch vor geplanter IVF, eine operative Sanierung anzubieten (Macer and Taylor, 2012; Uhl, 2013; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017a)

1.3.3.3 Männlicher Faktor / Male Faktor

In 35 Prozent der infertilen Paare sind männliche Faktoren, wie niedrige Testosteronspiegel oder schlechte Spermienqualität, zumindest teilweise verantwortlich. Eine Abklärung des männlichen Partners sollte daher bereits parallel zur Abklärung der Frau erfolgen. Bei eingeschränkter Spermienqualität ist eine IUI oder ICSI indiziert (Carson and Kallen, 2021). Ein Spermogramm sollte nach den Empfehlungen der WHO befundet werden (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019; Organization, 2021; Raperport *et al.*, 2024).

1.3.3.4 Verringerte ovarielle Reserve

Die ovarielle Reserve, also die sich zur Ovulation entwickelnden Follikel und Oozyten, sinkt physiologisch mit dem Alter ab und damit auch die Fekundabilität (Gnoth, 2019). Auch die Qualität der Gameten nimmt sowohl mit dem männlichen als auch dem weiblichen Alter ab. Andere Ursachen für eine herabgesetzte ovarielle Reserve können vorangegangene ovarielle Operationen, Chemo- oder Strahlentherapie, POF oder auch genetischer Natur, wie das Fragile-X-Syndrom sein (Carson and Kallen, 2021). Gemessen wird die ovarielle Reserve anhand des AMHs und der sonographischen Beurteilung der antralen Follikel. Neben AMH sinkt auch Inhibin mit dem Alter, was einen Anstieg von FSH und damit eine gesteigerte Follikelreifung mit verfrühten und insuffizienten Ovulationen zur Folge hat. Für standardisierte altersspezifische Richtwerte des AMHs gibt es verschiedene Entwürfe, ein allgemeiner Standard fehlt derzeit noch (Amrani and Seufert, 2023). Ein AMH unter 1,5 kann ein Hinweis auf eine niedrigere ovarielle Reserve sein (Rebhan and Bachmann, 2021; Amrani and Seufert, 2023). Der AMH-Wert reflektiert aber nicht die aktuelle Fertilität einer Frau, sondern vielmehr die quantitative Eizellreserve und sollte daher immer individuell interpretiert werden. Im Rahmen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen wird der AMH-Wert zur Einschätzung der Ansprechbarkeit und der Dosisfindung ovarieller Stimulation genutzt (Rebhan and Bachmann, 2021; Amrani and Seufert, 2023).

Ein AMH < 1ng/ml wird dabei zwar mit geringeren Erfolgchancen assoziiert, eine Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft lässt sich damit aber nicht tätigen (Committee of the American Society for Reproductive Medicine *et al.*, 2020; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

1.3.3.5 Uterine und cervikale Faktoren

Die WHO-Gruppe IV stellt nur eine Extremform von vielen uterinen Faktoren dar, die die Fertilität beeinflussen können. Diese können nicht nur die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden herabsetzen, sondern erhöhen auch das Fehl- und Frühgeburtsrisiko. Uterine Faktoren

können angeboren sein, wie ein uterines Septum oder im Laufe des Lebens auftreten, wie endometriale Polypen, Myome oder Synechien. Letztere können als Folge einer intrakavitären Operation, zum Beispiel einer Curettage, auftreten. Cervikale Faktoren sind selten und treten auch meist postoperativ in Erscheinung, wie etwa nach einer Konisation (Carson and Kallen, 2021).

1.3.3.6 Idiopathische Sterilität

Von Infertilität unklarer Ursache oder idiopathischer Sterilität spricht man, wenn die zugrundeliegende Problematik nicht gefunden werden kann. Dies betrifft in etwa 23 % der Paare (Gnoth, 2019). Um die Diagnose zu stellen, sollte eine Ovulationsstörung ausgeschlossen, Tubendurchgängigkeit gegeben, Uterus, Cervix und Becken der Frau unauffällig und das weibliche Alter unter 40 Jahren sein. Ein männlicher Faktor sollte mittels unauffälligen vorliegenden Spermioграмms ausgeschlossen werden. Das Paar sollte für zwölf Monate in etwa alle zwei bis drei Tage Geschlechtsverkehr um den erwarteten Eisprung haben (Breitkopf and Hill, 2019; Romualdi *et al.*, 2023). Eine aktuellerer systematischer Review von Raperport *et al.* kritisiert die tatsächlich vergleichbare Studienlage als sehr gering, aufgrund fehlender internationaler Richtlinien und damit einer großen Variabilität bezüglich der Diagnosestellung (Raperport *et al.*, 2024).

1.4 Aktuelle Behandlungsindikationen – wann und wie ist Zyklusmonitoring oder Verkehr zum Optimum sinnvoll?

Heterosexuellen Paaren sollte bei unerfülltem Kinderwunsch eine Abklärung nach zwölf Monaten, ohne erfolgte Schwangerschaft bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr, empfohlen werden. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte diese bereits nach sechs Monaten und Frauen ab 40 deutlich früher angeboten werden (*Definition of infertility: a committee opinion* | *American Society for Reproductive Medicine*, 2023). Obwohl bei 23 % der Paare keine Ursache gefunden werden kann und von denen noch ungefähr die Hälfte im darauffolgenden Jahr schwanger werden, gilt es hier die notwendige Zeit zu bedenken, die zur Abklärung, Therapie und gegebenenfalls für ein Geschwisterkind benötigt wird (Farquhar, 2018; Gnoth, 2019). Eine Fertilitätsabklärung inkludiert immer auch eine urologische Abklärung, insbesondere eines Spermioграмmes, beim männlichen Partner. Die Behandlungsmöglichkeiten und Indikationen richten sich nach den vielseitig möglichen Ursachen, die der Infertilität zugrunde liegen (Carson and Kallen, 2021).

Zunächst sollte sichergestellt sein, dass das betroffene Paar über die Physiologie des weiblichen Zyklus und der Überlebensfähigkeit und regelrechten Bildung von gesunden Spermien entsprechend natürlicher Familienplanungsmethoden Bescheid weiß. Die größte Bedeutung kommt dabei der Zervixschleimbeobachtung zu, die sich auch bei unregelmäßigen Zyklen als

verlässlich erwiesen hat. Ein LH-Test aus dem konzentrierten Morgenurin für zu Hause kann eine kurze präovulatorische Periode angeben (Gnoth, 2019; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Bei Verdacht auf eine Ovulationsstörung werden meist primär Maßnahmen der Lebensstilmodifikation evaluiert und gegebenenfalls empfohlen. Die AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ rät zu einer Gewichtszunahme ab einem BMI von $\leq 19 \text{ kg/m}^2$ und einer Gewichtsreduktion ab einem BMI von mehr als 30 kg/m^2 (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019).

Unter „Verkehr zum Optimum“ (VZO) versteht man ein meist zu Beginn einer Kinderwunschabklärung und Behandlung stehendes Schema, der ärztlich unterstützten natürlichen Fertilitätsoptimierung. Die Idee dahinter ist eine, wenn notwendig medikamentöse, Zyklusregulierung, und die Ermittlung des optimalen Zeitpunktes für Geschlechtsverkehr (Keck, 2014). In dieser Arbeit sollen unterschiedliche Methoden der Ovulationsstimulation zusammen mit VZO erklärt werden.

1.4.1 Medikamentöse ovarielle Stimulations- und Ovulationsmethoden

Grundsätzlich kann ein natürlicher Zyklus beobachtet werden (NC), ohne dabei die Follikelreifung medikamentös zu unterstützen (Romualdi *et al.*, 2023). Bei der ovariellen Stimulation unterscheidet man ein niedrigdosiertes Schema mit dem Ziel des monofollikulären Wachstums und Eisprunges in Kombination mit Empfehlung zum Geschlechtsverkehr zum optimierten Zeitpunkt oder IUI und hochdosierten Schemata zum polyfollikulären Wachstum und Eizellgewinnung zum Beispiel im Rahmen einer IVF (Amrani and Seufert, 2023).

1.4.1.1 Clomifen (CC)

Clomifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) welcher zur oralen Applikation zur Verfügung steht. Es bindet kompetitiv an Steroidrezeptoren im Hypothalamus, welchem dadurch ein Mangel, insbesondere an Östrogenen, simuliert wird. Dieser schüttet dadurch vermehrt GnRH aus und führt so zu einer verstärkten FSH- und LH-Freisetzung aus der Hypophyse. Bei einer höhergradigen Störung der HPO-Achse, wie einer WHO-Typ-I Ovarialinsuffizienz unter Anorexia nervosa, ist Clomifen unwirksam. Für insbesondere das PCOS wird Clomifen bereits seit über 50 Jahren angewendet. Über die östrogenrezeptorspezifische Funktionsweise kann es zu Nebenwirkungen wie Unterbauchschmerzen, Hitzewallungen, Brustspannen und Sehstörungen, seltener zu Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen und Depressionen kommen (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Unter Anwendung von Clomifen bei PCOS-Patient:innen kommt es trotz hoher Ovulationsraten von etwa 85 % nur zu Schwangerschaftsraten von etwa 35 bis 40 %. Dieser Effekt wird ebenfalls den antiöstrogenen peri-

pheren Effekten auf Endometrium- und Zervixschleimentwicklung zugeschrieben (Bansal *et al.*, 2021).

Eingenommen wird Clomifen zwischen dem dritten und fünften Zyklustag mit einer Startdosis von 25 bis 50 mg über fünf Tage. Eine Ultraschallkontrolle zur Prävention einer Mehrlingschwangerschaft und Eingrenzung des Ovulationszeitpunktes sollte zwei bis drei Tage nach der letzten Einnahme erfolgen. Nach etwa fünf bis zwölf Tagen ist ein sprungreifer Follikel von 20 bis 22 mm und bei intakter hypophysärer Funktion ein ausreichender LH-Anstieg zu erwarten. Es sind jedoch auch falsch positive Anstiege möglich und ein genaues Fenster der Ovulation und damit ein optimales Timing von Geschlechtsverkehr oft schwer festzulegen. Eine Ovulationsinduktion mit hCG kann daher zur besseren Planung angewendet werden (Amrani and Seufert, 2023).

Die benötigte CC-Dosis ist von individuellen Faktoren, wie dem Körpergewicht abhängig und muss in Folgezyklen gegebenenfalls angepasst werden. Bei hochreaktiven Patient:innen kann eine Gabe auch mit 25 mg oder sogar 12,5 mg täglich ausreichen. Eine Steigerung erfolgt üblicherweise in 25 bis 50 mg Schritten und sollte eine maximale Dosis von 150 mg nicht überschreiten. Bei sekundärer Amenorrhö sollten unmittelbar vor Therapiestart Schwangerschaft und Lutealphase ausgeschlossen werden. (Lindheim *et al.*, 2018; Amrani and Seufert, 2023)

1.4.1.2 Letrozol

Letrozol ist ein Aromataseinhibitor, der sonst aus der Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms bekannt ist (Lindheim *et al.*, 2018). Hierfür besteht auch die einzige medizinische Zulassung. Im Rahmen der Kinderwunschbehandlung hat sich die orale Einnahme von Letrozol aber als wirksames Off-Label-Use Medikament etabliert. Die Hemmung der aromataseabhängigen Östrogenensynthese aus Androgenen signalisiert dem Hypothalamus ebenfalls einen Mangel an Östrogenen, ohne rezeptorspezifische antiöstrogene Effekte. Über diesen positiven Rückkoppelungsmechanismus kommt es zu einer vermehrten GnRH-, FSH- und LH-Ausschüttung, wodurch eine Verbesserung der Follikelreifung erzielt werden kann. Die deutlich kürzere Halbwertszeit von 48 Stunden im Vergleich zu Clomifen, bis zu 14 Tagen, ermöglicht eine zusätzlich verbesserte Östrogenwirkung. Auf ovarieller Ebene soll durch die lokal verstärkte Ansammlung von Androgenen die Sensitivität des Ovars für FSH und die Ausschüttung von Inhibin gesteigert, die monofollikuläre Eizellreifung verbessert und damit, im Vergleich zu Clomifen, das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft gesenkt werden. Das Nebenwirkungsprofil lässt sich vergleichbar mit Wechseljahresbeschwerden, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Hitzewallungen, Stimmungsveränderungen, Magen-Darm-Beschwerden, Hautreaktionen und Gelenk- oder Knochenschmerzen, als Östrogenmangelsymptome beschreiben. Aufgrund der relativ kurzen Exposition im Vergleich zur Therapie des Mammakar-

zinoms können diese als langfristig weniger gravierend eingeordnet werden (Lindheim *et al.*, 2018; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Die Therapie erfolgt analog zu Clomifen bei sekundärer Amenorrhö nach primärem Ausschluss von Endometriumhyperplasie, Ovarialzysten und Schwangerschaft oder einem Beginn zwischen dem dritten und fünften Zyklustag. Gestartet wird mit einer Dosis von 2,5 mg, welche bei ausbleibender Wirkung unter Ultraschallkontrollen um 2,5 mg-Schritte bis maximal 7,5 mg pro Tag gesteigert werden kann. Aufgrund der Hemmung der Aromatase sind Östrogene unter der Therapie erniedrigt und eignen sich daher nicht als Monitoring-Parameter. Auch bei der Anwendung von Letrozol kann für eine Vereinfachung eines VZO-Zyklus hCG zur OI angewendet werden (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

1.4.1.3 FSH

Subkutan verabreichtes FSH ist ebenfalls hochwirksam um eine Follikelreifung und Ovulation unter WHO-Gruppe II Patient:innen zu bewirken. Aufgrund der höheren Kosten, der parenteralen Verabreichung und dem höheren Risiko an Mehrlingsschwangerschaften, vor allem bei PCOS Patient:innen, zählt es allerdings nicht als First-Line-Therapie (Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

Im Gegensatz zur polifollikulären Stimulation vor einer Eizellentnahme, ist hier die nötige Dosierung deutlich geringer und wird in einem schrittweisen Herantasten entsprechend eines Step-up- oder seltener Step-down-Protokolls gefunden. Letzteres soll zwar eine kürzere Behandlungsdauer und einen geringeren FSH-Verbrauch bewirken, führt aber zu einer signifikant höheren Rate an Polyovulationen (Christin-Maitre and Hugues, 2003; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Vor Behandlungsbeginn sollten eine Endometriumhyperplasie, eine Schwangerschaft und Ovarialzysten ausgeschlossen sein. Abhängig von Alter, BMI, vorangegangener Zyklen und erwartetem individuellen Ansprechen der Patient:in startet man mit einer Dosis zwischen 25 und 75 internationalen Einheiten (IE) FSH täglich. Eine sonographische Kontrolle soll nach sieben Tagen erfolgen. Bei ausbleibender Wirkung kann die Dosis für weitere sieben Tage um 25 bis 50 IE erhöht werden. Dieses Vorgehen kann je nach Ansprechen über mehrere Wochen andauern. Von einer Follikeldominanz kann ab 12 mm und ab da auch von einem weiteren Wachstum von ein bis drei Millimetern pro Tag ausgegangen werden. Ab 17 mm ist von einem sprungreifen Follikel auszugehen und eine Ovulation kann medikamentös ausgelöst werden, um ein verbessertes Timing des Geschlechtsverkehrs zu erzielen (Amrani and Seufert, 2023). Diedrich *et al.* empfehlen eine Auslösung bei 18 bis 20 mm (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020).

Ab einem weiteren Follikel mit einem Durchmesser von 14 mm ist von einem polifollikulären Wachstum die Rede und das erhöhte Mehrlingsrisiko sowie gegebenenfalls eine Kontrazeption oder Abstinenz vom Geschlechtsverkehr sollte mit dem Paar erneut besprochen werden. Aufgrund der bereits erklärten strukturellen Ähnlichkeit von LH und hCG, dem gemeinsamen Rezeptor an Follikel und Corpus luteum und der längeren Halbwertszeit von hCG (bis zu sieben Tage im Vergleich zu einer Stunde bei LH wird letzteres zur finalen Eizellreifung, oder auch Ovulationsinduktion (OI), eingesetzt. Um eine Follikelatresie zu vermeiden, sollte hCG allerdings nicht zu früh verabreicht werden. Eine Ovulation ist nach einmaliger Anwendung nach 36 Stunden zu erwarten (Amrani and Seufert, 2023).

1.4.2 Monitoring während ovarieller Stimulation

1.4.2.1 *Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft*

Ein weitreichendes Problem ist der Anstieg an Mehrlingsschwangerschaften aufgrund von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen. Vor allem höhergradige, wie Drillings- oder Vierlingsschwangerschaften gehen mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einher ('Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231', 2021; Amrani and Seufert, 2023). So ist zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt in Geminischwangerschaften dreifach erhöht im Vergleich zu einer Einlingsschwangerschaft. Auch das Risiko einer Präeklampsie oder einer postpartalen verstärkten Blutung ist größer. Drillings- und Vierlingsschwangerschaften verstärken diese Problematiken zusätzlich (ESHRE Capri Workshop Group, 2012).

Während Single-Embryotransfers zur Reduktion der Geminischwangerschaftsrate bei einer künstlichen Befruchtung zum allgemeinen Standard geworden sind, so stellt eine unüberwachte Ovulationsinduktion im ambulanten Setting aufgrund der erhöhten Kosten und des zusätzlichen Aufwandes nach wie vor ein großes Problem dar (Lunenfeld, Van Steirteghem and Participants, 2004; ESHRE Capri Workshop Group, 2012; Amrani and Seufert, 2023). In den USA stellt auch oft eine fehlende medizinische Versicherung einen Grund dar, das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft einzugehen um die Anzahl benötigter Zyklen gering zu halten (Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2022).

Die Stimulation mit FSH ist mit einer deutlich höheren Rate an Mehrlingsschwangerschaften vergesellschaftet als Letrozol oder Clomifen (Amrani and Seufert, 2023). Letrozol ist laut einem systematischen Review mit einer niedrigeren Rate an Mehrlingsschwangerschaften assoziiert, als Clomifen oder Gonadotropine (Wang *et al.*, 2022). Unter adäquater Kontrolle kann die Inzidenz aber auch durchaus gering sein (Weiss *et al.*, 2018).

1.4.2.2 Überwachungsmethoden

Es gibt verschiedene Methoden der Überwachung des Follikelwachstums während einer medikamentösen Stimulationsmethode. Üblicherweise erfolgt diese mittels vaginalen Ultraschall. Hiermit lässt sich die Anzahl und Größe der heranwachsenden Follikel bestimmen. Hierfür in Frage kommende Eibläschen übersteigen einen Durchmesser von 14 mm und wachsen pro Tag in etwa 1,5 bis 2 mm bis zu insgesamt 20 mm um den Ovulationszeitpunkt (Palatnik *et al.*, 2012; Lindheim *et al.*, 2018; Amrani and Seufert, 2023). Diese Beobachtung ermöglicht ein verbessertes Timing für Geschlechtsverkehr oder IUI. Andere Möglichkeiten der Zyklusbeobachtung sind Kits zur Messung der LH-Ausscheidung im Urin aus der Drogerie oder Apotheke.

1.4.3 Indikationen zur monofollikulären Stimulation mit VZO

Bei Frauen mit PCOS und unerfülltem Kinderwunsch stellt die ovarielle Stimulation mit Clomifen oder Letrozol in Deutschland die Erstlinientherapie dar. Zusätzlich kann Metformin zur Steigerung der Ovulationsfrequenz eingesetzt werden. Eine sonographische Kontrolle des follikulären Wachstums muss zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften immer erfolgen (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019).

Die meisten internationalen Empfehlungen zur monofollikulären Stimulation bei Anovulation positionieren sich ähnlich nur in Bezug auf Patient:innen mit PCOS (Legro *et al.*, 2013; Balen *et al.*, 2016; Teede *et al.*, 2023).

Die aktuelle Version der internationalen Leitlinie für das PCOS, empfiehlt ebenfalls bereits Letrozol als First-Line Therapie zur ovariellen Stimulation. Gonadotropine können bei Therapieresistenz eines First-Line Präparates als Second-Line Präparat oder anstatt einer First-Line Therapie mit einer Clomifen-Metformin-Kombination in Betracht gezogen werden (Teede *et al.*, 2023).

Während die ovarielle Stimulation beim PCOS relativ gut untersucht ist, wird sie häufig auch bei anderen normogonadotropen Patient:innen mit klinischen Bildern wie anovulatorischen Zyklen, Follikelreifungsstörungen mit Ovulation aber prämenstruellem Spotting, Oligo- und Amenorrhoeen empfohlen und angewendet (Ludwig, 2019).

Begreift man einen Lutealphasendefekt als Endprodukt einer gestörten Follikelreifung, so kann auch hierfür eine ovarielle monofollikulären Stimulation sinnvoll sein (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

Lediglich die 2013 erschienene und 2017 aufgearbeitete NICE-Guideline zu „Fertility problems: assessment and treatment“ bezieht sich auf die Gruppierung der WHO und schließt damit auch Patient:innen ohne PCOS in ihre Empfehlung mit ein. Sie unterscheidet allerdings

nicht zwischen der WHO-Gruppe II und PCOS. Für WHO-Gruppe I Patient:innen wird in dieser Leitlinie primär eine Gewichtszunahme bei einem BMI unter 19 und bei exzessiver sportlicher Betätigung eine Reduzierung derer empfohlen. Eine pulsatile Verabreichung von GnRH und Gonadotropinen mit luteinisierender Wirkung (meist hCG) soll ebenfalls angeboten werden. Frauen mit WHO-Gruppe II Anovulation und unerfülltem Kinderwunsch soll nach einer Gewichtsnormalisierung eine ovarielle monofollikuläre Stimulation mit Clomifen, angeboten werden. Unter Clomifen soll eine Ultraschallkontrolle des Follikelwachstums zumindest im ersten Behandlungszyklus und insgesamt nicht mehr als sechs Zyklen durchgeführt werden. Clomifenresistenten Patient:innen soll LOD oder die Stimulation mit Gonadotropinen unter sonographischer Kontrolle angeboten werden (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b).

Ein systematischer Review von Wang et al. untersuchte ovulatorische Stimulationsmethoden (Letrozol, Clomifen alleine, Clomifen in Kombination mit Metformin und Gonadotropine) in WHO-Gruppe II Patient:innen und bezog sich dabei nicht ausschließlich auf PCOS-Patient:innen. Daraus empfehlen sie in dieser Gruppe ein aktives Management mit medikamentöser Stimulation, da alle Interventionen die Schwangerschaftsrate signifikant verbesserten im Vergleich zu einem abwartenden Verhalten. Die Autorinnen befürworten außerdem eine Erstlinientherapie mit Letrozol aufgrund der höheren Schwangerschafts-, Lebendgeburten- und niedrigeren Mehrlingsrate gegenüber Clomifen alleine. Als weitere Erstlinientherapie, bei gleichzeitig schwächerer Datenlage, kann Clomifen in Kombination mit Metformin, aufgrund niedrigerer Mehrlingsraten im Vergleich zu Clomifen alleine, diskutiert werden. Gonadotropine stellen ebenfalls eine sehr wirksame Methode dar, werden jedoch aufgrund der erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften nicht als First-Line-Treatment unter behandlungsnaiven Patient:innen empfohlen (Wang et al., 2022).

Ebenfalls wirksam ist die ovarielle Stimulation mit FSH, im Gegensatz zu Clomifen und Letrozol, bei hypogonadotropen Hypogonadismus (WHO-Gruppe I Anovulation), wobei aufgrund der niedrigen LH-Werte mit hCG eine Ovulation ausgelöst werden muss. Bei allen anderen Anwendungen kann hCG wahlweise der Therapie zugefügt werden (Lindheim et al., 2018; Amrani and Seufert, 2023).

Entsprechend einer Publikation der „American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility“ aus dem Jahr 2020 besteht bei Anovulation der WHO-Gruppe I und II eine Indikation zur ovariellen monofollikulären Stimulation mit Gonadotropinen. Anovulationen der WHO-Gruppe III zeigen eine unzureichende Ansprechbarkeit auf monofollikuläre Stimulation und stellen deshalb keine Indikation zur ovariellen Stimulation dar (Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for

Reproductive Endocrinology, 2020). Auch die WHO-Gruppe IV ist keine Indikation (Keck *et al.*, 2002).

Patient:innen mit suszipierter Anovulation und unerwünschtem Kinderwunsch sollten auf eine Hyperprolaktinämie (WHO-Gruppe V und VI) oder Schilddrüsenfunktionsstörung abgeklärt und entsprechend medikamentös eingestellt, beziehungsweise wenn indiziert (WHO-Gruppe V und VII), chirurgisch abgeklärt und behandelt werden (Keck *et al.*, 2002; Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2020).

Idiopathische Sterilität ist eine Ausschlussdiagnose, weshalb jeder Therapieansatz empirisch ist. Patient:innen soll nach der britischen NICE-Leitlinie von einer medikamentösen ovariellen Stimulation abgeraten werden. Nach zwei Jahren ungeschützten Geschlechtsverkehrs kann entsprechend der britischen NICE-Leitlinie eine IVF-Therapie angeboten werden (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b). Die ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) empfiehlt als First-Line-Therapie eine ovarielle Low-dose-Stimulation zusammen mit IUI. Die IVF scheint der IUI, bei höheren Kosten und Invasivität, unter therapie-naiven Paaren nicht überlegen zu sein. Dazu gibt es aber nur wenige Studien. Eine Therapieempfehlung soll daher individuell hinsichtlich Vortherapien, Alter, Parität und Dauer des Kinderwunsches gestellt werden (Romualdi *et al.*, 2023).

Ebenso wird in den USA primär eine ovarielle Stimulation in Kombination mit IUI vor einer IVF empfohlen (Homburg, 2022; Raperport *et al.*, 2024). Die „Canadian Fertility and Andrology Society“ wertet eine ovarielle Stimulation mit Clomifen oder Letrozol zusammen mit VZO einem abwartenden Verhalten gegenüber ebenfalls nicht als überlegen, wobei für die Bewertung einer Stimulation mit Gonadotropinen und VZO nicht genügend Daten vorliegen. Die entsprechende Leitlinie empfiehlt eine ovarielle Stimulation mit Letrozol oder Clomifen zusammen mit IUI (Buckett and Sierra, 2019)

1.4.4 Time to Pregnancy

Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft liegt für ein ganzes Jahr bei fehlender Verhütung und regelmäßigem Geschlechtsverkehr bei 92 %, wobei die meisten davon, nämlich 68 %, innerhalb der ersten drei Zyklen auftreten und ungefähr 81 % innerhalb der ersten sechs. Von den restlichen 20 %, die nicht innerhalb der ersten sechs Monate schwanger werden, kann man davon ausgehen, dass etwa die Hälfte der Paare infertil oder zumindest subfertil sind (Gnoth *et al.*, 2003). Zur Diskussion stellten die Autor:innen der deutschen Studie, dass das Patient:innenkollektiv relativ gebildet, zuvor gut geschult in Bezug auf natürliche Methoden der Zyklusbeobachtung war und das weibliche Alter im Durchschnitt 28 Jahre betrug. Somit lassen sich diese Zahlen sicherlich nicht auf die Gesamtbevölkerung

übertragen, spiegeln jedoch ein Fertilitätsoptimum wieder, das mit diesem Hintergrundwissen bedingt auf vorstellige Paare übertragbar ist (Gnoth *et al.*, 2003).

Eine multizentrische Analyse des fertilen Fensters von 881 Frauen und insgesamt 7017 Zyklen ergab eine durchschnittliche Konzeptionswahrscheinlichkeit von 27,7 % bei ein- bis mehrmaligem Geschlechtsverkehr in der fruchtbaren Zeit. Somit tritt eine Schwangerschaft nur etwa jeden vierten Zyklus auf. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für ein Jahr bei fertilen Paaren beläuft sich nach dieser Analyse auf 98 % (Colombo and Masarotto, 2000).

Eine andere deutsche Studie untersuchte die Erfolgsrate von IVF- und ICSI-Therapien, unter Paaren, die zuvor im Durchschnitt 3,4 Jahren versucht hatten schwanger zu werden. Diese Studie konnte demonstrieren, dass die Erfolgsraten zwar mit den Wahrscheinlichkeiten der natürlichen Fertilität vergleichbar sind, jene jedoch nicht übertreffen. Die Patient:innen waren zwischen 20 und 46 und im Durchschnitt 33,7 Jahre alt (Gnoth *et al.*, 2011).

Nach korrekter Indikationsstellung einer Anovulation und Ausschluss sekundärer Sterilitätsfaktoren, wie einem Male Faktor oder Tubensterilität, sowie einem Alter unter 35 Jahren kann mit ovarieller Stimulation mit Clomifen und VZO von einer kumulativen Schwangerschaftsrate von 70 bis 75 % nach sechs bis neun Zyklen ausgegangen werden (Amrani and Seufert, 2023). Es werden aktuell meist nicht mehr als sechs Zyklen empfohlen, um die psychische Belastung einer Kinderwunschtherapie zu reduzieren (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Amrani and Seufert, 2023).

Aufgrund einer 2018 im Lancet publizierten niederländischen Studie von Weiss *et al.* postulieren die Autor:innen eine Ausweitung der Empfehlung auf bis zu zwölf VZO-Zyklen. Die Arbeitsgruppe untersuchte in einer multizentrischen randomisierten Arbeit durchschnittlich 29 bis 30-jährige Patient:innen mit WHO II Anovulation, die nach sechs Zyklen Clomifen und VZO nicht schwanger wurden. Diese wurden in insgesamt vier Gruppen eingeteilt und erhielten entweder sechs weitere Zyklen mit Clomifen und VZO oder IUI oder sechs Zyklen mit Gonadotropinen und VZO oder IUI. Der Eisprung wurde ab einem Follikeldurchmesser von 16 mm mit hCG ausgelöst. Die Ergebnisse zeigten, dass eine IUI im Vergleich zu VZO keinen Vorteil brachte, aber eine Stimulation mit Gonadotropinen mit VZO die Lebendgeburtenrate signifikant erhöhen konnte im Vergleich zur Clomifen-Gruppe mit VZO. Die Lebendgeburtenrate in der Clomifengruppe betrug 41% (n=138) und die in der Gonadotropingruppe 52% (n=167). Auch die Zeitspanne bis zum Schwangerschaftseintritt unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen statistisch signifikant mit 5,0 Monaten in der Gonadotropin-Gruppe und 5,5 Monaten in der Clomifengruppe. Interessanterweise zeigten sich Geminiraten von nur 4 % nach Behandlung mit Gonadotropinen, im Vergleich zu 6 % nach Clomifen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Weiss *et al.*, 2018), widerspricht jedoch der allgemeinen Auffassung und Zu-

rückhaltung in der Anwendung von Gonadotropinen wegen höherer Geminiraten (Amrani and Seufert, 2023).

In einer Folgeanalyse stellte die Arbeitsgruppe eine durchschnittliche Kostendifferenz pro Frau von 1475 Euro zugunsten von Clomifen fest. Die Kosten für eine zusätzliche Lebendgeburt in der FSH-Gruppe belief sich auf 15 258 Euro. Auch eine IUI war teurer als VZO, stellt jedoch keinen Behandlungsvorteil in der Studienpopulation dar (Bordewijk *et al.*, 2019).

In einem webbasiertem Follow-up der selben Arbeitsgruppe nach acht Jahren konnten insgesamt 57 % der ursprünglichen Teilnehmerinnen komplett befragt werden. Daraus ergab sich eine kumulative Lebendgeburtenrate, eine Therapieeskalation bis hin zu ICSI und IVF inkludierend, nach der ersten Schwangerschaft von 83,7% (n=154) in der FSH-Gruppe und 78,9 % (n=150) in der CC-Gruppe. Diese Differenz von 4,8 % war nicht mehr statistisch signifikant. In der Gesamtpopulation konnte eine mittlere Zeit bis zur Schwangerschaft von 6,7 Monaten in der FSH-Gruppe und 10,2 Monaten in der CC-Gruppe festgestellt werden. Die Autorinnen schließen daraus, dass angesichts der vergleichbaren langfristigen Lebendgeburtenraten, Clomifen mit VZO eine weiterhin gute, kostengünstigere Option vor Behandlung mit IVF darstellt (Bordewijk *et al.*, 2023).

Die Arbeitsgruppe betont, dass derartige Studien zur Anwendung von Letrozol, insbesondere im Vergleich zu FSH, notwendig sind (Weiss *et al.*, 2018; Bordewijk *et al.*, 2019, 2023).

Es gibt zahlreiche Studien, die die Schwangerschaftsraten nach ovarieller Stimulation mit Clomifen, Letrozol oder FSH untersuchen, variieren jedoch untereinander stark im Patient:innenkollektiv (Alter, Dauer des Kinderwunsches, Stimulationsmethode, BMI, et cetera) (Legro *et al.*, 2014; Diamond *et al.*, 2015; Amer *et al.*, 2017; Braam *et al.*, 2018; Weiss *et al.*, 2018; Bansal *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

Eine 2014 publizierte US-amerikanische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie von Legro *et al.* verglich die Lebendgeburtenraten nach bis zu fünf durchgeführten Zyklen zwischen Letrozol und Clomifen. In der Studienpopulation wurden unter Letrozol 27,5 % Lebendgeburten und unter Clomifen 19,1 % Lebendgeburten erreicht. Ein sekundärer Outcomeparameter war die „Zeit bis zur Schwangerschaft“, welche sich mit im Durchschnitt 85,9 Tagen für CC und 90,4 Tagen für Letrozol nicht signifikant unterschied. Die Studie untersucht jedoch nicht explizit die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Zyklus. Außerdem hatte der Durchschnitt der Patient:innen in beiden Gruppen einen BMI von rund 35 kg/m² bei fast 29 Jahren (Legro *et al.*, 2014). Im Vergleich dazu betrug der Durchschnitts-BMI einer Frau zwischen 25 und 34 Jahren in Deutschland im Jahr 2019 30,6 kg/m² (Statistics | Eurostat, no date).

Eine 2021 veröffentlichte randomisierte indische Studie von Bansal et al. verglich Follikelstimulation mit Letrozol und Clomifen und VZO für maximal drei Zyklen unter therapienaiven 18 bis 35-jährigen PCOS-Patient:innen. Unter den letztendlich 80 Patient:innen, die die Studie vollständig abschlossen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Endometriumdicke (primärer Outcomeparameter) oder Ovulationsrate, jedoch ein signifikanter Unterschied in Schwangerschaftsraten, monofollikulärem Wachstum und der Zeit von Therapiebeginn bis Schwangerschaft zugunsten von Letrozol. Insgesamt wurden 42,2 % der mit Letrozol und 20 % der mit Clomifen behandelten Patient:innen schwanger. Die Zeit bis zur Schwangerschaft wurde in dieser Studie, in der die Patient:innen maximal drei Zyklen behandelt wurden, in Wochen angegeben und betrug für Letrozol im Schnitt 9,65 und für Clomifen 11,07 Wochen (Bansal et al., 2021).

In einer Arbeit von Braam et al., die 2018 publiziert wurde, untersuchte das Team 378 Patient:innen mit WHO-Gruppe II Anovulation, einem durchschnittlichen unerfüllten Kinderwunsch von zwölf Monaten und einem durchschnittlichen Alter von 29 Jahren. Die Patient:innen erhielten eine First-Line Therapie mit Clomifen und VZO. Clomifenresistenz wurde in dieser Arbeit als sechs bis neun ovulatorische Zyklen unter Therapie definiert. Diese Patient:innen erhielten eine Second-Line Therapie mit FSH oder LOD. Eine Behandlung mit Letrozol erfolgte nicht. In 172 Fällen resultierte die Behandlung mit Clomifen und VZO in einer Lebendgeburt. Durchschnittlich 3,1 CC-Zyklen wurden benötigt um eine anhaltende Schwangerschaft zu erzielen. Dies wurde definiert als eine sonographisch positive Herzaktion bis zur zehnten Schwangerschaftswoche. Von Zyklus eins bis sechs ergab sich eine anhaltende Schwangerschaftsrate von 12 %, 14 %, 18 %, 12 %, 8 % und 10 %. Hieraus resultierte eine kumulative Schwangerschaftsrate von 34,6 % nach drei und 43,9 % nach sechs Zyklen. Nach fehlender Ovulation in einem Zyklus wurde die Dosis in 25mg-Schritten entsprechend gesteigert (Braam et al., 2018).

Insgesamt 144 Patient:innen erhielten eine Therapie mit FSH, mit einer Lebendgeburtenrate von 42% (60), wobei nach sechs erfolglosen FSH-Zyklen eine Therapie mit IUI hinzugefügt wurde. 35% der 60 Frauen wurden bereits im ersten Zyklus schwanger und im Durchschnitt wurden 2,9 Zyklen bis zum Schwangerschaftseintritt benötigt. Nur 127 dieser 144 Patient:innen erhielten FSH allerdings nicht als First- sondern als Second-Line Therapie (Braam et al., 2018). Letzteres führt zu einer Verzerrung der Statistik aufgrund erfolgter Vortherapie und -zyklen.

Eine prospektive randomisierte Studie von Roy et al. verglich ebenfalls die ovarielle Stimulation mit Letrozol und Clomifen über drei Behandlungszyklen in PCOS-Patient:innen. Das Ergebnis war nicht nur eine erhöhte Schwangerschaftsrate, sondern auch eine bessere Endometriumdicke in der Letrozolgruppe mit 9,1 zu 6,3 mm. Die Studie gab auch die Schwangerschaftsrate pro Zyklus mit 14,6 % in der Letrozolgruppe und 8,8 % in der Clomifengruppe an.

Diese Werte stellen jedoch einen Durchschnittswert über den gesamten Behandlungszeitraum der drei Monate an und unterscheiden nicht zwischen erstem, zweiten und dritten Zyklus (Roy *et al.*, 2012).

In einer europäischen doppelblinden randomisierten Studie von Amer *et al.* unter PCOS-Patient:innen mit einem Durchschnittsalter von circa 28 Jahren und einem BMI von ungefähr 27,6 kg/m² fiel das primäre Outcome einer Schwangerschaftsrate auch zu Gunsten von Letrozol gegenüber Clomifen aus. Die Therapie erfolgte zusammen mit VZO bis zu sechs Zyklen und für den Eisprung wurde kein hCG verabreicht. Ein Präparatwechsel zum anderen Medikament erfolgte bei ausbleibender Ovulation trotz Höchstdosis oder ausbleibender Schwangerschaft nach sechs Zyklen. Nach erfolgtem Präparatwechsel wurden die Daten nur mehr zur Berechnung der sekundären Outcomeparameter herangezogen. Die Autor:innen analysierten hierfür auch Schwangerschafts-, Ovulations- und Lebendgeburtenrate pro Zyklus. Die ersten beiden Variablen fielen signifikant zu Gunsten von Letrozol aus, letztere ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch diese Arbeit demonstriert nur eine Durchschnitts- und keine Pro-Zyklus Analyse (Amer *et al.*, 2017). Es lässt sich daraus nicht ableiten wie viele Zyklen wirklich sinnvoll durchzuführen sind oder wie rasch die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit über mehrere Zyklen abflacht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Zusammenfassung und offene Fragen in der Literatur

2.1.1 Uneinheitliche Klassifizierung

Insbesondere die WHO-Gruppe II der Anovulationen, die für eine medikamentöse Stimulation und VZO in Frage kommt, wird oft unterschiedlich definiert (Keck *et al.*, 2002; Keck, Tempfer and Hugues, 2007; Munro *et al.*, 2022; Amrani and Seufert, 2023). Diese Uneindeutigkeit in der medizinischen Literatur unterstreicht die Komplexität des Themas und weist auf mögliche Schwerpunktsetzungen der einzelnen Autoren hin. Aufgrund des fehlenden Einschlusses der pathophysiologischen Hintergründe in die Einteilung, findet sie im klinischen Alltag kaum Anwendung. Zudem erschwert eine unklare Definition die Vergleichbarkeit einzelner wissenschaftlicher Publikationen zu dem Thema enorm, weshalb eine Aktualisierung der ursprünglichen Einteilung der WHO seit 1973 dringend notwendig erscheint (WHO Scientific Group, 1973; Dhont, 2005; Munro *et al.*, 2022).

2.1.2 Progesteron in der Lutealphase: ja oder nein?

Zu der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches bei anovulatorischen Zyklen und Lutealphaseninsuffizienz äußert sich die entsprechende deutsche Leitlinie lediglich zur zyklischen Gabe von Gestagenen und empfiehlt diese nicht generell, da ausreichend Evidenz zur Wirksamkeit ausschließlich zu stimulierten IVF/ICSI-Zyklen vorhanden ist (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Laut Green *et al.* verbessert Progesteron nach ovarieller Stimulation und IUI die Lebendgeburtenrate mit einer Number Needed to Treat von elf für eine zusätzliche Lebendgeburt (Green *et al.*, 2017). Eine neuere prospektive randomisiert kontrollierten Datenanalyse konnte auch eine Verbesserung der Lebendgeburtenrate nach Gabe von Progesteron bei Patient:innen mit Infertilität unklarer Ursache zu einer höheren Lebendgeburtenrate demonstrieren (Raperport *et al.*, 2023). Dieser Trend entspricht auch der Auffassung vieler Kliniker:innen, weshalb Progesteron bei VZO-Zyklen oft trotzdem verschrieben wird. Grundsätzlich gilt, wenn nach der entsprechenden Pathogenese LH-Impulse nach finaler Eizellreifung zu erwarten sind, kann von einer ausreichenden Menge an Progesteron ausgegangen werden und dieses braucht nicht substituiert zu werden. Sind aber aus der Anamnese Zwischenblutungen in der zweiten Zyklushälfte, eine Verkürzung dieser oder prämenstruelles Spotting bekannt, sollte eine Progesteronsubstitution angeboten werden (Amrani and Seufert, 2023). Die Datenlage zur Wirksamkeit einer Unterstützung der Lutealphase mit Progesteron ist derzeit noch nicht ausreichend (Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology, 2020).

2.1.3 Heterogenität WHO II Anovulation - oft empirische Indikation

Insgesamt gibt es viele unterschiedliche Situationen innerhalb der Gruppe WHO II, die zu einer Anovulation führen können, bei denen eine ovarielle Stimulation mit VZO sinnvoll sein kann (Wang *et al.*, 2022).

Auf einen Therapieversuch mittels ovarieller Stimulation bei anderen Ursachen einer Anovulation, außer dem PCOS, wird in der entsprechenden deutschen Leitlinie nicht weiter eingegangen. Diesbezüglich wird lediglich ein ursachenbehebendes Vorgehen empfohlen, wie die Gabe von Thyroxin bei Hypothyreose oder Dopaminagonisten bei manifester Hyperprolaktinämie (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019).

2.1.4 Unklare Therapiedauer

Natürliche Fertilität erreicht eine kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres von 98% (Gnoth *et al.*, 2003), wobei medizinisch unterstützte Maßnahmen maximal dieses Niveau erreichen können. Die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft besteht dabei im hochfertilen Patient:innenkollektiv innerhalb der ersten Zyklen (Colombo and Masarotto, 2000; Gnoth, 2019). Auch in medizinisch unterstützten Zyklen werden ähnliche Dynamiken beschrieben (Braam *et al.*, 2018; Weiss *et al.*, 2018; Bordewijk *et al.*, 2023). Die Studienpopulationen sind jedoch oft sehr heterogen, eher jung und beziehen sich häufig nur auf Patient:innen mit PCO-Syndrom. Eine offizielle Empfehlung für VZO und Clomifen als First-Line Therapie gibt es für PCOS-Patient:innen für maximal sechs Zyklen (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019; Teede *et al.*, 2023). Die Durchführung von bis zu neun oder sogar zwölf Zyklen kann in bestimmten Fällen jedoch sinnvoll sein (Weiss *et al.*, 2018; Amrani and Seufert, 2023; Bordewijk *et al.*, 2023). Es gibt aktuell keine offizielle Empfehlung bezüglich einer Anzahl an Folgezyklen mit Letrozol und Gonadotropinen oder sogar einer Anzahl an Zyklen einer Primärtherapie mit Letrozol. Ebenso wenig gibt es offizielle Standards für Patient:innen ohne PCOS mit chronischer oder intermittierender An-ovulation.

2.1.5 Letrozol und FSH sind Clomifen überlegen – aber nicht zugelassen

Die Überlegenheit von Letrozol gegenüber Clomifen ist mittlerweile allgemein bekannt (Legro *et al.*, 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Bansal *et al.*, 2021; Teede *et al.*, 2023). Problematisch ist die momentan weiterhin fehlende Zulassung in Deutschland (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Die NICE-Leitlinie erwähnt Letrozol als Stimulationsmethode bei WHO-Gruppe II Patient:innen nicht, spricht sich also weder klar dafür noch dagegen aus (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b). In Dänemark ist die Anwendung zu reproduktionsmedizinischen Zwecken, außerhalb klinischer Studien, sogar verboten (Wang *et al.*, 2022). Unter Kritik stand Letrozol aufgrund einer 2005 auf einem Meeting der American

Society of Reproductive Medicine vorgestellten retrospektiven Analyse von Biljan *et al.*, die eine erhöhte Raten an Fehlbildungen des Bewegungsapparates und des Herzens nach erzielter Schwangerschaft mit Letrozol demonstrierte (Biljan, Hemmings and Brassard, 2005). Zum einen wurde die Studie aufgrund ihrer Methodik, Kollektivgröße und Vergleichsgruppe kritisiert, zum anderen konnten zahlreiche neuere Daten das erhöhte Risiko, weder bei PCOS noch bei Infertilität unklarer Ursache, für fetale Anomalien bestätigen (Forman *et al.*, 2007; ESHRE Capri Workshop Group, 2012; Legro *et al.*, 2014; Bansal *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

Ebenso ist, der aktuellen Datenlage nach, die Effektivität der Anwendung von Gonadotropinen der von Clomifen überlegen (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023). Auch das oft beschriebene erhöhte Risiko eines OHSS oder einer Mehrlingsschwangerschaft scheint unter adäquater strenger Kontrolle mit demselben unter Anwendung von Clomifen vergleichbar zu sein (Homburg *et al.*, 2012; Weiss *et al.*, 2018). FSH ist in Deutschland jedoch nur nach Clomifenversagen zur ovariellen monofollikulären Stimulation zugelassen, unangenehmer, aufgrund der parenteralen Verabreichung und teurer in der Anwendung (Bordewijk *et al.*, 2019; Amrani and Seufert, 2023).

2.2 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Evaluation der benötigten Zyklen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft nach Behandlung mit ovarieller Stimulation, OI und VZO anhand des Patient:innenkollektivs des universitären Kinderwunschzentrums der Universitätsmedizin Mainz.

Es soll außerdem analysiert werden für welches Patient:innenkollektiv diese Therapie erfolgreich war.

Das erlangte Wissen soll eine bessere Aufklärung der Paare in Bezug auf Erfolgchancen und weiterer Therapieplanung bei frustranen Versuchen ermöglichen sowie ein Beitrag zu einem individualisierten Behandlungsprozedere darstellen.

Es gibt insgesamt nur wenige Studien, die sich mit den benötigten Therapiezyklen bis zum Schwangerschaftseintritt beschäftigen, obwohl dies ein wichtiges patientenorientiertes Outcome darstellt (Bansal *et al.*, 2021).

Eine ovarielle Stimulation und VZO wird beim PCO-Syndrom zur Behandlung eines unerfüllten Kinderwunsches für maximal sechs Monate empfohlen (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Teede *et al.*, 2023). Empfehlungen zu anderen WHO-Gruppe II Anovulationen fehlen oft ganz, aufgrund uneinheitlicher Klassifizierungen, insuffizienter Datenlage und bei oft mehreren gleichzeitig die Fertilität beeinflussenden Faktoren (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Munro *et al.*, 2022; Amrani and Seufert, 2023). Die Anzahl an durchzuführenden Zyklen wird immer wieder diskutiert und könnte auch für sechs

bis neun oder neun bis zwölf Zyklen sinnvoll sein (Weiss *et al.*, 2018; Amrani and Seufert, 2023).

Die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft in einem natürlichen Zyklus ist innerhalb der ersten drei Monate, wobei die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft von Zyklus zu Zyklus abnehmend ist. IVF- und ICSI können die Fertilität bei infertilen Paaren annähernd auf dieses Niveau zurückbringen, es jedoch nicht übertreffen (Gnoth, 2019). Eine ovarielle Stimulation bei WHO-Gruppe II Patient:innen kann bei korrekter Indikationsstellung ähnliche Schwangerschaftsraten erzielen (Amrani and Seufert, 2023).

Eine Kinderwunschbehandlung an sich stellt nicht nur aufgrund einer womöglich bereits monatlichen Enttäuschung, extrinsischen und intrinsischen Erwartungen eine psychische Belastung dar. Ein realer Zeitdruck aufgrund eines fortgeschrittenen fertilen Alters ist für Paare wie auch behandelnde Ärzt:innen nach wie vor eine Herausforderung in Bezug auf strategisch und zeitlich sinn- und verantwortungsvoller Therapiefindung und -eskalation (Farquhar, 2018; Gnoth, 2019; Amrani and Seufert, 2023). Auch wenn eine kumulative Schwangerschaftsrate nach ovarieller Stimulation und VZO für sechs bis neun Zyklen bis zu 70 bis 75 % möglich ist (Bordewijk *et al.*, 2019; Amrani and Seufert, 2023), so ist davon auszugehen, dass die Erfolgsrate in den ersten Zyklen am höchsten ist und dann abflacht (Gnoth, 2019; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020). Zudem unterscheiden sich Untersuchungen, aus denen diese Prognosen hervorgehen sehr stark anhand des Patient:innenkollektivs, dem Studiendesign und der verabreichten Medikamente.

Es könnte bei älteren Patient:innen, mit bereits abnehmender ovarieller Reserve oder mangelhaftem Ansprechen bereits früher sinnvoll sein, zum Beispiel nach drei erfolglosen Zyklen, den Behandlungsplan zu ändern.

Es ist allgemein bekannt, dass die Fertilität mit zunehmendem Alter sinkt. Anzumerken ist jedoch, dass es auch über 35 jährige hochfertile Frauen und Paare gibt, die genauso schnell schwanger werden, wie jüngere (Gnoth, 2019).

Die meisten Studien, die VZO mit ovarieller Stimulation untersuchen, haben ein relativ junges Patient:innenkollektiv wie Amer *et al.* mit durchschnittlich 28 oder Roy *et al.* mit durchschnittlich 26 Jahren (Roy *et al.*, 2012; Amer *et al.*, 2017). Es ist zum gegebenen Zeitpunkt nicht klar bis zu welchem Alter eine Therapie mit VZO sinnvoll ist.

Für eine verbesserte Therapieplanung mit ovarieller Stimulation und VZO wäre es sinnvoll die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten pro Zyklus zu kennen. Es könnte sein, dass bei bestimmten Patient:innen eine Therapie über drei Zyklen hinaus individuell nicht sinnvoll ist oder bei manchen eine Therapie über sechs Zyklen schon.

Außerdem soll anhand unterschiedlicher Gruppierungen näher untersucht werden, für welche Proband:innen die Therapie erfolgreich war. Die Gruppierung wird in Kapitel „3 Material und Methoden“ erläutert.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelte sich bei dieser wissenschaftlichen Arbeit um eine retrospektive, monozentrische, klinische Kohortenstudie im Rahmen einer Doktorarbeit. Die Studienteilnehmerinnen wurden retrospektiv anhand der SAP-Terminlisten des Kinderwunschzentrums der Unimedizin Mainz rekrutiert und anhand der Klassifikation der Ovulationsstörungen nach WHO gruppiert (WHO Scientific Group, 1973). Alle Patient:innen wurden im Zeitraum von Januar 2019 bis Juni 2021 im Kinderwunschzentrum der Unimedizin Mainz wegen eines unerfüllten Kinderwunsches, bestehend seit mindestens sechs Monaten, betreut und behandelt.

3.2 Rekrutierung

Die im Zeitraum 2019 bis 2021 durchgeführten Kinderwunschbehandlungen wurden anhand der SAP-Terminlisten des Kinderwunschzentrums der Universitätsmedizin Mainz entnommen. Die Krankengeschichten der betroffenen Patient:innen wurden aus dem Archiv des elektronischen Datensystems „SAP“ und den analogen Krankenakten erhoben, anonymisiert und ausgewertet. Die dabei erhobenen Daten wurden - im Rahmen der Anonymisierung - kodiert in eine Microsoft Excel®-Tabelle eingetragen.

Alle Patient:innen, die an Infertilität litten und am Universitätskinderwunschzentrum der Universitätsmedizin Mainz ab Januar 2019 mit „Verkehr zum Optimum“ behandelt wurden, wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Primär ausgeschlossen wurden Patient:innen mit einem Abortus habitus, Patient:innen mit gesichertem beidseitigem Tubenverschluss, sowie Patient:innen bei denen aufgrund des Spermioграмms des Partners eine Indikation zur ICSI bestand. Die intern im Kinderwunschzentrum befundeten Spermioграмme erfolgten nach WHO-Kriterien. Brachten Paare ein eingeschränktes Spermioграмm von extern mit, dann wurde dieses intern überprüft.

Alle Patient:innen erhielten eine primäre endokrinologische Abklärung entsprechend einer serologischen Bestimmung von zumindest LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, TSH und AMH zwischen dem ersten und fünften Zyklustag sowie eine sonographische Beurteilung des inneren Genitals, insbesondere der Ovarien, Tuben und der Endometriumdicke.

Eine Tubendurchgängigkeitsprüfung, mit HyCoSy, Hysteroskopie oder Chromopertubation im Rahmen einer Laparoskopie, wurde nicht immer sofort, sondern nur bei entsprechender Anamnese, Symptomatik oder einem serologischen Chlamydien-AK Nachweis durchgeführt.

Eine Anovulation wurde anhand der Zyklusanamnese, Anamnese, LH-Tests, Ultraschallbefunden und Serumparametern diagnostiziert.

Schilddrüsenerkrankungen und Hyperprolaktinämie wurden zunächst entsprechend behandelt.

In die Berechnung miteingeschlossen wurden 214 Proband:innen mit unerfülltem Kinderwunsch und VZO-Therapie.

Die Patient:innen wurden je nach der Art der Stimulation in Untergruppen unterteilt:

1. Natürlicher Zyklus (NC) Gruppe:

Die Proband:innen erhielten während des sonographischen Zyklusmonitorings kein Medikament zur Follikelreifung, aber zur Induktion der finalen Eizellreifung 5000 IE humanes Choriongonadotropin (hCG).

2. Clomifen® -Gruppe:

Es erfolgte die Einnahme von Clomifen® fünf Tage ab Zyklustag drei bis fünf von 50 mg/d im ersten Zyklus, bei einer Steigerung bis zu 150 mg/d in Folgezyklen bei verzögertem Ansprechen in der Ultraschall-Kontrolle an Tag zehn bis zwölf vor Induktion der finalen Eizellreifung (OI). Gegebenenfalls wurde bei bisher ausgebliebenem Eisprung eine OI mit 5000 IE hCG verabreicht.

3. Letrozol-Gruppe:

Es erfolgte die Einnahme fünf Tage ab Zyklustag drei bis fünf von 2,5 mg/d im ersten Zyklus bei einer Steigerung bis 7,5 mg/d in Folgezyklen bei verzögertem Ansprechen in der Ultraschall-Kontrolle an Tag zehn bis zwölf vor OI. Gegebenenfalls wurde bei bisher ausgebliebenem Eisprung eine OI mit 5000 IE hCG verabreicht.

4. FSH-Gruppe:

Anwendung ab dem 2. Zyklustag. Beginn mit 37,5 IE/d im ersten Zyklus, individuelle Steigerung bis 125 IE/d in 7-Tagesschritten bei verzögertem Ansprechen in der Ultraschall-Kontrolle sowie in Folgezyklen in Schritten von 25 IE/d. Gegebenenfalls wurde bei bisher ausgebliebenem Eisprung eine OI mit 5000 IE hCG verabreicht.

Zur Auswertung der Schwangerschaftsraten erfolgte außerdem eine Einteilung in folgende Altersgruppen:

1. 25 bis 29 Jahre
2. 30 bis 34 Jahre
3. 35 bis 38 Jahre
4. 39 bis 41 Jahre
5. Über 42 Jahre

Anhand des numerischen BMIs wurden die Proband:innen zusätzlich in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Untergewicht $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$
2. Normalgewicht $18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$
3. Übergewicht $25 - 30 \text{ kg/m}^2$
4. Adipositas Grad I $30 - 35 \text{ kg/m}^2$
5. Adipositas Grad II $35 - 40 \text{ kg/m}^2$
6. Adipositas Grad III $> 40 \text{ kg/m}^2$
7. Fehlende Angaben (n/a) (World Health Organisation, 2000).

Die Einteilung in WHO-Gruppen erfolgte entsprechend Keck et al. 2007, wie in Kapitel 1.3.1.2. beschrieben (Keck, Tempfer and Hugues, 2007). Dementsprechend wurden Patient:innen mit PCOS der WHO-Gruppe IIb zugeteilt. Patient:innen, die eine begleitende Hyperprolaktinämie bei einem PCOS hatten, wurden ebenfalls der Gruppe IIb zugeteilt. Gruppe IIa umfasst normogonadotrope Anovulationen ohne PCOS (einschließlich Hyperprolaktinämie, persistierende Lutealphase, Follikelreifungsstörung, Corpus-Luteum-Insuffizienz, nicht aber vorzeitige Ovulation).

Da Gruppe III (primäre Ovarialinsuffizienz) ein Ausschlusskriterium darstellte, wurden diese Patient:innen nicht eingeschlossen.

Eine Induktion zur finalen Eizellreifung erfolgte nach klinikinternem Standard üblicherweise ab einer Follikelgröße von 17mm mit 5000 IE hCG (Ovitrelle®, Brevactid® oder Pregnyl®).

Eine Schwangerschaft wurde mittels urinärem, serologischen hCG oder vaginalem Ultraschall nachgewiesen.

3.3 Statistische Analyse

Statistische Analysen wurden mit R (RStudio Version 1.4.1106) durchgeführt, um die Beziehungen zwischen verschiedenen Faktoren und Schwangerschaftsergebnissen zu untersu-

chen. Die Daten wurden sorgfältig vorbereitet und mit Packages 'haven', 'rio' und 'dplyr' aufbereitet, um eine genaue Typisierung sowohl für numerische als auch für kategoriale Variablen darzustellen. Deskriptive Statistiken für numerische Variablen (Median, Interquartilsabstand) wurden mit Base R berechnet. Die graphische Darstellung der Statistiken erfolgte in Histogrammen und Boxplots, welche mit dem Package 'ggplot2' erstellt wurden. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

Die Assoziationen mit Schwangerschaftsergebnissen wurden mittels Chi-Quadrat-Tests untersucht. In Fällen, in denen die Datenmenge gering war, wurde eine ANOVA beziehungsweise ein Fisher-Exakt-Test angewendet. Zur Analyse des Einflusses numerischer Variablen auf binäre Ergebnisse, wie Schwangerschaftserfolg oder -misserfolg, wurde die logistische Regression berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe der Packages 'survival', 'stargazer' und 'multicomp' berechnet und graphisch dargestellt. Zur Beantwortung der Primärhypothese wurde ein Fisher-Exakt Test durchgeführt. Die statistische Analyse wurde durch das IMBEI überprüft.

Primärer Outcomeparameter war das Eintreten einer Schwangerschaft (ja/nein) und die Schwangerschaftsrate in Prozent.

3.3.1 Darstellung der Ergebnisse

Ergebnisse von numerischen Variablen wurden als Median und Interquartilsabstand und grafisch mit Boxplots präsentiert. Kategorische Variablen wurden in Anzahl und Frequenz (Prozentsatz) und grafisch mit Hilfe von Histogrammen dargestellt.

Ergebnisse werden auf zwei Dezimalstellen, statistische Kennzahlen (p-Wert) auf vier Dezimalstellen gerundet um die Lesbarkeit und Vergleichbarkeit zu vereinfachen. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant, $< 0,1$ grenzwertig, $< 0,01$ sehr signifikant und $< 0,001$ als hochsignifikant angesehen.

3.3.2 Pro-Zyklus-Analyse, kumulative Schwangerschaftsraten und Kaplan-Meier-Kurven

Die Zyklen wurden gezählt bis zum Eintritt einer Schwangerschaft oder einem Dropout, welcher bedingt durch einen Therapiewechsel oder durch „Lost to Follow Up“ vor Eintritt einer Schwangerschaft (LTFU) war. Die Zyklen, die nach einem Abort durchgeführt wurden, wurden exkludiert.

Für die Erhebung der kumulative Schwangerschaftsraten, Kaplan-Meier-Kurven und den einseitigen Wilcoxon Test wurden abgebrochene Zyklen exkludiert. Gründe für einen Zyklusab-

bruch waren multifollikuläres Wachstum, kein Ansprechen oder Verdacht auf vorzeitige Ovulation.

Anhand von Kaplan Meier Kurven wurden die kumulativen Schwangerschaftsraten berechnet und im Verlauf nach jedem Zyklus grafisch dargestellt. Mit einem Kreuz gekennzeichnet wurden die Zeitpunkte, bei denen Proband:innen aus dem Beobachtungskollektiv ausfielen (LTFU). Proband:innen, die einen Therapiewechsel auf IUI, ICSI oder IVF hatten wurden als „kein Therapieerfolg“ gewertet.

Üblicherweise werden bei Kaplan-Meier-Kurven „Patient:innen mit Chance“ („Patients at Chance“ oder „Patients at Risk“) berechnet, indem vom Gesamtkollektiv über den Beobachtungszeitraum hinweg nicht nur die Proband:innen abgezogen werden, die LTFU sind, sondern auch jene die das Ereignis, in diesem Fall „Schwangerschaft“ erlebt haben oder deren Therapie auf IUI, IVF oder ICSI umgestellt wurde. Aufgrund zu geringer Fallzahlen, insbesondere ab dem fünften Zyklus, dieses Kollektivs, erfolgte die Berechnung der kumulativen Schwangerschaftsrate anhand der Anzahl an Proband:innen, die initial den „Zyklus 1“ im jeweiligen Arm erhalten hatten.

3.4 Grafiken

Die Grafiken der Einleitung wurden mit Biorender.com erstellt.

3.5 Statistische Fragestellung

Primärziele:

1. Anzahl und Rate der eingetretenen Schwangerschaften nach VZO-Zyklen jeder Art insgesamt
2. Ermittlung der kumulativen Schwangerschaftsrate und der Anzahl der notwendigen VZO-Zyklen.
3. Gibt es eine Höchstzahl an sinnvollen VZO-Zyklen?

Sekundäre Studienziele:

- 1) Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit der Stimulationsmethode (FSH, Letrozol oder Clomifen ®)
- 2) Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Pathologie: Anovulation, Tubenfaktor, männlicher Faktor, idiopathische Sterilität (unbekannte Ursache).
- 3) Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit des Lebensalters der Frau: bis 24. LJ, 25 – 29 Jahre, 30-34 Jahre, 35 – 38 Jahre, 39-40 Jahre, > 41 Jahre, > 42 Jahre.

- 4) Schwangerschaftsraten anhand von WHO-Klassifikation der Anovulation.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

4.1.1 Numerische Variablen der Stichprobe

Insgesamt wurden die Daten von 313 Proband:innen erhoben, davon wurden die Behandlungen von 214 Patient:innen nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Berechnungen miteinbezogen.

Ausgeschlossen wurden 99 Patient:innen aufgrund fehlender Einschlusskriterien.

Das Durchschnittsalter der Proband:innen bei Therapiebeginn lag in dieser Stichprobe bei 34,0 Jahren (Median, IR 6,0). Die jüngste Person aus der Stichprobe war zum Zeitpunkt der Erhebung 25 und die älteste Person 46 Jahre alt.

Der Durchschnittswert für den BMI lag bei 23,8 (Median, IR 7,0). Das Minimum lag bei 16,5 kg/m² und das Maximum bei 44 kg/m². Das durchschnittliche AMH im Serum lag bei 2,62 ng/ml (Median, IR 3,58 ng/ml) bei einem Minimum von 0,05 ng/ml und einem Maximum von 25,76 ng/ml.

Die Variable „Dauer Kinderwunsch in Monaten“ beschreibt eben diese vor Therapiebeginn. Die meisten Personen gaben an, dass sie diesen bereits seit 18 Monaten (Median, IR 13,8) hätten. Das Minimum lag hier bei 6 Monaten und das Maximum bei 72 Monaten.

4.1.2 Einfluss klinischer Kovariablen auf das Eintreten einer Schwangerschaft – logistische Regressionsanalyse

Nur die Dauer des Kinderwunsches in Monaten vor Therapiestart hatte einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft ($p = 0,0247$).

Das Alter bei Beginn der Therapie hatte in der logistischen Regression einen grenzwertigen Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft ($p = 0,0515$), war jedoch nicht signifikant.

Die Variablen BMI ($p = 0,1869$) und AMH ($p = 0,2889$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate.

Tabelle 4-1 Beschreibung der Stichprobe anhand der numerischen Variablen mit Darstellung des Einflusses für einen Schwangerschaftseintritt

Kategorie	Median	Min	Max	IR	n/a	P-Wert
Alter bei Beginn	34	25	46	6	0	0,0515
BMI numerisch	23.8	16.5	44	7	5	0,1869
AMH	2.62	0.05	25.76	3.58	7	0,2889
Dauer Kinderwunsch in Monaten	18	6	72	13.75	0	0,0247

n/a bezeichnet fehlende Daten

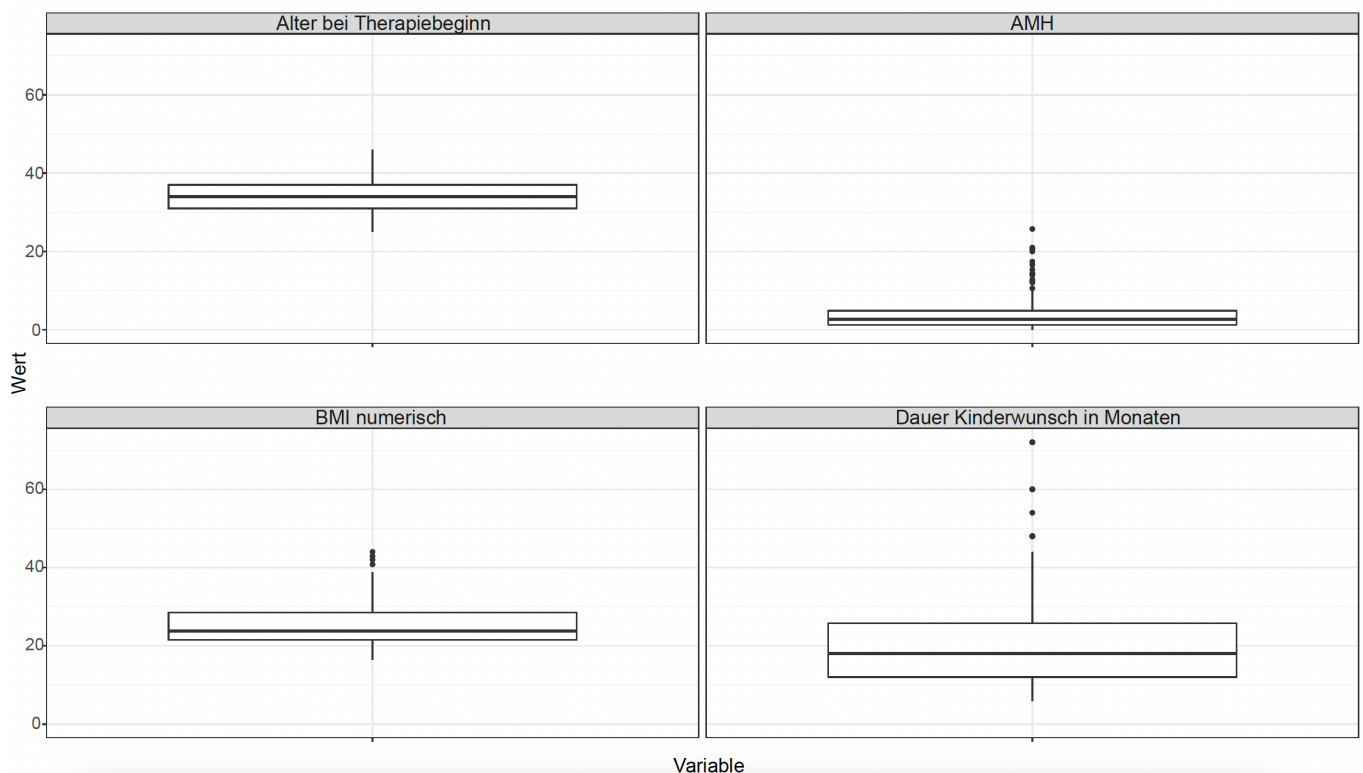


Abbildung 4-1 Verteilung numerischer Variablen innerhalb der Stichprobe

4.1.3 Kategorische Variablen der Stichprobe

127 (59,35 %) Frauen waren noch nie zuvor schwanger (primäre Sterilität) und 87 (40,65 %) hatten bereits eine vorangegangene Gravidität (sekundäre Sterilität). 130 (60,75 %) der Patient:innen hatten einen regelmäßigen Zyklus, 82 (38,32 %) gaben an keinen regelmäßigen Zyklus zu haben und bei einer Patient:in fehlte die Angabe.

Vier (1,87%) Patient:innen wurden der WHO-Gruppe I, hypogonadotroper Hypogonadismus, 69 (32,20 %) der Gruppe IIa, normogonadotrope Ovarialinsuffizienz ohne PCOS und 39 (18,23 %) der Gruppe IIb, PCOS, zugeordnet. 102 (47,70 %) der Proband:innen konnten keiner Gruppe zugeteilt werden.

Eine Hyperprolaktinämie lag bei 14 (6,54%) der Proband:innen vor, wovon 2 (0,93 %) ein PCOS hatten und der WHO-Gruppe IIb zugeordnet wurden. Die anderen 12 (5,60 %) wurden der WHO-Gruppe IIa zugeordnet. Bei einer einzigen Patient:in wurde ein Prolaktinom als ursächlich benannt.

85 (39,72 %) der Proband:innen hatten eine Hypothyreose, 47 (21,96 %) eine Endometriose und 20 (9,35 %) einen einseitigen Tubenfaktor. 28 (13,08 %) der Patient:innen wurden vor Therapiebeginn wegen einer Chlamydieninfektion behandelt.

Bei insgesamt 21 männlichen Partnern (9,81 %) zeigte eines von zwei Spermogrammen leichten Einschränkungen. Sie wurden der Gruppe Male Faktor zugeteilt. Paare mit zwei auffälligen Spermogrammen wurden primär ausgeschlossen.

Eine Vorthherapie im niedergelassenen Bereich hatten bereits 42 (19,63 %) der Paare gestartet.

Altersgruppe 1 umfasste 32 (14,95 %) 25 bis 29-jährige, Gruppe 2 78 (36,45 %) 30 bis 34-jährige und Gruppe 3 71 (33,18 %) 35 bis 38-jährige Proband:innen. 26 (12,15 %) Frauen waren 38 bis 41 Jahre alt und wurden der Gruppe 4 zugeteilt. 7 (3,27 %) der Proband:innen waren über 42-jährig und bildeten die Gruppe 5.

Normalgewichtig waren 123 (57,48 %) Patient:innen, 4 (1,87 %) waren untergewichtig und 82 (38,32 %) übergewichtig oder adipös.

Eine Therapie mit Metformin erhielten 36 (16,82 %) der Proband:innen.

Ein Therapieschemawechsel (Präparatwechsel) zwischen Letrozol (L), CC, NC oder FSH erfolgte bei 74 (34,58 %). Die Häufigkeit der einzelnen Therapieschemata wird in weiterer Folge in der Analyse der einzelnen Zyklen berücksichtigt.

Tabelle 4-2 Darstellung der Stichprobe anhand der kategorischen Variablen

Kategorie	Variable	Anzahl	%
Insgesamt		214	100%
Sterilität	primär	127	59,35
	sekundär	87	40,65
Zyklusregelmäßigkeit	Ja	130	60,75
	Nein	82	38,32
	n/a	1	0,47
WHO Anovulation	I	4	1,87
	Ila	69	32,20
	Ilb	39	18,23
	0	102	47,70
Hyperprolaktinämie	Nein	198	92,52
	Ja	14	6,54
	n/a	2	0,93
Hypothyreose	Ja	85	39,72
	Nein	129	60,28
Endometriose	Nein	166	77,57
	Ja	47	21,96
	n/a	1	0,47
Einseitiger Tubenfaktor	Nein	194	90,65
	Ja	20	9,35
Zustand nach Chlamy- dien	Nein	186	86,92
	Ja	28	13,08

Male Faktor	Nein	191	89,25
	Ja	21	9,81
	n/a	2	0,93
Vortherapie	Nein	171	79,91
	Ja	42	19,63
	n/a	1	0,47
BMI in Kategorien	Untergewicht	4	1,87
	Normalgewicht	123	57,48
	Übergewicht	37	17,29
	Adipositas (Grad I)	30	14,02
	Adipositas (Grad II)	11	5,14
	Adipositas (Grad III)	4	1,87
	n/a	5	2,34
Altersgruppe	1	32	14,95
	2	78	36,45
	3	71	33,18
	4	26	12,15
	5	7	3,27
Metformin	Ja	36	16,82
	Nein	177	82,71
	n/a	1	0,47
Präparatwechsel	Nein	140	65,42
	Ja	74	34,58

n/a bezeichnet fehlende Daten

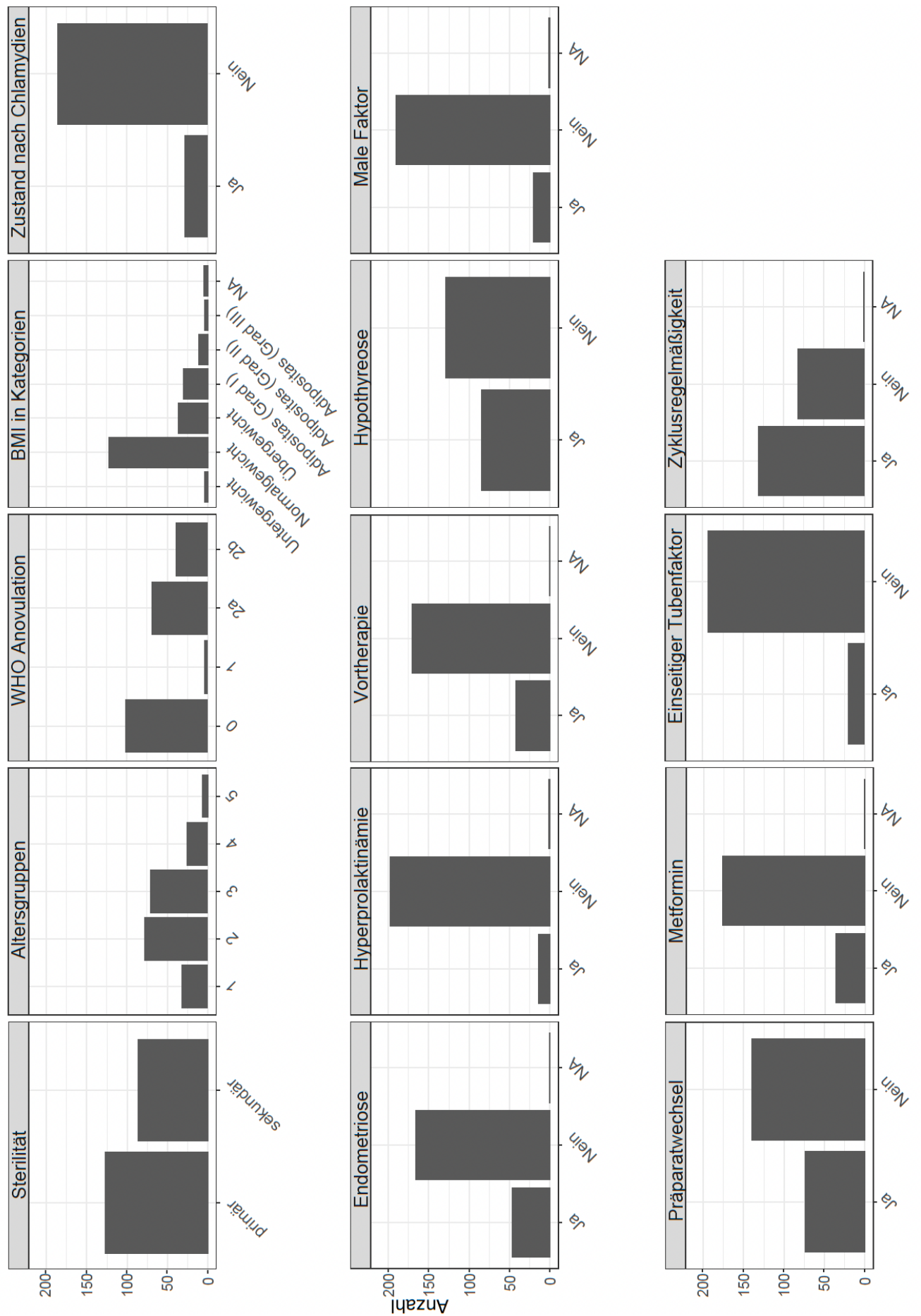


Abbildung 4-3 Verteilung kategorischer Variablen der Stichprobe

4.2 Schwangerschaftsraten nach VZO

Die mediane Therapiedauer mit medikamentöser ovarieller Stimulation und VZO erfolgte für 3 Monate (Median, IR = 5) pro Proband:innen bei einem Minimum von 0 (keinem vollständigen Monat) und einem Maximum von 25 Monaten. Die Proband:innen erhielten im Durchschnitt 3 Zyklen (Median, IR = 3) Therapie bei mindestens 1 bis maximal 15 Zyklen. Im Mittel wurden 0 Zyklen abgebrochen (Median, IR = 1) bei einem Minimum von 0 bis maximal 7 Zyklen.

Tabelle 4-3 Therapiedauer und Behandlungsumfang des Gesamtkollektivs- numerische Variablen

Kategorie (n= 214)	Median	Min	Max	IR	n/a
Dauer VZO in Monaten	3	0	25	5	0
Zyklen_Therapie	3	1	15	3	0
Zyklen_abgebrochen	0	0	7	1	0

Bei 78 (36,45 %) der 214 Proband:innen wurde im Verlauf zumindest eine Schwangerschaft festgestellt. 34 Patient:innen (15,89 %) konnten nicht weiter verfolgt werden und waren Lost To Follow Up (LTFU) bevor eine Schwangerschaft festgestellt werden konnte und 102 Proband:innen (47,66 %) wurden unter der VZO-Therapie nicht schwanger.

Bei 12 Proband:innen wurde nach einem Abort eine weitere Schwangerschaft festgestellt. Herangezogen wurde die erste erreichte Schwangerschaft nach Therapiestart.

Vier der 78 festgestellten Schwangerschaften waren Mehrlinge, davon drei Gemini- und eine Drillingsschwangerschaft. Zwei Geminischwangerschaften entstanden unter Letrozol und eine unter FSH. Zur Drillingsschwangerschaft kam es nach FSH-Stimulation.

Zwei Schwangerschaften entstanden nach intendiertem IVF-Zyklus mit dementsprechend höherer Dosierung FSH. Bei monofollikulärem Wachstum wurde der IVF-Zyklus auf einen VZO-Zyklus umgestellt.

Tabelle 4-4 Schwangerschaftsausgänge nach VZO

N = 214 Proband:innen	Absolut	Relativ %
Grav1 nach VZO	78	36,45
Grav2 nach VZO	12	5,61
Grav nach VZO nein	102	47,66
LTFU vor Schwangerschaft	34	15,89
Mehrlingsschwangerschaften	4	5,13

Bei Eintritt einer Schwangerschaft waren die Proband:innen im Mittel 33,13 (Median, IR = 6,00), die jüngste 25,65 und die älteste 43,69 Jahre alt. Die mittlere Dauer bis zur Feststellung einer Schwangerschaft, die sogenannte „Time to pregnancy“, gemessen am Median, lag bei 2,88 Monaten (Median, IR = 3,7) und bei 0,37 sowie maximal bei 19,9 Monaten. Nach Exklusion der abgebrochenen Zyklen trat eine Schwangerschaft im Mittel nach 2 Zyklen (Median, IR = 2) ein. Im Falle der 12 Proband:innen die nach einem Abort erneut schwanger wurden, trat die weitere Schwangerschaft bereits nach 1,5 Zyklen (IR = 1) ein.

Tabelle 4-5 Deskriptive Darstellung numerischer Variablen der schwangeren Proband:innen

Kategorie (n = 78)	Median	Min	Max	IR	n/a
Alter bei Schwangerschaft	33,13	25,65	43,69	6,00	137
Time to Pregnancy in Monaten	2,88	0,37	19,9	3,7	136
Grav1 nach Zyklus n ohne Abbruch 2		1	11	2	137
Grav2 nach Zyklus n	1,5	1	5	1	202

Eine Schwangerschaft wurde bei 26 (12,15 %) Patient:innen mit FSH, bei 44 (20,56 %) mit Letrozol, bei 5 (2,34 %) in einem natürlichen Zyklus und bei 3 (1,40 %) mit Clomifen erzielt. Bei 102 (47,66%) Proband:innen blieb eine Schwangerschaft aus, 34 Patient:innen (15,89 %) konnten nicht weiterverfolgt werden. Die Proband:innen, die nach einem Abort erneut schwanger wurden, erhielten jeweils die gleiche Therapie wieder, außer bei einer einzelnen Proband:innen, die zuerst unter Letrozol und dann im natürlichen Zyklus schwanger wurde.

Tabelle 4-6 die Schwangerschaften (n=78) wurden durch folgende Stimulation erreicht:

Variable	Absolut	Relativ - %
FSH	26	12,15
Letrozol	44	20,56
Clomifen	3	1,40
NC	5	2,34

4.3 Schwangerschaftsraten in Subgruppen und deren Einfluss

In den folgenden Tabellen werden die Patient:innen, die nicht weiter nachbeobachtet werden konnten, aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. In die statistische Auswertung floss diese Patient:innengruppe LTFU nicht mit ein (X-Quadrat und Fisher's Exact Test). Für die Berechnung der Schwangerschaftsrate wurden die LTFUs aber nicht von der absoluten Anzahl abgezogen (sie wurden also als „nicht schwanger“ gewertet), um eine konservativere Einschätzung zu erhalten.

4.3.1 Schwangerschaftsraten nach WHO Anovulation

Unterteilt man die Proband:innen in Gruppen nach WHO, so zeigt sich ein sehr signifikanter Unterschied ($p=0,0055$) zwischen den Gruppen. In WHO-Gruppe 0 konnte von 102 Proband:innen, bei 22 (21,57 %) eine Schwangerschaft erzielt werden und bei 54 nicht.

In Gruppe I wurden von vier Proband:innen drei (75 %) schwanger und eine nicht. In Gruppe IIa waren 35 (50,72 %) schwanger und 27 nicht und in Gruppe IIb waren 18 (46,15 %) schwanger und 20 nicht.

Tabelle 4-7 Schwangerschaften nach WHO-Gruppen

WHO-Gruppen	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
0	102	21,57	22	54
I	4	75,00	3	1
IIa	69	50,72	35	27
IIb	39	46,15	18	20
			X-squared = 12,636; p = 0,0055	

4.3.2 Schwangerschaftsraten nach Male Faktor

In der Gruppe der Paare ohne Male Faktor sind mit 76 (39,79 %) Patient:innen verhältnismäßig mehr schwanger geworden, als 2 (9,52 %) in der Gruppe mit Male Faktor im Verlauf. Die Variable Male Faktor hatte einen sehr signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft ($p = 0,005$).

Tabelle 4-8 Schwangerschaften nach Male Faktor

Male Faktor	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
Ja	21	9,52	2	17
Nein	191	39,79	76	85
			X-squared = 7,8769; p = 0,0050	

4.3.3 Schwangerschaftsraten nach Endometriose

47 von 213 Proband:innen hatten zumindest leichte Endometriose. In dieser Gruppe wurden acht (17,02 %) Schwangerschaften und 30 Therapieversagen gezählt. 166 Proband:innen hatten keine Endometriose. Unter ihnen gab es 70 (42,17 %) Schwangerschaften und 71 Therapieversagen. Die Gruppen unterschieden sich mit einem p-Wert von 0,003 sehr signifikant. Eine Patient:in konnte keiner der Gruppen zugeordnet werden.

Tabelle 4-9 Schwangerschaften nach Endometriose

Endometriose	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
Ja	47	17,02	8	30
Nein	166	42,17	70	71
			X-squared = 8,824; p = 0,003	

4.3.4 Schwangerschaftsraten nach Chlamydien

28 Proband:innen wurden vor Therapiebeginn wegen einer Chlamydieninfektion behandelt. Unter ihnen wurden acht (28,57 %) Schwangerschaften und 19 Therapieversagen gezählt. Von 186 Proband:innen ohne bekannte Chlamydieninfektion wurden 70 (37,63 %) Graviditäten festgestellt. Bei 83 Patient:innen blieb eine Schwangerschaft aus. Ob bei der Patient:in Chlamydien vor Therapiebeginn nachweisbar waren, hatte auf das Eintreten einer Schwangerschaft keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,1777$).

Tabelle 4-10 Schwangerschaften nach Chlamydien

Chlamydien	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
Ja	28	28,57	8	19
Nein	186	37,63	70	83
			X-squared = 1,8171; p = 0,1777	

4.3.5 Schwangerschaften nach einseitigem Tubenfaktor

20 Proband:innen mit einseitigem Tubenfaktor wurden behandelt. Bei sieben (35,0 %) von ihnen wurde eine Schwangerschaft festgestellt bei 12 nicht. Von den 194 Proband:innen ohne bekannten Tubenfaktor war die Therapie bei 71 (36,60 %) erfolgreich und bei 90 nicht. Die Variable hatte auf den Therapieerfolg keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,7196$).

Tabelle 4-11 Schwangerschaften nach Tubenfaktor

Tubenfaktor	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
Ja	20	35,0	7	12
Nein	194	36,60	71	90
			X-squared = 0,1289; p = 0,7196	

4.3.6 Schwangerschaftsraten nach Zyklusregelmäßigkeit

131 Proband:innen gaben an, einen regelmäßigen Zyklus zu haben. Bei 35 (26,72 %) wurde eine Schwangerschaft festgestellt und bei 71 nicht.

82 Proband:innen hatten einen unregelmäßigen Zyklus. Bei 43 (52,44 %) war die Therapie erfolgreich und bei 30 nicht.

Die Variable Zyklusregelmäßigkeit hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf das Erreichen einer Schwangerschaft ($p = 0,0010$). Von einer Proband:innen fehlten die Daten.

Tabelle 4-12 Schwangerschaften nach Zyklusregelmäßigkeit

Zyklusregel-mäßigkeit	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
Ja	131	26,72	35	71
Nein	82	52,44	43	30
			X-squared = 10,7514; p = 0,0010	

4.3.7 Schwangerschaftsraten nach Altersgruppen

Die 214 Proband:innen wurden nach ihrem Alter in fünf Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bestand aus 32 (15 %) Proband:innen und zählte 16 (50,0 %) Schwangerschaften. In Gruppe 2 waren 78 (36 %) Proband:innen mit 30 (38,46 %) Schwangerschaften und in Gruppe 3 71 (33 %) mit 23 (32,39 %) Schwangerschaften. Gruppe 4 zählte 26 (12 %) Proband:innen mit sechs (23,08 %) und Gruppe 5 sieben (3 %) mit drei (42,86 %) Graviditäten. Die Gruppierung der Pro-

band:innen in fünf Gruppen hatte auf die Erfolgchance der Therapie keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,2017$).

Tabelle 4-13 Schwangerschaften nach Altersgruppen

Altersgruppen	Anzahl absolut	Anzahl relativ (%)	Schwangerschaftsrate (%)	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
1 (25 – 29)	32	15	50,0	16	12
2 (30 – 34)	78	36	38,46	30	36
3 (35 – 38)	71	33	32,39	23	35
4 (39 – 41)	26	12	23,08	6	17
5 (über 42)	7	3	42,86	3	2
				X-squared = 5,9666; $p = 0,2017$	

4.3.8 Schwangerschaftsraten nach BMI in Gruppen

Zwischen den einzelnen BMI-Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Schwangerschaftsrate ($p = 0,2917$). Vier Proband:innen waren untergewichtig. Unter ihnen wurde eine (25,0 %) Schwangerschaft gezählt und bei einer war die Therapie erfolglos. Die meisten Proband:innen waren normalgewichtig (123). Bei 42 (34,15 %) von ihnen war die Therapie erfolgreich bei 60 nicht. Von 37 übergewichtigen Proband:innen wurden 13 (35,14 %), von 30 mit Adipositas Grad I 15 (50,0 %) und von 11 mit Adipositas Grad II drei (27,27%) schwanger. In der Gruppe von Adipositas Grad III waren vier Proband:innen, bei denen von dreien (75,0 %) eine Schwangerschaft gezählt wurde.

Tabelle 4-14 Schwangerschaften nach BMI-Gruppen

BMI-Gruppen	Anzahl absolut	Anzahl Relativ (%)	Schwanger- schafts- rate %	Grav (N)	Ja Grav Nein (N)
Untergewicht	4	2	25,0	1	1
Normalgewicht	123	57	34,15	42	60
Übergewicht	37	17	35,14	13	17
Adipositas Grad I	30	14	50,0	15	13
Adipositas Grad II	11	5	27,27	3	6
Adipositas Grad III	4	2	75,0	3	1
				X-squared = 5,9666; p = 0,2917	

4.3.9 Schwangerschaften nach unbekannter Diagnose (idiopathische Sterilität)

Bei insgesamt 24 Proband:innen konnte keine Diagnose festgestellt werden. Bei fünf (20,83 %) von ihnen wurde eine Schwangerschaft festgestellt, bei neun nicht. Von den 190 Proband:innen mit Diagnose wurden 73 (38,42 %) schwanger und 93 nicht. Die Variable „Diagnose unbekannt“ hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft ($p = 0,7503$).

Von den war eine 42 Jahre alt und normalgewichtig (Letrozol), eine 39 Jahre und übergewichtig (Letrozol) und eine 36 Jahre mit einer Adipositas Grad III (NC). Eine war 36 und eine weitere 33 Jahre alt (beide Letrozol). Sie waren beide normalgewichtig.

Tabelle 4-15 Schwangerschaften nach unbekannter Diagnose (idiopathische Sterilität)

Diagnose unbekannt (Anzahl absolut)	Anzahl absolut	Schwangerschaftsrate %	Grav Ja (N)	Grav Nein (N)
Ja	24	20,83	5	9
Nein	190	38,42	73	93
			X-squared = 0,1013; p= 0,7503	

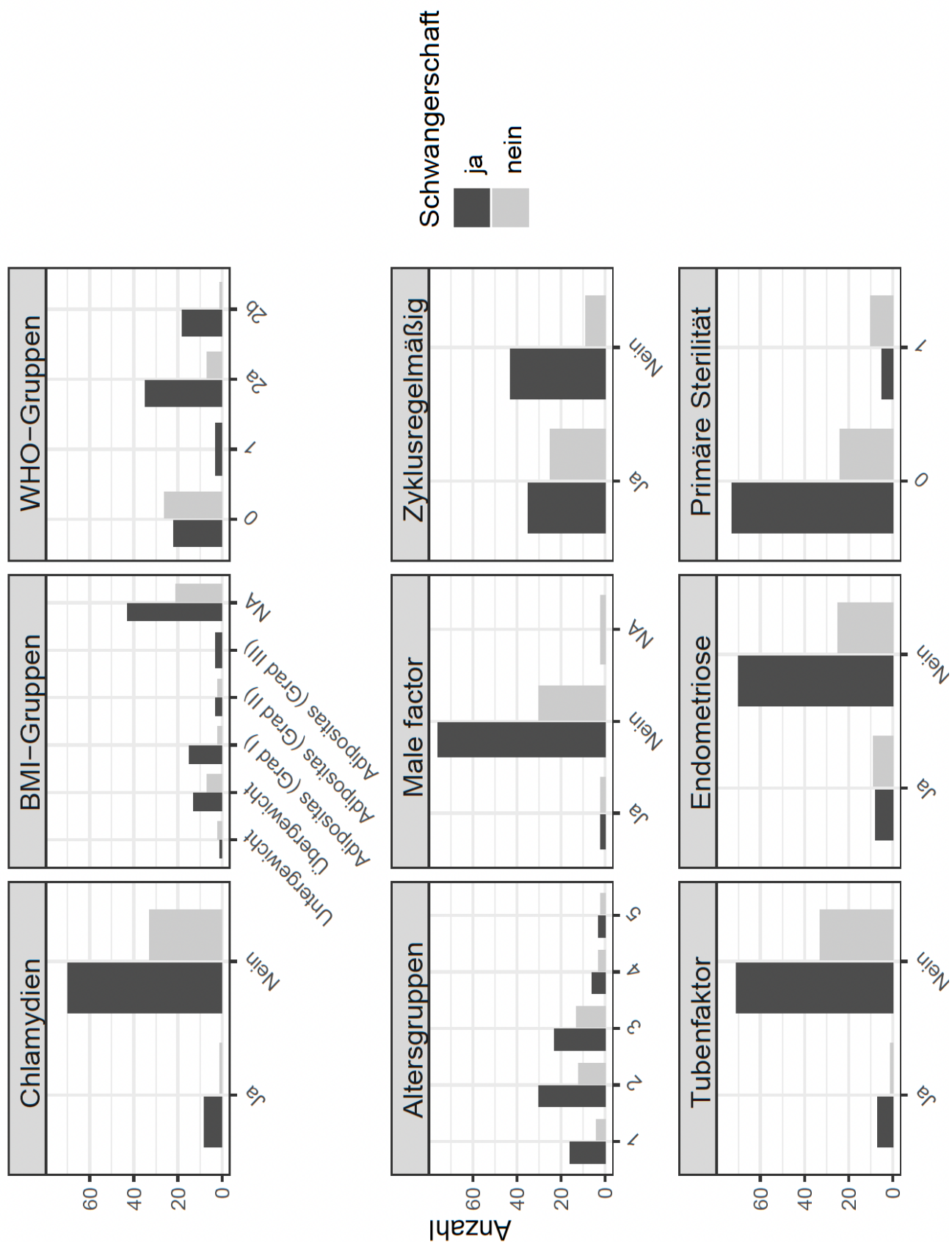


Abbildung 4-5 Subgruppenanalyse für gezählte Schwangerschaften (Ja/Nein) – kategorische Variablen

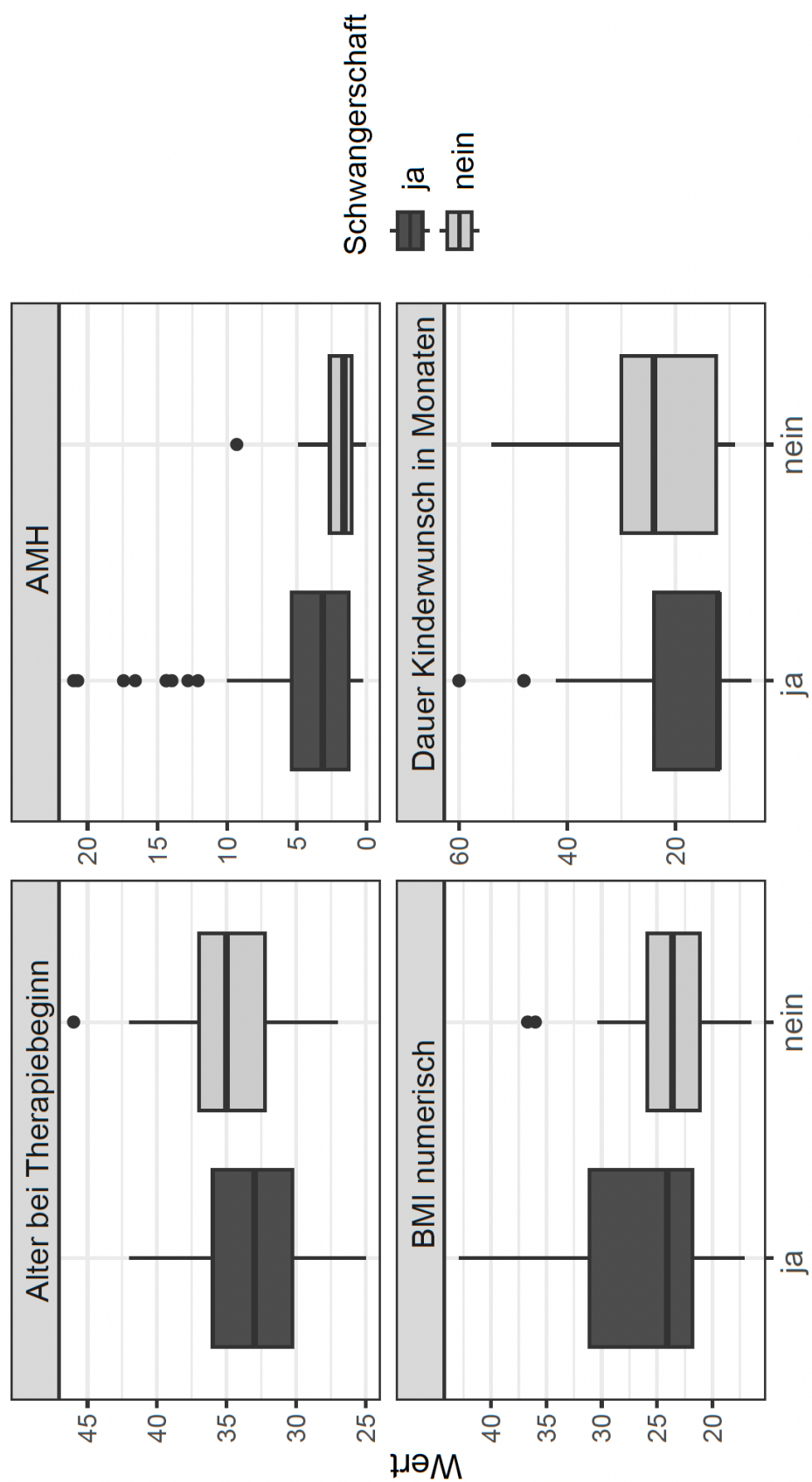


Abbildung 4-6 Subgruppenanalyse für gezählte Schwangerschaft (Ja/Nein) - numerische Variablen

Schwangerschaftsraten nach Stimulationsart im VZO-Zyklus

Wie in Tabelle 4-2 unter Präparatwechsel ersichtlich, wurde bei 74 der 214 Patient:innen die Stimulationsart verändert. Daraus ergeben sich insgesamt 283 Behandlungen, die nun betrachtet werden sollen.

Im Vergleich unterschiedlicher angewendeter Präparate, zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,0004$). Die meisten Behandlungen erfolgten mit Letrozol (167). Eine Schwangerschaft wurde bei 44 Proband:innen erreicht. Somit ergab sich eine relative Erfolgsrate von 26 %. Patient:innen, die mit FSH behandelt wurden (55 Behandlungen) hatten mit 26 schwangeren Patient:innen eine Erfolgsrate von 47 %. Unter Clomifen wurden von 35 Behandlungen drei Schwangerschaften (9 %) und unter NC von 26 fünf (19%) gezählt.

Tabelle 4-16 Schwangerschaftsraten einzelner Therapielinien

Medikament	Anzahl absolut	Anzahl Therapieerfolge	Relative Erfolgsrate %
FSH	55	26	47
Letrozol	167	44	26
Clomifen	35	3	9
NC	26	5	19
X-squared = 18,052; $p = 0,0004$			

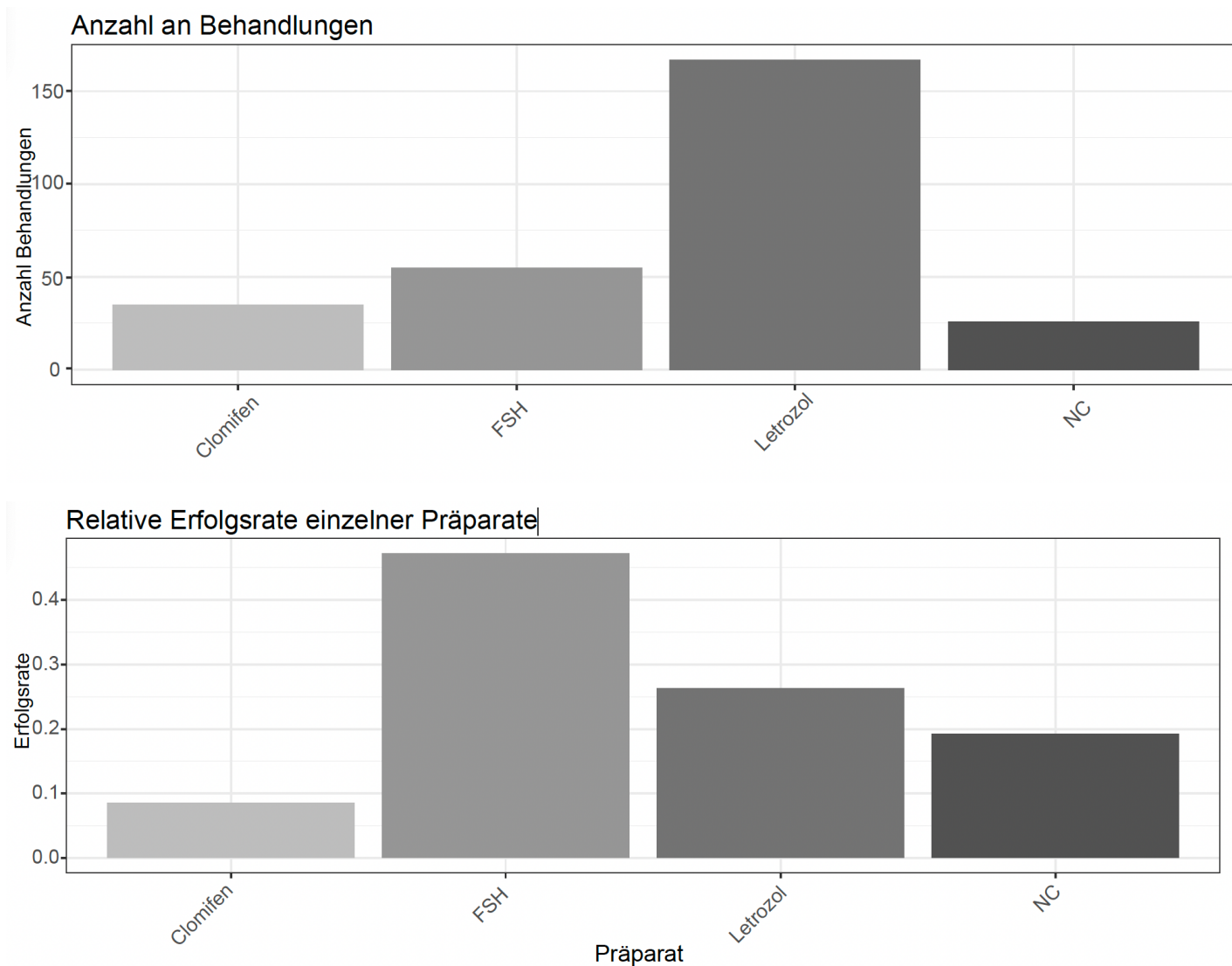
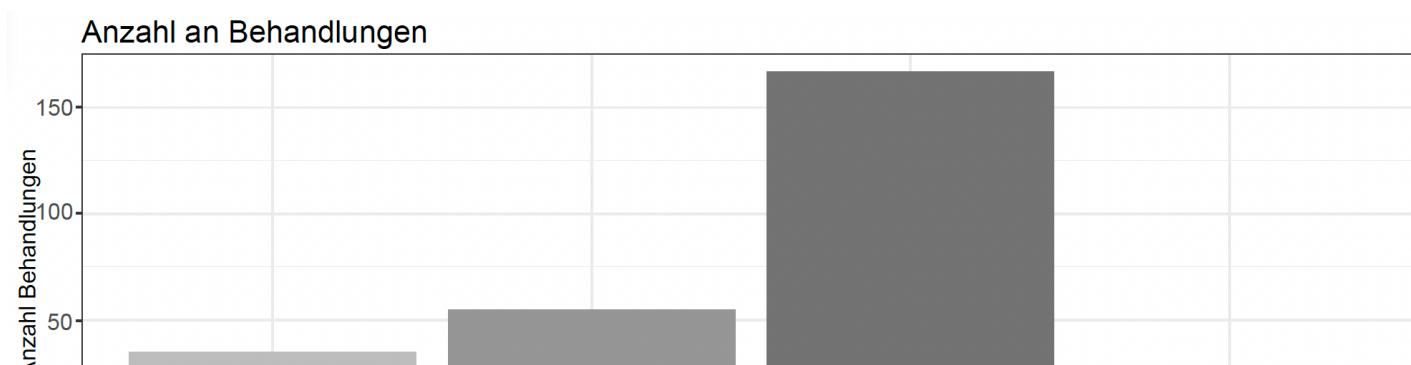


Abbildung 4-8 Gegenüberstellung Anzahl an Behandlung zu relativer Erfolgsrate einzelner Therapielinien



Schwangerschaftsraten pro Zyklus im Vergleich der Stimulationsformen

Von insgesamt 745 durchgeführten Zyklen unterschiedlicher Stimulation wurden 673 vollständig durchgeführt. Die meisten Stimulationen erfolgten mit Letrozol (467 vollständige), gefolgt von FSH (121), Clomifen (58) und NC (27).

Tabelle 4-17 Durchgeführte Zyklusanzahl einzelner Therapielinien

	Zyklen gesamt	Vollständige Zyklen (ohne abgebrochenen)
Gesamt	745	673
Clomifen	64	58
FSH	144	121
Letrozol	508	467
NC	29	27

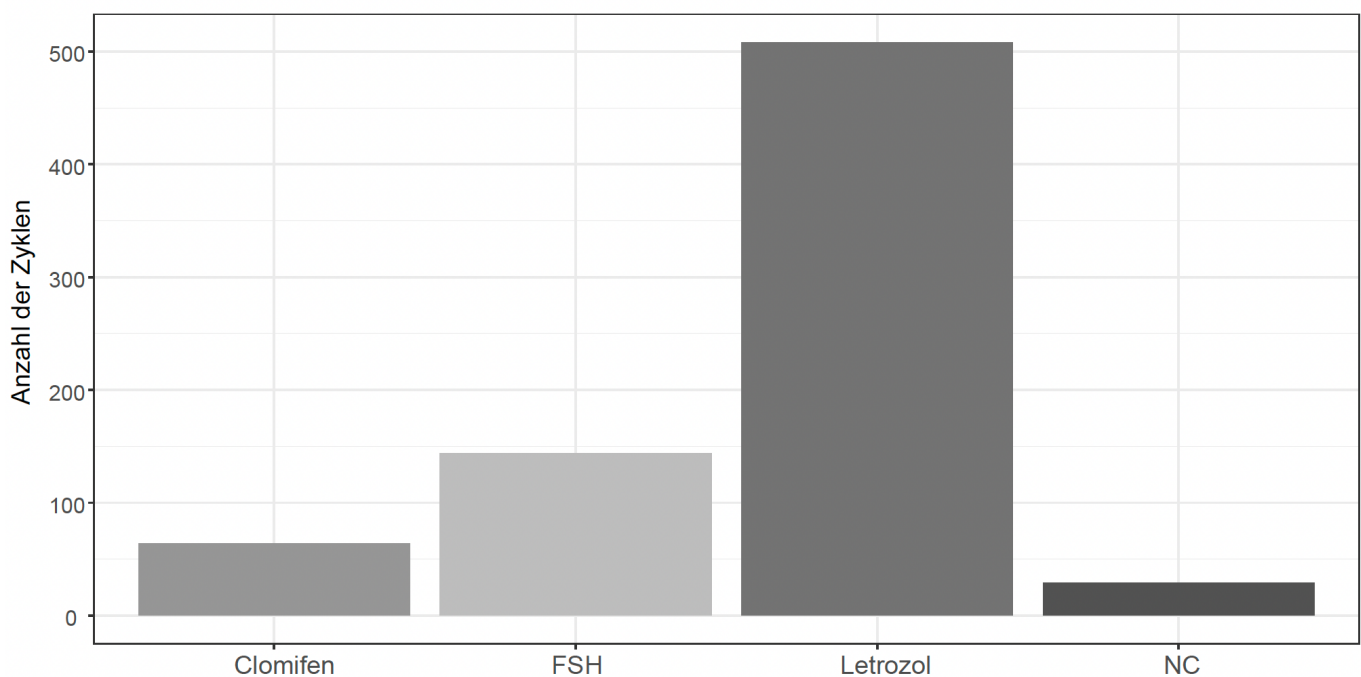


Abbildung 4-10 Gegenüberstellung der Anzahl der gesamten Zyklen pro Therapielinie

4.3.10 Benötigte Zyklen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft

Zwei der 214 Proband:innen hatten nur einen einmaligen Therapieversuch, welcher abgebrochen wurde.

Der erste Zyklus wurde 212-mal erfolgreich durchgeführt. Davon wurde 29-mal (13,68%) eine Schwangerschaft festgestellt, 175-mal nicht. 22 Zyklen wurden abgebrochen. Eine Proband:innen erhielt danach keinen weiteren Zyklus.

Der zweite Zyklus erfolgte 166-mal vollständig mit 19 (11,45 %) Schwangerschaften. 143-mal wurde kein Therapieerfolg verzeichnet und 18 Zyklen wurden abgebrochen. 13 Proband:innen wechselten danach Therapiemethode.

Im dritten Zyklus wurden 16 von 126 (12,70 %) Schwangerschaften und 96-mal kein Therapieerfolg gezählt. 11 Zyklen wurden abgebrochen und 10 Proband:innen wechselten danach Therapiemethode.

Der vierte Zyklus erfolgte 72-mal mit sechs (8,33 %) und der fünfte 45-mal mit vier (8,89 %) Graviditäten. Mit dem sechsten Zyklus wurde von 25 keine Schwangerschaften verzeichnet.

In den Zyklen sieben bis 11 wurden von in Summe 27 Zyklen vier Schwangerschaften gezählt.

Tabelle 4-18 Eingetretene Schwangerschaften - Pro-Zyklusanalyse

Zyklus- nummer	Anzahl Zyklen	Schwanger- schaften	Keine Schwanger- schaft	Therapie- wechsel nach diesem Zyklus	Schwanger- schaftsrate pro Zyklus - %	Zyklusab- bruch
1	212	29	175	1	13,68	22
2	166	19	143	13	11,45	18
3	126	16	96	10	12,70	11
4	72	6	62	13	8,33	2
5	45	4	40	14	8,89	7
6	25	0	23	8	0,00	5
7	13	2	10	3		3
8	6	0	6	2		3
9	4	0	4	1		0
10	3	1	2	1		1
11	1	1	0	0		0

4.3.11 Kumulative Schwangerschaftsraten der Pro-Zyklus-Analyse

Nach dem ersten Zyklus wurden 29 (13,68 %) Schwangerschaften gezählt, nach dem zweiten 48 (22,64 %) und nach dem dritten 64 (30,19 %). Nach dem vierten waren es 70 (33,02 %) und nach dem fünften 74 (34,91 %).

Die kumulative Schwangerschaftsrate betrug auch nach dem sechsten Zyklus 34,91 % und nach dem elften 36,79 % bei insgesamt 78 Graviditäten.

Tabelle 4-19 Kumulative Schwangerschaftsraten - ohne abgebrochene Zyklen

Zyklusnummer	Kumulative Schwangerschaften	Kumulative Schwangerschaftsrate% (N=212)
1	29	13,68
2	48	22,64
3	64	30,19
4	70	33,02
5	74	34,91
6	74	34,91
7	76	35,85
8	76	35,85
9	76	35,85
10	77	36,32
11	78	36,79

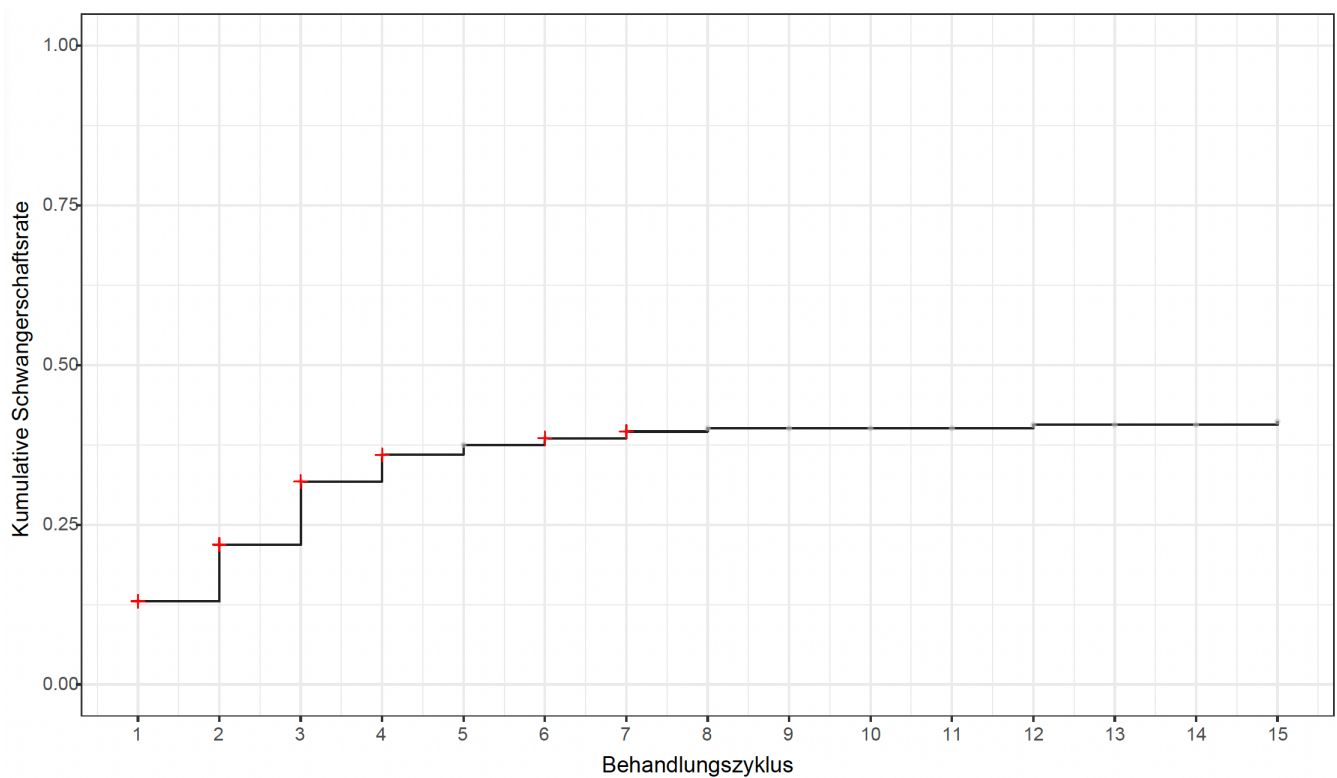


Abbildung 4-12 Kumulative Schwangerschaftsrate pro Behandlungszyklus ohne abgebrochene Zyklen. Zyklen, an denen Proband:innen wegen LTFU ausfielen, wurden mit einem „+“ markiert.

4.3.12 Kumulative Schwangerschaftsraten – nach Therapielinie Stratifiziert

Rechnet man ohne Zyklen, die abgebrochen wurden, wurden mit Clomifen maximal fünf Zyklen durchgeführt. Drei Proband:innen wurden nach dem ersten Zyklus schwanger, eine weitere nach dem zweiten. Danach wurde mit Clomifen keine weitere Schwangerschaft gezählt. Nach drei Zyklen ergibt das eine kumulative Schwangerschaftsrate von 12,12 %.

Letrozol wurde bis zu neun vollständigen Zyklen lang angewendet. Nach drei Zyklen wurden 36 (22,22 %) und nach sechs Zyklen 43 (26,54%) Schwangerschaften gezählt. Eine weitere Gravidität wurde nach dem sechsten Zyklus und eine nach dem neunten gezählt. Nach 9 vollständigen Zyklen ergab die kumulative Schwangerschaftsrate 27,78%.

Mit FSH wurden ebenfalls bis zu neun vollständigen Zyklen durchgeführt. Nach drei Zyklen wurden 24 (44,44%) und nach sechs Zyklen 25 (46,30 %) Schwangerschaften gezählt. Danach wurde keine weitere festgestellt.

Ein VZO im natürlichen Zyklus wurde bei einer Patient:in für maximal zwei Zyklen durchgeführt. Vier Schwangerschaften entstanden im ersten und keine im zweiten Zyklus. Die kumulative Rate betrug 16,67%.

Die grafische Darstellung ist im Anhang zu finden.

Tabelle 4-20 Kumulative Schwangerschaftsrate nach Therapielinie – ohne abgebrochene Zyklen

Zyklus- nummer	Anzahl Zyklen				Kumulative Schwan- gerschaften				Kumulative Schwangerschafts- rate %			
	CC	L	FSH	NC	CC	L	FSH	NC	CC (N=33)	L (N=162)	FSH (N=54)	NC (N=24)
1	33	162	54	24	3	17	9	4	9,09	10,49	16,67	16,67
2	13	126	33	3	4	31	20	4	12,12	19,14	37,04	16,67
3	6	82	15		4	36	24		12,12	22,22	44,44	
4	3	48	7		4	42	24		12,12	25,93	44,44	
5	3	25	6		4	43	25		12,12	26,54	46,30	
6		12	3			43	25			26,54	46,30	
7		7	1			44	25			27,16	46,30	
8		3	1			44	25			27,16	46,30	
9		2	1			45	25			27,78	46,30	

4.3.13 Drei oder mehr Zyklen sinnvoll?

Die Zyklen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet alle Zyklen die der erste, zweite oder dritte Zyklus einer Proband:innen waren, Gruppe 2 alle die der vierte oder mehrte Zyklus einer Proband:innen waren. Gruppe 1 zählte 504 Zyklen. Nach 64 davon wurde einer Schwangerschaft festgestellt. In Gruppe 2 waren es 169 Zyklen, wovon 14 erfolgreich waren. Bei einem p-Wert von 0,1288 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-21 Zyklusanalyse - drei oder mehr Zyklen bis zum Eintreten einer Schwangerschaft

	N	Median (Zyklen)	Schwangerschaften
Gruppe 1 (Zyklen ≤ 3)	504	2	64
Gruppe 2 (Zyklen > 3)	169	5	14
p = 0,1288			

5 Diskussion

5.1 Einordnung und Limitationen der Studie

Angesichts der steigenden Prävalenz von Fertilitätsschwierigkeiten stellt sich die Frage nach der optimalen Behandlungsstrategie für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch (Lunenfeld, Van Steirteghem and Participants, 2004). Die vorliegende Studie fügt sich in eine wissenschaftliche Wissenslücke ein, da vergleichbare Datensätze zur direkten Gegenüberstellung unterschiedlicher Behandlungslinien und Anzahl der Zyklen mit VZO nur sehr begrenzt vorhanden sind. Trotz der nicht zu vernachlässigenden Limitationen dieser Studie, wie dem retrospektiven Design und der geringen Fallzahlen der einzelnen Subgruppen, stellt sie einen relevanten Beitrag zur aktuellen Forschung dar. Besonders in Anbetracht der Herausforderungen, robuste Daten aus randomisierten kontrollierten Studien in diesem sensiblen Bereich zu generieren, liefert unsere Arbeit neue Erkenntnisse, die klinisch und wissenschaftlich von Bedeutung sind.

In Tabelle 4-1 und 4-2 und den entsprechenden grafischen Darstellungen erkennt man eine heterogene und dadurch repräsentative Kohorte, insbesondere in Bezug auf Diagnosen, Alter und Anamnese. Hierdurch ergibt sich jedoch zwangsweise eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der einzelnen Patient:innen und Paare. Allerdings stellt sich dadurch eine repräsentativ realistische Stichprobe, insbesondere in Hinblick auf Alter und Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, derer dar, die sich innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren an einem universitären Kinderwunschzentrum vorstellen. Die Ergebnisse können daher eine Hilfestellung in der individuellen Aufklärung der Patient:innen bieten.

Als primärer Outcomeparameter wurden in dieser Studie Schwangerschaftsraten bestimmt, um einen „Missing Data“ Bias zu vermeiden und die Anzahl an vergleichbaren Patient:innen zu erhöhen. Selbstverständlich wären in zukünftigen Studien Outcomeparameter der Schwangerschaft, wie Lebendgeburten, oder Aborte wünschenswert. Dies würde jedoch eine noch größere Kohorte voraussetzen. Aufgrund der bereits beschriebenen Knappheit wissenschaftlicher Studien, stellt der Vergleich der Schwangerschaftsraten als primäres Outcomeparameter dadurch einen Kompromiss dar welcher einen Vergleich dieser Gruppen zumindest ermöglicht.

Aufgrund der großen Wissenslücken, die in der Einleitung ausführlich beschrieben wurden, sind die Ergebnisse, trotz der Einschränkungen, von Relevanz. Sie zeigen wichtige weitere Forschungsschwerpunkte auf, bei denen bisher keine allgemeine Klarheit oder Empfehlung vorliegt.

Die Fallzahlen innerhalb der Subgruppen sind sehr unterschiedlich. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse dieser Analyse immer auch als absolute Zahlen dargestellt um der Leser:in

Tendenzen aber auch Limitationen unmittelbar vorzuführen. Eine ausbleibende Signifikanz in der Subgruppenanalyse kann auch durch niedrige Fallzahlen erklärbar sein und muss nicht endgültig bedeuten, dass es keinen Unterschied gibt zwischen den Gruppen gibt. Umso bedeutender sind die Gruppen, welche sich trotz der geringen Fallzahl signifikant unterscheiden. Nichtsdestotrotz sind in kleinen Stichproben, wie diesen, Zufallsergebnisse wahrscheinlicher (geringere Power). Aufgrund des retrospektiven Designs wurde keine a-priori Poweranalyse durchgeführt. Der ausgewählte Zeitraum wurde aufgrund der einheitlichen Dokumentationspraxis im bestehenden Team festgesetzt um einen Informations- und Erhebungsbias zu vermeiden. Die in dieser Studie relevanten Ergebnisse müssen folglich in größeren Kohortenstudien validiert werden. Sie dienen jedoch als Hilfestellung um Folgestudien zu planen. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse diskutiert und in die Literatur eingeordnet.

5.2 Dauer des Kinderwunsches

Die Dauer des bisher bestehenden Kinderwunsches hatte einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft ($p = 0,0247$). Die starke Variation der Variable (IR 13,75, Min 6, Max 72 Monate) lässt sich darauf zurückführen, dass Paare nicht immer zum selben Zeitpunkt nach Aufkommen eines Kinderwunsches ein entsprechendes Zentrum aufsuchen. Eine Fertilitätsabklärung und Kinderwunschbehandlung sollen bei über 35-Jährigen bereits ab sechs Monaten bestehendem Kinderwunsch erfolgen. Bei jüngeren Paaren kann bis zu 12 Monate gewartet werden (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Viele stellen sich auch primär in ihrer behandelnden gynäkologischen Praxis vor und werden dann zu unterschiedlichen Zeitpunkten weiterverwiesen.

Dennoch ist das signifikante Ergebnis ein wichtiger Punkt, den es zu beachten gilt. Je länger ein Kinderwunsch andauert, desto niedriger wird die Chance pro Zyklus schwanger zu werden (Fekundabilität). Das gilt als bekannte Tatsache für die Allgemeinbevölkerung. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr um den Eisprung befindet sich nach einer multizentrischen Analyse von 881 Frauen und insgesamt 7017 Zyklen bei 27,7 % pro Zyklus und kumulativ für ein Jahr bei 98 % (Colombo and Masarotto, 2000). Die Fekundabilität sinkt nach sechs Monaten bereits auf 13,85 % (kumulativ für ein Jahr 59 %) und nach einem Jahr beträgt die Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft pro Zyklus nur mehr 6,93 % (Gnoth, 2019).

Das Ergebnis bekräftigt den allgemein bekannten Zusammenhang und unterstreicht die Wichtigkeit nicht nur das Alter, sondern auch die Dauer des bisher bestehenden Kinderwunsches in die individuelle Beratung und Therapieplanung, also auch die Festlegung auf eine Zykluszahl, von Paaren miteinzubeziehen.

5.3 Empfängniswahrscheinlichkeit nach Zyklen

Eine Empfehlung der Anzahl durchzuführender Zyklen gibt es in offiziellen Leitlinien nur in Bezug auf das PCOS (Legro *et al.*, 2013; Balen *et al.*, 2016; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Die britische NICE-Leitlinie bezieht sich zwar allgemein auf WHO-Gruppe II Patient:innen, unterscheidet aber nicht zu PCOS. Lange wurden dieser Gruppe an Patient:innen primär sechs Zyklen ovarielle Stimulation mit Clomifen und VZO empfohlen. Für Letrozol, das mittlerweile als First-Line-Therapie empfohlen wird und Gonadotropine gibt es auch für PCOS Patient:innen bisher kein Limit an sinnvoll durchzuführenden Zyklen (Teede *et al.*, 2023).

In der hier untersuchten Population wurden die meisten Proband:innen innerhalb der ersten drei Zyklen schwanger (64 von 78). Dies lässt sich an Tabelle 4-18 und 4-19 und Abbildung 4-

7 eindrucksvoll veranschaulichen. In der deskriptiven Analyse der Patient:innen, die schwanger wurden, lag der Median bei 2 (IR 2), also dem zweiten Zyklus, bei der ersten Schwangerschaft. Im Falle der 12 Patient:innen, die nach einem Abort erneut schwanger wurden, lag der Median bei 1,5 (IR 1). Das zeigt, dass eine Schwangerschaft, wenn es dazu kam, bereits nach wenigen Zyklen eintrat und Patient:innen auch nach einem Abort schnell wieder unter der Therapie schwanger wurden.

Jedoch ergab die statistische Testung der Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,1288$) der Schwangerschaftsraten innerhalb der ersten drei Zyklen im Vergleich zu nach mehr als drei Zyklen (Tabelle 4-21). Das lässt annehmen, dass Paare von mehr als drei Zyklen profitieren. Weiss et al. konnten in einer multizentrischen randomisierten Arbeit zeigen, dass Patient:innen mit WHO II Anovulation nach sechs erfolglosen Zyklen mit Clomifen, von weiteren sechs mit FSH profitieren (Weiss *et al.*, 2018).

In einer Follow-Up Studie konnte eine mittlere Zeit bis zur Schwangerschaft von 6,7 Monaten in der FSH-Gruppe und 10,2 Monaten in der CC-Gruppe festgestellt werden. Die Autorinnen schließen daraus, dass angesichts der vergleichbaren langfristigen Lebendgeburtenraten, Clomifen mit VZO eine weiterhin gute, kostengünstigere Option vor Behandlung mit IVF darstellt (Bordewijk *et al.*, 2023). Allerdings waren die hier untersuchten Patient:innen durchschnittlich 29 bis 30 Jahre alt und waren damit jünger als ein Großteil derer, die sich wegen unerfülltem Kinderwunsch vorstellen. Sie wurden auch als subfertil bezeichnet, ohne den Begriff näher zu definieren. Es ist daher unklar, wie lange die eingeschlossenen Patient:innen bereits einen unerfüllten Kinderwunsch hatten.

Kritisch zu sehen an der Mainzer Kohorte ist der Größenunterschied zwischen den Gruppen mit 504 Zyklen in Gruppe 1 und 169 in Gruppe 2. Außerdem hat nicht jede Patient:in, die nicht schwanger wurde sechs Zyklen der Behandlung erhalten. 24 Proband:innen wechselten vor dem vierten Zyklus auf eine andere Therapie, wie IUI oder IVF/ICSI, 26 waren LTFU. Auch nach dem vierten Zyklus fielen insgesamt 17 und nach dem fünften 15 Proband:innen aus. Gerade in den höheren Zykluszahlen wird die Anzahl an Proband:innen sehr gering, was die Aussagekraft des Ergebnisses limitiert und die Gruppen schlechter vergleichbar macht.

Proband:innen, die mehr als drei, aber vor allem mehr als sechs Zyklen erhalten haben, wurden von erfahrenen Kliniker:innen nach individuellen Erfolgschancen selektiert, weshalb der tatsächliche Unterschied zwischen den Gruppen noch größer sein könnte.

Eine allgemeine Empfehlung zur Durchführung einer konkreten Zykluszahl, lässt sich aus diesem Datensatz nicht ableiten und muss letztendlich für jede Patient:in individuell entschieden werden. Es ist davon auszugehen, dass die Konzeptionswahrscheinlichkeit, wie auch in der Allgemeinbevölkerung, innerhalb der ersten drei Zyklen am höchsten ist und mit zunehmender

Zykluszahl fällt. Dennoch lässt sich sowohl aus diesem Datensatz als auch der vorhandenen Literatur nicht ableiten, dass Paare nach drei Zyklen nicht mehr von weiteren Zyklen profitieren würden. Weitere Studien, die auch Patient:innen über 30 Jahre untersuchen und die Dauer des Kinderwunsches miteinbeziehen sind notwendig um auszusagen, ob es möglich wäre, anhand dieser Variablen eine unterschiedliche Anzahl an Zyklen zu empfehlen.

Im Falle eines Abortes kann eine Patient:in dazu ermutigt werden, möglichst schnell mit der Therapie fortzufahren, da eine erneute Schwangerschaft, sollte es denn zu einer kommen, rasch erfolgen würde. Das ist insofern relevant, da diese Form der Therapie, insbesondere nach einem bereits länger bestehenden Kinderwunsch, für die betroffenen Paare eine mentale Herausforderung darstellen kann. Die ärztliche Kommunikation über die entsprechenden Chancen ist daher entscheidend für deren individuelle Belastungssituation.

5.3.1 Kumulative Schwangerschaftsraten und Kaplan-Meier-Kurven

Aufgrund der geringen Anzahl an Zyklen in höheren Zyklen und damit einer zu großen Reduktion der Proband:innen mit Chance (die Raten wären sonst, vor allem für FSH, deutlich höher) wurde in dieser Arbeit die kumulative Schwangerschaftsrate anhand der Anzahl derer, die Zyklus 1 erhielten berechnet. Die kumulative Schwangerschaftsrate in dieser Kohorte betrug nach drei Zyklen 30,19 %, nach sechs Zyklen 34,91 % und nach elf Zyklen 36,79 %.

Eine prospektive Arbeit von Gnoth et al. aus dem Jahr 2003 stellte die spontane Fertilität der Allgemeinbevölkerung dar. Anhand von echten Kaplan-Meier Kurven wurden nach drei Zyklen 68 %, nach sechs Zyklen 81 % und nach zwölf Zyklen 92% Schwangerschaften gezählt (Gnoth et al., 2003). Untersucht wurden Paare, die zuvor keine Fertilitätsprobleme hatten und Methoden natürlicher Familienplanung anwendeten. Das untersuchte Kollektiv kann dementsprechend nur eingeschränkt mit dem einer Kinderwunschlinik verglichen werden. Die Frauen waren durchschnittlich 29 Jahre alt und mehrheitlich gut gebildet. Ein Vergleich der beiden Kollektive wäre dahingehend interessant, ob VZO mit ovarieller Stimulation ähnliche Erfolgsraten verzeichnen kann, ist aber nicht sinnvoll möglich, auch aufgrund der unterschiedlichen Berechnung der kumulativen Schwangerschaftsrate. Die Ergebnisse von Gnoth et al. lassen eine deutlich höhere Schwangerschaftsrate erscheinen als in der Mainzer Kohorte. Ob ovarielle Stimulation mit VZO in einer bestimmten Gruppe an Patient:innen ähnlich hohe Erfolge verzeichnen kann wie eine ART (Gnoth et al., 2011), bleibt offen.

5.4 Schwangerschaftsraten in Subgruppen und deren Einfluss

5.4.1 WHO-Gruppen - Klassifizierung von Ovulationsstörungen

Die Klassifizierung von Ovulationsstörungen nach unterschiedlichen Ursachen wird in der Literatur nach wie vor diskutiert, wie in Kapitel 1 und 2 ausführlich beschrieben. Am häufigsten

werden Ovulationsstörungen aktuell in drei Gruppen eingeteilt (Munro *et al.*, 2022; Amrani and Seufert, 2023). Eine international einheitliche Einteilung und Aktualisierung nach neu gewonnenem Verständnis wurde von Munro *et al.* bereits 2022 gefordert (Munro *et al.*, 2022).

In der klinischen Praxis wird oft gar keine Zuteilung vorgenommen. Eine einheitliche Empfehlung, wie eine Ovulation oder Anovulation zu diagnostizieren ist, gibt es nicht (Raperport *et al.*, 2024). So erfolgt auch die Verabreichung von ovulationsinduzierenden Medikamenten nach individueller ärztlicher Abwägung in Bezugnahme unterschiedlicher diagnostischer Mittel. Das erschwert die wissenschaftliche Untersuchung dieser Gruppe an Patient:innen, vor allem die Vergleichbarkeit einzelner Präparate. Außerdem kann eine klare Klassifizierung bei der Erstellung eines sinnvollen klinischen Entscheidungsbaumes helfen. Eine Verabreichung nach klarer Indikation kann vereinfacht werden und damit falsche Indikationen mit den entsprechenden Risiken und Nebenwirkungen oder unwirksame Therapien können vermieden werden.

In dieser Arbeit erfolgte die schriftliche Einteilung in vier Gruppen (0 keiner Gruppe zuteilbar, I hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, IIa normogonadotrope Anovulationen ohne PCOS und IIb PCOS) retrospektiv anhand des Archivs einer reproduktionsmedizinischen universitären Einrichtung.

Es zeigte sich ein sehr signifikanter Unterschied ($p = 0,0055$) der Schwangerschaftsraten zwischen den Gruppen. Während unter den Proband:innen, die nicht zuordenbar waren (WHO-Gruppe 0) mehr Therapieversagen als Erfolge zu verzeichnen waren (Schwangerschaftsrate 21,57 %), so zeigte sich in der WHO-Gruppe I eine Schwangerschaftsrate von 75 %, in der Gruppe IIa von über 50,72 % und in der Gruppe IIb 46,15%. Hierbei gilt es die geringe Anzahl an Patient:innen in WHO Gruppe I zu beachten.

Die WHO-Gruppe I unterscheidet sich pathophysiologisch von der WHO-Gruppe II. Eine Therapie mit Gonadotropinen nach einer Lebensstilmodifikation wird einheitlich empfohlen (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019).

Die meisten Studien und Empfehlungen von ovarieller Stimulation und VZO gibt es zu PCOS (Legro *et al.*, 2013; Balen *et al.*, 2016; Teede *et al.*, 2023). Die Studien, die sich auf die WHO-Gruppe II beziehen unterscheiden nicht zwischen PCOS und anderen Ursachen einer Ovulationsstörung (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Braam *et al.*, 2018; Weiss *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2022). Aus den erhobenen Daten geht heraus, dass eine weitere Differenzierung der WHO-Gruppe II in zukünftiger Forschung sinnvoll und notwendig ist. Das PCOS unterscheidet sich pathophysiologisch teils sehr stark von anderen Ovulationsstörungen der WHO-Gruppe II. Eine unterschiedliche Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil einzelner Präparate sind wahrscheinlich und erfordern daher ein anderes Prozedere.

Limitierend auf die Aussagekraft der Ergebnisse ist die geringe und unterschiedliche Anzahl an Proband:innen in den einzelnen Gruppen, sowie die relativ hohe Anzahl an LTFU in Gruppe 0. Argumentiert man, dass die Proband:innen, die nicht mehr kamen (LTFU) aller Wahrscheinlichkeit nach nicht schwanger wurden, so wäre das Ergebnis noch eindeutiger.

Ovarielle Stimulation mit VZO kann auch bei Ovulationsstörungen ohne PCOS eine kostengünstige Therapieoption mit geringen gesundheitlichen Risiken sein.

Obwohl Patient:innen der WHO-Gruppe II, die kein PCOS haben, in der klinischen Praxis seit Langem bereits mit ovulationsstimulierenden Zyklen begleitet werden, sind sie in der Forschung und in nationalen und internationalen Richtlinien unterrepräsentiert. Eine Vereinheitlichung und Aktualisierung ihrer Gruppierung nach dem inzwischen gewonnenen Wissen ist seit 1973, wie auch von Munro et al. gefordert, längst überfällig (Munro *et al.*, 2022).

5.4.2 Male Faktor

Bei einem bekannten Male Faktor wird, je nach Schweregrad, eine IUI oder ICSI empfohlen, mit oder ohne ovarielle Stimulation. Oft wird diskutiert, ob bereits ein eingeschränktes Spermogramm ausreichend ist, um eine dieser Behandlungen durchzuführen, da sich die Spermienqualität bei leichten Einschränkungen auch wieder verbessern könnte (Unterausschuss Methodenbewertung und des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2017; Carson and Kallen, 2021).

Primär aus der Berechnung ausgeschlossen wurden Proband:innen, bei deren Partner eine schwere männliche Fertilitätsstörung diagnostiziert wurde (ICSI-Indikation). 21 Männer hatten im Verlauf ein qualitativ wechselhaftes Spermogramm, weshalb sie nicht primär ausgeschlossen wurden. Der Unterschied zwischen den Gruppen war trotz der geringen Fallzahl sehr signifikant ($p = 0,005$). Unter den Paaren ohne Male Faktor im Verlauf wurden verhältnismäßig mehr Schwangerschaften gezählt. Die Ergebnisse lassen annehmen, dass bereits ein auch nur leicht eingeschränktes Spermogramm eine IUI statt VZO rechtfertigen kann.

Die Gruppen unterscheiden sich erheblich in der Anzahl an Proband:innen und der Fokus dieser Studie lag nicht auf einer Differenzierung der Spermogrammqualität was die Aussagekraft dieses Outcomes limitiert.

5.4.3 Endometriose

Proband:innen bei denen mittels Laparoskopie eine Endometriose ausgeschlossen wurde oder nach Anamnese und Ultraschall kein Verdacht bestand, hatten signifikant mehr Chancen für eine Schwangerschaft, als jene bei denen eine diagnostiziert wurde ($p = 0,003$). Endometriose kann sich multifaktoriell auf die Fertilität auswirken. Sie kann nicht nur die Eizellqualität, sondern auch die Tubenmotilität sowie die Rezeptivität des Endometriums beeinträchtigen.

Eine operative Sanierung wird deshalb großzügig angeboten (Macer and Taylor, 2012; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017a).

In der Leitlinie für Reproduktionsmedizin wird die laparoskopisch-histologische Diagnostik nach wie vor als der Goldstandard bezeichnet (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Die aktuellste Fassung befindet sich derzeit in Überarbeitung.

An der reproduktionsmedizinischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz wird den Patient:innen ab Verdacht auf Endometriose und entsprechender Symptomatik eine operative Sanierung angeboten. Nicht immer erfolgt diese vor Start einer Therapie mit VZO und/oder ovarieller Stimulation. Besteht der Verdacht lediglich im Ultraschall, wird primär die Therapie gestartet und bei fehlendem Erfolg im Verlauf eine operative Abklärung angeboten. Es ist daher möglich, dass bereits bei einem auffälligen Befund, ohne operative Bestätigung oder auch nach operativer Sanierung die Chancen für eine Schwangerschaft geringer sind und das den Paaren auch so kommuniziert werden muss. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind nicht ausreichend um das endgültig zu beurteilen, insbesondere weil sich die Gruppen stark in ihrer Anzahl unterscheiden (47 Ja, 166 Nein). Außerdem wird das Ausmaß der Endometriose in Stadien eingeteilt (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019; Becker *et al.*, 2022), was hier nicht berücksichtigt wurde. Unterschiedliche Chancen für einen Therapieerfolg sind wahrscheinlich (Becker *et al.*, 2022).

Ob Patient:innen mit Verdacht auf Endometriose allein aufgrund eines Ultraschallbefundes und/ oder zusätzlich entsprechender Symptomatik direkt eine Laparoskopie angeboten werden muss, ist nach wie vor umstritten. Unter Kritik steht die laparoskopische Diagnosesicherung und Sanierung, da zum einen jede Bauchoperation von den entsprechenden Risiken begleitet wird, Zeit verloren geht und die Eizellreserve durch eine Operation, insbesondere am Ovar, geschwächt werden könnte (Becker *et al.*, 2022).

Ovulationsstörungen treten auch unter EndometriosePatient:innen gehäuft auf (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Dennoch ist in dieser Patient:innengruppe eine Therapie mit ovarieller Stimulation und VZO weniger wirksam, als bei Patient:innen ohne Endometriose.

5.4.4 Chlamydien

Eine unbehandelte Infektion mit Chlamydien kann zu schweren intraabdominalen Verwachsungen führen und damit die Fertilität beeinträchtigen. Liegt aufgrund von Verwachsungen ein Tubenverschluss vor, muss eine IVF durchgeführt werden (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Carson and Kallen, 2021; Amrani and Seufert, 2023). Alle Proband:innen wurden daher bei Erstvorstellung auf eine frühere Chlamydieninfektion (IgG und IgM) getestet und gegebenenfalls behandelt und nach vergangenen Infektionen befragt. Nicht alle Proband:innen erhielten a priori eine Tubendurchgängigkeitsprüfung.

In dieser Kohorte, wurden lediglich bei 28 Patient:innen eine stattgehabte Chlamydieninfektion diagnostiziert. Es sind zwar mehr Proband:innen in der „Chlamydien Nein“ Gruppe schwanger geworden, jedoch war dieser Unterschied vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen in der positiven Gruppe nicht signifikant ($p = 0,1777$). Das Ergebnis könnte auch darauf hindeuten, dass Patient:innen, mit einem Anhalt für eine Chlamydieninfektion im Vorfeld und unauffälligem Ultraschall durchaus eine Therapie mit VZO und ovarieller Stimulation, bei Verdacht auf Anovulation, angeboten werden kann. Der unklare Tubenfaktor muss aber im Fokus bleiben und eine VZO-Therapie sollte nicht über mehr als drei Zyklen fortgeführt werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen und des retrospektiven Designs lässt sich aus diesen Daten kein endgültiger Schluss ziehen.

5.4.5 Einseitiger Tubenfaktor

Ein einseitiger Tubenfaktor hatte auf die Entstehung einer Schwangerschaft keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,7196$). Auch hier ist die Anzahl der Proband:innen, bei welchen ein einseitiger Tubenfaktor diagnostiziert wurde sehr gering ($n = 20$). Allein aufgrund dieses Ergebnisses lässt sich kein endgültiger Schluss ziehen, unterstützt aber die Annahme, dass eine durchgängige Tube die Eizelle der kontralateralen Seite aufnehmen kann (Farhi *et al.*, 2007; Tan *et al.*, 2019). Demnach könnte bei einem einseitigen Tubenverschluss eine Therapie mit VZO oder IUI angeboten werden, ungeachtet auf welcher Seite ein Follikel wächst.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine unterschiedliche Lokalisation des Tubenverschlusses innerhalb der Tube, also proximal, distal oder mittig, einen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate haben kann (Tan *et al.*, 2019). Daten zur Art des Tubenverschlusses wurden in dieser Arbeit nicht erhoben.

5.4.6 Zyklusregelmäßigkeit

Proband:innen mit unregelmäßigem Zyklus ($n = 82$, 52,44 % Schwangerschaften) profitierten hochsignifikant mehr von der Therapie als jene, mit regelmäßigem Zyklus ($p=0,0010$).

Nicht jede Anovulation muss mit einer Blutungsstörung einhergehen, sie sind aber häufig miteinander assoziiert (Amrani and Seufert, 2023; Raperport *et al.*, 2024). Das Ergebnis deutet darauf hin, dass eine Patient:in mit unregelmäßigen Zyklen gute Chancen hat, von der VZO-Therapie zu profitieren, sofern andere Ursachen einer Blutungsstörung ausgeschlossen sind.

5.4.7 BMI numerisch und in Gruppen

Die numerische Variable BMI hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate ($p = 0,1869$).

Die Anzahl der Proband:innen in den einzelnen Gruppen unterscheidet sich erheblich. So sind zum Beispiel in Gruppe Untergewicht und in Gruppe Übergewicht jeweils nur vier Proband:in-

nen. In der Gruppe untergewichtiger Proband:innen ist außerdem die Hälfte LTFU. Die Variablen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft ($p = 0,2917$). Obwohl in der Gruppe Adipositas Grad I eine Schwangerschaftsrate von 50 % und in der Gruppe Adipositas Grad III eine von sogar 75% zu verzeichnen war, lässt sich sonst keine klare Tendenz erkennen. Wie bei den unterschiedlichen Altersgruppen, ist es auch hier möglich, dass die Proband:innen vorselektiert wurden.

Sowohl ein zu hohes, als auch ein zu niedriges Körpergewicht kann zu Anovulationen führen. Übergewicht mit oder ohne PCOS kann zu anovulatorischen Zyklen führen. Übergewichtigen Patient:innen wird daher primär eine Lebensstilmodifikation empfohlen (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019; Amrani and Seufert, 2023; Teede *et al.*, 2023).

In der Gruppe Untergewicht waren zu wenige Proband:innen um eine Aussage zu treffen, außerdem waren von vier zwei LTFU. Allerdings unterscheidet sich hier die Pathogenese von den Proband:innen, die keine Ovulation aufgrund von oder im Zusammenhang mit Übergewicht haben, ihnen wird aber ebenfalls eine Lebensstilmodifikation, im Sinne von weniger Sport oder Gewichtszunahme empfohlen (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019). Sie werden in die WHO-Gruppe I der Anovulationen kategorisiert. Eine Therapie mit niedrigdosiertem FSH und hCG hat sich als wirksam erwiesen (Lindheim *et al.*, 2018; Amrani and Seufert, 2023).

Aus diesen Daten lässt sich kein Schluss ziehen, ob diese Therapieform für eine der Gruppen besonders oder auch gar nicht in Frage kommt. Um das genauer beurteilen zu können sind prospektive Arbeiten mit einer größeren Anzahl an Proband:innen notwendig. Sinnvoll wäre es außerdem den BMI über mehrere Zeitpunkte im Studienzeitraum zu erheben, um Veränderungen miteinbeziehen zu können.

5.4.8 Alter numerisch und nach Gruppen

Sowohl die logistische Regression der numerischen Variable „Alter bei Beginn“ ($p = 0,0515$), als auch die Gruppierung der Proband:innen in Gruppen nach ihrem Alter ($p = 0,2017$) hatte keine statistische Signifikanz. Erkennbar war aber eine klare Tendenz an höheren Erfolgsraten in den niedrigeren Altersgruppen beziehungsweise eine sinkende Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft mit steigendem Alter. Diese Tendenz legt insbesondere die Analyse der numerischen Variable nahe, da sie mit einem p-Wert von 0,0515 nur knapp nicht signifikant ist.

Die meisten Schwangerschaften wurden in der Gruppe 1 (25 – 29 Jahre) mit einer Schwangerschaftsrate von 50 % und in der Gruppe 5 (über 42) mit einer Rate von 42,86 % gezählt. In den Gruppen 2 bis 4 zeigte sich die Schwangerschaftsrate fallend. In der Gruppe 2 wurden noch 38,46 %, in der Gruppe 3 32,39 % und in der Gruppe 4 nur mehr 23,08 % Schwangerschaften verzeichnet.

In Gruppe 4 und 5 waren die Fallzahlen besonders niedrig, weshalb die Aussagekraft hier eingeschränkt ist. Gruppe 4 zählte insgesamt 23 Proband:innen und Gruppe 5 fünf Proband:innen nach Ausschluss der LTFUs. Außerdem kann man argumentieren, dass die Paare in den höheren Altersgruppen, aber vor allem in Gruppe 5, besonders vorselektiert wurden und daher die individuelle Chance auf eine Schwangerschaft höher war im Vergleich zu Patient:innen desselben Alters, die primär eine andere Therapie erhielten. Das würde auch die verhältnismäßig guten Erfolge in Gruppe 5 erklären, da diesen Patient:innen üblicherweise direkt eine Therapie mit IVF angeboten wird.

Die Tendenz der Abnahme der Fertilität mit zunehmenden Alter, besonders ab 30 Lebensjahren ist auch in der Allgemeinbevölkerung eine allgemein anerkannte Tatsache (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, 2022). Trotzdem gibt es auch zwischen 30 und 40 Jahren noch hochfertile Paare (Gnoth and Mallmann, 2016). Ein Ausschluss dieser Therapie alleine aufgrund des Alters lässt sich aus der untersuchten Population daher nicht endgültig ableiten. Eine individuelle Vorgehensweise ist entscheidend.

5.4.9 Idiopathische Sterilität

Bei Infertilität unklarer Ursache handelt sich um eine Ausschlussdiagnose (Raperport *et al.*, 2024), weshalb es zuvor zielführend sein kann mittels Zyklusmonitoring den genauen Zeitpunkt der Ovulation festzustellen beziehungsweise diesen auszulösen, um ein Timing zu verbessern.

Es gab in dieser Kohorte 24 Proband:innen, bei denen keine Diagnose festgestellt werden konnte, die also nach Ausschluss anderer Ursachen von idiopathischer Sterilität betroffen waren. Die Variable „Diagnose unbekannt“ hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl festgestellter Schwangerschaften. Fünf von 24 (20,83 %) wurden unter der Therapie schwanger, im Unterschied zu 73 von 190 Proband:innen (38,42 %), bei denen eine Diagnose gefunden wurde. Eine Therapie mit ovarieller Stimulation und VZO ist nach offizieller Empfehlung in dieser Gruppe an Patient:innen nicht indiziert (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2017b; Buckett and Sierra, 2019). Die Diagnosestellung ist nicht vereinheitlicht (Raperport *et al.*, 2024), so wirft auch die empfohlene Behandlung Diskussionen auf (Lindheim *et al.*, 2018; Homburg, 2022).

Von den fünf Schwangeren ohne Diagnose war eine 42 Jahre alt und normalgewichtig (Letrozol), eine 39 Jahre und übergewichtig (Letrozol) und eine 36 Jahre mit einer Adipositas Grad III (NC). Eine war 36 und eine weitere 33 Jahre alt. Sie waren beide normalgewichtig.

Die Patient:innen, die in dieser Gruppe schwanger wurden, waren sehr unterschiedlich, außerdem ist die Anzahl mit 24 insgesamt und fünf Schwangeren sehr gering. Alle waren über

30, vier von fünf waren über 35 und eine sogar 42. Wie oben bereits beschrieben, ist es keine Neuigkeit, dass die Fertilität mit dem Alter sinkt (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, 2022). Übergewicht, insbesondere Adipositas, kann mit anovulatorischen Zyklen einhergehen (Amrani and Seufert, 2023). Das Alter und das Körpergewicht können also, müssen aber nicht, die Fertilität beeinflussen. Eine Diagnosestellung allein aufgrund deren ist daher nicht möglich. Raperport et al. empfehlen dennoch die beiden Parameter zukünftig in Studien mit aufzunehmen um ausgeglichene Studienpopulationen und damit die Vergleichbarkeit zu verbessern (Raperport et al., 2024).

5.4.10 Schwangerschaftsraten nach Stimulationsform

Im Vergleich unterschiedlicher angewendeter Präparate, zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ($p=0,0004$). Obwohl mehr Behandlungen mit Letrozol (167) als mit FSH (55) durchgeführt wurden, war die Erfolgsrate bei FSH mit 47% im Vergleich zu 26% deutlich höher. Mit Clomifen und NC erfolgten weniger Behandlungen (CC 35 Behandlungen und 3 Erfolge, NC 26 Behandlungen und 5 Erfolge). Diese Behandlungslinien hatten auch niedrigere Erfolgsraten mit 9% bei Clomifen und 19% bei NC. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen lassen sich die letzteren beiden Gruppen schlecht vergleichen.

In einem natürlichen Zyklus den Eisprung mit hCG auszulösen dient in erster Linie dem besseren Timing des Geschlechtsverkehrs (Amrani and Seufert, 2023).

Clomifen wurde lange als First-Line Therapie zur ovariellen Stimulation empfohlen. Mittlerweile gilt Letrozol allgemein als wirksamer (Legro et al., 2014; Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Bansal et al., 2021; Teede et al., 2023). Aufgrund einer fehlenden Zulassung von Letrozol in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019), kann es hierorts nur Off-Label verordnet werden, was nicht nur eine größere finanzielle Belastung für die betroffenen Paare bedeutet, sondern vor allem dazu führt, dass Clomifen, insbesondere im niedergelassenen Bereich, primär angewendet wird.

Auch FSH scheint gegenüber Clomifen wirksamer zu sein und ist in Deutschland nach Clomifenversagen für diese Zwecke zugelassen (Diedrich, Ludwig and Griesinger, 2020; Amrani and Seufert, 2023).

Ersteres steht oft unter Kritik höhere Raten an Mehrlingsschwangerschaftsraten und OHSS zu verursachen. Unter strenger Kontrolle sind die Risiken aber wahrscheinlich vergleichbar (Homburg et al., 2012; Weiss et al., 2018). Auch in der hier untersuchten Kohorte unterschied sich die Inzidenz an Mehrlingen nicht wesentlich bei Stimulation mit FSH im Vergleich zu Letrozol oder Clomifen. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich daraus aber keine Schlüsse ziehen. Die meisten Studien zur ovariellen monofollikulären Stimulation beziehen sich auf Pa-

tient:innen mit PCOS (Legro et al., 2013; Balen et al., 2016; Teede et al., 2023). Gerade sie sind von dem Risiko eines polifollikulären Wachstums betroffen, weshalb es hier auch bisher nicht als First-Line-Therapie empfohlen wird. In der aktuellen internationalen Leitlinie für PCOS kann es bei vollumfassender Aufklärung als Alternative angeboten werden (Teede et al., 2023).

Nach der britischen NICE-Leitlinie können Gonadotropine Patient:innen mit WHO-II-Anovulationen nach Clomifenversagen angeboten werden. Die entsprechende Leitlinie des DACH-Raumes trifft dazu keine Aussage und ist derzeit in Überarbeitung (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019).

Die Gabe von Progesteron in der Lutealphase zur Unterstützung der Implantation und Frühschwangerschaft wird nach wie vor diskutiert (DGGG, ÖGGG and SGGG, 2019; Amrani and Seufert, 2023; Raperport et al., 2023). In dieser Kohorte erhielten alle Patient:innen eine solche Therapie. Eine FSH-Gabe unterstützt die Follikelreifung und dadurch womöglich auch die Qualität des Corpus luteum und dessen Fähigkeit die Frühschwangerschaft aufrecht zu erhalten (Amrani and Seufert, 2023). Es ist möglich, dass diese Form der Verstärkung der endogenen Progesteronproduktion wirksamer ist, als dieses iatrogen zu substituieren. Das könnte eine Erklärung für die bessere Erfolgsrate von FSH sein, lässt sich aber aus diesen Daten nicht endgültig ableiten.

Erfolgte ein Therapiewechsel dann üblicherweise von NC auf Clomifen weiter auf Letrozol und zuletzt auf FSH. In keinem Fall erfolgte ein Wechsel von FSH auf Letrozol. Das unterstützt die Idee einer möglichen Überlegenheit von FSH im Vergleich zu Letrozol bei der monofollikulären Eizellstimulation. Es sind prospektive Untersuchungen mit einer höheren Anzahl an Proband:innen dringend notwendig um das zu beurteilen. Daten, die die Wirksamkeit von FSH und Letrozol innerhalb der WHO-Gruppe II oder PCOS-Patient:innen vergleichen, sind kaum vorhanden, worauf auch von anderen Autor:innen bereits hingewiesen wurde (Weiss et al., 2018; Bordewijk et al., 2019; Teede et al., 2023).

In der klinischen Praxis erfolgt ein Therapieversuch meist mit Clomifen, da es zugelassen ist und oral verabreicht wird. Die Anwendung von Gonadotropinen (FSH) ist nur parenteral möglich, ist teuer für die Patient:innen und erfordert regelmäßige Kontrollen. Nach den hier gewonnenen Daten ist es wahrscheinlich, dass es deutlich effektiver ist als Clomifen und Letrozol, nicht nur für PCOS-Patient:innen. Es sind dringend prospektive Studien notwendig um das zu bestätigen. Im Vergleich zu einer IVF ist ein Therapieversuch mit Low-Dose Gonadotropinen und VZO für die Patient:in immer noch weniger invasiv und daher, wenn wirksam, dem ersten vorzuziehen.

5.4.11 Mehrlingsschwangerschaften

Eine Mehrlingsschwangerschaft kann sowohl für Mütter als auch Kinder ein höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko darstellen. Das erhöhte Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft unter Therapie mit Clomifen, Letrozol oder niedrigdosiertem FSH gilt als Lehrbuchwissen und führt häufig zu einer kritischen Auseinandersetzung mit deren Verabreichung zur Behandlung ungewollter Kinderlosigkeit (Homburg *et al.*, 2012; Weiss *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2022; Amrani and Seufert, 2023).

Mit nur vier Mehrlingsgraviditäten unter 78 schwangeren Proband:innen (5,13 %) war die Rate in dieser Population besonders niedrig. Zwei Proband:innen erhielten Letrozol (von 44 Schwangerschaften, 4,55 %) und zwei FSH (von 26 Schwangerschaften, 7,69 %), wobei einer derer, die FSH erhielt dezidiert vom Geschlechtsverkehr aufgrund des hohen Mehrlingsrisikos nach Ultraschallkontrolle abgeraten wurde. Letztere war eine Drillingschwangerschaft, die anderen Geminigraviditäten. Unter Clomifen kam es zu keiner Mehrlingsschwangerschaft, allerdings wurden hier auch nur drei Graviditäten insgesamt gezählt.

In der Literatur gehen die berichteten Mehrlingsraten teils stark auseinander. Diese sind im Wesentlichen abhängig vom Studiendesign und untersuchten Kollektiv. Ein systematischer Review von Wang *et al.* der WHO-Gruppe II Patient:innen und unterschiedliche Therapielinien verglich rät davon ab therapienaive Frauen dieser Gruppe, aufgrund des Risikos eines polifollikulären Wachstums, mit Gonadotropinen zu behandeln (Wang *et al.*, 2022).

Auch die Definition von Mehrlingsraten kann sich unterscheiden, ob sie anhand aller behandelten Proband:innen oder anhand der erzielten Schwangerschaften berechnet wurden.

In einer multizentrisch, randomisiert, kontrollierten prospektiven Studie von Diamond *et al.* wird von einer Mehrlingsrate (berechnet anhand der festgestellten Schwangerschaften) von 31,8 % nach Gonadotropinen, 13,4 % nach Letrozol und 9,4 % nach Clomifen berichtet (Diamond *et al.*, 2015).

In der M-OVIN- Studie wurden die Mehrlingsraten anhand aller behandelten Frauen mit normogonadotroper Anovulation berechnet und ergab 1,8 % nach Behandlung mit Gonadotropinen 0,6 % nach Clomifen und Geschlechtsverkehr zum optimalen Zeitpunkt. Die Autor:innen führen die niedrige Mehrlingsrate auf strenge Ultraschallkontrollen zurück, geben aber an, dass die Studie nicht genügend Power hatte um das endgültig zu beurteilen. Ziel der Behandlung war ein monofollikuläres Wachstum. Ein Zyklus wurde ab vier oder mehr dominanten Follikel ($\geq 18\text{mm}$) abgebrochen. Eine Eisprungauslösung mit hCG erfolgte ab einem dominanten Follikel ab 16mm (Weiss *et al.*, 2018).

Das übliche Protokoll an der Reproduktionsmedizin der Universitätsmedizin Mainz ist ähnlich streng. Ein Zyklusabbruch wird mit der Patient:in schon ab zwei dominanten Follikeln bespro-

chen und ab dreien empfohlen. Die niedrige Mehrlingsrate lässt sich auf eben dieses strenge interne Prozedere betreffend Dosierung und Ultraschallkontrollen mit dem Ziel eines möglichst monofollikulären Wachstums zurückführen. Zum einen sind diese häufigen Kontrollen für die Patient:innen psychisch und zeitlich belastend. Zusätzlich, insbesondere im niedergelassenen Bereich, stellen sie eine enorme finanzielle Belastung dar, aufgrund geringer Kostenübernahme von Krankenkassen. Folge kann eine unvorsichtigere Einnahme beziehungsweise Verabreichung mit weniger ärztlichen Kontrollen zur Kostenvermeidung sein, was die Chance auf Mehrlinge deutlich erhöht und damit ein erhebliches Risiko der allgemeinen Frauengesundheit darstellt.

6 Fazit

6.1 Ist „Verkehr zum Optimum“ sinnvoll?

Bevor eine Ovulationsstörung überhaupt einer Gruppe zugeteilt werden kann, muss sie diagnostiziert werden. Das ist nicht immer bei der ersten ärztlichen Begegnung möglich. Es erfordert oft eine wiederholte Evaluation, Gespräche und Selbstbegutachtung der Patient:in über mehrere Zyklen hinweg, sowie entsprechende ärztliche Erfahrung. Oft kann die Diagnose nicht sofort mit Sicherheit gestellt werden und ist zuerst ein Verdacht, der sich mit einzelnen Untersuchungen und anamnestischen Erhebungen einer Diagnose annähert und letztendlich retrospektiv gestellt werden kann, nachdem eine Therapie mit VZO oder ovulationsinduzierenden Medikamenten erfolgreich war oder eben nicht. Zudem ist eine Ovulationsstörung nicht mit einer chronischen Anovulation gleichzusetzen.

Gründe dafür sind vielseitig. In die Abklärung miteinbezogen werden müssen Faktoren wie Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, aber auch andere Zyklusstörungen, Alter beider Partner, Dauer des Kinderwunsches, Über- oder Untergewicht, körperlicher oder psychischer Stress, Schilddrüsenerkrankungen und auch Hinweise auf eine Hyperandrogenämie. Diese sind allesamt nicht beweisend und unterschiedlich schwerwiegend in ihrer Bedeutung. Allein ein anamnestisch unregelmäßiger Zyklus könnte nach der hier berichteten Subgruppenanalyse bereits ein guter Vorhersagewert für einen Therapieerfolg sein.

Von ärztlicher Seite können Rückschlüsse durch Beobachtung von Endometrium und Follikelwachstum mittels Ultraschalles geschlossen werden. Die Therapie mit „Verkehr zum Optimum“, die genau genommen eher eine Diagnostik ist, da nur der bestmögliche Zeitpunkt für Geschlechtsverkehr ermittelt wird, erleichtert Kliniker:innen daher eine Indikationsstellung für weitere Therapien. Gerade bei Patient:innen, bei denen nicht klar ist, ob sie regelmäßige Ovulationen haben, können einige Zyklen VZO hilfreich sein, bevor Medikamente zur Follikelreifung verabreicht werden.

Liegt tatsächlich eine Ovulationsstörung vor, mit oder ohne PCOS und ist ein Male Faktor ausgeschlossen, so ist eine ovarielle Stimulation eine kostengünstige, weniger invasive und durchaus chancenreiche Therapiealternative zur IVF.

Auch aufgrund internationaler Empfehlungen wird heute schnell eine Therapie mit IVF durchgeführt (Homburg, 2022). Eine IVF ist wirksam und lukrativer für behandelnde Zentren, als eine ovarielle Stimulation mit VZO (Gnoth *et al.*, 2011; Homburg, 2022; Bordewijk *et al.*, 2023).

Untersuchungen, die sich der Evaluierung einer sinnvollen Zykluszahl widmen, sind unterrepräsentiert. Die Studienpopulationen der dazu vorhandenen Arbeiten sind oft sehr heterogen, eher jung und beziehen sich häufig nur auf Patient:innen mit PCO-Syndrom. Auch nationale

und internationale Leitlinien halten sich in ihren Empfehlungen eher unkonkret. Für eine Festlegung auf eine empfohlene Zykluszahl ist es notwendig das Alter und die Dauer des Kinderwunsches in zukünftige Studien miteinzubeziehen.

Eine Stimulation mit FSH im Low-Dose-Protokoll ist eine wirksame Therapieoption und unter adäquaten Kontrollen, möglicherweise auch mit weniger Nebenwirkungen verbunden, als bisher angenommen. Prospektive Studien, die insbesondere FSH und Letrozol vergleichen sind dringend notwendig.

Aufgrund der hier dargestellten Ergebnisse und der erörterten Literatur, die einige offene Fragen aufwirft und damit keine endgültigen Schlüsse zulässt hinsichtlich Gruppen an Patient:innen und Dauer einer Therapie mit VZO, mit oder ohne ovarielle Stimulation, muss VZO insbesondere mit ovarieller Stimulation als zeitgemäße Option bezeichnet werden.

7 Zusammenfassung

Die Studie untersuchte retrospektiv die Schwangerschaftsraten nach Therapie mit VZO und follikelstimulierenden beziehungsweise ovulationsauslösenden Medikamenten.

Erhoben wurden die anonymisierten Daten von 214 Patient:innen, die sich wegen unerfüllten Kinderwunsches seit mindestens sechs Monaten an einer universitären reproduktionsmedizinischen Einrichtung in einem Zeitraum von zwei Jahren vorstellten. Primär ausgeschlossen wurden Patient:innen mit einem Abortus habitus, Patient:innen mit gesichertem beidseitigem Tubenverschluss, sowie Patient:innen bei denen aufgrund des Spermogramms des Partners eine Indikation zur ICSI bestand. Die Patient:innen wurden in verschiedene Subgruppen eingeteilt, um die jeweiligen unterschiedliche Therapieerfolge zu identifizieren.

Angesichts der steigenden Prävalenz von Fertilitätsschwierigkeiten stellt sich die Frage nach der optimalen Behandlungsstrategie für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, insbesondere vor einer IVF. Die vorliegende Studie fügt sich in eine wissenschaftliche Wissenslücke ein, da vergleichbare Datensätze zur direkten Gegenüberstellung unterschiedlicher Behandlungslinien und Anzahl der Zyklen mit VZO nur sehr begrenzt vorhanden sind. Trotz der nicht zu vernachlässigenden Limitationen dieser Studie, wie dem retrospektiven Design und der geringen Fallzahlen der einzelnen Subgruppen, stellt sie einen relevanten Beitrag zur aktuellen Forschung dar. Besonders in Anbetracht der Herausforderungen, robuste Daten aus randomisierten kontrollierten Studien in diesem sensiblen Bereich zu generieren, liefert unsere Arbeit neue Erkenntnisse, die klinisch und wissenschaftlich von Bedeutung sind.

Die primäre Untersuchung war, ob eine Fortführung der Therapie mit ovarieller Stimulation und VZO nach drei Zyklen für die untersuchten Paare noch sinnvoll war. In der statistischen Testung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 (Zyklen ≤ 3) und Gruppe 2 (Zyklen > 3) festgestellt werden ($p = 0,1288$). Obwohl die meisten Patient:innen innerhalb der ersten drei Zyklen schwanger geworden sind, deutet das Ergebnis darauf hin, dass auch mehr als drei Zyklen sinnvoll sein können. Signifikante Ergebnisse der Subgruppenanalyse ergaben sich bei WHO-Gruppen, Male Faktor, Endometriose und Zyklusregelmäßigkeit. Ebenso zeigte sich die Dauer des bisher bestehenden Kinderwunsches signifikant. Das Alter (binär) hatte einen knapp nicht signifikanten Einfluss. Ein hochsignifikanter Unterschied zeigte sich auch im Vergleich unterschiedlicher Therapielinien.

Nicht signifikant waren die Gruppen Chlamydien, einseitiger Tubenfaktor, Altersgruppen, BMI-Gruppen und unbekannte Diagnose.

Insbesondere der hochsignifikante Unterschied zwischen den Therapielinien ist hervorzuheben, da Studien, die die Wirksamkeit von FSH und Letrozol vergleichen unterrepräsentiert sind. Ebenso wenig untersucht sind Patient:innen der WHO-Gruppe II, die kein PCOS haben.

Die Ergebnisse konnten zeigen, dass auch sie von einer Therapie profitieren können. Da unterschiedliche Faktoren einer Ovulationsstörung zu Grunde liegen können, ist es wichtig die Patient:innen zu identifizieren, die einen Vorteil von der Therapie haben, was durch die einzelnen Subgruppen analysiert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Daten keine Regel für eine konkrete Zykluszahl empfehlen. Das Alter der Patient:in, die Dauer des bisher bestehenden Kinderwunsches und begleitende Diagnosen sind jedoch in die individuelle Therapieplanung miteinzubeziehen. Prospektive Studien mit einer entsprechenden Power sind notwendig um mögliche Therapielinien bei Ovulationsstörungen unterschiedlicher Ursachen zu untersuchen.

8 Literaturverzeichnis

{Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)} (2024) *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)*.

Adams, T. E., Norman, R. L. and Spies, H. G. (1981) 'Gonadotropin-releasing hormone receptor binding and pituitary responsiveness in estradiol-primed monkeys', *Science (New York, N.Y.)*. Science, 213(4514), pp. 1388–1390. doi: 10.1126/SCIENCE.6267698.

Amer, S. A. *et al.* (2017) 'Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 32(8), pp. 1631–1638. doi: 10.1093/HUMREP/DEX227.

Amrani, M. and Seufert, R. (2023) 'Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie : Prinzipien und Praxis'. Edited by M. Amrani and R. Seufert.

Balen, A. H. *et al.* (2016) 'The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance', *Human Reproduction Update*. Oxford Academic, 22(6), pp. 687–708. doi: 10.1093/HUMUPD/DMW025.

Bansal, S. *et al.* (2021) 'Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial', *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. Int J Gynaecol Obstet, 152(3), pp. 345–350. doi: 10.1002/IJGO.13375.

Bashir, S. T. *et al.* (2018) 'Follicle growth and endocrine dynamics in women with spontaneous luteinized unruptured follicles versus ovulation', *Human Reproduction*. Oxford Academic, 33(6), pp. 1130–1140. doi: 10.1093/HUMREP/DEY082.

Becker, C. M. *et al.* (2022) 'ESHRE guideline: endometriosis', *Human reproduction open*. Hum Reprod Open, 2022(2). doi: 10.1093/HROPEN/HOAC009.

Biljan, M. M., Hemmings, R. and Brassard, N. (2005) 'The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins', *Fertility and Sterility*. Elsevier BV, 84, p. S95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.230.

Bordewijk, E. M. *et al.* (2019) 'Gonadotrophins versus clomiphene citrate with or without IUI in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: a cost-effectiveness analysis', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 34(2), pp. 276–284. doi: 10.1093/HUMREP/DEY359.

Bordewijk, E. M. *et al.* (2023) 'Long-term outcomes of switching to gonadotrophins versus

continuing with clomiphene citrate, with or without intrauterine insemination, in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: follow-up study of a factorial randomized clinical trial', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 38(3), pp. 421–429. doi: 10.1093/HUMREP/DEAC268.

Bozdag, G. *et al.* (2016) 'The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 31(12), pp. 2841–2855. doi: 10.1093/HUMREP/DEW218.

Braam, S. C. *et al.* (2018) 'Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders', *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd, 225, pp. 84–89. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.006.

Breitkopf, D. M. and Hill, M. (2019) 'Infertility Workup for the Women's Health Specialist', *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins, 133(6), pp. 1294–1295. doi: 10.1097/AOG.0000000000003272.

Buckett, W. and Sierra, S. (2019) 'The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society', *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd, 39(4), pp. 633–640. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.05.023.

Burger, H. G. (1993) 'Evidence for a negative feedback role of inhibin in follicle stimulating hormone regulation in women.', *Human reproduction (Oxford, England)*, 8 Suppl 2, pp. 129–132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276946>.

Carson, S. A. and Kallen, A. N. (2021) 'Diagnosis and Management of Infertility: A Review', *JAMA*. JAMA, 326(1), pp. 65–76. doi: 10.1001/JAMA.2021.4788.

Chen, N. *et al.* (2022) 'Update on Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome', *Frontiers of medicine*. Front Med, 16(6), pp. 859–872. doi: 10.1007/S11684-022-0969-3.

Christin-Maitre, S. and Hugues, J. N. (2003) 'A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 18(8), pp. 1626–1631. doi: 10.1093/HUMREP/DEG336.

Colombo, B. and Masarotto, G. (2000) 'Daily Fecundability', *Demographic Research*. Max Planck Institute for Demographic Research, 3. doi: 10.4054/DEMRES.2000.3.5.

Committee of the American Society for Reproductive Medicine, P. *et al.* (2020) 'Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion', *Fertility and Sterility*, 114, pp. 1151–1157. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134.

Committees of the American Society for Reproductive Medicine, P. and Society for

Reproductive Endocrinology, T. (2020) 'Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion', *Fertility and Sterility*. Elsevier, 113(1), pp. 66–70. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2019.09.020.

Committees of the American Society for Reproductive Medicine, P. and Society for Reproductive Endocrinology, T. (2021) 'Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion'. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010.

Committees of the American Society for Reproductive Medicine, P. and Society for Reproductive Endocrinology, T. (2022) 'Multiple gestation associated with infertility therapy: a committee opinion', *Fertility and sterility*. Fertil Steril, 117(3), pp. 498–511. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2021.12.016.

Definition of infertility: a committee opinion | American Society for Reproductive Medicine (2023). Available at: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/denitions-of-infertility/> (Accessed: 2 November 2023).

DGGG, ÖGGG and SGGG (2019) *Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung, Version 1.0, 2019*. Available at: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-085l_S2k_Diagnostik-Therapie-vor-ART_2019-04.pdf (Accessed: 11 November 2023).

Dhont, M. (2005) 'WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems', *International Congress Series*. Elsevier, 1279, pp. 3–9. doi: 10.1016/J.ICS.2004.12.028.

Diamond, M. P. *et al.* (2015) 'Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility', *The New England journal of medicine*. N Engl J Med, 373(13), pp. 1230–1240. doi: 10.1056/NEJMOA1414827.

Diedrich, K., Ludwig, M. and Griesinger, G. (2020) 'Reproduktionsmedizin'. Edited by K. Diedrich, M. Ludwig, and G. Griesinger. (Springer Reference Medizin).

Durlinger, A., Visser, J. and Themmen, A. (2002) 'Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone', *Reproduction*.

ESHRE Capri Workshop Group (2012) 'Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women ESHRE Capri Workshop Group *', *Human Reproduction Update*, 18(5), pp. 586–599. doi: 10.1093/humupd/dms019.

Farhi, J. *et al.* (2007) 'Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography', *Fertility and sterility*. Fertil Steril, 88(2), pp. 396–400. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2006.11.187.

Farquhar, C. (2018) 'Taking a long view on fertility treatments', *The Lancet*. Lancet Publishing

Group, 391(10122), pp. 718–719. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33310-X.

Forman, R. *et al.* (2007) 'Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction', *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. J Obstet Gynaecol Can, 29(8), pp. 668–671. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32551-8.

Gnoth, C. *et al.* (2003) 'Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 18(9), pp. 1959–1966. doi: 10.1093/HUMREP/DEG366.

Gnoth, C. *et al.* (2011) 'Final ART success rates: a 10 years survey', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 26(8), pp. 2239–2246. doi: 10.1093/HUMREP/DER178.

Gnoth, C. (2019) 'Definition und Prävalenz von Subfertilität – ein Update und mehr - Definition and Prevalence of Subfertility - an Update and More', *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 16(5), pp. 221–226. Available at: www.kup.at/repromedizin (Accessed: 24 October 2023).

Gnoth, C. and Mallmann, P. (2016) 'Natürliche Fertilität und Kinderwunsch: Aufgeschoben ist oft aufgehoben', *Gynakologische Endokrinologie*. Springer Verlag, 14(2), pp. 70–77. doi: 10.1007/S10304-016-0061-7.

Green, K. A. *et al.* (2017) 'Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis', *Fertility and sterility*. Fertil Steril, 107(4), pp. 924–933.e5. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2017.01.011.

Groome, N. P. *et al.* (1996) 'Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 81(4), pp. 1401–1405. doi: 10.1210/JCEM.81.4.8636341.

Habbema, J. D. F. *et al.* (2004) 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 19(7), pp. 1497–1501. doi: 10.1093/HUMREP/DEH303.

Harada, M. (2022) 'Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research', *Reproductive Medicine and Biology*. Wiley-Blackwell, 21(1). doi: 10.1002/RMB2.12487.

Homburg, R. *et al.* (2012) 'Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study', *Human Reproduction*, Vol.27(2), pp. 468–473. doi: 10.1093/humrep/der401.

Homburg, R. (2022) 'IUI is a better alternative than IVF as the first-line treatment of unexplained infertility', *Reproductive biomedicine online*. Reprod Biomed Online, 45(1), pp. 1–3. doi: 10.1016/J.RBMO.2021.12.015.

Infertility (no date). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (Accessed: 25 October 2023).

Jacobson, M. H. *et al.* (2018) "Research on Infertility: Definition Makes a Difference" Revisited', *American Journal of Epidemiology*. Oxford Academic, 187(2), pp. 337–346. doi: 10.1093/AJE/KWX240.

Joham, A. E. *et al.* (2022) 'Polycystic ovary syndrome', *The lancet. Diabetes & endocrinology*. Lancet Diabetes Endocrinol, 10(9), pp. 668–680. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2.

Keck, C. (2014) *Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis: sinnvolle Diagnostik- und Therapiestrategien für Frauenärzte*. Edited by C. Keck.

Keck, C., Tempfer, C. P. and Hugues, J. N. (2007) *Conservative Infertility Management*. doi: <https://doi.org/10.1201/b19770>.

Keck, Christoph *et al.* (2002) *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie, Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie*. Thieme Verlag. doi: 10.1055/B-001-2160.

Knobil, E. (1980) 'The neuroendocrine control of the menstrual cycle', *Recent progress in hormone research*. Recent Prog Horm Res, 36, pp. 53–88. doi: 10.1016/B978-0-12-571136-4.50008-5.

Knobil, E. (1990) 'The GnRH pulse generator', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier, 163(5 PART 2), pp. 1721–1727. doi: 10.1016/0002-9378(90)91435-F.

Königer, A. *et al.* (2013) 'Anti-Mullerian-hormone levels during pregnancy and postpartum', *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. Reprod Biol Endocrinol, 11(1). doi: 10.1186/1477-7827-11-60.

Legro, R. S. *et al.* (2013) 'Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford Academic, 98(12), pp. 4565–4592. doi: 10.1210/JC.2013-2350.

Legro, R. S. *et al.* (2014) 'Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome', *The New England journal of medicine*. NIH Public Access, 371(2), p. 119. doi: 10.1056/NEJMOA1313517.

Leidenberger, Strowitzki and Ortmann (2014) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. 5. Aufl. Edited by F. Leidenberger, T. Strowitzki, and O. Ortmann.

Lincoln, D. W. *et al.* (1985) 'Hypothalamic pulse generators', *Recent progress in hormone research*. Recent Prog Horm Res, 41, pp. 369–419. doi: 10.1016/B978-0-12-571141-8.50013-5.

Lindheim, S. R. *et al.* (2018) 'Ovulation Induction for the General Gynecologist', *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. Springer, 68(4), p. 242. doi: 10.1007/S13224-018-1130-8.

Ludwig, M. (2019) *Gynäkologische Endokrinologie - Ein Handbuch für die Praxis*. 3. überarb. Hamburg: Optimist Fachbuchverlag.

Lunenfeld, B., Van Steirteghem, A. and Participants, on behalf of all (2004) 'Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: Condensed Meeting Report from the Bertarelli Foundation's Second Global Conference', *Human Reproduction Update*. Oxford Academic, 10(4), pp. 317–326. doi: 10.1093/HUMUPD/DMH028.

Macer, M. L. and Taylor, H. S. (2012) 'Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility', *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. NIH Public Access, 39(4), p. 535. doi: 10.1016/J.OGC.2012.10.002.

Mattle, V. and Wildt, L. (2010) 'Update Ovarialinsuffizienz Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz-ein Update Teil 2: Hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz', *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 7(2), pp. 106–118.

Melmed, S. *et al.* (2011) 'Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 96(2), pp. 273–288. doi: 10.1210/JC.2010-1692.

Mikhael, S., Punjala-Patel, A. and Gavrilova-Jordan, L. (2019) 'Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility', *Biomedicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 7(1). doi: 10.3390/BIOMEDICINES7010005.

'Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231' (2021) *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins, 137(6), pp. E145–E162. doi: 10.1097/AOG.0000000000004397.

Munro, M. G. *et al.* (2022) 'The FIGO ovulatory disorders classification system', *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. John Wiley & Sons, Ltd, 159(1), pp. 1–20. doi: 10.1002/IJGO.14331.

Mutschler (2013) *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie: mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie: mit 349 Abbildungen, 257 Tabellen und 1417*

Strukturformeln. 10., vollständig ... Edited by E. Mutschler.

Organization, W. H. (2021) 'WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen', *Geneva: World Health Organization*. Edited by H. World Health Organization, 6, pp. 1–276. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> (Accessed: 15 January 2025).

Palatnik, A. *et al.* (2012) 'What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomiphene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles', *Fertility and sterility*. *Fertil Steril*, 97(5). doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2012.02.018.

Penzias, A. *et al.* (2021) 'Obesity and reproduction: a committee opinion', *Fertility and sterility*. *Fertil Steril*, 116(5), pp. 1266–1285. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2021.08.018.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility (2022) 'Optimizing natural fertility: a committee opinion', *Fertility and sterility*. *Fertil Steril*, 117(1), pp. 53–63. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2021.10.007.

Prior, J. C. *et al.* (2015) 'Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles – A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway', *PLOS ONE*. Public Library of Science, 10(8), p. e0134473. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0134473.

Raperport, C. *et al.* (2023) 'O-023 "The PiNC Trial": Progesterone in Natural Cycles for the treatment of unexplained infertility', *Human Reproduction*. Oxford Academic, 38(Supplement_1). doi: 10.1093/HUMREP/DEAD093.023.

Raperport, C. *et al.* (2024) 'The definition of unexplained infertility: A systematic review', *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. *BJOG*, 131(7), pp. 880–897. doi: 10.1111/1471-0528.17697.

Rebhan, D. and Bachmann, A. (2021) 'Update zur Einschätzung des Anti-Müller-Hormons (AMH) als Marker der ovariellen Reserve', *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Schweiz* 2021 24:3. Springer, 24(3), pp. 138–143. doi: 10.1007/S41975-021-00206-Y.

Romualdi, D. *et al.* (2023) 'Evidence-based guideline: unexplained infertility', *Human Reproduction*. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/HUMREP/DEAD150.

Roy, K. *et al.* (2012) 'A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome', *Journal of Human Reproductive Sciences*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, 5(1), p. 20. doi: 10.4103/0974-1208.97789.

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2017a) *Endometriosis: diagnosis and management NICE guideline*. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng73 (Accessed: 24 November 2023).

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2017b) *Fertility, NICE Clinical Guidelines*. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/> (Accessed: 24 October 2023).

Rudnicka, E. *et al.* (2021) 'Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS', *International journal of molecular sciences*. Int J Mol Sci, 22(22). doi: 10.3390/IJMS222212507.

Schneyer, A. L. *et al.* (2000) 'Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 85(9), pp. 3319–3330. doi: 10.1210/JCEM.85.9.6767.

Silbernagl, S. 1939-, Despopoulos, A. 1924- and Draguhn, A. 1961- (2018) *Taschenatlas Physiologie*.

Snick, H. K. A. *et al.* (1997) 'The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study', *Human reproduction (Oxford, England)*. Hum Reprod, 12(7), pp. 1582–1588. doi: 10.1093/HUMREP/12.7.1582.

Statistics | *Eurostat* (no date). Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_EHIS_BM1E__custom_2102488/bookmark/map?lang=de&bookmarkId=d250b891-3a07-4a01-b5e5-2b3b51be9590 (Accessed: 26 November 2023).

Stojilkovic, S. S. *et al.* (1994) 'Gonadotropin-releasing hormone neurons: intrinsic pulsatility and receptor-mediated regulation', *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. Trends Endocrinol Metab, 5(5), pp. 201–209. doi: 10.1016/1043-2760(94)90078-7.

Strauß, B. *et al.* (2004) 'Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 20 Ungewollte Kinderlosigkeit'. Available at: www.rki.de/GBE/GBE.HTM (Accessed: 25 October 2023).

Tan, J. *et al.* (2019) 'The effect of unilateral tubal block diagnosed by hysterosalpingogram on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles: systematic review and meta-analysis', *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. BJOG, 126(2), pp. 227–235. doi: 10.1111/1471-0528.15457.

Teede, H. J. *et al.* (2023) *Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, European*

Journal of Endocrinology. Oxford Academic. doi: 10.1093/EJENDO/LVAD096.

Uhl, B. (2013) *Gynäkologie und Geburtshilfe compact, Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Thieme Verlag. doi: 10.1055/B-002-57150.

United Nations (1948) 'Universal Declaration of Human Rights | United Nations'. Available at: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights> (Accessed: 25 October 2023).

Unterausschuss Methodenbewertung and des Gemeinsamen Bundesausschusses (2017) *Richtlinien über künstliche Befruchtung: Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IvF), 03.06.2017*. Available at: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4273/2017-03-16_KB-RL_Spermogrammparameter_ZD.pdf (Accessed: 7 February 2023).

Wang, R. *et al.* (2022) 'Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis', *The BMJ*. BMJ Publishing Group, 379. doi: 10.1136/BMJ.O2436.

Weiss, N. S. *et al.* (2018) 'Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 391(10122), pp. 758–765. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33308-1.

WHO Scientific Group (1973) 'Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group.', in *World Health Organization - Technical Report Series*. Geneva, pp. 1–30. doi: World Health Organ Tech Rep Ser.

WHO Scientific Group (1976) 'Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group.', in *World Health Organization - Technical Report Series*.

World Health Organisation (2000) 'Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.', *World Health Organization - Technical Report Series*, 894, p. 252 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42330> (Accessed: 6 May 2024).

Yue, C. Y. *et al.* (2018) 'Threshold value of anti-Mullerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women', *PloS one*. PLoS One, 13(8). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0203129.

9 Anhang

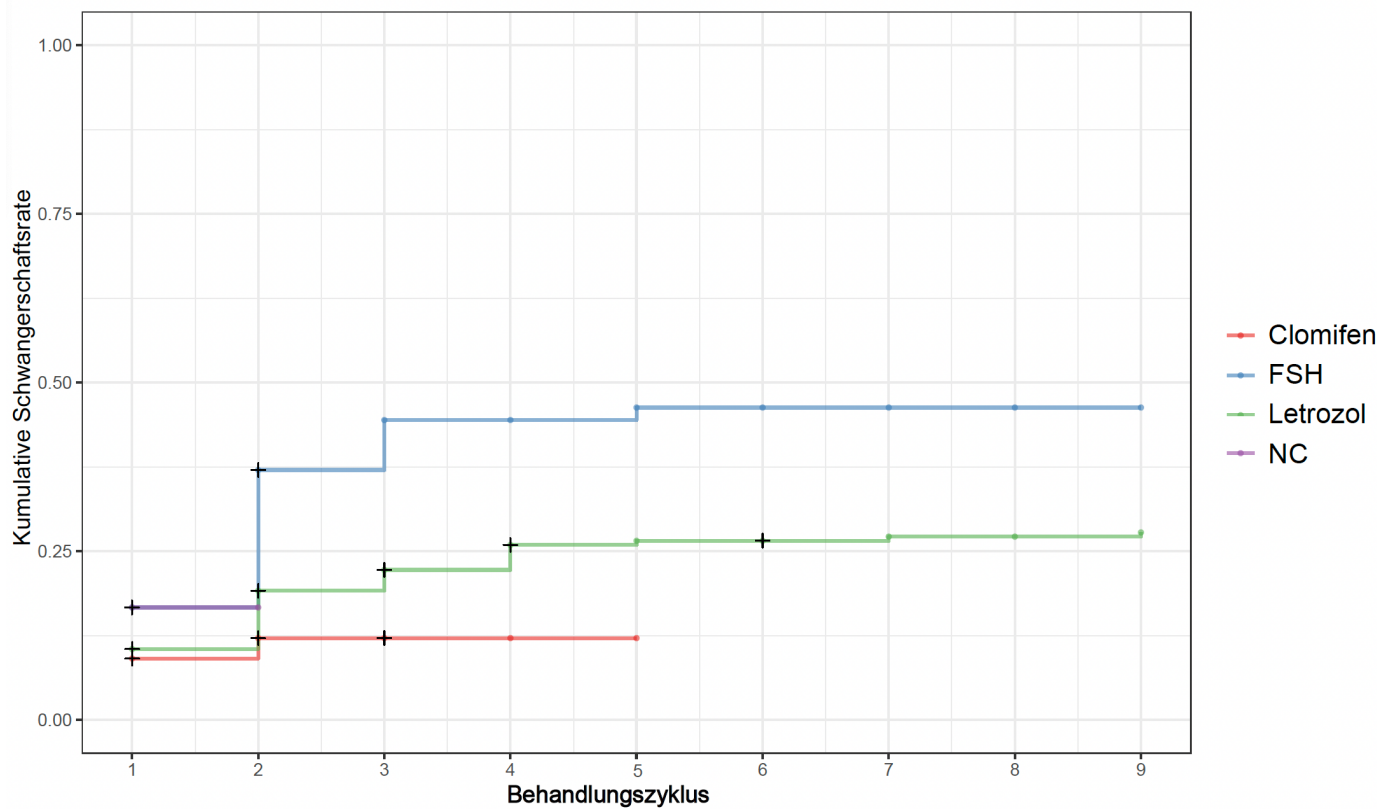


Abbildung 9-1 Kumulative Schwangerschaftsrate für verschiedene Therapielinien - ohne abgebrochenen Zyklen

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich auf dem Weg meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt [REDACTED] und meiner [REDACTED] [REDACTED] für die fachkundige Betreuung und wertvolle Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Weiters möchte ich [REDACTED] als wissenschaftlicher Vorstand und [REDACTED] für die Begutachtung meiner Arbeit danken.

Außerdem möchte ich mich bei [REDACTED] für seine wertvollen statistischen Inputs und die liebevolle familiäre Unterstützung bedanken, die mir stets den Rücken gestärkt hat.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und meine Freunde, die mich während meines gesamten Studiums und bisherigen beruflichen Werdeganges mit ihrer Gelassenheit und ihrem Humor erden konnten.

11 Tabellarischer Lebenslauf

