

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

Kinderwunschtherapien nach multiplen frustranen extrakorporalen Befruchtungen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Jennifer Anheier aus Zell

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher

Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

06.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion.....	2
2.1. Prädiktive Faktoren	3
2.2. Vorhersagemodelle	5
2.3. Literaturlage bei multiplen frustranen Versuchen	7
2.4. Künstliche Befruchtung	8
2.4.1. Eizellgewinnung	8
2.4.2. Spermienaufbereitung.....	10
2.4.3. Befruchtung und Embryotransfer	11
3. Material und Methoden	12
3.1. Studienaufbau	12
3.2. Statistische Auswertung.....	15
3.2.1. Deskriptive Statistik.....	15
3.2.2. Regressionsmodell	17
4. Ergebnisse.....	17
4.1. Beschreibung Gesamtkollektiv	17
4.2. Beschreibung der Gruppen	19
4.3. Zyklusdaten im Gruppenvergleich	21
4.4. Regressionsmodell.....	35
4.4.1. Zielvariable Schwangerschaft.....	36
4.4.2. Zielvariable Lebendgeburt	40
5. Diskussion	44
5.1. Zusammenfassung.....	44
5.2. Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien	46

5.2.1. Charakteristika der Patientinnen mit höheren Zyklen	46
5.2.2. Einflussfaktoren	52
5.2.3. Einflussfaktoren in höheren Zyklen.....	57
5.3. Methodenkritik.....	59
5.4. Schlussfolgerung.....	61
6. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	65
8. Danksagung	70

Abkürzungsverzeichnis

AMH	Anti-Müller-Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body-Mass-Index
CCCT	Clomiphene Citrat Challenge Test
DIR	Deutsches IVF-Register
EFORT	Exogenous FSH Ovarian Reserve Test
ET	Embryotransfer
FH	Fruchthöhle
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GAST	Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Stimulation Test
GEE	Generalized estimating equation
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OHSS	Überstimulationssyndrom
OR	Odds ratio
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom

SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Deskriptive Statistik Anamnesedaten Gesamtkollektiv	18
Tabelle 2 Deskriptive Statistik AMH Gesamtkollektiv	18
Tabelle 3 Deskriptive Statistik Sterilität Gesamtkollektiv	19
Tabelle 4 Deskriptive Statistik der Anamnesedaten in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen	19
Tabelle 5 p-Werte der Gruppenvergleiche für Alter, Gravidität und Parität	19
Tabelle 6 Sterilität aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen	20
Tabelle 7 AMH-Wert aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen	21
Tabelle 8 p-Wert der Gruppenvergleiche für AMH	21
Tabelle 9 Stimulationsdosis und -dauer aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen	24
Tabelle 10 p-Werte der Gruppenvergleiche für Stimulationsdosis und -dauer	24
Tabelle 11 Eizellzahl und Befruchtungsquote aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen	25
Tabelle 12 p-Werte der Gruppenvergleiche für Eizellzahl und Befruchtungsquote ...	25
Tabelle 13 Kulturtag am ET und transferierte Embryonen aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen.....	29
Tabelle 14 p-Werte der Gruppenvergleiche für Embryoparameter.....	29
Tabelle 15 Eingeschlossene unabhängige Variablen für die Zielvariable Schwangerschaft.....	36
Tabelle 16 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft in Zyklus 4.....	38
Tabelle 17 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft in Zyklus 5.....	38
Tabelle 18 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft in Zyklus 6.....	39
Tabelle 19 Eingeschlossene unabhängige Variablen für die Zielvariable Lebendgeburt	41
Tabelle 20 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Geburt für Zyklus 4.....	42
Tabelle 21 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Geburt für Zyklus 5-7.....	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Langes Protokoll mit einem Depot-Präparat.....	9
Abbildung 2 Langes Protokoll mit täglicher Applikation	9
Abbildung 3 Kurzes Protokoll mit täglicher Applikation des Agonisten	10
Abbildung 4 Kurzes Protokoll mit täglicher Applikation des Antagonisten	10
Abbildung 5 Altersverteilung pro Zyklus	22
Abbildung 6 Mittlere FSH-Dosis pro Zyklus.....	23
Abbildung 7 Befruchtungsquote in % nach Alter und Zyklus	26
Abbildung 8 Qualität Embryo 1 in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen.....	27
Abbildung 9 Qualität Embryo 2 in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen.....	28
Abbildung 10 Qualität Embryo 3 in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen.....	28
Abbildung 11 Schwangerschaftsrate pro Zyklus.....	30
Abbildung 12 Schwangerschaftsrate nach Alter aufgeteilt in Gruppen nach Zyklus..	31
Abbildung 13 Schwangerschaftsraten pro Stimulation in % nach AMH-Wert pro Zyklus.....	32
Abbildung 14 Geburtenrate in % pro Zyklus.....	33
Abbildung 15 Abbrecher- und Wiederholerquote in % pro Zyklus	34
Abbildung 16 Verlauf pro Zyklus in absoluten Patientenzahlen.....	35

1. Einleitung

Auch wenn nicht jeder offen darüber spricht, sind ungewollter Kinderwunsch und die damit verbundenen Maßnahmen der künstlichen Befruchtung ein großes Thema in unserer Gesellschaft. In Deutschland hat schätzungsweise jedes sechste bis siebte Paar Schwierigkeiten, ohne ärztliche Unterstützung schwanger zu werden (DIR 2016). Im Jahre 2017 wurden 3% aller lebendgeborenen Kinder durch eine Befruchtung außerhalb des Körpers gezeugt (DIR 2018).

Zu diesen extrakorporalen Zeugungsmethoden gehören unter anderem die In-Vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit anschließendem intrauterinen Embryotransfer. Die Wahrscheinlichkeit auf diese Weise eine Schwangerschaft hervorzubringen, lag im Jahr 2018 im Durchschnitt bei 32,2% (DIR 2019). Allerdings hängt die Schwangerschaftsrate von sehr vielen Faktoren ab. Die stärkste Reduktion erfährt sie sicherlich mit steigendem Alter der Patientin (DIR 2019).

2015 wurden im Schnitt 1,7 Zyklen pro Patientin durchgeführt (DIR 2016). Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen bei Paaren mit Kinderwunsch in Deutschland zumindest anteilig die Kosten für drei Durchgänge einer künstlichen Befruchtung, sofern sie den Voraussetzungen entsprechen (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2017). Manche Paare entschließen sich dennoch es auch nach drei erfolglosen Zyklen weiter zu versuchen, je nach den zur Verfügung stehenden finanziellen Mitteln.

Bei privat versicherten Paaren gilt hingegen eine Erfolgsaussicht definiert als Schwangerschaftsrate über 15% pro Embryotransfer und das Fehlen einer alternativen Behandlungsform als ausschlaggebend für eine Kostenübernahme. Diese Aussicht auf Erfolg setzt sich aus den vom deutschen IVF-Register veröffentlichten altersabhängigen Schwangerschaftsraten und einer individuellen vom behandelnden Arzt erstellten Prognose zusammen (BGH 2015).

Die finanzielle Unterstützung durch die Krankenkassen ist also begrenzt. Somit fordert die Kinderwunschbehandlung neben physischen und psychischen auch pekuniäre Reserven der Paare. Diese Sorgen bleiben in anderen Ländern unberührt. Bei-

spielsweise werden in Israel alle notwendigen Behandlungen bezahlt bis die Patientin zwei Kinder geboren hat (Enghusen 2019).

Um dieses Patientenkollektel bestmöglich beraten zu können, ist es überaus bedeutend, einen Überblick über die Entwicklung der Schwangerschaftsraten zu haben und mögliche positive sowie negative Einflussfaktoren zu kennen.

In dieser Arbeit sollen genauer die Paare analysiert werden, die mehr als drei Durchgänge hinter sich haben. Ziel der Untersuchung ist es, die Grenze der gesetzlichen Krankenkassen wissenschaftlich zu prüfen und herauszufinden, ob es tatsächlich nach einem bestimmten Zyklus einen deutlichen Abfall der Erfolgchancen gibt. Zudem wäre es für die Paare wichtig, vor jedem neuen Zyklus eine Vorhersage über den Erfolg dieser Behandlung treffen zu können, da die künstliche Befruchtung doch mit erheblichen Kosten und auch Nebenwirkungen für die Paare verbunden ist. Außerdem sollen Besonderheiten und Unterschiede des Patientenkollektivs bzw. deren Behandlung im Vergleich zu Paaren in den ersten drei Versuchen herausgefunden werden.

2. Literaturdiskussion

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen. Insbesondere fehlen Informationen zu den Schwangerschaftsquoten nach mehreren erfolglosen Versuchen. Im Report des deutschen IVF-Registers von 2019 wurde die Gesamtschwangerschaftswahrscheinlichkeit in den Jahren 2016 bis 2019 für mehrere aufeinanderfolgende Zyklen berechnet, demnach steigt die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit auf bis zu 80,8% nach mehr als vier Behandlungen an (DIR 2020). Hier wurden allerdings auch Kryozyklen berücksichtigt und die Schwangerschaftsrate nur bezogen auf alle Fälle mit Embryotransfer angegeben. Nach der vierten Behandlung lag die kumulative Schwangerschaftsrate bei 73,6% (DIR 2020), wie sich die Kategorie „mehr als vier Behandlungen“ zusammen setzt wird nicht genannt. Man sieht allerdings, dass die Schwangerschaftsraten in den Frischzyklen mit jedem weiteren Zyklus etwas niedriger liegen, sie sinkt in den ersten vier Behandlungen aber nur um 3,3% ab (DIR 2019). Ebenso zeigt das Jahr des Behandlungsbeginns einen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate, sie steigt von 2016 bis 2019 deutlich an (DIR 2019). Eine andere Studie untersuchte die kumulativen Lebendgeburtenraten nach IVF, da-

nach bleiben 38-49% der Paare auch nach sechs Versuchen kinderlos (Malizia et al. 2009).

Die Angaben schwanken stark, abhängig von geografischen Unterschieden und interindividuellen Unterschieden der Patientenkohorten. Außerdem werden in manchen Arbeiten die Schwangerschaftsraten und in anderen die Lebendgeburtenraten untersucht, was einen Vergleich noch schwieriger macht.

Im Folgenden wird dargestellt, welche Einflussfaktoren auf den Erfolg eines IVF-Zyklus in der Literatur bekannt sind, welche Vorhersagemodelle es in diesem Bereich gibt und im Besonderen wie sich die Datenlage bei mehreren frustrierten Versuchen darstellt.

2.1. Prädiktive Faktoren

Faktoren, die das Ergebnis eines IVF-Versuchs beeinflussen, sind vielfältig. Hauptinflussfaktor stellt wohl das Alter der Frau dar. Da über 40 Jahren die Eizellreserve sinkt und das Risiko für Chromosomenfehlverteilungen steigt, raten manche Autoren Frauen über 45 Jahren sogar von einer extrakorporalen Befruchtung ab (Diedrich et al. 2013). Ebenso gibt es Studien, die empfehlen mit steigendem Alter der Patientin zwischen 25 und 45 Jahren in 5 Jahresintervallen einen Embryo guter Qualität mehr zu transferieren, um die Schwangerschaftsrate zu steigern, ohne das Risiko für Mehrlinge zu erhöhen (Minaretzis et al. 1998). Im aktuellen Report des deutschen IVF-Registers von 2019 werden die Schwangerschaftsraten in verschiedene Altersgruppen unterteilt dargestellt. Dort kann man sehr gut sehen, wie die Erfolgsrate eines IVF-Zyklus mit steigendem Alter deutlich sinkt (DIR 2018).

Ein weiterer, mit dem Alter korrelierender Faktor, ist das Anti-Müller-Hormon. Es ist ein unabhängiger Prädiktor für die Eizellreserve einer Frau und gibt somit einen Hinweis auf den Erfolg einer ovariellen Stimulation und in der Folge auch der gewonnenen Eizellzahl. Allerdings fehlen fundierte altersabhängige Normbereiche der Perzentilen und eine allgemeingültige Einteilung ist nicht möglich. Außerdem ist AMH bei PCOS-Patientinnen kein guter Indikator für die Fertilität, da dieser bei der Erkrankung häufig erhöht ist (Parahuleva et al. 2013) und so auch trotz normwertigem oder erhöhtem AMH-Wert in dieser Patientengruppe die Fertilität eingeschränkt sein kann (Joham et al. 2015).

Laut Diedrich et. al. (2013) belegen zwei Studien, dass „ab einem AMH <1 ng/ml die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft im Rahmen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen deutlich sinkt (Elgindy et al. 2008, Hazout et al. 2004).“ Allerdings ist AMH bereits fünf Jahre vor der Menopause nicht mehr nachweisbar (Sowers et al. 2008), sodass mit dem AMH in diesem Zeitraum die ovarielle Reserve unterschätzt wird und andere Laborparameter für die Beurteilung herangezogen werden müssen. Dafür eignen sich FSH und Estradiol (Tehrani et al. 2011). Wichtiger als die Anzahl der vorhandenen oder gewonnenen Eizellen, auf die man über den AMH-Wert schließen kann, ist allerdings deren Qualität (van Rooij et al. 2003). Eine geringere Eizellzahl geht wahrscheinlich häufiger mit Zyklusstörungen und Aneuploidien einher (Diedrich et al. 2013). Die Qualität der Eizellen korreliert mit dem FSH-Wert (van Rooij et al. 2003). Das basale FSH steigt umgekehrt zum AMH mit dem Alter der Patientin an (Lenton et al. 1988, MacNaughton et al. 1992). Ein basaler FSH-Wert über 15 U/l weist auf einen bereits perimenopausalen Hormonhaushalt hin und geht somit mit einer sehr geringen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (<5%) pro Zyklus einher (Bancsi et al. 2000, Brodin et al. 2008).

In der Datenbank Pubmed fand sich eine Metaanalyse über die wichtigsten prädiktiven Faktoren der In-vitro-Fertilisation (van Loendersloot et al. 2010). Dabei wurden 14 Studien ausgewählt und als relevanteste Prädiktoren das Alter der Frau, die Länge des Kinderwunsches, basales FSH und die Eizellzahl festgestellt. Die Anzahl an transferierten Embryonen, Embryonenqualität, Indikation und Methode der Sterilitätsbehandlungen wurden ebenfalls in einigen Studien als Prädiktoren genannt, konnten in dieser Metaanalyse aber nicht hinreichend untersucht werden, sodass keine genaue Aussage über die Relevanz möglich ist. Die Hälfte der 14 analysierten Studien betrachtete ausschließlich Frauen im ersten Zyklus.

Weitere 81 Arbeiten wurden von einer Studie ausgewertet, die die häufigsten prädiktiven Faktoren für den Ausgang einer künstlichen Befruchtung darlegt (Zarinara et al. 2016). Demnach zählen das Alter der Frau, Kinderwunschlänge, Infertilitätsursache, Spermaqualität und „pelvic surgery“ zu den wichtigen Faktoren. Ebenso scheinen die Behandlungsmethode, das basale FSH, die Anzahl gewonnener Eizellen und die Anzahl und Qualität der transferierten Embryonen eine entscheidende Rolle zu spielen.

Die wichtigsten prädiktiven Faktoren scheinen sich auch mit steigendem Alter zu verändern. Beispielsweise scheint unter 40 Jahren die Embryonenqualität aus-

schlaggebend für den Erfolg zu sein, über 40 Jahre ist das Alter allein aussagekräftiger als die morphologische Embryonenqualität (Cai et al. 2011).

2.2. Vorhersagemodelle

Es gibt verschiedene Ansätze die Schwangerschaftschancen bei IVF-Patienten einzuschätzen. Younis et al. (2010) entwickelten ein Modell, bei dem man einen Score berechnet, mit dem man anhand eines gewissen Cut-off-Wertes die Patienten in die entsprechende Gruppe einteilen kann. Ein Score unter 14 geht in dieser Studie mit einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 38,6 % einher und ein Score über 14 mit nur 11,3%. Mit einbezogen wurden die Parameter Alter, antrale Follikelzahl, FSH, LH/FSH Quotient, Ovarvolumen, Kinderwunschdauer, Anzahl abgebrochener Zyklen und BMI. Es wurden zur Erstellung des Modells nur Patientinnen in ihrem ersten Zyklus berücksichtigt.

Andere suchten Faktoren, die den Erfolg eines Zyklus negativ beeinflussen (Jacobs et al. 2016). Dabei wurden ebenfalls nur erste Zyklen und Patientinnen bis zum 35. Lebensjahr untersucht. In diesem Kollektiv mit normalerweise guter Prognose wurden folgende Gegebenheiten mit einem Misserfolg assoziiert: weniger bzw. keine vorausgegangenen Geburten, vorausgegangene biochemische Schwangerschaft oder Aborte, geringe antrale Follikelzahl, hohe Stimulationsdosis, unbekannte Infertilitätsursache, Fehlen eines Embryos mit mittlerer bis hoher Qualität.

Eine neuere Studie (Zhang et al. 2019) untersuchte die HCG-Werte im Serum nach subkutaner HCG-Applikation zur Ovulationsinduktion. Dabei fand man heraus, dass der HCG-Quotient (36 h/12h) von $> 1,06$ mit einer hohen Schwangerschaftsrate assoziiert ist.

Es existieren zahlreiche Modelle zur Vorhersage des IVF-Erfolgs. Um die Gültigkeit eines Modells abschätzen zu können, ist aber eine Validierung notwendig. Dabei kann man die Genauigkeit der Prädiktoren an der eigenen Kohorte (interne Validierung) und/oder an einer externen Patientengruppe prüfen (externe Validierung). Dies ist sowohl mit temporären als auch geografischen Unterschieden möglich. Die Frage nach dem praktischen Wert des Modells als Hilfestellung zu einer Entscheidungsfindung in der Praxis kann eine sogenannte Impact-Analyse klären. Hier sind verschiedene Designs möglich, die testen, ob die Behandlung mit dem Modell Vorteile im Vergleich zu der üblichen Behandlung mit sich bringt. Auch sind verschiedene Zielva-

riablen wie Qualität, Effizienz der Behandlung oder Kosteneffekte in dieser Analyse denkbar (van Loendersloot et al. 2014).

Eine Metaanalyse mehrerer Studien (Leushuis et al. 2009) zeigte, dass lediglich acht Modelle extern validiert wurden und nur drei davon eine gute Performance lieferten. Die Untersuchung ergab, dass ein Modell besonders geeignet für eine Vorhersage des IVF-Outcomes ist (Templeton et al. 1996). Großen Einfluss auf den Erfolg einer künstlichen Befruchtung hat laut dieser Studie das Alter der Frau. Eine vorausgegangene Schwangerschaft oder Geburt wirkt sich demnach positiv aus, mit jedem erfolglosen IVF Zyklus sinkt die Chance einer Schwangerschaft. Die Indikation hat laut der Studie keinen Einfluss. Dieses Modell wurde vor 24 Jahren entwickelt, eine sehr lange Zeit in der Reproduktionsmedizin. So zeigte eine jüngere Studie, dass dieses Modell in der externen Validierung den Erfolg eines Versuchs der künstlichen Befruchtung unterschätzt (van Loendersloot et al. 2011).

Eine andere Untersuchung ergab ein ähnliches Ergebnis an geeigneten Modellen (van Loendersloot et al. 2014). Von insgesamt 21 ausgewählten Modellen waren 12 intern und nur vier extern validiert. Eine Studie wies neben der temporären auch eine geografische Validierung auf und wurde von den Autoren als einzige Studie empfohlen, um auch an anderen Zentren verwendet zu werden (Hunault et al. 2002 und 2007). In diesem Modell wurden das Alter der Frau, die gewonnene Eizellzahl, die Embryonenqualität und der Tag des Embryotransfers mit einbezogen. Die primäre Fragestellung dieser Studie war allerdings geeignete Patientinnen zu finden, bei denen nur einer statt zwei Embryonen transferiert wird, ohne die Schwangerschaftsrate negativ zu beeinflussen, um dadurch das Zwillingsrisiko zu minimieren.

Ein systematisches Review befasste sich außerdem mit Eizellreserve-Tests (Broekmans et al. 2006). Darunter fanden sich neben komplizierteren Stimulationstests (z.B. CCCT, EFORT, GAST) auch einfache Bestimmungen von FSH, Estradiol, AMH, Inhibin B und der antralen Follikelzahl. Diese Parameter tauchten in der Recherche häufiger auf, sind aber laut dieser Untersuchung nicht zu empfehlen, um einen Erfolg der Behandlung vor dem ersten Zyklus abzuschätzen, da kein Verfahren den Ausgang einer IVF akkurat einschätzen kann. Welche Aussage diese Werte nach mehreren erfolglosen Versuchen einer IVF haben, wird auch in dieser Analyse nicht beantwortet.

2.3. Literaturlage bei multiplen frustranen Versuchen

In der Literatur gibt es wenige Untersuchungen zu Patientinnen mit multiplen frustranen IVF-Zyklen. Mehrere Studien widmen sich den Ursachen von wiederholtem Implantationsversagen. Wiederholtes Implantationsversagen liegt vor, wenn mindestens vier Embryonen von guter Qualität in mindestens drei IVF-Zyklen bei einer Patientin jünger als 40 Jahren in den Uterus transferiert wurden und keine anhaltende Schwangerschaft erzielt wurde (Margalioth et al. 2006, Coughlan et al. 2014). Ursächlich stehen viele Faktoren zur Diskussion wie z.B. Chromosomenanomalien, inadäquate Embryokulturbedingungen, suboptimale Embryoentwicklung, das Zona-Hardening und unpassende Transfertechniken (Das et al. 2012). Diese Faktoren zu bestimmen ist schwierig und nicht routinemäßig möglich. Die neuen Verfahren des time lapse imaging und „omics“ sollen Embryonen besser beurteilen können, auch ist neben einer Karyotypisierung der Eizelle (Polkörperdiagnostik) eine Präimplantationsdiagnostik des Embryos nach den aktuellen Regelungen in Deutschland möglich. Um die Implantation zu unterstützen, kann nach wiederholtem Implantationsversagen assisted Hatching angewandt werden (Simon et al. 2012, Das et al. 2012).

Andere Untersuchungen wie beispielsweise die Hysteroskopie oder Blutgerinnungstest zum Aufdecken einer Thrombophilie oder Phospholipidantikörper sind keine Routine, sondern sollten gezielt bei Verdacht und/oder nach mehreren frustranen Versuchen durchgeführt werden (Simon et al. 2012). Hat man den Verdacht auf eine männliche Ursache, kann erweiternd zur ICSI eine Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) durchgeführt werden. Spielen immunologische Probleme eine Rolle, kann man erwägen hoch dosierte Immunglobuline vor dem Embryotransfer zu verabreichen (Simon et al. 2012). Diese Untersuchungen und Konsequenzen sollten individuell erwogen werden und dienen somit nicht zur allgemeinen Vorhersage des IVF-Erfolgs, da die Implantation nur einen Anteil am Gesamtgeschehen trägt und nicht alle fehlerhaften Zyklen erklären kann.

Es wurde in der Literatur nur ein generelles Vorhersagemodell für Patientinnen mit mehreren erfolglosen Versuchen gefunden, bei dem die Chance auf eine Lebendgeburt prognostiziert wird (Porcu et al. 2013). In die Berechnung gingen hier Patientinnen mit vier erfolglosen Versuchen ein. Entscheidend für die Vorhersage waren demnach die Anzahl vorheriger Zyklen mit einer Fruchthöhle, die durchschnittliche Anzahl an Embryonen mit guter Qualität, das Alter, eine männliche Infertilitätsursache und das basale FSH.

Eine andere Studie untersuchte ebenfalls Patientinnen mit mehreren Versuchen der künstlichen Befruchtung (Stalf et al. 1999). Hier wurde zwischen IVF und ICSI unterschieden und jeweils die Schwangerschaftsraten verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass ICSI in den ersten zwei Zyklen IVF überlegen war, in den weiteren Zyklen sich dieses Verhältnis aber umkehrt. Keine der bekannten Ursachen konnte den Effekt erklären. Auffällig war allerdings, dass in der ICSI-Gruppe mit steigender Zykluszahl die Embryonenqualität schlechter wurde, ohne Gründe im Spermogramm zu finden. Die Autoren nehmen als Ursache einen noch unbekannten andrologischen Faktor auf genetischer Ebene an.

Neben den zyklusabhängigen Daten, die reproduktionsmedizinisch wichtig erscheinen, gibt es noch einige andere Faktoren, die grundsätzlich das Outcome einer Kinderwunschbehandlung beeinflussen und mit Ursache für ein wiederholtes Versagen der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen sein könnten (Penzias et al. 2013). So sah man, dass Adipositas mit einem BMI > 30, Rauchen und sogar Passivrauchen als vermeidbare Faktoren mit verminderter Geburtenrate zusammenhängen. Zu Uterusanomalien, Schilddrüsenerkrankungen, immunologischen Faktoren und Thrombophilien sind in der Literatur kontroverse Studienergebnisse zu finden und der Einfluss somit nicht sicher belegbar (Penzias et al. 2013).

2.4. Künstliche Befruchtung

Mittlerweile stehen etliche verschiedene Methoden zur Therapie eines unerfüllten Kinderwunsches zur Verfügung. In dieser Arbeit geht es hauptsächlich um die extrakorporalen Verfahren der In-Vitro-Fertilisation und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion, die im Folgenden kurz in ihrer Methodik erläutert werden.

2.4.1. Eizellgewinnung

Die Eizellgewinnung stellt die Grundlage aller extrakorporalen Befruchtungen dar. Dazu wird mit verschiedenen Medikamenten eine ovarielle Stimulation erreicht, die eine Produktion von überphysiologisch vielen Eizellen zur Folge hat, welche dann ultraschallgesteuert ab punktiert und gewonnen werden. Für die Eizellstimulation stehen verschiedene Protokolle zur Verfügung, welche im Folgenden erläutert werden. Bei jedem dieser Verfahren wird ein vorzeitiger LH-Anstieg dadurch verhindert, dass entweder ein GnRH-Agonist oder -Antagonist verabreicht wird. Diese Substanzen binden an den Rezeptoren der Hypophyse und machen sie so unempfindlich für die körpereigenen Botenstoffe der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Downregulati-

on). Die eigentliche Stimulation erfolgt durch Gonadotropine, deren zielführende Dosierung von Frau zu Frau variiert und individuell angepasst werden muss. Eine Ovulationsinduktion erfolgt mit Choriongonadotropin. 36 Stunden später erfolgt dann die Follikelpunktion (ESHRE 2019).

Long protocol

Die Downregulation mit dem GnRH-Analogen (Leuporelin, Goserelin, Nafarelin, Triptorelin) beginnt im Vorzyklus zwischen dem 18. und 22. Zyklustag (ESHRE 2019). Bei verlängerten Zyklen entsprechend später. So ist gewährleistet, dass die Downregulation postovulatorisch erfolgt. Die Applikation kann täglich oder einmalig als Depot-Präparat erfolgen.

Etwa 10 bis 14 Tage später mit Einsetzen der Menstruation melden sich die Patientinnen für gewöhnlich im Zentrum. Mittels Ultraschalluntersuchung und Hormonbestimmung kann der Erfolg der Downregulation kontrolliert werden. Ab dem zweiten oder dritten Zyklustag beginnt dann die Therapie mit den Gonadotropinen (ESHRE 2019). Alle verwendeten Gonadotropine sind durch die Patientin subkutan zu applizieren. In der Regel erfolgen während der Stimulation zwei bis drei Kontrolltermine. Die Überwachung der Eizellreifung erfolgt durch transvaginalen Ultraschall zusätzlich zur Bestimmung von 17- β -Estradiol und LH (ESHRE 2019). Die Ovulationsinduktion wird ab einer Leitfollikelgröße von 16-22 mm mit Choriongonadotropin initiiert (ESHRE 2019). Die transvaginale Follikelpunktion erfolgt 34-36 Stunden später in Allgemeinanästhesie (The ESHRE Working Group on Ultrasound in ART 2019).

Gonadotropin										x	x	x	x	x	x	x	x	x	IVF
GnRH-Agonist		x																	
HCG																		x	
Zyklustag	18	19	20	10- 14 Tage Intervall			1	2	3	4	5	6	7	8	9	?			

Abbildung 1 Langes Protokoll mit einem Depot-Präparat

Gonadotropin											x	x	x	x	x	x	x	x	x	IVF
GnRH-Agonist		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
HCG																			x	
Zyklustag	18	19	20	10- 14 Tage Intervall						1	2	3	4	5	6	7	8	9	?	

Abbildung 2 Langes Protokoll mit täglicher Applikation

Short protocol mit GnRH-Agonist

Dieses Protokoll wird überwiegend bei Frauen eingesetzt, bei denen nur wenige Eizellen zu erwarten sind (Low Responder) (ESHRE 2019).

Ab dem zweiten oder dritten Zyklustag wird der GnRH-Agonist appliziert. Dabei wird der sogenannter Flare-up-Effekt genutzt, bei dem durch die initial agonistische Wirkung ein kurzzeitiger Anstieg der Gonadotropinsekretion erfolgt. Nach längerer Applikation entsteht durch die Dauerstimulation ebenfalls eine Downregulation. Die Vorgehensweise bei Punktion und Eizellengewinnung entspricht dem der anderen Protokolle.

Gonadotropin		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	IVF
GnRH-Agonist		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
HCG												x	
Zyklustag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?		

Abbildung 3 Kurzes Protokoll mit täglicher Applikation des Agonisten

Short protocol mit GnRH-Antagonist

Beim Antagonistenprotokoll erfolgt die Stimulation mit dem Gonadotropin ab dem zweiten oder dritten Zyklustag. Der Antagonist (Cetrorelix, Ganirelix) wird bei einem normalen Zyklus, ab dem 6. oder 7. Zyklustag eingesetzt (ESHRE 2019). Bei verkürzten oder verlängerten Zyklen entsprechend früher oder später. Der Antagonist wird bis einen Tag vor der geplanten Punktion appliziert. Die Vorgehensweise bei Punktion und Eizellengewinnung entspricht dabei dem der anderen Protokolle.

Gonadotropin		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	IVF
GnRH-Antagonist						x	x	x	x	x	x	x	
HCG												x	
Zyklustag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	?		

Abbildung 4 Kurzes Protokoll mit täglicher Applikation des Antagonisten

2.4.2. Spermienaufbereitung

Die Spermien werden in der Regel physiologisch gewonnen. In Fällen andrologischer Infertilität, bei denen im Ejakulat keine oder extrem wenige Spermien (<0,3 Millio-

nen/ml) zu finden sind, wird eine Hodenbiopsie durchgeführt (TESE) und die aufbereiteten Spermien kryokonserviert. In allen Fällen erfolgt die Erstellung eines Spermioграмms mit folgenden Parametern zur Beurteilung des Spermas (World Health Organization 2010) :

- Konsistenz (verflüssigt, viskös)
- Menge der Probe (ml)
- Morphologie der Spermien
- Gesamt-Motilität
- WHO A (rasche Bewegungsfähigkeit nach vorne) in %
- WHO B (geringe Bewegungsfähigkeit nach vorne) in %
- WHO C (keine Vorwärtsbewegung, aber Bewegungsfähigkeit vorhanden) in %
- WHO D (keine sichtbare Bewegungsfähigkeit) in %

Je nach Spermienkonzentration und Motilität entscheidet man sich für die IVF oder ICSI und die jeweilige Aufbereitungsmethode des Spermas, dabei stehen Swim up, Dichtezentrifugation und Migration zur Verfügung (ESHRE 2015).

2.4.3. Befruchtung und Embryotransfer

Die Eizellen werden nach der Punktion gezählt und nach morphologischen Kriterien bewertet. Die Oozyten sind nach der Punktion von mehreren Lagen somatischer Zellen umgeben, den Cumulus- und Coronazellen. Zur Vorbereitung für die ICSI müssen diese Hüllzellen unter mikroskopischer Kontrolle abpräpariert werden (ESHRE 2015). Dadurch kann man feststellen, ob die betreffende Eizelle reif ist (Metaphase II-Stadium, Vorhandensein eines Polkörperchens) und die ICSI wird so technisch erst überhaupt sinnvoll (Handling und Sichtkontrolle). Das Entfernen der Hüllzellen erfolgt durch eine Kombination enzymatischer Einwirkung (z.B. Hyaluronidase) und mechanischer Bearbeitung (ESHRE 2015). Dieses Verfahren erfolgt bei der IVF nach der Befruchtung.

Bei der In-Vitro-Fertilisation wird etwa zwei bis sechs Stunden nach der Eizellgewinnung (je nach Reifegrad der Oozyten) die Insemination durchgeführt. Dabei werden bei andrologischem Normalbefund ca. 50.000 bis 100.000 motile Spermien pro Inkubations-Well bzw. pro Eizelle zupipettiert. Anschließend werden die inseminierten Eizellen wieder in den Brutschrank gestellt (ESHRE 2015).

In Fällen stark eingeschränkter andrologischer Befunde (OAT, Kryptozoospermie, Azoospermie) besteht kaum eine Chance für eine Befruchtung durch aktives Eindringen eines Spermiums in die Eizelle. Für diese Situationen wurde 1992 die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) entwickelt (Palermo et al. 1992). Ein immobilisiertes Spermium wird über einen Mikromanipulator mit Hilfe einer speziellen Glaskapillare direkt in das Zytoplasma einer reifen (Metaphase II) Eizelle injiziert und dort deponiert (ESHRE 2015).

Am Tag nach IVF/ICSI erfolgt morgens die Kontrolle auf erfolgte intakte Befruchtung. Intakt befruchtete Eizellen weisen zwei Vorkerne (Pronuclei) auf und werden als 2PN bezeichnet. Eizellen mit mehr als zwei Vorkernen (Triploidien, Polyploidien) werden aus der Kultur entfernt (ESHRE 2015).

Überzählige intakt befruchtete Eizellen werden, falls geeignet und vom Patienten gewünscht, kryokonserviert, die für den Transfer vorgesehenen weiterkultiviert.

Der Retransfer erfolgt am häufigsten im Blastozystenstadium, meist am fünften oder sechsten Kulturtag. Dabei dürfen in Deutschland rechtlich maximal drei Embryonen transferiert werden (ESchG 2011). Die ausgewählten Embryonen werden in einen speziellen Katheter überführt und anschließend möglichst im Fundus des Uteruscavums der Patientin platziert (ESHRE 2015). Die Kontrolle auf eine erfolgreiche Einnistung erfolgt circa zwei Wochen später mittels Schwangerschaftstest im Urin.

3. Material und Methoden

3.1. Studienaufbau

Die Fragestellungen dieser Arbeit waren:

- Sinken die Schwangerschaftsraten deutlich nach dem dritten Versuch einer extrakorporalen Befruchtung ab?
- Welche Charakteristika weisen Patientinnen auf, die auch nach mehreren Zyklen erfolglos bleiben?
- Welche Einflussfaktoren lassen nach mehreren frustrierten Versuchen eine Aussage zum Ausgang eines Versuchs zu?

Dazu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die Schwangerschaftsraten bleiben auch noch jenseits des dritten Zyklus ausreichend hoch.
- Die Patientengruppe mit mehreren erfolglosen Versuchen unterscheidet sich in Anamnese- und Zyklusparametern von den Patientinnen, die in den ersten drei Zyklen schwanger werden.
- Der Ausgang eines Zyklus lässt sich nicht exakt genug vorhersagen.

Um diese Fragestellungen zu beantworten und die Hypothesen zu belegen, wurde eine statistische Berechnung mit den Daten eines Kinderwunschzentrums in einem bestimmten Zeitraum durchgeführt.

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Analyse. Für die dieser Arbeit zugrundeliegende Auswertung wurden alle Versuche der extrakorporalen Befruchtung durch In-Vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) berücksichtigt, die vom 01.11.1995 bis zum 01.01.2014 im VivaNeo-Kinderwunschzentrum in Wiesbaden durchgeführt wurden.

Insgesamt stellten sich in diesem Zeitraum 17.013 verschiedene Paare vor, welche sich zusammen genommen 36.655 Zyklen unterzogen.

Einschluss- und Ausschlusskriterien:

- Es wurden keine Versuche mit einbezogen, die mit kryokonservierten Eizellen durchgeführt wurden.
- Es wurden nur die Patientinnen eingeschlossen, die sich im Vorfeld keiner invasiven Kinderwunschtherapie unterzogen hatten.
- Versuche nach bereits erfolgtem Eintritt einer Schwangerschaft im vorherigen Zyklus sind nicht in der Analyse berücksichtigt worden. Dabei wurden 6.575 Zyklen (ca. 18%) ausgeschlossen, die auf zweite, dritte, vierte usw. Versuche entfallen.
- Allerdings wurden nicht alle Zyklen lückenlos nachverfolgt, zu etwa 10% aller Zyklen gibt es keine Aussage über den Ausgang der Schwangerschaft.
- Letztendlich konnten 17.013 Paare mit 30.080 Zyklen eingeschlossen werden.

Das Kinderwunschzentrum hat in diesem Zeitraum mit zwei verschiedenen Programmen (Filemaker und Meditex) gearbeitet, mit denen die anamnestischen und

zyklusspezifischen Daten während einer Behandlung von dem ärztlichen Personal erfasst wurden. Diese Informationen wurden mir zur statistischen Analyse von dem Kinderwunschzentrum zur Verfügung gestellt.

Zunächst wurden für jeden Zyklus alle erfassten Variablen aus dem System übernommen, dabei wurden die Patientendaten anonymisiert übermittelt, sodass kein Rückschluss auf die Identität der Patientinnen möglich ist. Diese wurde dann mit dem Statistikprogramm SPSS zunächst einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Einige Werte konnten auf Grund zu vieler fehlender oder falscher Werte nicht in die Auswertung einfließen.

Grundsätzlich müssen Anamnesedaten von Zyklusdaten unterschieden werden. Die Anamnesedaten wurden beim ersten Kontakt mit der Patientin bzw. dem Paar somit vor Beginn des ersten Zyklus erhoben. Um eine Auswertung je Zyklus erstellen zu können, ohne dabei die Anamnesedaten zu vernachlässigen, mussten die beiden Datenmengen also zusammengefügt werden, daher wurden die Anamnesedaten jeweils den Zyklusdaten angehängt und erscheinen somit für jeden Zyklus. Die Zyklusdaten wurden vor oder während jedem Zyklus neu erhoben und variieren dementsprechend.

Letztlich sind folgende Anamnesedaten in die Analyse mit eingegangen:

- Alter der Frau und ihres Partners
- die Parität und Gravidität,
- der AMH-Wert,

Folgende zyklusspezifischen Parameter wurden in dieser Arbeit untersucht:

- die Stimulationsdosis und -dauer
- Anzahl gewonnener, inseminierter und befruchteter Eizellen,
- Embryoqualität und -stadium,
- Anzahl transferierter Embryonen und Tag des Embryotransfers,
- Eintritt einer Schwangerschaft und
- Geburt.

Um das Patientenkontext beschreiben zu können wurde eine deskriptive statistische Analyse der gesamten Datenmenge durchgeführt. So erhielt man für die Daten aller

Zyklen Mittelwerte der quantitativen Variablen und eine Verteilung der Merkmale bei kategorialen Variablen.

Anschließend erfolgte eine Einteilung der Daten nach der Zykluszahl in drei Gruppen, um die Frage nach Unterschieden in höheren Zyklen beantworten zu können. Die erste Gruppe beinhaltet die ersten drei Zyklen, die zweite Gruppe Zyklus vier bis sechs und die letzte Gruppe fasst alle Zyklen ab dem siebten zusammen. Dann erfolgte ebenfalls eine deskriptive Statistik.

Ein wichtiger Teil dieser Arbeit war es Einflussfaktoren speziell in höheren Zyklen auf den Erfolg eines Zyklus zu finden. Dazu wurde ein Regressionsmodell erstellt und dieses von Zyklus eins bis neun für jeden Zyklus einzeln angewendet.

3.2. Statistische Auswertung

3.2.1. Deskriptive Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurden die Statistikprogramm SPSS und SAS verwendet. Für die deskriptive Statistik wurde zunächst das Gesamtkollektiv analysiert.

Um die Frage zu beantworten, wie sich die Patientinnen in den höheren Zyklen von denen in den ersten drei Zyklen unterscheiden, mussten Gruppen gebildet werden, da der Vergleich der einzelnen Zyklen untereinander zu unübersichtlich und unpraktisch wäre. Weil die Anamnesedaten nur einmalig vor dem ersten Zyklus erhoben wurden, konnten die Gruppen nicht einfach nach der Zyklusnummer eingeteilt werden.

Für eine bessere Einteilung wurde eine neue Variable erstellt, die den zuletzt durchgeführten Zyklus einer Patientin abbildet, anhand dessen dann die Gruppeneinteilung erfolgte. Hat eine Patientin beispielsweise vier Zyklen gemacht, wurden die Anamnesedaten einmalig der entsprechend Gruppe für Zyklus vier zugeordnet. Es wurden Zyklus eins bis drei zusammen gefasst, außerdem Zyklus vier bis sechs und eine letzte Gruppe enthielt alle Zyklen ab dem siebten.

Die Zyklusdaten wurden anhand der Zyklusnummer in die gleichen Gruppen aufgeteilt. Hier findet man beispielsweise eine Patientin, die sieben Zyklen gemacht hat, auch jeweils in jedem Zyklus wieder, das heißt sie ist in jeder der drei Gruppen repräsentiert.

In manchen Bereichen war eine genauere Betrachtung der jeweiligen Parameter angezeigt. So wurden einige Berechnungen für jeden Zyklus einzeln durchgeführt.

Um die Altersstruktur des Patientenlientels genauer beschreiben zu können, wurde das Alter der Patientinnen für jeden Zyklus einzeln analysiert.

Die durchschnittliche Stimulationsdosis wurde ebenfalls für jeden Zyklus einzeln berechnet. Des Weiteren erfolgte dann eine Einleitung in schwanger am Ende dieses Zyklus und nicht schwanger.

Die Befruchtungsquote, die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate wurden ebenfalls für jeden Zyklus einzeln untersucht. Bezüglich der Befruchtungsquote und Schwangerschaftsrate erfolgte dann eine weitere Einteilung in Gruppen nach dem Alter und zwar von 17 bis 29 Jahre, von 30 bis 34 Jahre, von 35 bis 39 Jahre und ab 40 Jahre. Die Schwangerschaftsrate wurde außerdem auch nach dem AMH-Wert aufgeteilt in $< 1,3$ ng/ml, zwischen 1,3 und 7 ng/ml und über 7 ng/ml.

Ebenso konnte die Abbrecher- bzw. Wiederholerquote nach jedem Zyklus berechnet werden.

Um Unterschiede in den Gruppen festzustellen wurde bei den Anamnesedaten eine univariate Varianzanalyse mit der man mehr als zwei Gruppen vergleichen kann (ANOVA) durchgeführt. Fanden sich in diesem globalen Test Unterschiede, wurden die einzelnen Gruppen mit T-Tests verglichen, um festzustellen, zwischen welchen Gruppen ein Unterschied besteht.

Um die Zyklusdaten zwischen den Gruppen und über die einzelnen Zyklen zu vergleichen, wurden Mittelwerte mittels verallgemeinerter Schätzgleichungen (GEE) geschätzt. Mit diesem Verfahren kann berücksichtigt werden, dass die Beobachtungen nicht alle unabhängig voneinander sind. Mittels linearer Kontraste wurden frühere und spätere Zyklen verglichen. Diese GEE-Modelle konnten sowohl für quantitative als auch für kategoriale Variablen angepasst werden. So kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob es innerhalb der jeweiligen Variable grundsätzlich Unterschiede zwischen den Zyklen gibt. Ist dies der Fall, kann man die spezifischen Vergleiche innerhalb des Modells betrachten. Die Gruppenvergleiche erfolgten in der letzten Gruppe nur bis Zyklus neun, da insgesamt zu wenig Patientinnen mehr als neun Zyklen durchlaufen sind. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5

% festgelegt. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte nicht, es wird also nur die Fehlerrate pro Test kontrolliert.

3.2.2. Regressionsmodell

Um auch prospektiv einen Effekt der Variablen auf den Ausgang eines Versuches der künstlichen Befruchtung vorhersagen zu können, wurde ein multivariablen Regressionsmodell erstellt. Die logistische Regression wird bei dichotomer abhängiger Variable, in diesem Fall Schwangerschaft oder Geburt mit den Ausprägungen ja und nein, verwendet. Es kann die Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden mit der diese Ereignisse in Abhängigkeit mehrerer Faktoren eintreten. Diese Faktoren werden als unabhängige Variablen bezeichnet und können unterschiedliche Skalierungen aufweisen. Alle kategorialen Variablen wurden dazu als Dummy-Variablen codiert.

Zunächst erfolgte die Variablenselektion, indem für jede Variable aufgeteilt nach Zyklus eine univariable binär logistische Regression berechnet wurde. Dabei wurden nur die Zyklen eins bis neun berücksichtigt, da ab dem zehnten Zyklus zu wenige Fallzahlen vorlagen. Ausgewählt für die multivariable Regression wurden anschließend die Variablen, deren p-Wert kleiner 0,02 (Signifikanzniveau 2%) war und bei denen nicht mehr als 10 % fehlende Werte vorlagen. Diese Variablen sind dann in die multivariable Regression eingegangen.

Die Variablen wurden mittels Rückwärtsselektion Schritt für Schritt aus dem Modell entfernt, angefangen mit den Variablen, die den geringsten Zusammenhang aufweisen. Die im letzten Schritt der Selektionsprozedur verbliebenen Variablen konnten für den jeweiligen Zyklus als prognostisch entscheidend für den Ausgang gewertet werden. Diese Analyse wurde einmal für die abhängige Variable Geburt und gleichsam für die Variable Schwangerschaft für die Zyklen eins bis neun einzeln durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung Gesamtkollektiv

In die statistische Analyse gingen alle Versuche einer extrakorporalen Befruchtung ein, die im Zeitraum vom 01.11.1995 bis zum 01.01.2014 im Kinderwunschzentrum Wiesbaden durchgeführt wurden. Insgesamt wurden 17.013 verschiedene Paare mit zusammen 36.655 Zyklen untersucht. Von den 17.013 Paaren führten 7.139 einen zweiten Zyklus, 3.480 einen dritten und 1.443 einen vierten Zyklus durch. Im fünften

Zyklus waren es 537, im sechsten 225, im siebten 100 und im achten 49. Die Zyklen neun bis sechzehn umfassen insgesamt 84 Versuche einer künstlichen Befruchtung. Eine Patientin führte weitere In-Vitro-Fertilisationen bis zu einem 26. Versuch durch. Weitere 6.575 Zyklen (ca. 18%) entfallen auf zweite, dritte und vierte Versuche nach jeweils erfolgreichem Vor-Zyklus. Diese weiteren Versuche nach bereits erfolgter Geburt eines Kindes im vorherigen Versuch wurden nicht in der statistischen Analyse berücksichtigt.

Die Patientinnen waren im ersten Zyklus im Durchschnitt 33,67 Jahre, das Alter des Partners lag mit 36,77 Jahren etwas darüber. Der mittlere BMI lag bei den Frauen bei 23,44 und bei den Männern 24,93. Insgesamt betrug die Länge des Kinderwunsches durchschnittlich 3,56 Jahre. Es waren zuvor im Schnitt 1,35 Inseminationen durchgeführt worden. Zu 52,5% lag ein männlicher, zu 22% ein weiblicher Hauptinfertilitätsgrund vor, in 14,4% lag es an beiden Partnern. 13% der Patientinnen hatten zuvor schon ein Kind geboren und litten somit an sekundärer Sterilität (Tab. 3). In 11,2% der Fälle fand sich eine Schilddrüsenerkrankung der Frau. 45,2% der Patientinnen wiesen ein erniedrigtes und 4,5% ein erhöhtes Anti-Müller-Hormon auf (Tab. 2).

Tabelle 1 Deskriptive Statistik Anamnesedaten Gesamtkollektiv

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	17008	17	51	33,67	4,637
Partneralter	17008	19	77	36,77	5,954
Gravidität	17013	0	8	0,44	0,828
Parität	17012	0	7	0,17	0,484

Tabelle 2 Deskriptive Statistik AMH Gesamtkollektiv

AMH	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
< 1,30	1565	9,2	45,2	45,2
1,30-7,00	1744	10,3	50,3	95,5
> 7,00	156	0,9	4,5	100
Gesamtsumme	3465	20,4	100	
Fehlend	13548	79,6		
Gesamtsumme	17013	100		

Gültige Prozent: Merkmalsverteilung ohne fehlende Werte

Tabelle 3 Deskriptive Statistik Sterilität Gesamtkollektiv

Sterilität	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
primär	14797	87	87	87
sekundär	2216	13	13	100
Gesamtsumme	17013	100	100	

Gültige Prozent: Merkmalsverteilung ohne fehlende Werte

4.2. Beschreibung der Gruppen

Zur Auswertung der oben genannten Fragestellung wurden die Patientinnen in Gruppen eingeteilt, dabei wurde die Anzahl der jeweils durchgeführten Zyklen berücksichtigt und alle Patientinnen mit 1-3, 4-6 und 7-26 Zyklen in drei Gruppen zusammengefasst. Die jeweiligen Durchschnittswerte der Anamnesedaten sind den Tabelle 4, 6 und 7 zu entnehmen.

Tabelle 4 Deskriptive Statistik der Anamnesedaten in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

		Alter	Partneralter	Gravidität	Parität
Zyklus 1-3	N	14008	14008	14013	14013
	Mittelwert	34,08	37,23	0,46	0,18
	Standardabweichung	4,646	6,007	0,85	0,499
Zyklus 4-6	N	1340	1340	1340	1339
	Mittelwert	36,34	39,03	0,35	0,11
	Standardabweichung	4,232	5,592	0,715	0,406
Zyklus > 7	N	100	100	100	100
	Mittelwert	39,07	42,6	0,3	0,09
	Standardabweichung	4,258	6,323	0,689	0,321

Tabelle 5 p-Werte der Gruppenvergleiche für Alter, Gravidität und Parität

Variable	1-3 vs. 4-6		4-6 vs. 7-9		1-3 vs. 7-9	
	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung
Alter Frau	< 0.0001	(+2,26) ↑	< 0.0001	(+2,73) ↑	< 0.0001	(+4,99) ↑
Alter Partner	< 0.0001	(+1,8) ↑	< 0.0001	(+3,57) ↑	< 0.0001	(+ 5,37) ↑
Gravidität	< 0.0001	(-0,11) ↓	0,3877	(-0,05) ↓	0,0187	(-0,16) ↓
Parität	< 0.0001	(-0,07) ↓	0,5364	(-0,02) ↓	0,0421	(-0,09) ↓
Sterilität (sekundär in %)	< 0.0001	(-5,5) ↓	0,8605	(-0,5) ↓	0,0911	(-6,0) ↓

Spalte Variable in Klammern: Referenzkategorie für die Veränderung

Spalte Veränderung in Klammern: Differenz der Mittelwerte bzw. Häufigkeiten

Die meisten anamnestisch erhobenen Daten weisen geringe Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Auffällig ist das höhere Alter beider Partner mit steigender Zykluszahl. Der Unterschied ist bei beiden Variablen in allen Gruppenvergleichen statistisch auffällig (Tab. 5). Es zeigt sich eine Tendenz dazu, dass Vorschwangerschaften und -geburten häufiger bei Frauen mit kleinerer Zykluszahl zu finden sind (Tab. 4). Diese Unterschiede sind allerdings nur jeweils im Vergleich mit der ersten Gruppe statistisch auffällig ($p\text{-Wert} < 0.0001$), das heißt der Vergleich Zyklus 4-6 und Zyklus 7-höchster zeigt keine Signifikanz (Tab. 5). Wie Tabelle 6 zeigt, werden in den niedrigeren Zykluszahlen häufiger Patientinnen mit sekundärer Sterilität behandelt (14%) als in den höheren Zyklen (8%). Dort konnte allerdings nur ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen Gruppe 1-3 und 4-6 gefunden werden ($p\text{-Wert} < 0.0001$).

Tabelle 6 Sterilität aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

Sterilität	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Zyklus 1-3 primär	12056	86	86
sekundär	1957	14	14
Gesamtsumme	14013	100	100
Zyklus 4-6 primär	1226	91,5	91,5
sekundär	114	8,5	8,5
Gesamtsumme	1340	100	100
Zyklus > 7 primär	92	92	92
sekundär	8	8	8
Gesamtsumme	100	100	100

Gültige Prozent: Merkmalsverteilung ohne fehlende Werte

Bei dem Hauptinfertilitätsgrund steigen sowohl männliche als auch weibliche Indikationen auf Kosten der idiopathischen Fälle bei höherer Zykluszahl an.

Bei der Variable AMH relativiert sich die Aussagekraft durch viele fehlende Werte (79,6%). In der Gruppe von Zyklus 1 bis 3 liegt etwa die Hälfte der AMH-Werte im Normbereich von 1,30–7,00 µg/l, 44,2% liegen darunter und 4,8% darüber. Wesentlich mehr erniedrigte (57,1%) und weniger erhöhte Werte (1,2%) finden sich schon in der Gruppe von Zyklus 4 bis 6. Dieser Vergleich liefert als einziger statistisch auffällige Unterschiede ($p\text{-Wert} 0,0006$, siehe Tab. 8). In der Gruppe ab Zyklus 7 weisen fast dreiviertel der Patientinnen einen niedrigen AMH-Wert auf (73,3%), kein Wert der untersuchten Probanden liegt in dieser Gruppe höher als der obere Normwert. Eine grobe Sichtung der PCOS-Patientinnen zeigte in allen Gruppen eine vergleichbare Verteilung.

Tabelle 7 AMH-Wert aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

AMH	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Zyklus 1-3	< 1,30	1361	9,7	44,2
	1,30-7,00	1567	11,2	50,9
	> 7,00	148	1,1	4,8
	Gesamtsumme	3076	22	100
	Fehlend	10937	78	
	Gesamtsumme	14013	100	
Zyklus 4-6	< 1,30	96	7,2	57,1
	1,30-7,00	70	5,2	41,7
	> 7,00	2	0,1	1,2
	Gesamtsumme	168	12,5	100
	Fehlend	1172	87,5	
	Gesamtsumme	1340	100	
Zyklus 7-höchster	< 1,30	11	11	73,3
	1,30-7,00	4	4	26,7
	Gesamtsumme	15	15	100
	Fehlend	85	85	
	Gesamtsumme	100	100	

Gültige Prozent: Merkmalsverteilung ohne fehlende Werte

Tabelle 8 p-Wert der Gruppenvergleiche für AMH

Variable	1-3 vs. 4-6		4-6 vs. 7-9		1-3 vs. 7-9	
	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung
AMH (< 1,3 µg/l in %)	0.0006	(+12,9) ↑	0.8259	(+16,2) ↑	0.223	(+29,1) ↑

Spalte Variable in Klammern: Referenzkategorie für die Veränderung

Spalte Veränderung in Klammern: Differenz der Mittelwerte bzw. Häufigkeiten

4.3. Zyklusdaten im Gruppenvergleich

Wie verteilt sich die Altersstruktur?

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen im ersten Zyklus beträgt 33,67 Jahre. Bis zum 7. Zyklus steigt das mittlere Alter mit jedem weiteren Zyklus kontinuierlich um ca. 0,8 Jahre an. Von dem 7. auf den 8. Zyklus findet sich ein größerer Sprung von 1,72 Jahren. Danach steigt bzw. fällt der Mittelwert auf Grund kleiner Fallzahlen ungleichmäßig. Ab dem 17. Zyklus hat nur noch eine Patientin weiter versucht schwanger zu werden. Dabei fand der 17. bis 20. Zyklus im 42. Lebensjahr und der 18. bis 26. Zyklus im 43. Lebensjahr statt.

Auf Grund der immer niedrigeren Fallzahlen nähern sich die Maximal- und Minimalwerte mit steigender Zykluszahl dem Mittelwert an. Die Maximalwerte sinken dabei weniger als die Minimalwerte steigen, was sicherlich teilweise mit dem steigenden Alter bei wiederholten Versuchen als auch mit der größeren Erfolgschance bei jüngeren Patientinnen zu erklären ist (vgl. Abb. 9).

Den Verlauf des Altersmittelwertes sowie den Minimal- und Maximalwerten je Zyklus können Abbildung 5 entnommen werden.

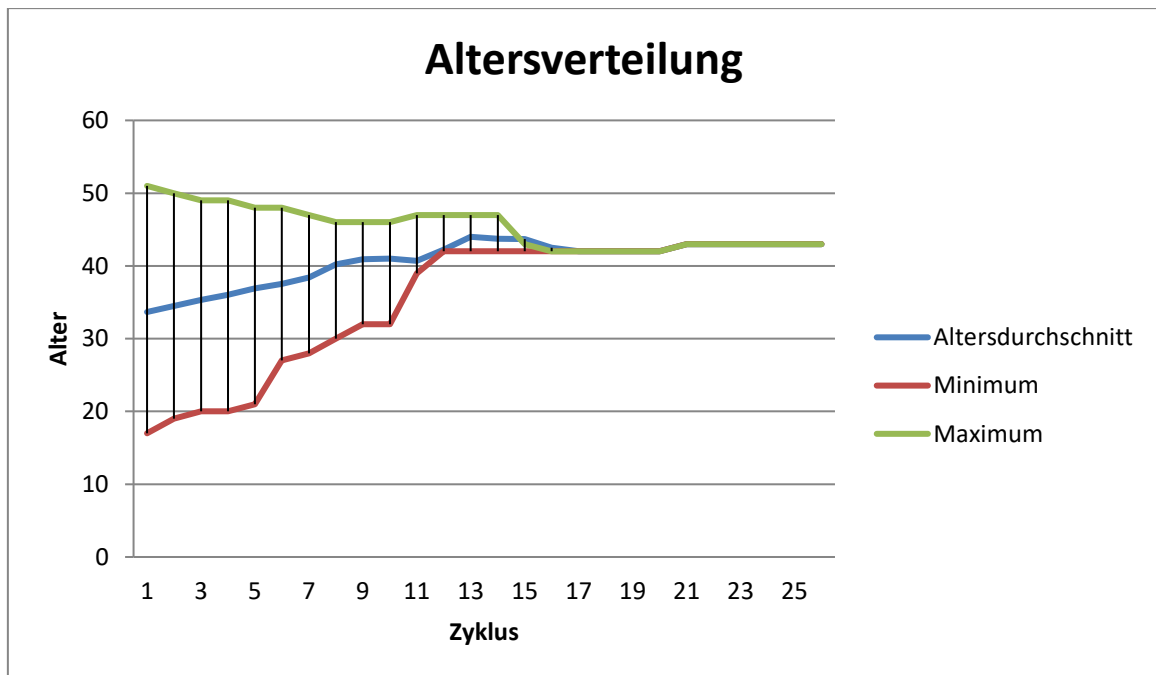


Abbildung 5 Altersverteilung pro Zyklus

Wie verhält sich die FSH-Dosis?

Mit jedem Zyklus steigt die mittlere FSH-Dosis aller Patientinnen kontinuierlich um ungefähr 100 IU/ml an. Außer von Zyklus 5 auf 6 und 6 auf 7, dort beträgt die Differenz fast 200 IU/ml.

Betrachtet man die FSH-Dosis in Bezug auf eine stattgehabte Schwangerschaft, fällt auf, dass die schwangeren Patientinnen in dem jeweiligen Zyklus eine deutlich niedrigere Menge an FSH benötigten. In Zyklus 7 erhielten die im Verlauf schwangeren Patientinnen jedoch über 300 IU/ml FSH mehr als die nicht schwangeren.

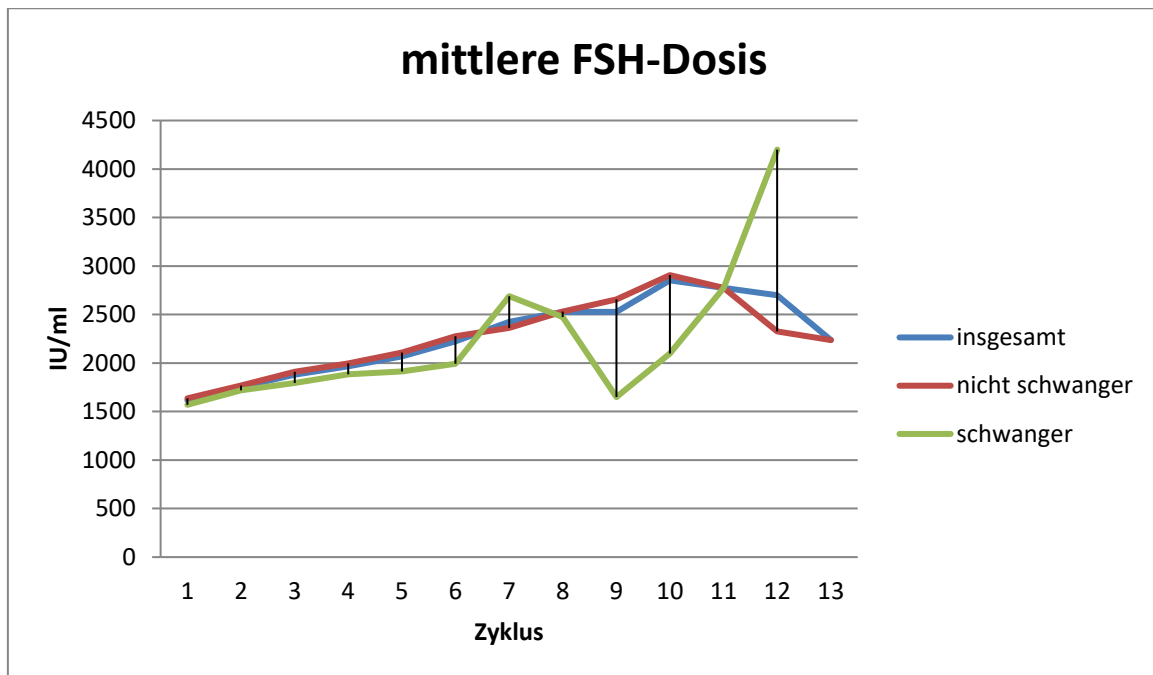


Abbildung 6 Mittlere FSH-Dosis pro Zyklus

Im Gruppenvergleich zeigen sich dabei alle Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch bedeutsam (Tab. 10). Dabei steigt mit jedem Zyklus der Anteil an rekombinantem FSH von 81,8% in Zyklus 1-3 auf 94,6% in Zyklus > 7, wohingegen der Anteil an urinärem FSH konstant von 18,1% auf 4,3% sinkt. Ein statistisch auffälliges Ergebnis findet man hierbei zwischen den ersten beiden Gruppen ($p\text{-Wert} < 0.0001$) und der ersten und letzten Gruppe ($p\text{-Wert} 0,0168$). Außerdem wurden in der Gruppe von Zyklus > 7 auffällig mehr zusätzliche Medikamente zur Stimulation eingesetzt. So stieg der Anteil an Patientinnen mit einem zweiten FSH-Präparat von 0,6% in Zyklus 1-3 auf 2,1% in Zyklus > 7. Ebenso verhält es sich mit dem Einsatz eines HMG-Präparates (2,7% vs. 14%) sowie sonstigen Substanzen wie etwa Clomifen, Luveris oder Cyclo-Progynova (1,4% vs. 9,5%). Die mittlere Dosis des HMG-Präparates zeigte allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Dauer der Stimulation sank in den höheren Zyklen etwas ab. So betrug die mittlere Stimulationsdauer 11,2 Tage von Zyklus 1-3, 11,02 Tage von Zyklus 4-6 und ab dem 7. Zyklus 10,68 Tage. Ein statistisch auffälliger Unterschied konnte nur im Vergleich von Zyklus 1-3 mit Zyklus 4-6 festgestellt werden ($p\text{-Wert} 0,0021$).

Ein Überstimulationssyndrom (OHSS) trat mit voranschreitender Zykluszahl weniger häufig auf. In der Gruppe von Zyklus 1 bis 3 lag bei 6,4% der Fälle ein OHSS vor, in der Gruppe von Zyklus 4 bis 6 nur noch bei 3,2% und ab dem 7. Zyklus lediglich bei 1,6%. Auch die Höhe des Schweregrades des Überstimulationssyndroms wurde mit

jedem Zyklus weniger, sodass es in der Gruppe von Zyklus 7 und mehr keine Patientin mit einem OHSS Grad III oder einer Hospitalisation aus diesem Grund mehr gab. Sicherlich stellen die individuelle Anpassung der Stimulationspräparate in jedem neuen Zyklus und die gewonnene Erfahrung der Reaktion seitens der Patientin auf ebendiese einige der Gründe dar. Auf Grund der fehlenden Beobachtungen in den höheren Zyklen konnte keine Signifikanzprüfung mit dem angewendeten Modell durchgeführt werden.

Tabelle 9 Stimulationsdosis und -dauer aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

		Stimulationsdosis in I.E.	Stimulationsdauer in Tagen
Zyklus 1-3	N	26941	27585
	Mittelwert	1684,12	11,20
	Standardabweichung	995,629	3,180
Zyklus 4-6	N	2081	2199
	Mittelwert	2016,8	11,02
	Standardabweichung	1142,625	2,710
Zyklus > 7	N	186	219
	Mittelwert	2518,87	10,68
	Standardabweichung	1077,049	3,288

Tabelle 10 p-Werte der Gruppenvergleiche für Stimulationsdosis und -dauer

Variable	1-3 vs. 4-6		4-6 vs. 7-9		1-3 vs. 7-9	
	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung
Stimulationsdosis FSH	< 0.0001	(+332,68) ↑	0,0003	(+502,07) ↑	< 0.0001	(+834,75) ↑
Stimulationsdauer in Tagen	0,0021	(-0,18) ↓	0,6303	(-0,34) ↓	0,1698	(-0,52) ↓

Spalte Veränderung in Klammern: Differenz der Mittelwerte bzw. Häufigkeiten

Stimulationsdosis FSH in IE

Wie verhält sich die Befruchtungsrate/ Eizellmenge?

Es lässt sich beobachten, dass mit höherer Zykluszahl im Schnitt weniger Eizellen gewonnen werden können. In der Gruppe Zyklus 1-3 liegt die durchschnittliche Anzahl an gewonnenen Eizellen bei 9,08, in der Gruppe Zyklus 4-6 bei 8,27 und in der Gruppe ab Zyklus 7 bei 7,55. Es zeigt sich allerdings nur im Vergleich von Zyklus 1-3 mit Zyklus 4-6 ein statistisch auffälliger Unterschied (p-Wert < 0.0001). Ebenso verhält es sich bei der Anzahl an fertilisierten Eizellen (p-Wert < 0.0001). Die Anzahl der inseminierten Eizellen bieten einen statistischen Unterschied im Vergleich der ersten Gruppe mit den beiden anderen (p-Wert < 0.0001 und 0,0316 ; siehe Tab. 12).

Tabelle 11 Eizellzahl und Befruchtungsquote aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

		Punktierte Eizellen	Inseminierte Eizellen	Fertilisierte Eizellen	Befruchtungsquote
Zyklus 1-3	N	27632	27632	27632	27632
	Mittelwert	9,08	7,83	6,01	78,85
	Standardabweichung	5,173	4,612	3,732	21,99126
Zyklus 4-6	N	2205	2205	2205	2205
	Mittelwert	8,27	7,0	5,53	80,18
	Standardabweichung	4,609	3,965	3,344	21,56362
Zyklus > 7	N	243	243	243	243
	Mittelwert	7,55	6,52	5,18	81,26
	Standardabweichung	5,297	4,639	3,917	24,27509

Befruchtungsquote in %

Tabelle 12 p-Werte der Gruppenvergleiche für Eizellzahl und Befruchtungsquote

Variable	1-3 vs. 4-6		4-6 vs. 7-9		1-3 vs. 7-9	
	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung
punktierte Eizellen	< 0.0001	(-0,81) ↓	0,5422	(-0,72) ↓	0,0646	(-1,53) ↓
inseminierte Eizellen	< 0.0001	(-0,83) ↓	0,57	(-0,48) ↓	0,0316	(-1,31) ↓
fertilisierte Eizellen	< 0.0001	(-0,48) ↓	0,3995	(-0,35) ↓	0,0576	(-0,83) ↓
Befruchtungsquote in %	0,0157	(+1,33) ↑	0,1556	(+1,08) ↑	0,3894	(+2,41) ↑

Spalte Veränderung in Klammern: Differenz der Mittelwerte bzw. Häufigkeiten

Der Anteil befruchteter Eizellen an inseminierten Eizellen beschreibt die Befruchtungsrate. Diese liegt in der Gruppe von Zyklus 1-3 im Mittel bei 78,85% und steigt mit höherer Zykluszahl in den Gruppen von Zyklus 4-6 auf 80,18% und in der Gruppe von ab Zyklus 7 auf 81,26%. Auch hier findet man statistisch auffällige Ergebnisse nur im Vergleich der ersten beiden Gruppen (p-Wert 0,0157).

Sieht man sich die Altersverteilung innerhalb der nach Zyklus aufgeteilten Gruppen an, fällt in der Gruppe von Zyklus 1-3 unerwarteter Weise auf, dass die Befruchtungsrate mit steigendem Alter zunimmt. Von Zyklus 4 bis 6 liegt die Befruchtungsquote im Alter von 17-29 Jahren (78,50%) etwas höher als im Alter von 30-34 Jahren (77,84%), danach sinkt sie mit zunehmendem Alter wieder. Ab dem 7. Zyklus findet man die höchste Befruchtungsrate in der Gruppe von 35-39 Jahren (87,23%), gefolgt von der Gruppe im Alter von 30-34 Jahren (84,04%). Den niedrigsten Wert bietet die

Gruppe der jüngsten Patientinnen bis 29 Jahre. Auch ab 40 Jahren ist die Befruchtungsrates mit 78,66% vergleichsweise gering.

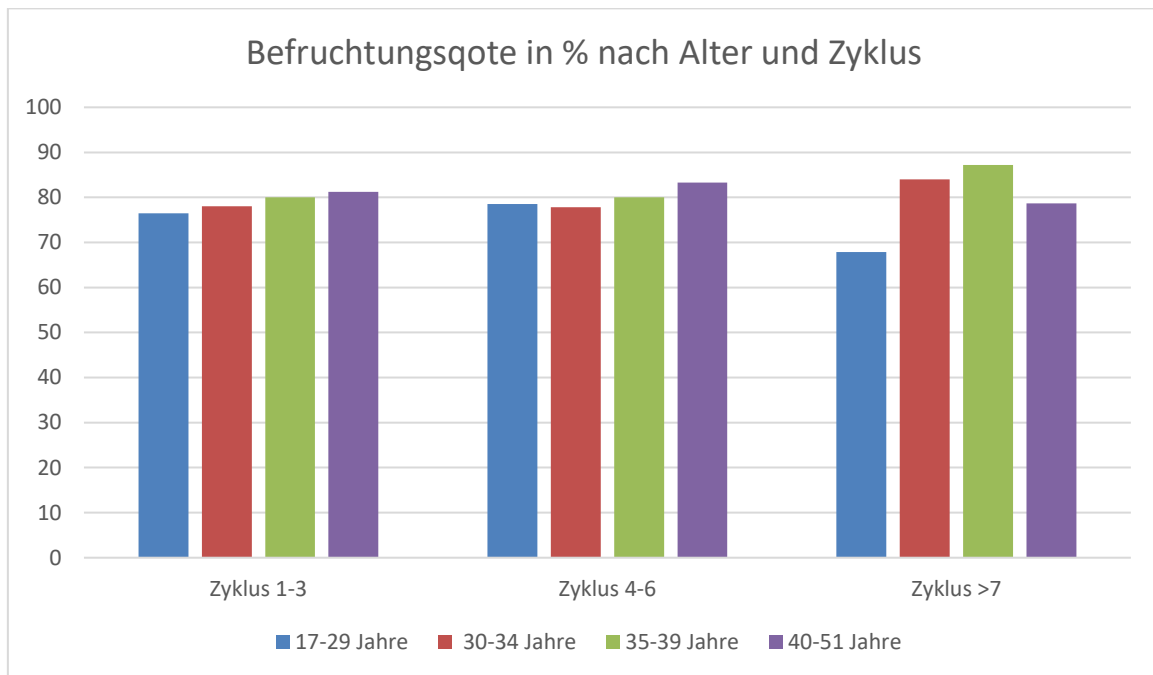


Abbildung 7 Befruchtungsrates in % nach Alter und Zyklus

Embryonen

Ab dem 7. Zyklus gab es deutlich öfter keinen Embryotransfer. In dieser Gruppe fand in 9,1% der Fälle kein Transfer statt, in den beiden anderen Gruppen lediglich in 3,5% (Zyklus 1-3) und 4,3% (Zyklus 4-6).

Mit steigender Zykluszahl nahm die Zeit bis zum Embryonentransfer zu. So betrug von Zyklus 1 bis 3 die durchschnittliche Anzahl von der Befruchtung bis zur Rückgabe 3,65 Tage, von Zyklus 4 bis 6 3,93 Tage und von Zyklus > 7 4,2 Tage. Statistisch auffällig war dabei der Vergleich der ersten Gruppe mit den beiden anderen (p -Wert < 0.0001). Zwischen den Zyklen 4-6 und >7 konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Dies spiegelt sich im Stadium der transferierten Embryonen wider. Die Blastozyste ist in allen drei Gruppen das häufigste Stadium des ersten Embryos. Mit 44,9% in der Gruppe von Zyklus 7 bis 26 jedoch besonders häufig. In den beiden anderen Gruppen finden sich dagegen im Vergleich auch vermehrt 4-Zeller und 8-Zeller.

Bei dem zweiten Embryo zeigt sich ein ähnliches Bild. Beim dritten Embryo findet man allerdings in der Gruppe von Zyklus 1 bis 3 als häufigste Form den 4-Zeller mit

30,6% gefolgt von der Blastozyste mit 22,5%. In den anderen beiden Gruppen bleibt die Blastozyste das häufigste Stadium jeweils gefolgt von dem 8-Zeller.

Die Qualität nimmt mit steigender Zykluszahl bei jedem Embryo ab. Beispielsweise beträgt der Anteil an Qualität A Embryonen bei dem ersten Embryo von Zyklus 1 bis 3 52,7%, von Zyklus 4 bis 6 50,6% und ab Zyklus 7 bis 42%. Dabei zeigen sich die Unterschiede in der Qualität und im Stadium der ersten beiden Embryonen zwischen allen Gruppen statistisch bedeutsam (Tab. 14).

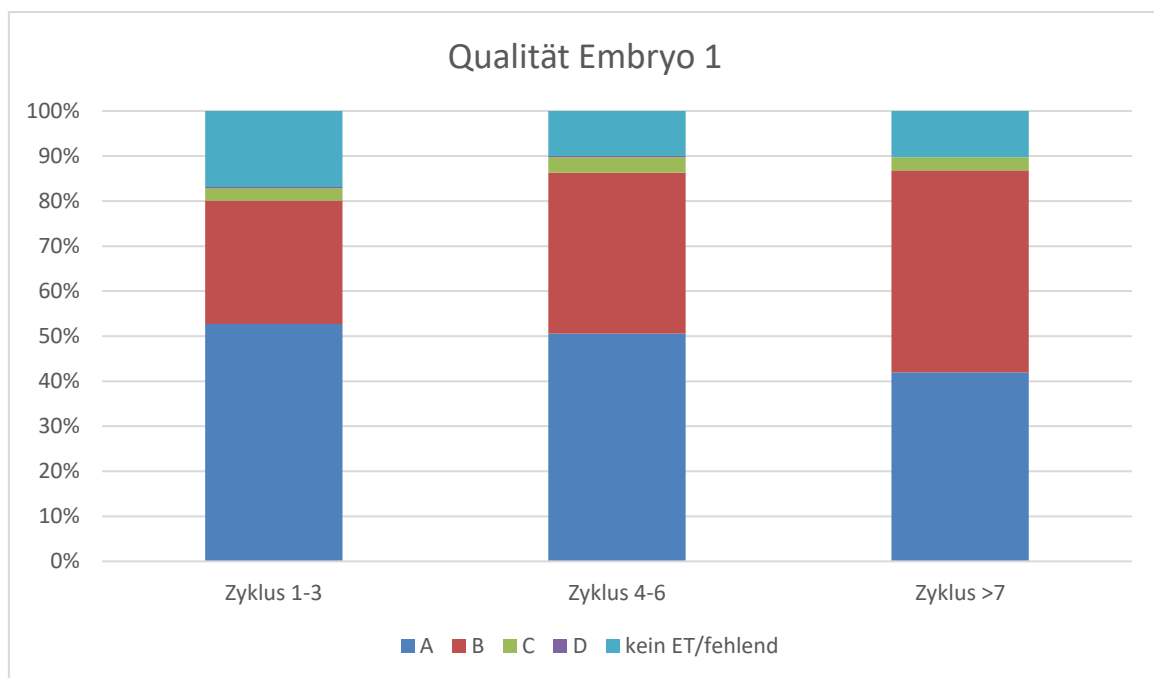


Abbildung 8 Qualität Embryo 1 in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

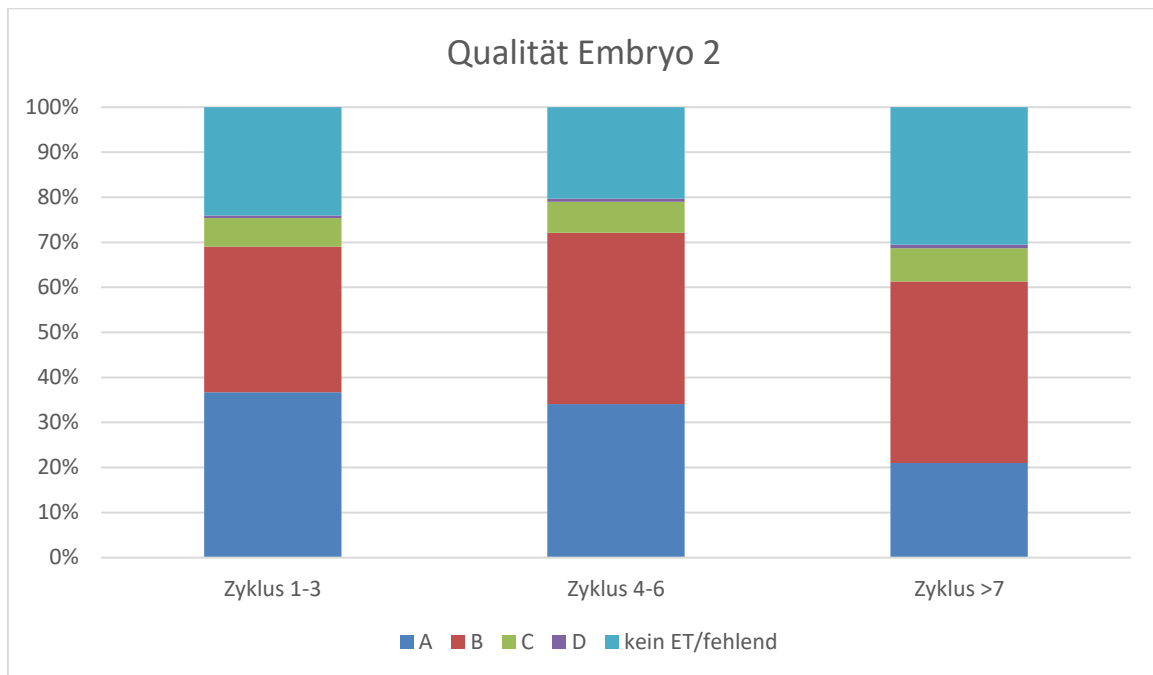


Abbildung 9 Qualität Embryo 2 in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

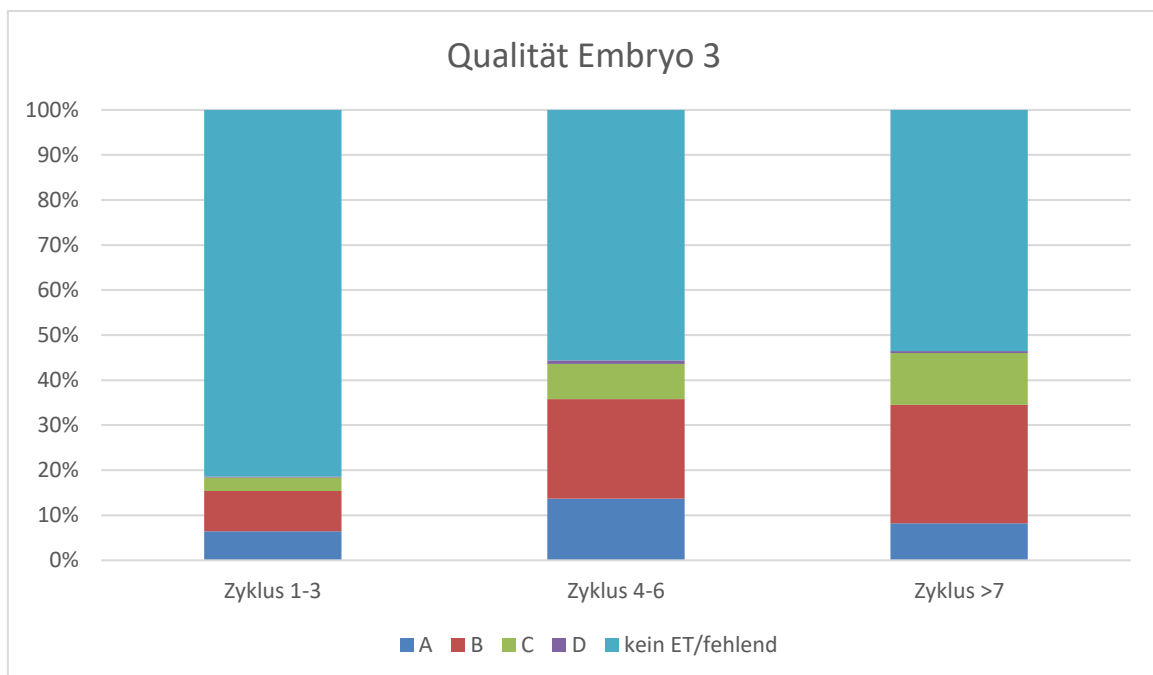


Abbildung 10 Qualität Embryo 3 in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

Die Anzahl an transferierten Embryonen ist in der Gruppe von Zyklus 4 bis 6 mit 2,32 am höchsten, gefolgt von der Gruppe Zyklus 1 bis 3 mit 2,14 und der Gruppe Zyklus > 7 mit 2,1. Einen statistisch auffälligen Unterschied konnte ausschließlich im Vergleich der Zyklen 1-3 mit den Zyklen 4-6 gefunden werden ($p\text{-Wert} < 0.0001$).

Tabelle 13 Kulturtag am ET und transferierte Embryonen aufgeteilt in Gruppen nach Anzahl durchgeführter Zyklen

		Kulturtag am Transfer in Tagen	Transferierte Embryonen
Zyklus 1-3	N	26668	27632
	Mittelwert	3,65	2,14
	Standardabweichung	1,323	0,685
Zyklus 4-6	N	2111	2205
	Mittelwert	3,93	2,32
	Standardabweichung	1,236	0,815
Zyklus > 7	N	221	243
	Mittelwert	4,2	2,1
	Standardabweichung	1,048	1,020

Tabelle 14 p-Werte der Gruppenvergleiche für Embryoparameter

Variable	1-3 vs. 4-6		4-6 vs. 7-9		1-3 vs. 7-9	
	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung	p-Wert	Veränderung
Kulturtag am ET	< 0.0001	(+0,28) ↑	0,0974	(+0,27) ↑	< 0.0001	(+0,55) ↑
Tranf. Embryonen	< 0.0001	(+0,18) ↑	0,1643	(-0,22) ↓	0,3369	(-0,04) ↓
Qualität Embryo 1	< 0.0001	(-2,1) ↓	0,023	(-8,6) ↓	< 0.0001	(-10,7) ↓
Qualität Embryo 2	< 0.0001	(-2,7) ↓	0,0043	(-13,1) ↓	< 0.0001	(-15,8) ↓

Spalte Veränderung in Klammern: Differenz der Mittelwerte bzw. Häufigkeiten

Referenzkategorie für Embryoqualität: A in %

Wie sind die Schwangerschaftsraten?

Die Schwangerschaftsrate im ersten Zyklus beträgt 31% pro Stimulation, mit jedem weiteren Zyklus sinkt die Erfolgschance. Liegt die Schwangerschaftsquote im zweiten Zyklus noch bei vergleichbaren 29,9%, fällt sie danach bis zum 7. Zyklus stetig um ungefähr 3% je Zyklus. Vom 7. auf den 8. Zyklus sinkt die Schwangerschaftsrate von 17% auf 8,2% und steigt im 9. Zyklus wieder auf 13,8%. Im 10. und 12. Zyklus wurde jeweils noch eine Patientin schwanger, was 5,3% bzw. 12,5% der Fälle für diese Zyklen ausmachte. Allerdings sinkt ab dem 8. Zyklus die Gesamtsumme der Fälle unter 100, die zudem wenig repräsentativ sind, daher ist eine valide Aussage über die Erfolgswahrscheinlichkeit schwierig.

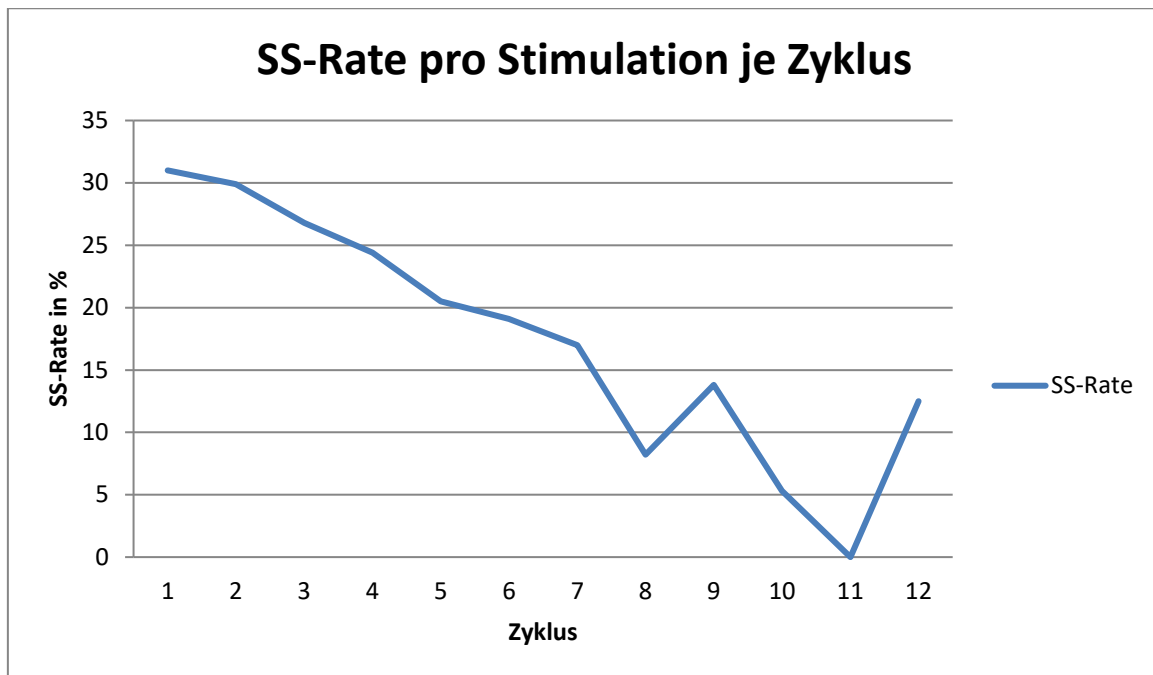


Abbildung 11 Schwangerschaftsrate pro Zyklus

Aufgeteilt nach Alter der Patientin in Gruppen von 17-29, 30-34, 35-39 und 40-51 Jahren lässt sich feststellen, dass bis 34 Jahre die Schwangerschaftsrate um 35% liegt und danach deutlich abfällt. In der Gruppe 35-39 Jahre auf 27,5% und in der Gruppe 40-51 Jahre auf 13,2%. Unterteilt man diese Gruppen weiter nach durchgeführten Zyklen, zeigt sich, dass je älter die Patientin und je höher die Zykluszahl die Schwangerschaftsrate kontinuierlich kleiner wird. Auffällig ist, dass in der Gruppe von Zyklus 4-6 die Patientinnen im Alter von 17-29 eine etwas geringere Erfolgsquote haben als die im Alter von 30-34 (27,9% vs. 28,3%). Ab Zyklus 7 kann über diese Altersgruppe keine Aussage mehr getroffen werden, da es lediglich zwei Fälle zum Auswerten gab, von denen keine schwanger wurde.

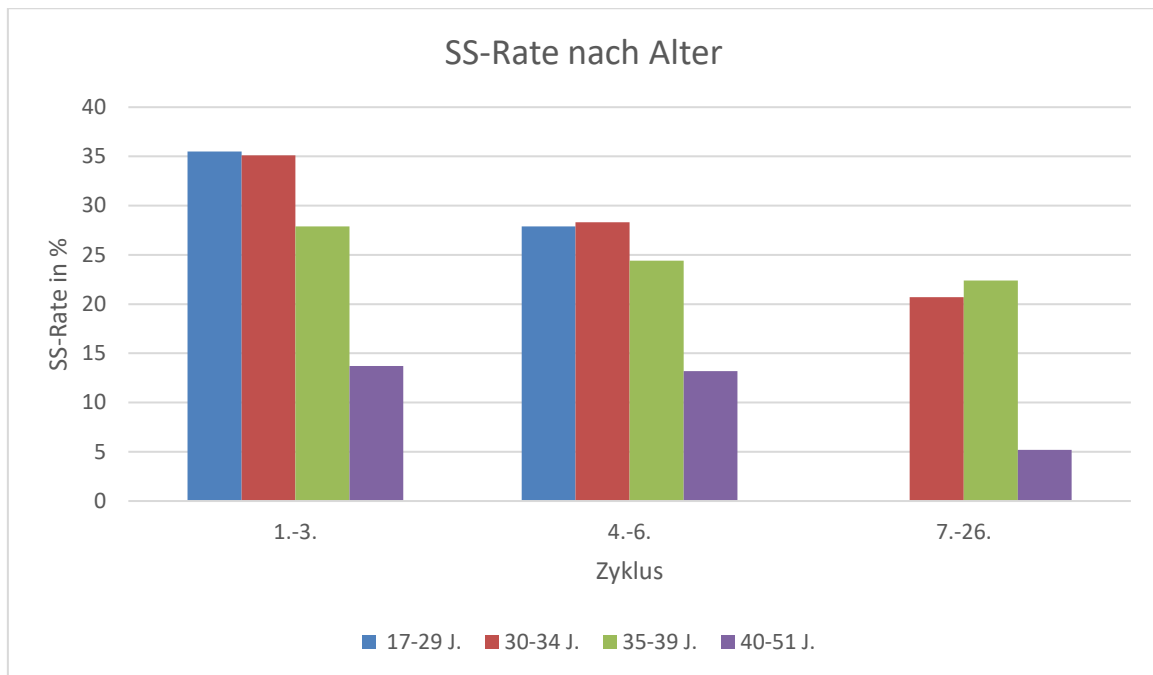


Abbildung 12 Schwangerschaftsrate nach Alter aufgeteilt in Gruppen nach Zyklus

SS-Raten und AMH

Betrachtet man die SS-Rate pro Stimulation in jedem Zyklus bezogen auf die AMH-Gruppen eingeteilt nach niedriger als der Normwert, im Normbereich von 1,30-7,00 µg/l und höher als der obere Normwert, fällt auf, dass in den ersten drei Zyklen die Chance auf eine Schwangerschaft mit steigendem AMH-Wert zunimmt. So liegt die SS-Rate im ersten Zyklus bei niedrigem AMH bei 27,7%, bei normwertigen AMH bei 37,8% und bei hohem AMH bei 42,3%. In der Gruppe mit niedrigem AMH-Wert bleibt die SS-Rate fast konstant, bei normwertigen AMH erreicht sie im zweiten Zyklus ihr Maximum von 39,5%, um dann im dritten Zyklus unter den Ausgangswert auf 33,7% zu sinken. Bei den Patientinnen mit zu hohem AMH-Wert steigt die SS-Rate kontinuierlich und erreicht im dritten Zyklus ihren höchsten Wert mit 45,5%. Ab dem vierten Zyklus ist in dieser Gruppe leider keine Aussage mehr zu treffen, da die Fallzahl erheblich absinkt. Allerdings überholt die Gruppe mit Werten <1,30 µg/l AMH bei einer SS-Rate von 26,9% die Gruppe mit normwertigen AMH im vierten Zyklus, da dort der Wert auf 24,3% absinkt. Im fünften Zyklus steigt der Wert wieder etwas auf 27,8% an, wohingegen die SS-Rate bei niedrigem AMH erneut auf 24,4% sinkt. In den folgenden Zyklen 6-8 finden sich nur noch in der Gruppe mit niedrigem AMH-Wert vereinzelt Schwangerschaften, allerdings ist die Fallzahl zu gering, dass eine allgemeingültige Aussage kaum möglich ist.

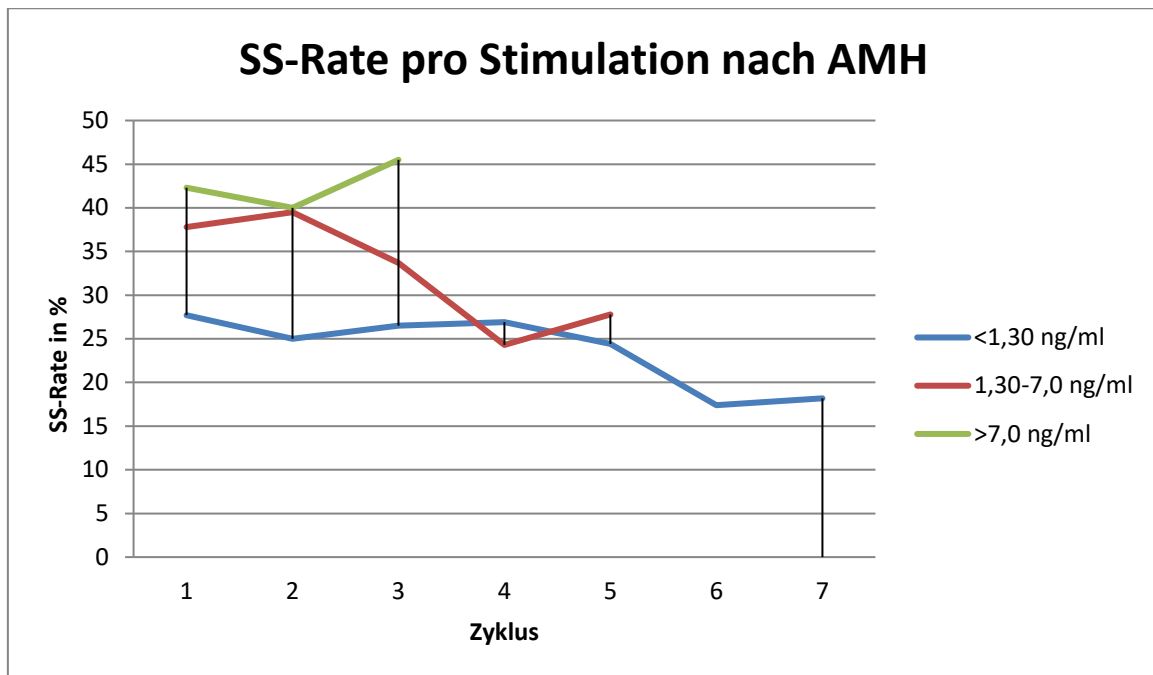


Abbildung 13 Schwangerschaftsraten pro Stimulation in % nach AMH-Wert pro Zyklus

Teilt man nun die Patientinnen noch nach dem Alter auf, ergeben sich nochmals kleinere Fallzahlen, weshalb hier nur eine Betrachtung bis zum vierten Zyklus Sinn macht, da dort die Fallzahl der Patientinnen mit niedrigem AMH unter 10 fällt.

In diesen vier Zyklen zeigt sich wie schon beschrieben, dass das Alter einen generellen negativen Einfluss auf die Entstehung einer Schwangerschaft durch künstliche Befruchtung besitzt. Schon im ersten Zyklus zeigt sich in allen AMH-Gruppen eine weitaus niedrigere SS-Rate der über 40-Jährigen im Vergleich zu den Frauen im Alter von 30-34. Allerdings sinkt die Rate bei weiteren Zyklen in dieser Altersgruppe nicht ab und steigt sogar in der Gruppe mit normwertigem AMH bis zum dritten Zyklus an. Bei niedrigem AMH-Wert liegt in der Altersgruppe von 40-51 Jahren die SS-Rate also soweit beurteilbar konstant um 15% und in der Gruppe mit erhöhtem AMH in den ersten beiden Zyklen konstant bei 33%.

Wie sind die Lebendgeburtenraten?

Hier bilden sich analoge Ergebnisse zur Schwangerschaftsrate ab. Im Gruppenvergleich sinkt die Geburtenrate bezogen auf alle Patientinnen mit steigender Zykluszahl ab. In der Gruppe von Zyklus 1-3 liegt sie bei 20,3%, in der Gruppe von Zyklus 4-6 bei 13,9% und ab dem 7. Zyklus bei 6,6%. Dabei ist der Vergleich der Gruppen Zyklus 4-6 mit Zyklus 7-9 nicht signifikant.

Schaut man sich die Geburtenrate bezogen auf die Schwangerschaften an, steigt sie im Zyklus 4-6 auf 71,29% von 67,19% im Zyklus 1-3 und fällt dann ab Zyklus 7 wieder auf 59,26%.

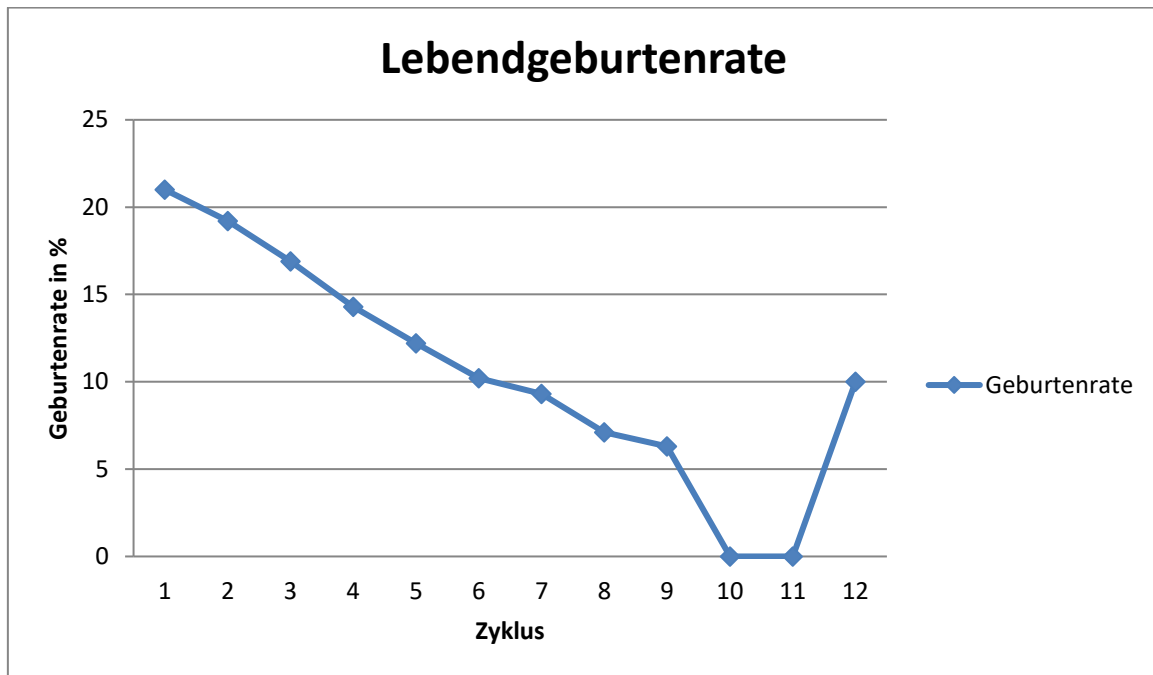


Abbildung 14 Geburtenrate in % pro Zyklus

Wie sind die Abortraten?

Auf alle Patientinnen gesehen fällt mit steigender Zykluszahl die Anzahl an Aborten. In Zyklus 1-3 finden sich 6,3% Aborte, in Zyklus 4-6 6,5% und ab dem 7. Zyklus nur 3,7%. Allerdings sinkt damit auch die Anzahl an schwangeren Probanden. In diesen Vergleichen konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Bezieht man die Abortanzahl nun auf die festgestellten Schwangerschaften in den jeweiligen Zyklen, zeigt sich, dass der Prozentsatz an Aborten mit steigender Zykluszahl zunimmt. Von 20,83% in den Zyklus 1 bis 3, auf 28,51% in den Zyklen 4 bis 6 und 33,33% in den Zyklen 7 bis 26.

Wie viele machen nach erfolglosem Zyklus weiter?

Um die Frage zu beantworten, wie viele Frauen nach erfolglosem Zyklus einen weiteren Versuch wagen, wurde der prozentuale Anteil aller Patientinnen im folgenden Zyklus an Versuchen im vorherigen Zyklus, bei denen keine Schwangerschaft zu Stande kam, bestimmt.

Dabei zeigte sich, dass 60,8% der Patientinnen mit erfolglosem ersten Zyklus einen zweiten Zyklus gemacht haben. 69,59% der im zweiten Zyklus erfolglosen Frauen, führten einen dritten Zyklus durch. Von dem dritten auf den vierten Zyklus sinkt die Wiederholerquote auf 56,68%. Nach dem Erreichen des tiefsten Wertes im fünften Zyklus mit 49,22% steigt der Anteil an Wiederholern stetig bis zum 11. Zyklus mit 77,78% an. Dann sinkt sie wieder auf 57,14% im 12. Zyklus, um danach wieder auf 80% im 14. Zyklus zu steigen. Im 16. und 17. nehmen jeweils 66,67% und 50% an einem weiteren Zyklus teil. Ab dem 18. Zyklus versucht es nur noch eine Patientin weiter bis zu einem 26. Versuch, somit beträgt die Wiederholerquote in diesen Zyklen 100 %.

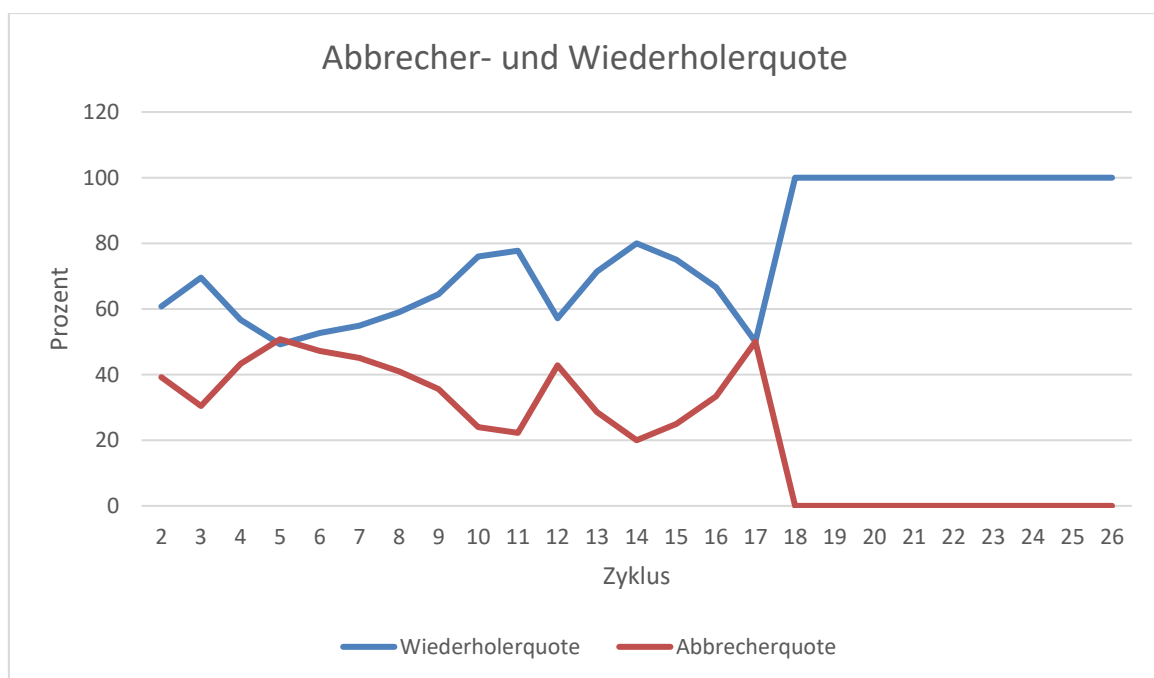


Abbildung 15 Abbrecher- und Wiederholerquote in % pro Zyklus

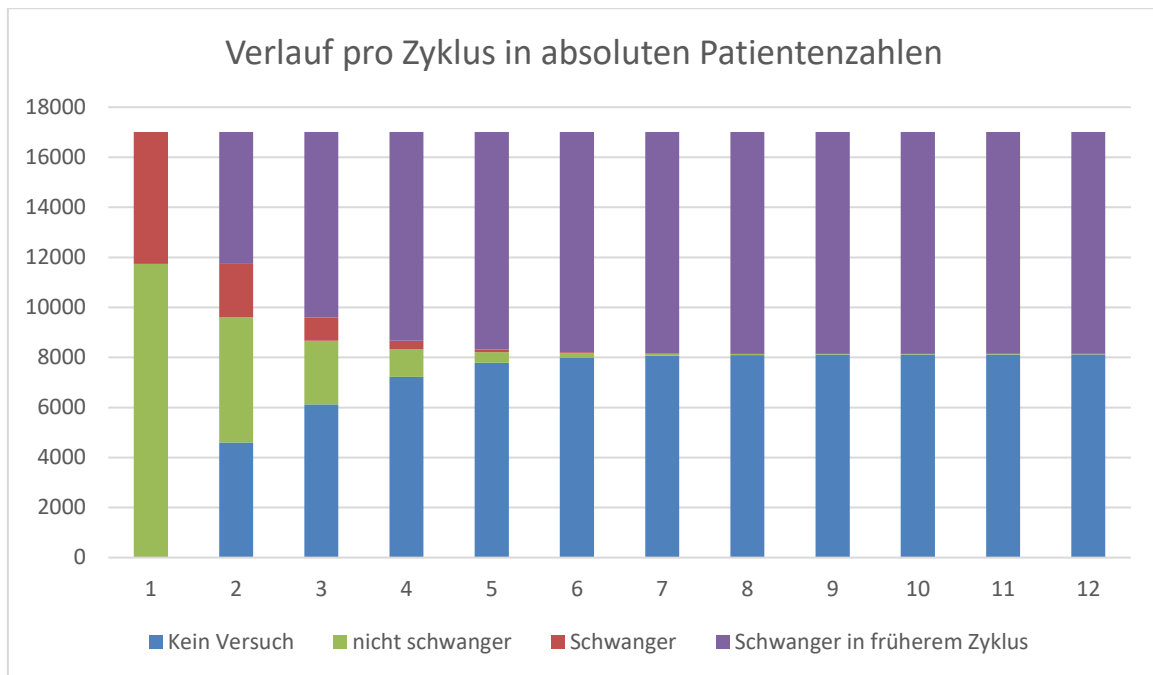


Abbildung 16 Verlauf pro Zyklus in absoluten Patientenzahlen

4.4. Regressionsmodell

Um die Frage beantworten zu können, welche Prädiktoren einen weiteren Versuch als erfolgsversprechend charakterisieren, wurde ein Regressionsmodell zur Hilfe gezogen. Da der Eintritt einer Schwangerschaft und Geburt binäre Zielgrößen sind, wurde eine logistische Regression angewendet. Bei kategorialen Variablen wurde eine Ausprägung als Referenzkategorie definiert, alle anderen Kategorien werden im Verhältnis zu dieser Gruppe betrachtet.

Zunächst wurde für alle unabhängigen Variablen einzeln eine univariable binär logistische Regression sowohl auf die Zielgröße Schwangerschaft als auch Geburt bezogen durchgeführt. Alle unabhängigen Variablen mit mehr als 10% fehlender Werte und p-Werten kleiner 0,02 wurden aus dem multivariablen Modell ausgeschlossen. Anschließend wurde ein multivariablen binär logistisches Regressionsmodell aus dem übrigen Pool an Variablen erstellt, wobei zwei Variablen mit sehr seltener Positiv-Ausprägung außenvorgelassen wurden. Bei der übrigen Auswahl wurde darauf geachtet, dass aus hoch-korrelierten Variablen jeweils nur eine ausgewählt wurde, um die Vorhersagekraft des Modells nicht zu verfälschen.

4.4.1. Zielvariable Schwangerschaft

Tabelle 15 Eingeschlossene unabhängige Variablen für die Zielvariable Schwangerschaft

Unabhängige Variablen	fehlend in %	p-Wert	Odds ratio $(=\text{Exp}(\beta))$
Hauptindikation	0	<0,001	1,084/0,930/1,008
Länge des Kinderwunsches	0,1	<0,001	0,967
Vor-Schwangerschaft	0	<0,001	0,899
Geplante Behandlung	0	<0,001	1,176/0,751
Alter der Frau	0	<0,001	0,933
Alter des Partners	0	<0,001	0,968
Stimulationspräparat FSH	2,9	<0,001	0,525/0,819
Stimulationsdosis FSH	2,8	<0,001	1
Stimulationsdauer	0,2	0,019	1,009
Spermienkonzentration	7,8	<0,001	0,999
WHO A Spermien	0,8	<0,001	0,994
Aufbereitungsmethode	6,5	0,001	0,885/0,898
Inseminierte Eizellen	0	<0,001	1,05
Kulturtag am ET	3,5	<0,001	1,039
Transferierte Embryonen	0	<0,001	1,496
Stadium Embryo 1	0	<0,001	2,55/2,284/3,458/1,881/0
Luteale Progesterondauer	3,5	<0,001	1,013
Luteales HCG-Präparat	0	<0,001	1,27
Luteale HCG-Dosis	3,5	<0,001	1

Die Odds Ratio bezieht sich bei quantitativen Einflussgrößen auf die Änderung pro Einheit, bei kategorialen Einflussgrößen auf die Referenzkategorie

Dabei wurden für die Zielvariable Schwangerschaft folgende Einflussvariablen in die Variablenselektion für das Regressionsmodell mit einbezogen (siehe Tabelle 15) und für jeden Zyklus mit Hilfe einer Rückwärtsselektion die signifikanten Variablen bestimmt: Hauptindikation, Länge des Kinderwunsches, Anzahl der Vorschwangerschaften, Alter, Alter des Partners, geplante Behandlung, Stimulationspräparat FSH, Stimulationsdosis FSH, Stimulationsdauer, Spermienkonzentration, Anteil WHO A Spermien, Nachaufbereitungsmethode, Anzahl inseminierter Eizellen, Kulturtag am Transfer, transferierte Embryonen, Stadium Embryo 1, Dauer der Progesteronapplikation, HCG-Präparat, HCG-Dosis.

Die Anwendung des Regressionsmodells ergab somit für den ersten Zyklus folgende signifikante Parameter: Hauptindikation, Länge des Kinderwunsches, Alter, geplante Behandlung, Stimulationspräparat FSH, Stimulationsdosis FSH, Stimulationsdauer, Anzahl inseminierter Eizellen, Kulturtag am Transfer, transferierte Embryonen, Stadium Embryo 1, Dauer der Progesteronapplikation, HCG-Präparat, HCG-Dosis.

Im zweiten Zyklus waren nunmehr nur noch neun der vierzehn Parameter aus dem ersten Zyklus ausschlaggebend: Alter, geplante Behandlung, Stimulationspräparat FSH, Stimulationsdauer, Anteil WHO A Spermien, Nachaufbereitungsmethode, Anzahl inseminierter Eizellen, Kulturtag am Transfer, transferierte Embryonen, Stadium Embryo 1, HCG-Dosis.

Die Hauptindikation, die Länge des Kinderwunsches, die Stimulationsdosis, das luteale HCG Präparat und die -Dosis vielen weg, allerdings kamen zwei neue Variablen dazu: die Anzahl der Spermien mit WHO A Qualität und die Aufbereitungsmethode der Spermien.

Wendet man das Regressionsmodell im dritten Zyklus an, zeigen sich sechs Variablen aus dem zweiten Zyklus als ebenfalls statistisch bedeutsam, hinzu kommt die verabreichte Gesamtdosis an FSH. Somit ergeben sich folgende Parameter als Prädiktoren eines erfolgreichen dritten Zyklus:

Alter, Stimulationsdosis und Stimulationsdauer, Kulturtag am Transfer, transferierte Embryonen, Stadium Embryo 1 und Dauer der Progesteronapplikation.

Im vierten Zyklus bleiben folgende Prädiktoren nach Anwendung des Modells übrig:

Tabelle 16 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft in Zyklus 4

	Zyklus 4			
Variable	OR	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze	p-Wert
Alter der Frau	0,946	0,915	0,978	0,001
Inseminierte Eizellen	1,065	1,023	1,108	0,002
Transferierte Embryonen	1,338	1,063	1,684	0,013
Stadium Embryo 1				0,003
1-Zeller (Referenz)	1,569	0,522	4,718	0,422
2-Zeller	2,145	0,728	6,325	0,166
4-Zeller	3,008	1,022	8,855	0,046
8-Zeller	1,385	0,304	6,31	0,674
Luteal HCG Dosis	1	1	1	0,001
Konstante	0,182			0,046

Das Alter des Partners zeigt sich laut Regressionsmodell nur im fünften Zyklus als statistisch auffällig. Hinzu kommen außerdem das Alter der Frau, Anzahl der Spermien mit WHO A Qualität, Anzahl inseminierter Eizellen und die HCG-Dosis.

Tabelle 17 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft in Zyklus 5

	Zyklus 5			
Variable	OR	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze	p-Wert
Alter der Frau	0,931	0,87	0,996	0,038
Alter des Partners	1,068	1,016	1,124	0,01
WHO A Spermien	0,952	0,919	0,986	0,006
Inseminierte Eizellen	1,141	1,065	1,221	<0,001
Luteal HCG Dosis	1	1	1	0,034
Konstante	0,085			0,051

Der sechste Zyklus war der letzte, an dem das Regressionsmodell auf Grund ausreichender Fallzahlen noch angewendet werden konnte. Für diesen Zyklus kamen folgende Parameter als wichtig für den Erfolg zur Darstellung: Alter der Frau und Stimulationsdauer.

Tabelle 18 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft in Zyklus 6

Variable	Zyklus 6				p-Wert
	OR	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze		
Alter der Frau	0,904	0,82	0,995		0,04
Stimulationspräparat FSH					1
<i>Rekombinant (Referenz)</i>	0	0	.		1
<i>sonstige</i>	0	0	.		0,998
Stimulationsdauer	0,78	0,639	0,952		0,014
Konstante	174,352				0,021

Einen negativen Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft mit einem Odds Ratio unter eins haben das Alter der Frau, die Länge des Kinderwunsches, die Hauptindikation, die Behandlung mit einem sonstigen Stimulationspräparat der Kulturtag am Embryotransfer und die geplante Behandlung bei geplantem ICSI.

Positiv auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit mit einem Odds ratio über eins wirken sich hingegen eine geplante Behandlung mit IVF, eine Stimulation mit einem rekombinanten Stimulationspräparat, die Anzahl inseminierter Eizellen, die Anzahl transferierter Embryonen, das Stadium des ersten Embryos, die Dauer der Progesteronapplikation, das luteale HCG-Präparat und das Partneralter aus.

Widersprüchliche Aussagen findet man bei der Anzahl an WHO A Spermien. Diese zeigen im 2. Zyklus mit einem Odds ratio über eins einen positiven Einfluss auf die Schwangerschaftsrate und im 5. Zyklus mit einem Odds ratio unter eins einen negativen. Ähnlich verhält es sich mit der Stimulationsdauer, welche in den ersten drei Zyklen positive Auswirkungen auf eine mögliche Schwangerschaft andeutet und im sechsten Zyklus dieser Einfluss ins Negative gekehrt wird.

Ein Odds ratio von eins zeigt sich bei der Stimulationsdosis von FSH und der HCG-Dosis. Dies bedeutet normalerweise weder einen positiven noch einen negativen Einfluss auf die Zielvariable. Die p-Werte beider Variablen zeigen aber eine Signifikanz mit Werten unter 0,05. Dies ist auf die große Anzahl an Messung mit großen Werten zurückzuführen, die in der Gesamtheit eine Signifikanz ergeben, aber in kleinen Abstufungen einen geringen Effekt anzeigen.

Die p-Werte, Odds ratios und Konfidenzintervalle des Regressionsmodells mit der Zielvariable Schwangerschaft lassen sich für die einzelnen Zyklen den Tabellen 15-20 entnehmen.

4.4.2. Zielvariable Lebendgeburt

Für die Zielvariable Geburt wurden mit einem p-Wert unter 0,03 diese Einflussfaktoren in das Regressionsmodell einbezogen: Hauptindikation, Länge des Kinderwunsches, Schilddrüsenerkrankung der Patientin, Anzahl der vorangegangenen Geburten, Alter, Alter des Partners, geplante Behandlung, Stimulationsdosis FSH, Stimulationsdauer, Spermienkonzentration, Anteil WHO A Spermien, Anzahl inseminierte Eizellen, Kulturtag am Transfer, transferierte Embryonen, Stadium Embryo 1, Dauer der Progesteronapplikation, HCG-Präparat, HCG-Dosis.

Tabelle 19 Eingeschlossene unabhängige Variablen für die Zielvariable Lebendgeburt

Unabhängige Variablen	fehlend in %	p-Wert	Odds ratio (=Exp(β))
Schilddrüsenerkrankung	0	0,022	0,906
Hauptindikation	0	<0,001	1,024/0,899/0,875
Länge des Kinderwunsches	0,1	<0,001	0,968
Anzahl Vor-Geburten	0	<0,001	0,868
Geplante Behandlung	0	<0,001	1,11/0,633
Alter der Frau	0	<0,001	0,921
Alter des Partners	0	<0,001	0,957
Stimulationsdosis FSH	2,8	<0,001	1
Stimulationsdauer	0,2	<0,001	1,024
Spermienkonzentration	7,8	<0,001	0,998
WHO A Spermien	0,8	0,008	0,995
Inseminierte Eizellen	0	<0,001	1,048
Kulturtag am ET	3,5	<0,001	0,962
Transferierte Embryonen	0	<0,001	1,464
Stadium Embryo 1	0	<0,001	2,496/2,072/2,712/0,769/0
Luteale Progesterondauer	3,5	0,021	0,996
Luteales HCG-Präparat	0	0,004	1,107
Luteale HCG-Dosis	3,5	<0,001	1

Die Odds Ratio bezieht sich bei quantitativen Einflussgrößen auf die Änderung pro Einheit, bei kategorialen Einflussgrößen auf die Referenzkategorie

Im letzten Schritt der logistischen Regression für die Zielgröße Geburt verbleiben folgende Parameter und haben somit Einfluss auf den Ausgang des ersten Zyklus: Hauptindikation, Länge des Kinderwunsches, Anzahl der vorangegangenen Geburten, Alter, Alter des Partners, Stimulationsdosis FSH, Stimulationsdauer, Anzahl inseminierte Eizellen, Kulturtag am Transfer, transferierte Embryonen, Stadium Embryo 1. Keinen Einfluss haben somit eine Schilddrüsenerkrankung der Patientin, die geplante Behandlung, die Spermienkonzentration, der Anteil WHO A Spermien, die Dauer der Progesteronapplikation, das HCG-Präparat und die HCG-Dosis.

Im zweiten Zyklus werden außerdem die Hauptindikation, das Alter des Partners, die Anzahl an Vorgeburten und die Stimulationsdosis des FSH ausgeschlossen. Hinzu kommt die Dosis des HCG-Präparates.

Im dritten Zyklus bleiben fünf entscheidende Parameter stehen: Alter, Stimulationsdauer, Kulturtag am ET, transferierte Embryonen und Stadium Embryo 1. Die Länge des Kinderwunsches, die Anzahl inseminierter Eizellen und die Dosis des HCG-Präparates scheinen keinen Einfluss mehr zu haben.

Im vierten Zyklus werden es wieder mehr Variablen, die für die Vorhersage des Ausgangs dieses Zyklus eine Rolle spielen.

Tabelle 20 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Geburt für Zyklus 4

	Zyklus 4			
Variable	OR	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze	p-Wert
geplante Behandlung				
<i>IVF (Referenz)</i>	1,654	1,075	2,545	0,022
<i>ICSI</i>				
Alter der Frau	0,907	0,872	0,944	<0,001
WHO A Spermien	1,032	1,006	1,059	0,018
Inseminierte Eizellen	1,078	1,028	1,13	0,002
Transferierte Embryonen	1,364	1,025	1,815	0,033
Stadium Embryo 1				0,022
<i>1-Zeller (Referenz)</i>	1,911	0,43	8,502	0,395
<i>2-Zeller</i>	2,358	0,54	10,291	0,254
<i>4-Zeller</i>	3,396	0,778	14,822	0,104
<i>8-Zeller</i>	0,541	0,045	6,508	0,628
Luteal HCG Dosis	1	1	1	<0,001
Konstante				0,096

Im fünften Zyklus zeigen sich die Anzahl an transferierten Embryonen, das Stadium des Embryo 1, der Anteil an WHO A Spermien und die Stimulationsdosis des FSH als wichtige Prädiktoren. Hier zeigt sich zum ersten Mal das Alter der Patientin als nicht mehr entscheidend für die Vorhersagekraft des Modells. Im sechsten Zyklus bleibt die Stimulationsdauer übrig, im siebten Zyklus die geplante Behandlung.

Tabelle 21 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression mit der Zielvariable Geburt für Zyklus 5-7

	Zyklus 5			
Variable	OR	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze	p-Wert
Stimulationsdosis FSH	1	0,999	1	0,013
Anteil WHO A	0,944	0,901	0,989	0,015
transferierte Embryonen	2,377	1,333	4,238	0,003
Stadium Embryo 1				0,002
Konstante				0,999
	Zyklus 6			
Stimulationsdauer	0,836	0,688	1,016	0,071
Konstante				0,944
	Zyklus 7			
geplante Behandlung				
IVF (Referenz)	0,196	0,044	0,867	0,032
ICSI				
Konstante				0,020

Dabei zeigen die Hauptindikation, die Länge des Kinderwunsches, das Alter der Frau, das Alter des Partners, der Kulturtag am Embryotransfer und die Anzahl der Vorgeburten einen negativen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt. Positiv wirken sich hingegen die Anzahl der inseminierten Eizellen und der transferierten Embryonen und das Stadium des ersten Embryos aus.

Unterschiedliche Tendenzen der Beeinflussung finden sich wieder bei der Anzahl an WHO A Spermien, welche im vierten Zyklus einen positiven Effekt zeigen und im fünften Zyklus einen negativen. Ebenso verhält es sich mit der Tatsache, dass eine IVF-Behandlung geplant wurde. Im vierten Zyklus zeigt diese Variable ebenfalls eine positive Auswirkung auf den Eintritt einer Geburt, im siebten Zyklus kehrt sich dies allerdings um und es entsteht eine negative Korrelation. Auch die Länge der Stimulationsdauer weist in den ersten drei Zyklen einen positiven Effekt auf und taucht im sechsten Zyklus dann aber mit einem Odds ratio unter eins, also mit negativer Assoziation, wieder auf.

Die Dosen von FSH und HCG zeigen gleich der Regression mit der Zielvariable Schwangerschaft auch hier wieder ein Odds ratio von eins mit signifikantem p-Wert unter 0,05.

Die p-Werte, Odds ratios und Konfidenzintervalle des Regressionsmodells mit der Zielvariable Geburt lassen sich für die einzelnen Zyklen den Tabellen 22-26 entnehmen.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung

Diese Arbeit charakterisiert im Besonderen die Patientengruppen mit multiplen Versuchen der extrakorporalen Befruchtung. Gerade diese Paare haben bereits enorme Kosten und auch physische sowie psychische Belastungen auf Grund erfolgloser Behandlungen erfahren. Deshalb ist es gerade für diese Gruppe besonders wichtig den Erfolg weiterer Zyklen möglichst genau einschätzen zu können. Die fortgeschrittenen Möglichkeiten in der Reproduktionsmedizin helfen vielen Menschen den lang ersehnten Kinderwunsch zu erfüllen. Steigende Schwangerschaftsraten lassen große Hoffnung entstehen (Kushnir et al. 2017). Nichtsdestotrotz garantiert auch die beste Kinderwunschbehandlung keinen Erfolg. Es bleiben teilweise bis zu 50% der Paare auch nach mehreren Versuchen kinderlos (Malizia et al. 2009). Bevor man also einen weiteren Versuch unternimmt, sollte man die Paare gut beraten. Dafür ist es notwendig die möglichen Prädiktoren für Erfolg sowie Misserfolg zu kennen. Ziel dieser Arbeit war es unter anderem rauszufinden, welche Werte gerade bei Paaren mit multiplen erfolglosen Versuchen den Ausgang eines Zyklus beeinflussen.

Es wurden 17.013 Patientenpaare mit 30.080 ICSI- und IVF-Zyklen analysiert, die im Zeitraum von 1995 bis 2014 im Kinderwunschzentrum Wiesbaden durchgeführt wurden. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag im ersten Zyklus bei 33,67 Jahren und die Länge des Kinderwunsches bei 3,56 Jahren, dabei lag zu 13% eine sekundäre Sterilität vor. Anschließend erfolgte die Einleitung in Gruppen von Zyklus 1-3, 4-6 und 7-26. Charakteristisch für die Patientinnen ab dem vierten Zyklus sind ein höheres Alter und Alter des Partners, ein niedrigerer BMI und AMH-Wert sowie eine geringere Anzahl an Patientinnen mit sekundärer Sterilität. Nach dem dritten Zyklus sinkt die anamnestische erhobene Anzahl an Vor-Schwangerschaften, Vor-Geburten

und Vor-Aborten, die Anzahl an durchgeführten Inseminationen steigt. Dies deutet auf eine negative Selektion hin, wobei ungünstige Faktoren zunehmen.

Die während des Zyklus erhobenen Daten unterscheiden sich nach dem dritten Zyklus durch eine höhere Stimulationsdosis bei reduzierter Stimulationsdauer, weniger Eizellen, schlechtere Sperma- und Embryonenqualität, aber eine höhere Befruchtungsquote. Die Anzahl an transferierten Embryonen zeigt allerdings einen Anstieg in Zyklus 4-6, wonach sie wieder fällt. Dabei werden mit steigendem Zyklus mehr Blastozysten transferiert. Es wurde in den höheren Zyklen deutlich häufiger eine ICSI durchgeführt.

Die Schwangerschaftsraten sinken im Verlauf ab, betragen aber noch bis Zyklus 7 über 15%. Die letzte Schwangerschaft konnte in Zyklus 12 erreicht werden, bis zu diesem Zyklus betrug die kumulative Schwangerschaftsrate 52%. Die Schwangerschaftsrate ist stark altersabhängig. So findet man bei Frauen bis 39 Jahre auch in höheren Zyklen noch eine Schwangerschaftsrate zwischen 20 und 25 %, ab 40 Jahre liegt sie dagegen auch in den ersten Zyklen sehr niedrig und sinkt danach aber weniger stark ab.

Es wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt, um die Einflussfaktoren auf die Zielvariablen Schwangerschaft und Geburt herauszufinden. In den ersten Zyklen gibt es eine weitgehende Übereinstimmung der Prädiktoren mit der Literatur. Dort sind die Einflussfaktoren in höheren Zyklen deutlich unterrepräsentiert. Da die Datenmenge mit steigendem Zyklus kleiner wird, ist auch die Interpretation schwieriger. In dieser Arbeit konnten Einflussfaktoren nur bis Zyklus 6 ermittelt werden, die Anzahl an Prädiktoren verkleinert sich bis dahin von Zyklus zu Zyklus stetig. Positive Einflussfaktoren nach Zyklus 3 sind: das Alter des Partners, die Stimulationsdosis, die Anzahl an inseminierten Eizellen, die Qualität des ersten Embryos und die Anzahl an transferierten Embryonen. Negativ wird die Chance auf eine Schwangerschaft oder Geburt ab dem vierten Zyklus durch das Alter der Frau, die Stimulationsdauer und die Anzahl an WHO A Spermien beeinflusst. Die IVF als Art der durchgeführten Behandlung wechselt ihren Einfluss von positiv im vierten Zyklus auf negativ im siebten Zyklus.

5.2. Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

5.2.1. Charakteristika der Patientinnen mit höheren Zyklen

Um diese Fragestellung beantworten zu können, wurden sowohl die Anamnese- als auch die Zyklusdaten nach der Zyklusnummer in drei Gruppen aufgeteilt, dabei wurden die ersten drei Zyklen, Zyklus vier bis sechs und alle Zyklen ab dem siebten zusammen gefasst.

Die Charakteristika der Patientengruppen scheinen sich schon deutlich ab dem dritten Zyklus zu verändern. Die häufigsten statistisch auffälligen Unterschiede findet man im Vergleich der Gruppe Zyklus 1-3 mit den beiden anderen Gruppen der höheren Zyklen. So kann beobachtet werden, dass die Frauen in den ersten drei Zyklen geringere Anzahlen an Vorinseminationen, aber eine höhere Anzahl an Schwangerschaften und -geburten als in den fortgeschrittenen Zyklen aufweisen. Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen einer Studie, die ebenfalls eine geringere Anzahl an Schwangerschaften und -geburten als Prädiktor für Misserfolg beschreibt (Jacobs et al. 2016).

Außerdem scheint es bei den Anamnesedaten einen statistisch auffälligen Unterschied zwischen den ersten beiden Gruppen bei der Tatsache einer vorangegangenen Geburt (primäre vs. sekundäre Sterilität) und dem AMH-Wert zu geben. Dabei zeigt sich erwartungsgemäß häufiger eine primäre Sterilität bei den Patientinnen in den Zyklen 4-6. In dieser Gruppe findet man auch tendenziell niedrigere AMH-Werte. Diese Unterschiede bzw. der Einfluss dieser Merkmale auf die Schwangerschaftsrate stimmen mit den Ergebnissen vorausgehender und aktueller Forschungsliteratur überein (Jacobs et al. 2016, Templeton et al. 1996).

Der wohl wichtigste Anamnese-Parameter ist das Alter der Patientin (van Loendersloot et al. 2010), welches in allen Gruppenvergleichen statistisch auffällige Unterschiede verzeichnet, ebenso das Alter des Partners. Das mittlere Alter der Patientinnen steigt von 34 Jahren in den ersten drei Zyklen auf 39 Jahre ab dem siebten Zyklus an, das durchschnittliche Alter des Partners steigt von 37 Jahren auf 42 Jahre. Durch die Einteilung der Gruppen nach dem letzten durchgeführten Zyklus ist dieses Ergebnis allein durch die Zeit, die diese vorhergehenden Zyklen in Anspruch nehmen, nicht verwunderlich.

Bei der Betrachtung der Zyklusdaten kann man bei der ovariellen Stimulation ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. In den ersten drei Zyklen findet man eine etwas längere Stimulationsdauer von 11,2 Tagen im Vergleich mit der Gruppe von Zyklus 4 bis 6 (11,02 Tage). Dies könnte mit dem vermehrten Vorkommen von „low respondern“ in der höheren Zyklusgruppe und dem damit einhergehenden häufigeren Gebrauch des kürzeren Flare-Protokolls zu erklären sein. Der steigende Gebrauch von rekombinanten FSH-Präparaten auf Kosten der urinären Varianten in den höheren Zyklen im Vergleich mit den ersten drei Zyklen konnte statistisch belegt werden. Dieser Umstand könnte dadurch entstanden sein, dass die höheren Zykluszahlen potenziell in neuerer Zeit vollzogen wurden, da mit den verbesserten Erfolgen der Reproduktionsmedizin in jüngster Zeit auch die Hoffnung trotz mehrfacher frustrierender Versuche stieg.

Ein weiterer Grund könnte der Versuch des behandelnden Arztes sein mit rekombinantem FSH nach mehrfachen erfolglosen Zyklen eine bessere ovarielle Stimulation zu erreichen, zumindest legen einige Studien dies nahe (Revelli et al. 2006), andere zeigen jedoch keine Unterschiede (Meden-Vrtovec et al. 2003). Die Stimulationsdosis stieg kontinuierlich mit steigender Zykluszahl, alle Gruppenvergleiche zeigten ein statistisch bedeutsames Ergebnis. Man kann daher davon ausgehen, dass in den höheren Zyklen ein deutlich schlechteres Ansprechen auf die ovarielle Stimulation zu verzeichnen ist, vermutlich unter anderem auch wegen geringer ovarieller Reserve bei zunehmendem Alter. Andererseits könnte man auch eine offensivere Stimulation vermuten, um mehr Eizellen zur Reifung zu bewegen.

Studien konnten belegen, dass bei der Verwendung von rekombinantem FSH die benötigte Dosis niedriger ausfällt (Revelli et al. 2006). Berücksichtigt man nun den steigenden Gebrauch von rekombinantem FSH in höheren Zyklen kann der Effekt der höheren Stimulationsdosis sogar noch größer geschätzt werden. In den ersten drei Zyklen liegt die durchschnittliche FSH-Dosis der in diesem Zyklus schwanger und nicht schwanger gewordenen Patientinnen noch relativ nah beieinander, ab dem vierten Zyklus lässt sich beobachten, dass die Patientinnen mit erfolglosem Zyklus mehr FSH benötigt haben, um die gewünschte Eizellreifung zu bewirken. Das scheint nicht verwunderlich, da eine schnellere und bessere Antwort auf die ovarielle Stimulation mit einer höheren Eizellreserve und damit auch besserer Erfolgschance assoziiert ist. Eine hohe FSH-Dosis konnte auch als negativer Prädiktor in der Literatur gefunden werden (Jacobs et al. 2016).

Dieses Phänomen kehrt sich allerdings in Zyklus 7 und 12 um, dort haben die Patientinnen, die in diesen Zyklen schwanger wurden, im Durchschnitt deutlich mehr FSH erhalten bzw. gebraucht. Die Anzahl der schwangeren Patientinnen nach Zyklus 7 betrug 17 von 100 Patientinnen insgesamt mit 16 fehlenden Werten, in Zyklus 12 wurde eine Patientin von insgesamt acht Patientinnen schwanger, bei drei davon fehlten die Angaben. Auf Grund der niedrigen Teilnehmerzahl in den höheren Zyklen beeinflussen einzelne Werte die Berechnungen viel stärker. Außer dem starken Effekt einzelner Ausnahmefälle kann keine plausible Erklärung für dieses Ergebnis gefunden werden, in allen anderen Zyklen benötigten die Patientinnen, die schwanger wurden, eine niedrigere FSH-Dosis.

Statistisch auffällige Unterschiede im Spermogramm zeigen sich im Gegensatz zu den meisten anderen Parametern tendenziell eher zwischen der Gruppen von Zyklus 4 bis 6 und der Gruppe ab dem 7. Zyklus und damit zwischen den späteren Zyklen. Diese Tatsache ist eventuell damit zu begründen, dass sich der Effekt des Alters bei den Männern erst später zeigt als bei den Frauen. Die Spermienkonzentration, die Anzahl an WHO A Spermien und der Anteil an Normalformen sinkt dabei in der Gruppe ab Zyklus 7 ab. Wenn man für diesen Effekt das steigende Alter ursächlich macht, zeigen sich die Ergebnisse mit der Literatur übereinstimmend (Beguería et al. 2014), wobei andere nur einen Unterschied im Volumen und der Motilität gefunden haben (Sagi-Dain et al. 2015). Diese Werte zeigen allerdings in der Literatur keinen Einfluss auf die Schwangerschafts- oder Geburtenraten (Mariappen et al. 2018). Diese allenfalls geringe Verschlechterung der andrologischen Parameter erklärt nicht die hohe Zykluszahl, zumal sie bei einer ICSI weitestgehend unerheblich sind.

Einen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen allen Gruppen findet man bei der Art der durchgeführten Behandlung. Die Behandlungsmethode ICSI steigt kontinuierlich mit höherer Zykluszahl an (69,9% vs. 76,2% vs. 89,3%), was sicherlich nicht nur durch die potenziell schlechteren Spermogramme zu erklären ist. Bei steigendem weiblichem Alter, abnehmender Eizellzahl und nach mehreren frustrierten Versuchen wird zunehmend auch bei nicht-männlicher Ursache die ICSI präferiert, obwohl es in der Literatur keinen Hinweis darauf gibt, bei normalem Spermogramm dadurch die Schwangerschafts- oder Geburtenrate verbessern zu können (Geng et al. 2020). Ein schlechtes Spermogramm wird durch eine ICSI kompensiert, dies ist häufiger in höheren Zyklen der Fall, obwohl dort die Schwangerschaftsraten abneh-

men. Somit ist anzunehmen, dass weibliche Faktoren einen wichtigeren Einfluss auf den Erfolg eines Zyklus ausüben.

Die Anzahl an punktierten, inseminierten und fertilisierten Eizellen sinkt mit steigender Zykluszahl, die Befruchtungsquote steigt allerdings. Die Unterschiede sind besonders im Vergleich von Zyklus 1-3 mit Zyklus 4-6 statistisch bedeutsam. Durch das steigende Alter in höheren Zyklen ist die geringere Ausbeute bei der Follikelpunktion zu erwarten. Erstaunlicherweise werden von den vergleichsweise wenigen inseminierten Eizellen aber prozentual mehr Eizellen tatsächlich fertilisiert. Dabei könnte eine höhere Fertilisationsrate bei ICSI im Vergleich zu IVF ursächlich sein (Johnson et al. 2013, Farhi et al. 2019). Diese Tatsache wird häufig genutzt, um die Behandlung auch bei nicht-männlicher Infertilitätsursache, aber höherem Alter der Patientin, zu optimieren. Ein Anstieg der ICSI-Rate mit steigender Zykluszahl ist jedenfalls an den Daten zu belegen.

Stadium und Qualität der transferierten Embryonen zeigen in allen Gruppenvergleichen statistisch auffällige Unterschiede. Es kann beobachtet werden, dass mit steigendem Zyklus die morphologische Qualität der Embryonen abnimmt. Hier könnte ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen Embryoqualität und IVF-Erfolg in dieser Arbeit belegt sein, was sich in der Literatur bestätigt (van Loendersloot et al. 2010, Zarinara et al. 2016, Porcu et al. 2013). Allerdings findet der Transfer in den höheren Zyklen häufiger im Blastozystenstadium statt, was auch zu der durchschnittlich längeren Kultivierung der Embryonen bis zum Transfer in dieser Gruppe passt. Eine verlängerte Bebrütung bis zum Blastozystenstadium ist häufig mit zusätzlichen Kosten verbunden und wird demnach eher von Patienten mit mehreren erfolglosen Versuchen ausgewählt, um die Therapie zu optimieren, da Studien höhere Schwangerschafts- und Geburtenraten bei Transfer im Blastozystenstadium im Vergleich zu früheren Zell-Stadien zeigen (Glujovsky et al. 2016).

Die Anzahl der transferierten Embryonen steigt von 2,14 in Zyklus 1-3 auf 2,32 in Zyklus 4-6. Auch dieses Phänomen kann mit der Hoffnung auf verbesserte Erfolgchancen durch eine höhere Anzahl an transferierten Embryonen erklärt werden. Sicherlich bewegt das steigende Alter der Patientin in höheren Zyklen auch dazu die Anzahl zu erhöhen, denn es konnte nachgewiesen werden, dass bei zunehmendem Alter der Patientin der Transfer von mehreren Embryonen die Schwangerschaftsrate steigert, ohne die Mehrlingsrate zu erhöhen (Minaretzis et al. 1998). Allerdings zielen

neuere Studien in die entgegengesetzte Richtung, nämlich auf den Transfer eines hoch selektierten einzelnen Embryos mit den höchsten Implantationschancen (DIR 2020).

Die Schwangerschafts-, Geburten- und Abbrecherquote wurden zur genaueren Betrachtung für jeden Zyklus einzeln berechnet.

Ein deutlicher Abfall der Schwangerschaftsraten nach dem dritten Zyklus konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden, somit scheint die Kostenübernahme der Krankenkassen bis zum dritten Zyklus eine eher willkürliche Grenze zu sein. Die Schwangerschaftsraten sinken nach ähnlichen Prozentzahlen in den ersten zwei Zyklen ab dem dritten Zyklus kontinuierlich um etwa 3%. Eine Chance auf Schwangerschaft unter 15%, wie sie manche privaten Krankenversicherungen als Grenzwert zur Aussicht auf Erfolg setzten, findet man erst in Zyklus 8. Somit kann festgehalten werden, dass im Gesamtkollektiv bis zum siebten Zyklus hinreichende Aussicht auf Erfolg besteht, wenn man dies mit einer Schwangerschaftsrate über 15 % definiert.

Immerhin sind noch insgesamt 27 Patientinnen nach dem sechsten Zyklus schwanger geworden, eine Patientin sogar nach elf erfolglosen Versuchen im zwölften Versuch. Es konnte bis zum zwölften Zyklus eine kumulative Schwangerschaftsrate von 52% berechnet werden, diese liegt unter der 2020 vom deutschen IVF-Register publizierten kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 80,8% nach mehr als vier Behandlungen (DIR 2020). Dies bedeutet aber nicht, dass das Kinderwunschzentrum in Wiesbaden außerordentlich schlechte Behandlungsergebnisse erzielt. Im deutschen IVF-Registern wurden die Schwangerschaftsraten nämlich pro Embryotransfer angegeben, in dieser Studie hingegen pro Stimulation. Patientinnen, bei denen keine Eizellen gewonnen oder befruchtet werden konnten, werden bei der Darstellung der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer nicht mit einbezogen, daraus resultieren dann höhere Schwangerschaftsraten.

Auch wenn dies Einzelfälle sind und viele Patientinnen die Behandlung früher beenden, besteht in höheren Zyklen in individuellen Einzelfällen noch eine gewisse Hoffnung schwanger zu werden, die allerdings genau diskutiert werden sollte.

Unterteilt man die Patientinnen nach dem Alter in Gruppen (17 bis 29 Jahre, 30 bis 34 Jahre, 35 bis 39 Jahre und ab 40 Jahren) und betrachtet die Schwangerschaftsraten je Zyklus in Gruppen (Zyklus 1-3, Zyklus 4-6 und Zyklus >7) sieht man, dass die-

se mit steigendem Alter deutlich absinken. Hier bestätigen die Ergebnisse die obere Altersgrenze der meisten Krankenkassen von 40 Jahren für eine Kostenübernahme der künstlichen Befruchtung (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2017). Ab einem Alter von 40 Jahren findet man selbst in den ersten drei Zyklen eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit unter 15%. Diese sinkt ab dem siebten Zyklus sogar auf 5% ab. Auffallend ist allerdings, dass sich in dieser Altersklasse die Schwangerschaftsrate von den ersten drei Zyklen zu den Zyklen 4-6 nicht verändert.

Eine Betrachtung der Schwangerschaftsrate aufgeteilt nach AMH-Wert ist auf Grund sehr vieler fehlender Werte nicht aussagekräftig. Allerdings zeigt die Auswertung wie erwartet höhere Schwangerschaftsraten bei höherem AMH-Wert (Elgindy et al. 2008; Hazout et al. 2004). In den ersten beiden Zyklen liegt die Differenz in der Schwangerschaftsrate zwischen erniedrigtem und normalem AMH bei 10% und mehr. Die Werte nähern sich ab dem dritten Zyklus einander an. Auffallend ist, dass im vierten Zyklus die Schwangerschaftsrate in der Gruppe mit niedrigem AMH leicht über der Gruppe mit normwertigen AMH liegt. Dieses Ergebnis ist schwierig zu interpretieren und es sollte auf Grund der geringen Datenmenge auch nicht überinterpretiert werden. Für eine genauere Beurteilung dieser Kasuistik sind weitere Untersuchungen notwendig.

Noch geringer fallen die Patientenzahlen aus, wenn man die Schwangerschaftsrate nach AMH ($<1,30 \mu\text{g/l}$, $1,30 - 7,0 \mu\text{g/l}$ und $> 7 \mu\text{g/l}$) und Alter aufgeteilt betrachtet. Daher ist eine Analyse dieser Berechnungen ebenfalls deutlich eingeschränkt. Dennoch fällt auf, dass ab 40 Jahren die Schwangerschaftsraten zwischen den AMH-Gruppen viel deutlicher divergieren als im Alter zwischen 30 und 34 Jahren. Demnach zeigt das Alter einen stärkeren Einfluss als das AMH, dieses wiederum liefert allerdings bei fortgeschrittenem Alter zumindest in den ersten drei Zyklen einen guten Hinweis auf die Erfolgschancen.

Die Geburtenraten sinken wie erwartet ebenfalls mit steigender Zykluszahl ab. Auffallend ist, dass vom vierten bis siebten Zyklus die Geburtenrate bezogen auf die Schwangerschaften am größten ist.

Betrachtet man die Patientinnen, die nach erfolglosem Vor-Zyklus keinen weiteren Versuch mehr unternehmen, kann man zwar einen Anstieg der Abbrecher nach dem dritten Zyklus verzeichnen, die fehlende Kostenübernahme der Krankenkasse zeigt vom dritten auf den vierten Zyklus allerdings keinen so überaus großen Anstieg, dass

man von einem Zusammenhang ausgehen könnte. Die größte Anzahl an Patientinnen fällt bereits nach dem ersten Zyklus weg. Die höchste prozentuale Abbrecherquote findet sich zwischen Zyklus 4 und 5.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Gruppen voneinander unterscheiden, eine Vorhersage, ob und wann eine Schwangerschaft eintritt ist aber nicht möglich. Tendenziell sind wahrscheinlich eher weibliche Faktoren entscheidend für den Ausgang eines Zyklus, die zum Teil noch nicht bekannt sind.

5.2.2. Einflussfaktoren

Es existieren viele Studien und Metaanalysen über die determinierenden Faktoren der künstlichen Befruchtung. Die meisten dieser Arbeiten wurden allerdings mit Daten erstellt, die aus dem ersten Zyklus aller Patientinnen erhoben wurden. Die vielen Modelle zur Vorhersage einer Schwangerschaft oder Geburt nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen erfassen in der Regel das Gesamtkollektiv. Die Subgruppe der Patienten mit mehreren erfolglosen Versuchen ist in der Literatur kaum repräsentiert, hier sind weitere Untersuchungen dringend notwendig. Diese Arbeit versucht einen Schritt in diese Richtung zu machen.

Um jedoch eine bessere Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit anderen Studien zu gewährleisten, betrachten wir zunächst den ersten Zyklus jeder Patientin mit dem Outcome Schwangerschaft.

Das weibliche Alter stellt wohl den wichtigsten und allgemeingültigsten Prädiktor auf den Ausgang eines IVF-Zyklus dar. In Bezug auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit konnte dieser Variable in jedem Zyklus einen negativen Einfluss zugeschrieben werden. Das Odds ratio liegt in den Zyklen eins bis fünf zwischen 0,931 und 0,946 und somit nah an dem kumulativen Odds ratio einer Metaanalyse mit 10 bzw. 13 Studien von 0,95 (Van Loendersloot et al. 2010). Auffallend ist das deutliche kleinere Odds ratio von 0,904 im sechsten Zyklus. Demnach scheint besonders in höheren Zyklen das Alter eine herausragende Bedeutung zu haben. Man kann in diesem Fall annehmen, dass pro Jahr die Chance auf eine Schwangerschaft um fast 10 Prozent sinkt.

Die Länge des unerfüllten Kinderwunsches wurde ebenfalls im ersten Zyklus mit negativer Auswirkung (OR 0,978) auf den Eintritt einer Schwangerschaft entdeckt. Dies bestätigt sich ebenfalls in der Metaanalyse von 2010 (Van Loendersloot et al.) und

einem weiteren Review (Zarinara et al. 2016). Allerdings konnte ein Einfluss in weiteren Zyklen mit dieser Arbeit nicht belegt werden.

Die Indikation bzw. Infertilitätsursache spielen ebenfalls eine Rolle in der Vorhersage des Erfolgs. Die Studienlage ist jedoch sehr uneinheitlich (Van Loendersloot et al. 2010). Eines der bekanntesten Modelle zur Einschätzung des Erfolgs einer künstlichen Befruchtung fand bei der Indikation keinen Einfluss (Templeton et al. 1996). Eine Studie, die sich mit Patientinnen nach vier erfolglosen Versuchen beschäftigt, nannte eine männliche Infertilitätsursache als positiven Einflussfaktor (Porcu et al. 2013). Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, im Gegenteil. Sowohl im Hinblick auf den Eintritt einer Schwangerschaft als auch auf den einer Geburt zeigte die Hauptindikation nur im ersten Zyklus eine Bedeutung und dabei auch in den ersten drei Kategorien (idiopatisch, männlich und weibliche Ursache) einen negativen Einfluss. Den stärksten negativen Effekt hat dabei mit einem Odds ratio von 0,825 eine männliche Infertilitätsursache. Diese Abweichungen sollten in weiteren Analysen genauer untersucht werden.

Die Art der Behandlung erweist sich in den ersten zwei Zyklen in Bezug auf eine Schwangerschaft als ausschlaggebend für den Ausgang des Zyklus. Dabei zeigt sich eine höhere Schwangerschaftsrate bei IVF und ICSI als negativer Einflussfaktor. Da eine ICSI meist bei männlicher Infertilitätsursache die Methode der Wahl ist, zeigen sich die Daten hier übereinstimmend. Dies bestätigt eine Studie (Ottosen et al., 2007), eine weitere findet dagegen keinen Unterschied (Strandell et al. 2000). Gegenteilige Behauptungen stellt eine andere Studie auf (Stalf et al. 1999), wobei ICSI in den ersten zwei Zyklen IVF überlegen sei, in weiteren Zyklen sich dies aber umkehre. In der Regressionsanalyse mit der Zielvariable Geburt konnten tatsächlich in den höheren Zyklen die Art der Behandlung als einflussreich beobachtet werden. Allerdings zeigte sich IVF demnach in Zyklus 4 mit positivem Einfluss, was sich in Zyklus 7 umkehrte. Dieser Umstand könnte der Tatsache geschuldet sein, dass bei dieser Variable die geplante Behandlungsart analysiert wurde, was nicht immer auch die tatsächlich erfolgte Behandlung sein muss. Das heißt, die geplante Behandlung wird zunächst einmal nach dem Spermogramm entschieden und ein gutes Spermogramm spricht gegen eine ICSI. Man könnte jetzt schlussfolgern, dass in früheren Zyklen ein gutes Spermogramm, also eine geplante IVF Behandlung, Erfolg verspricht, wohingegen ein gutes Spermogramm in höheren Zyklen eine männliche Infertilitätsursache ausschließt und somit eventuell unentdeckte oder schwerer zu be-

handelnde Ursachen zu Grunde liegen und ein Erfolg deshalb ausbleibt. Diese Vermutung würde der These von Porcu et al. (2013) mit einer männlichen Hauptindikation als positivem Einflussfaktor entgegenkommen.

Ähnlich liegt der Fall bei der Anzahl an WHO A Spermien. Diese Variable zeigt im vierten und fünften Zyklus einen Einfluss auf die Geburtenrate. Dort wird die Sachlage besonders deutlich, da im vierten Zyklus ein Odds ratio über eins und somit eine positive Beeinflussung vorliegt, wohingegen im fünften Zyklus ein Odds ratio unter eins mit negativem Effekt auffällt. In Bezug auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit findet man die gleiche Konstellation in Zyklus zwei und vier. Einen negativen Einfluss bei steigender Anzahl an WHO A Spermien schient zunächst paradox. Jedoch liegt auch hier die Vermutung nahe, dass eine männliche Infertilitätsursache in den höheren Zyklen einen positiven Einfluss hat. Liegt keine schlechte Spermienqualität vor, das heißt ist der Anteil an WHO A Spermien hoch, so liegt eher eine schwerer diagnostizierbare weibliche oder unbekannte Ursache vor und die Chance auf eine Schwangerschaft oder Geburt sind geringer.

In der Literatur findet man Untersuchungen zum Einfluss der gewonnenen Eizellzahl auf die Schwangerschaftsraten (Zarinara et al. 2016), wobei eine höhere Zahl an Eizellen auch mit einer höheren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit einhergeht mit einem kumulativen Odds ratio von 1,04 (Van Loendersloot et al. 2010). Diese These kann mit den vorliegenden Daten bestätigt werden.

Hingegen zeigte sich die Anzahl an inseminierten Eizellen im ersten Zyklus bedeutsam für die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit und nicht die Anzahl gewonnener Eizellen. Inseminiert werden alle gewonnenen Eizellen, die als reif und morphologisch unauffällig eingestuft wurden. Daher kann die Anzahl an inseminierten Eizellen quasi entsprechend der gewonnenen Eizellen interpretiert werden und liegt mit einem Odds ratio von 1,048 nah an dem Literaturwert. Auch im vierten Zyklus zeigt die Anzahl an inseminierten Eizellen noch einen positiven Einfluss sowohl auf den Eintritt einer Schwangerschaft als auch einer Geburt.

Die Anzahl an „good quality“ Embryonen stellte sich bei Porcu et al. (2013) als signifikanten Parameter für ein gutes Outcome des nächsten Zyklus nach vier erfolglosen Versuchen raus. Auch in weiteren Studien, die den ersten Zyklus einer Patientin untersuchten, wurde sowohl die Anzahl an transferierten Embryonen als auch die Qualität der Embryonen als positiver Prädiktor gefunden (Van Loendersloot et al. 2010,

Zarinara et al. 2016). Die Qualität der Embryonen konnte im Regressionsmodell auf Grund zu vieler fehlender Werte (ca. 12%) nicht mit einbezogen werden. Hier wäre es sicherlich sinnvoll gewesen eine genauere Betrachtung der Fälle mit dieser Information durchzuführen oder die Variable trotz fehlender Werte mit einzuschließen.

In dieser Arbeit zeigt sich allerdings das Stadium des ersten Embryos in den ersten vier Zyklen sowohl in Bezug auf eine Schwangerschaft als auch auf eine Geburt ausschlaggebend für den Erfolg. In allen aufgeführten Kategorien wird ein positiver Effekt deutlich, allerdings schwindet dieser Einfluss in den höheren Zyklen. Es ist zu beobachten, dass die p-Werte mit jedem Zyklus größer werden und auch das Quotenverhältnis kleiner wird, das heißt, die Stärke des positiven Effekts nimmt ab. Auffallend ist, dass in der Kategorie „4-Zeller“ durchweg das höchste Odds ratio also der größte positive Effekt zu verzeichnen ist.

Die Anzahl an transferierten Embryonen ist ebenfalls ein wichtiger Parameter und in den ersten vier Zyklen, in Bezug auf eine Geburt sogar bis zum fünften Zyklus, mit p-Wert unter 0,05 ein positiver Einflussfaktor. Das höchste Quotenverhältnis mit 2,37 ist im fünften Zyklus mit der Einflussvariable Geburt zu finden, die anderen Odds ratios liegen um 1,3. Damit ist besonders in den höheren Zyklen die Aussagekraft dieses Parameters hervorzuheben. In den ersten drei Zyklen ist außerdem der Tag, an dem der Embryotransfer stattgefunden hat, als negativer Prädiktor in das Regressionsmodell eingegangen. In der Literatur wurde dieser Punkt in keiner Arbeit thematisiert. Dies würde bedeuten, dass sich eine längere Bebrütungsdauer negativ auf die Schwangerschaftsrate auswirkt. Dies steht entgegen den Literaturergebnissen (Glujovsky et al. 2016) und der gängigen Praxis. Die Embryonen werden nämlich möglichst im Blastozystenstadium transferiert. Dies geschieht üblicherweise am fünften Tag, in diesem Kollektiv in 40 % der Fälle. Ist die Entwicklung nicht zeitentsprechend könnte dies einen negativen Effekt haben.

Die Art und Länge der ovariellen Stimulation sind, auch in den höheren Zyklen, als prädiktive Faktoren gefunden worden. Zum einen scheint im Hinblick auf den Eintritt einer Schwangerschaft in den ersten beiden Zyklen das Stimulationspräparat eine Aussagekraft zu besitzen. Ein positiver Effekt von rekombinantem FSH war allerdings nicht signifikant, sonstige Stimulationspräparate (Clomifen®, Luveris® und Cyclo Prodynova®) hingegen zeigten einen negativen Einfluss. Da diese Variable weniger

von der Patientin, sondern mehr von dem behandelnden Arzt abhängt, könnte hier ein Ansatz sein, die Erfolgchancen zu optimieren.

Zum anderen findet sich die Stimulationsdauer auch über den dritten Zyklus hinaus als wichtiger Prädiktor. Dabei kann beobachtet werden, dass sich der Einfluss in den späteren Zyklen ins Negative umkehrt. Mit der Zielvariable Schwangerschaft zeigt sich das Quotenverhältnis in den ersten drei Zyklen über eins und taucht dann erst wieder im sechsten Zyklus mit einem Wert von 0,78 auf. Neben dem Alter bleibt die Stimulationsdauer somit als einziger Einflussfaktor im letzten untersuchten Zyklus stehen. Im Hinblick auf die Geburtenrate verhält es sich ähnlich. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl eine zu kurze als auch eine zu lange Gonadotropin-Stimulation mit niedrigeren Schwangerschafts- und Geburtenraten assoziiert ist (Sarkar et al. 2019, Pereira et al. 2017). Allerdings sind die Gruppen < 8 Tage (Sarkar et al. 2019) und > 13 Tage (Pereira et al. 2017) in beiden Studien deutlich unterrepräsentiert. Außerdem zeigen Vergleiche von langen Protokollen im Vergleich zu kurzen Flare-Protokollen keinen Einfluss der Stimulationsdauer auf die Schwangerschaftsrate (Purandare et al. 2017). Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher schwierig zu interpretieren.

Ein Grund des negativen Einflusses in höheren Zyklen könnte durch die Negativselektion der Patientinnen entstanden sein. Dadurch kommt es zu verhältnismäßig vielen Patientinnen mit nur geringem Ansprechen auf eine kontrollierte ovarielle Stimulation, die in der Folge länger stimuliert werden müssen, bis die gewünschte Antwort eintritt. Ist dies der Fall sind die Chancen auf eine Schwangerschaft geringer als bei Patientinnen mit normalem Ansprechen auf die Stimulation. Die Stimulationsdosis bleibt im Regressionsmodell ebenfalls in einigen Zyklen als einflussreiche Variable übrig. Das Odds ratio ist allerdings immer eins, sodass keine genaue Angabe über die Richtung des Einflusses gemacht werden kann.

In keinem der Vorhersagemodelle in der Literatur wurde die Behandlung in der Lutealphase als entscheidend für den Ausgang eines IVF-Zyklus erwähnt. In dem Regressionsmodell dieser Arbeit wurde die Dauer der Progesterongabe im ersten und dritten Zyklus als aussagekräftig für den Eintritt einer Schwangerschaft gefunden. Je länger die Dauer der Progesteronapplikation desto höher die Chance auf eine Schwangerschaft. Dies deckt sich mit neueren Daten (van der Linden et al. 2015). Im ersten Zyklus konnte auch der Verabreichung eines HCG-Präparates eine statisti-

sche Relevanz bezogen auf die Schwangerschaftschancen zugesprochen werden. Der Einfluss war mit einem Odds ratio über eins ein positiver, dieser Effekt konnte allerdings in keinem weiteren Zyklus beobachtet werden. Die Dosis des HCG-Präparates tritt auch in einigen Zyklen als Prädiktor zum Vorschein, zeigt aber auch wie die FSH-Dosis ein Odds ratio von eins. Bei einer Änderung der FSH-Dosis ändert sich somit die Chance schwanger zu werden nicht.

In vielen Vorhersagemodellen in der Literatur wurde gezeigt, dass das basale FSH der Patientin, meist aufgeteilt in < 10 U/ml und > 10 U/ml, ausschlaggebend für den Ausgang eines Zyklus ist (Porcu et al. 2013, van Loendersloot et al. 2010, Zarinara et al. 2016). Dieser Wert spiegelt den Hormonstatus einer Frau wider und deutet bei höheren Werten indirekt auf eine schlechte Eizellreserve hin. Dieser Wert war in der Datenmenge leider nicht vorhanden und konnte daher nicht in das Modell mit einbezogen werden. Auch der AMH-Wert der Patientinnen wies zu viele fehlende Werte auf. Es wäre sicherlich interessant, diese Werte in einer weiteren Arbeit genauer zu untersuchen. Dies würde möglicherweise auch eine a priori Vorhersagekraft für den Ausgang des ersten Zyklus ermöglichen.

Man kann festhalten, dass sich die Einflussfaktoren von Zyklus zu Zyklus verändern. Aktuell gibt es noch kein genaues Diskriminationsverfahren, um festzustellen wie viele Zyklen bis zum Erfolg notwendig sind und ob ein weiterer Zyklus erfolgsversprechend ist.

5.2.3. Einflussfaktoren in höheren Zyklen

Schaut man sich nun explizit die Prädiktoren nach mehreren erfolglosen Versuchen an, so scheint ab dem vierten Zyklus das Alter der Frau und des Partners, die Anzahl an WHO A Spermien, die Anzahl inseminierter Eizellen, die Anzahl transferierter Embryonen, das Stadium des ersten Embryos und die Stimulationsdauer einen Einfluss auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit zu haben. Im Hinblick auf den Eintritt einer Geburt kommt zusätzlich noch die Art der geplanten Behandlung hinzu.

Es konnte in der Literatur nur eine vergleichbare Arbeit gefunden werden, die Einflussfaktoren auf den nächsten Zyklus an Frauen nach vier erfolglosen Versuchen untersucht hat. Hier konnte ebenfalls das Alter der Frau und die Anzahl an Embryonen mit guter Qualität mit einer guten Vorhersagekraft assoziiert werden (Porcu et al. 2013). Dies konnte sowohl in dieser Arbeit als auch in vielen anderen bestätigt werden und ist im Allgemeinen in der Literatur wohl unstrittig. Zwei weitere Prädiktoren

wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht: das basale FSH und die Anzahl an vorherigen Zyklen mit einer intrauterinen Fruchthöhle. Das letzte Merkmal, das sich laut Porcu positiv auf eine Schwangerschaft auswirkt, ist die männliche Infertilitätsursache. Dieser Umstand lässt sich nur indirekt an den vorliegenden Daten belegen. So zeigen die Anzahl an WHO A Spermien und die Behandlungsart IVF einen negativen Einfluss, das Alter des Partners allerdings einen positiven. Da die Anzahl an WHO A Spermien und die IVF mit einem guten Spermogramm assoziiert sind und einen negativen Effekt aufweisen, kann man vermuten, dass eine nicht-männliche Hauptindikation mit einer geringeren Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate einhergeht. Ebenso findet man mit steigendem Alter des Partners häufiger Auffälligkeiten im Spermogramm und somit eine vermeintlich männliche Infertilitätsursache. Diese Tatsache konnte in verschiedenen Untersuchungen belegt werden, allerdings fand man keinen Einfluss des Partneralters auf die Schwangerschafts- oder Geburtenraten (Mariappen et al. 2018, Ghuman et al. 2016, Beguería et al. 2014).

Auffallend ist generell, dass die Anzahl der Variablen für jeden Zyklus kleiner wird und außer dem Alter der Frau kein Merkmal durchgängig stehen bleibt. Es ist ein ausgeprägter Wechsel zwischen den einzelnen Zyklen innerhalb der wichtigen Variablen zu erkennen. Dies ist sicherlich auch dadurch zu erklären, dass die Größe der Stichprobe mit jedem Zyklus weiter abnimmt und es dadurch schwieriger wird signifikante Ergebnisse zu finden. Ebenso selektiert sich das Patientenkontinuum immer weiter, sodass die Variabilität der einzelnen Merkmalsausprägungen sinkt. Eine wesentliche Vermutung dieser Arbeit ist es, dass unbekannte bzw. nicht erfasste mütterliche Parameter entscheidend sein könnten, die sich in den höheren Zyklen stärker auswirken.

Das Alter der Frau zeigt sich für die Zielvariable Schwangerschaft in allen Zyklen als wichtiger Prädiktor für den Ausgang eines Zyklus. Somit kann geschlussfolgert werden, dass man auch nach mehreren erfolglosen Versuchen noch eine Aussicht auf Erfolg hat, solange die Patientin ein gewisses Alter noch nicht überschritten hat.

Interessant ist auch, dass sich der positive Effekt einiger Variablen in den höheren Zyklen umkehrt. Die Anzahl an WHO A Spermien, die geplante Behandlung und die Stimulationsdauer wechseln das „Vorzeichen“ ihrer Odds ratios von über eins zu unter eins. Diese Gegebenheit lässt vermuten, dass einige Einflussfaktoren in dieser besonderen Patientengruppe anders zu interpretieren sind als im Gesamtkollektiv.

5.3. Methodenkritik

Ein methodisch sauberes Vorgehen ist bei solchen Arbeiten entscheidend. In dieser Arbeit wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt, da es besonders gut geeignet ist, den Zusammenhang zwischen einer binären abhängigen Variable (Schwangerschaft/Geburt) und mehreren unabhängigen Variablen zu untersuchen. Die hier verwendete logistische Regression ist in vielen ähnlichen Artikeln ebenso verwendet worden (Leushuis et al. 2009). Bei der multivariablen Analyse ist es wichtig eine ausreichend große Anzahl von beobachteten Ereignissen, in diesem Falle der Eintritt einer Schwangerschaft oder Geburt, in der Stichprobe zu finden. Es sollten etwa 10 Fälle pro untersuchter unabhängiger Variable vorliegen (Moons et al. 2009). Dies stellt in den ersten Zyklen bei einem so großen Datensatz wie diesem kein Problem dar. Allerdings sinkt zusätzlich zur Teilnehmerzahl mit steigender Zykluszahl auch die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, sodass ab dem fünften Zyklus die Auswertungen ungenauer werden und ein Effekt der Variablen überschätzt werden könnte. Um eine genauere Analyse durchzuführen, müsste die Anzahl der unabhängigen Variablen reduziert werden. Da die absolute Anzahl an Schwangerschaften in Zyklus sechs 43 beträgt, wäre beispielsweise eine Berechnung mit vier Variablen in der multivariablen Regression valide. Darüber hinaus sinken die absoluten Schwangerschaftszahlen auf so geringe Werte, dass maximal einzelne Variablen untersucht werden können.

Zwangsläufig findet mit steigender Zykluszahl auch eine Negativselektion statt, da die Patientinnen mit erfolgreichem Vorzyklus aus der Stichprobe ausscheiden. Diese selektierte Stichprobe weist dann häufig in den Merkmalen eine geringere Variabilität als in der Grundgesamtheit auf. Andererseits werden auch die Wiederholerinnen selektiert, denn die Patientinnen, die weitermachen, haben womöglich positive Zusatzkriterien, wie weniger Nebenwirkungen oder eine höhere Resilienz, und es tritt ein Survivorship bias auf, wobei der Erfolg überschätzt wird. Je kleiner die Stichprobe mit fortschreitendem Zyklus wird, desto weniger signifikante p-Werte werden gefunden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die statistisch auffälligen Merkmale der ersten Zyklen mit der großen Fallzahl nicht auch später noch relevant sind, aber auf Grund der kleineren Stichprobe der p-Wert nicht signifikant ausfällt.

Betrachtete man die Gruppenvergleiche, so muss klar sein, dass diese Einteilung eine gewisse Willkürlichkeit hat. Die meisten Unterschiede ergaben sich zwischen der Gruppe Zyklus 1-3 mit den Gruppen der höheren Zyklen. Wo der wahre Grenz-

wert bzw. der Zyklus, ab dem sich die Merkmale am meisten voneinander unterscheiden, liegt, ist unklar. Es könnte sein, dass signifikantere Unterschiede zwischen den Gruppen bei einer anderen Einteilung auftreten würden. Außerdem bedeutet eine Einteilung nach der maximalen Zykluszahl nicht automatisch, dass die Patientin in diesem Zyklus auch schwanger geworden ist. Somit wird ein Rückschluss der Gruppencharakteristika auf den Erfolg der Behandlung einer Patientin dann schwierig. Viele Patientinnen beenden den Versuch einer künstlichen Befruchtung bereits nach einem erfolglosen Zyklus. Ein Anteil dieser Patientinnen wäre sehr wahrscheinlich bei fortgeführter Behandlung in weiteren Zyklen schwanger geworden. Auch dieser Umstand führt zu einer Verzerrung der tatsächlichen Erfolgsraten und deren Einflussfaktoren. Ebenfalls sollte nicht unterschätzt werden, dass die Behandlung auf Grund der nicht unerheblichen Kosten auch durch soziale Faktoren stark beeinflusst wird, die in den Daten nicht abzubilden sind. Außerdem wurden frühere oder folgende Versuche der Patientinnen in einem anderen Zentrum nicht berücksichtigt, daher wird die wahre Zykluszahl in manchen Fällen unterschätzt.

Da die ausgewerteten Daten von einem Zentrum stammen, sind auch die Ergebnisse zentrumspezifisch und können nicht uneingeschränkt auf andere Kinderwunschzentren übertragen werden. Außerdem bilden die der Analyse zu Grunde liegenden Daten auf Grund des medizinischen Fortschritts im Laufe der Zeit die aktuelle Lage nicht exakt ab.

In dieser Arbeit wurde sowohl die Zielvariable Schwangerschaft als auch Geburt untersucht. Dadurch dass in anderen Arbeiten meist nur eins von beiden angegeben wird, wird der Vergleich erschwert. Hingegen wurde hier nicht zwischen IVF und ICSI unterschieden. Diese Unterteilung wird in manchen Arbeiten angewandt bzw. wird teilweise auch nur ein Verfahren in die Analysen mit einbezogen, so dass ein Vergleich zwischen den einzelnen Arbeiten weiter erschwert wird.

In solchen Übersichtsarbeiten werden die statistisch signifikanten Werte präsentiert, diese sind aber nicht immer deckungsgleich mit den für die klinische Praxis wichtigen Werten. Also braucht es praktische Erfahrung die Ergebnisse richtig zu interpretieren und eine Anwendung in der klinischen Praxis zu beschließen.

Um dieses Regressionsmodell statistisch zu validieren sind weitere Berechnungen notwendig. Zur diagnostischen Qualität kann beispielsweise eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve erstellt werden. Mit der Interpretation der Area under the

curve (AUC) kann die Diskriminationsfähigkeit des Modells beurteilt werden. Das heißt, wie gut die Berechnungen zwischen Frauen unterscheiden können, die schwanger werden und denen die nicht schwanger werden (van Loendersloot et al. 2014). Eine Kalibrierung des Modells kann zum Beispiel durch den Hosmer-Lemeshow-Test erfolgen (van Loendersloot et al. 2014). Dieser testet die Güte auf Anpassung und beschreibt die Übereinstimmung der berechneten Ereignisse mit den beobachteten, also wie viele vorhergesagte Ereignisse auch tatsächlich stattfinden, in diesem Fall wie viele Frauen tatsächlich schwanger werden. Dabei sollte der p-Wert nicht signifikant sein, also über 0,05 liegen.

In einer Metaanalyse über die Qualität von Vorhersagemodellen für IVF wurde geschlossen, dass es besser ist bestehende Modelle zu verbessern, anzupassen und weiterzuentwickeln als neue Modelle zu erstellen (Van Loendersloot et al. 2014).

5.4. Schlussfolgerung

Diese Arbeit bietet eine Diskussionsgrundlage für die aktuellen Regelungen zur Kostenübernahme der Krankenkassen bei artifiziellen reproduktionsmedizinischen Verfahren. Zumindest bei jungen Patientinnen mit wenig negativen Einflussfaktoren ist auch nach mehr als drei Zyklen hinreichende Aussicht auf Erfolg gegeben. Eine pauschale Beschränkung der Kostenübernahme nach dem dritten Versuch ist nach den vorliegenden Daten dieser Arbeit nicht gerechtfertigt und sollte weiter diskutiert werden.

Die Patientengruppe nach mehreren erfolglosen IVF-Versuchen unterscheidet sich in einigen Punkten bereits in den Anamnesedaten vom Gesamtkollektiv. Anhand dieser Parameter kann ein solcher Verlauf allerdings nicht vorausgesagt werden. Es lassen sich Einflussfaktoren auf den Erfolg eines Zyklus finden, die sich mit jedem Zyklus unterschiedlich stark verändern. Manche Prädiktoren wechseln sogar das „Vorzeichen“ ihres Einflusses von positiv zu negativ und umgekehrt. Um dieses Ergebnis validieren und genauer erklären zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen. Auch wenn anhand dieser Daten eine genaue Vorhersage nicht möglich erscheint, kann vermutet werden, dass überwiegend mütterliche Faktoren entscheidend sind.

Der wichtigste und auch in höheren Zyklen omnipräsente Einflussfaktor stellt das Alter der Frau dar. Die Schwangerschaftsraten sinken mit dem Alter auch schon in den ersten drei Zyklen deutlich ab. Eine Behandlung über den dritten Zyklus hinaus macht nur Sinn, solange die Patientin ein gewisses Alter nicht überschritten hat. Die

Einleitung des Alters in Gruppen lieferte in dieser Arbeit einen deutlichen Abfall der Schwangerschaftsraten ab 40 Jahren. Eine exakte Aufarbeitung der einzelnen Altersstufen ist notwendig, um einen genaueren Cut-off-Wert zu bestimmen.

Generell ist die Gruppe der Patientinnen mit vier oder mehr Versuchen in der Literatur unterrepräsentiert. Dies hängt sicherlich auch mit der verhältnismäßig geringen Datenmenge in diesem Patientenkollektiv zusammen, wodurch eine statistische Analyse erschwert wird. Abgesehen davon wäre eine Festlegung auf allgemeingültige Standards in der Ausarbeitung von Vorhersagemodellen sinnvoll. Die einzelnen Studien untersuchen teilweise nur einzelne Behandlungsmethoden wie IVF oder ICSI und die Zielvariable ist von biochemischer Schwangerschaft über fortlaufende Schwangerschaft bis zur Lebendgeburt sehr unterschiedlich.

Um das hier erarbeitete Modell anwenden zu können, bedarf es sicherlich eine Überarbeitung hinsichtlich der Praktikabilität. Außerdem sollte vor dem Einsatz in der Praxis eine interne sowie externe Validierung erfolgen.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, welche Charakteristika Paare mit multiplen erfolglosen Versuchen der extrakorporalen Befruchtung aufweisen und welche Merkmale speziell in dieser Patientenkohorte den Ausgang eines Zyklus vorhersagen. Außerdem sollte untersucht werden, ab wann die Schwangerschaftsraten deutlich absinken, so dass eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse nicht mehr tragbar wäre.

Es wurden 17.013 Patientenpaare mit 30.080 ICSI- und IVF-Zyklen analysiert, die im Zeitraum von 1995 bis 2014 im Kinderwunschzentrum Wiesbaden durchgeführt wurden. Es erfolgte die Einteilung in Gruppen von Zyklus 1-3, 4-6 und > 7 . Charakteristisch für die Patientinnen ab dem vierten Zyklus sind ein höheres Alter und Alter des Partners, ein niedrigerer AMH-Wert sowie einer geringeren Anzahl an Patientinnen mit sekundärer Sterilität. Nach dem dritten Zyklus sinkt die anamnestische erhobene Anzahl an Vor-Schwangerschaften und Vor-Geburten und, die Anzahl an durchgeführten Inseminationen steigt.

Die während des Zyklus erhobenen Daten unterscheiden sich nach dem dritten Zyklus durch eine höhere Stimulationsdosis bei reduzierter Stimulationsdauer, weniger

Eizellen, schlechtere Sperma- und Embryonenqualität, aber auch durch eine höhere Befruchtungsquote. Die Anzahl an transferierten Embryonen zeigt einen Anstieg in Zyklus 4-6, wonach sie wieder fällt.

Es wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt, um die Einflussfaktoren auf die Zielvariablen Schwangerschaft und Geburt herauszufinden. Positive Einflussfaktoren nach Zyklus drei sind: das Alter des Partners, die Stimulationsdosis, die Anzahl an inseminierten Eizellen, die Qualität des ersten Embryos und die Anzahl an transferierten Embryonen. Negativ wird die Chance auf eine Schwangerschaft oder Geburt ab dem vierten Zyklus durch das Alter der Frau, die Stimulationsdauer und die Anzahl an WHO A Spermien beeinflusst. Die IVF als Art der durchgeführten Behandlung wechselt ihren Einfluss von positiv im vierten Zyklus auf negativ im siebten Zyklus.

Die Einflussparameter wechseln in den höheren Zyklen häufig. Allein das Alter der Patientin zeigt sich durchweg präsent und bleibt bei der Zielvariable Schwangerschaft bis zum letzten untersuchten Zyklus bestehen.

Definiert man hinreichende Aussicht auf Erfolg mit einer Schwangerschaftsrate über 15%, so ist diese erst ab dem achten Zyklus nicht mehr gegeben. In der Auswertung ist kein deutlicher Abfall der Schwangerschaftsraten nach dem dritten Zyklus zu belegen. Dieser Grenzwert der Krankenkassen zur Kostenübernahme scheint willkürlich. Bis zu Zyklus 12 beträgt die kumulative Schwangerschaftsrate 52 %. Daher scheint es nach individueller Abwägung in manchen Fällen sinnvoll, über den dritten Zyklus hinaus zu gehen. Die Schwangerschaftsrate ist stark altersabhängig, so findet man bei Frauen ab 40 Jahre bereits in den ersten Zyklen niedrige Werte.

Die Patientengruppe nach mehreren erfolglosen IVF-Versuchen unterscheidet sich in einigen Punkten bereits in den Anamnesedaten vom Gesamtkollektiv. Anhand dieser Parameter kann ein solcher Verlauf allerdings nicht vorausgesagt werden. Es lassen sich Einflussfaktoren auf den Erfolg eines Zyklus finden, die sich mit jedem Zyklus unterschiedlich stark verändern. Auch wenn anhand dieser Daten eine genaue Vorhersage nicht möglich erscheint, kann vermutet werden, dass überwiegend weibliche Faktoren entscheidend sind.

In der Literatur gibt es zahlreiche Vorhersagemodelle für den Erfolg einer künstlichen Befruchtung, aber wenige Arbeiten über die spezielle Patientengruppe nach mehre-

ren erfolglosen Versuchen. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine evidenzbasierte Beratung bei der Frage nach einem weiteren Versuch leisten zu können.

Wichtig für den klinischen Alltag ist die Aufgabe eine gute und ehrliche Aufklärung über die Chancen, auch in höheren Zyklen, durchzuführen und auch bei deutlich ungünstigen Parametern im Einzelfall von der Fortführung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen abzuraten. Bei allen Überlegungen sollte nur das Wohl des Patientenpaares im Vordergrund stehen.

7. Literaturverzeichnis

Bancsi LF, Huijs AM, den Ouden CT, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein MA, Te Velde ER (2000) Basal follicle-stimulating hormone levels are of limited value in predicting ongoing pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 73:552–557.

Beguería R, García D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vernaev V. (2014) Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? *Hum Reprod.* 29(10):2114-22.

BGH (2005) Urteil vom 21. September 2005, IV ZR 113/04: 1-17. [zitiert am 17.12.2020]. URL: <http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=34148>

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (2017) Richtlinien über ärztliche Maßnahmen der künstlichen Befruchtung. Veröffentlicht 03/2017 [zitiert am 17.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/1/>.

Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J (2008) Menstrual cycle length is an age-independent marker of female fertility: results from 6271 treatment cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 90:1656–1661.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB (2006) A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 12(6):685-718.

Cai QF, Wan F, Huang R, Zhang HW (2011) Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Hum Reprod.* 26(9):2532-2540.

Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. (2014) Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 28(1):14-38.

Das M, Holzer HE (2012) Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril.* 97(5):1021-1027.

Deutsches IVF Register (2012) Jahrbuch 2011. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 9(6): 453–484.

Deutsches IVF Register (2013) Jahrbuch 2012. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 10(2): 1–48.

Deutsches IVF Register (2016) Jahrbuch 2015. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 13(5):191–223.

Deutsches IVF Register (2018) Jahrbuch 2017. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 15(5-6):219–249.

Deutsches IVF Register (2020) Jahrbuch 2019. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 17(5):199–239.

Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (2013) Reproduktionsmedizin. Berlin: Springer.

Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A (2008) Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 89:1670–1676.

Enghusen M (2019) "Seid fruchtbar und mehret euch!" Wie Israel zu einem internationalen Hotspot der Reproduktionsmedizin geworden ist. Die Zeit. Nr. 04/2019 [zitiert am 20.01.2021]. URL: <https://www.zeit.de/2019/04/kuenstliche-befruchtung-reproduktionsmedizin-israel-fortpflanzung-kinderwunsch>

ESHRE Guideline Group on good practice in IVF labs (2015) Revised guidelines for good practice in IVF laboratories: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Published online 2015 Dezember. [zitiert am 09.01.2021]. URL: [https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\)](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015))

ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group (2019) OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. [zitiert am 09.01.2021]. URL: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>

Farhi J, Cohen K, Mizrachi Y, Weissman A, Raziel A, Orvieto R (2019) Should ICSI be implemented during IVF to all advanced-age patients with non-male factor subfertility? Reprod Biol Endocrinol. 17(1):30.

Friedler S, Cohen O, Liberty G, Saar-Ryss B, Meltzer S, Lazer T (2017) Should high BMI be a reason for IVF treatment denial? Gynecol Endocrinol. 33(11):853-856.

Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM (2012) Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. Hum Reprod Update. 18(6):652-669.

Geng T, Cheng L, Ge C, Zhang Y (2020) The effect of ICSI in infertility couples with non-male factor: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 37(12):2929-2945.

Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG), G. v. 13.12.1990 BGBl. I S. 2746; zuletzt geändert durch Artikel 1 G. v. 21.11.2011 BGBl. I S. 2228
Geltung ab 01.01.1991; FNA: 453-19

Ghuman NK, Mair E, Pearce K, Choudhary M (2016) Does age of the sperm donor influence live birth outcome in assisted reproduction? Hum Reprod. 31(3):582-90.

Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D (2016) Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 30;(6):CD002118.

Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P (2004) Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. Fertil Steril. 82:1323–1329.

Hunault CC, Eijkemans MJ, Pieters MH, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, et al. (2002) A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. Fertility & Sterility. 77:725–32.

Hunault CC, te Velde ER, Weima SM, Macklon NS, Eijkemans MJ, Klinkert ER, et al. (2007) A case study of the applicability of a prediction model for the selection of patients undergoing in vitro fertilization for single embryo transfer in another center. Fertility & Sterility. 87:1314–21.

Jacobs MB, Klonoff-Cohen H, Agarwal S, Kritz-Silverstein D, Lindsay S, Garzo VG (2016) Predictors of treatment failure in young patients undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 33(8):1001-1007.

Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J (2015) Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt).* 24(4):299-307.

Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A (2013) Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 100(3):704-11.

Krog M, Prior M, Carlsen E, et al. (2015) Fertilization failure after IVF in 304 couples--a case-control study on predictors and long-term prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 184:32-37.

Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N (2017) Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol.* 15(1):6.

Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID (1988) Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas.* 10:35 – 43.

Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, van der Veen F, et al. (2009) Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 15(5):537-52.

MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J, Burger H (1992) Age-related changes in follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 36:339–345.

Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS (2009) Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *New Engl J Med.* 360: 236–43.

Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T (2006) Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod.* 21:3036–43.

Mariappen U, Keane KN, Hinchliffe PM, Dhaliwal SS, Yovich JL (2018) Neither male age nor semen parameters influence clinical pregnancy or live birth outcomes from IVF. *Reprod Biol.* 18(4):324-329.

Meden-Vrtovec H, Mocnik-Roznik S, Tomazevic T, Virant-Klun I (2003) Recombinant FSH vs. urinary FSH for ovarian stimulation in in vitro fertilization. *J Reprod Med.* 48(10):799-803.

Minaretzis D, Harris D, Alper MM, Mortola JF, Berger MJ, Power D (1998) Multivariate analysis of factors predictive of successful live births in in vitro fertilization (IVF) suggests strategies to improve IVF outcome. *J Assist Reprod Genet.* 15(6):365-371.

Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG (2009) Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ.* 338.

Ottosen LD, Kesmodel U, Hindkjaer J, Ingerslev HJ (2007) Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients—do we need more information? *J Assist Reprod Genet.* 24:29 – 36.

- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340:17–18
- Parahuleva N, Pehlivanov B, Orbecova M, Deneva T, Uchikova E (2013) Serum levels of anti-muller hormone in women with polycystic ovary syndrome and healthy women of reproductive age. *Akush Ginekol (Sofia)*. 52 Suppl 1:16-23. Bulgarian. PMID: 24294740.
- Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors (2012) [published correction appears in *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):297]. *Fertil Steril*. 97(5):1033-1038.
- Pereira N, Friedman C, Hutchinson AP, Lekovich JP, Elias RT, Rosenwaks Z (2017) Increased odds of live birth in fresh in vitro fertilization cycles with shorter ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 107(1):104-109.
- Porcu G, Leher P, Colella C, Giorgetti C (2013) Predicting live birth chances for women with multiple consecutive failing IVF cycles: a simple and accurate prediction for routine medical practice. *Reprod Biol Endocrinol*. 11:1. Published 09 January 2013 [zitiert am 15.12.2020]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/1477-7827-11-1>.
- Purandare N, Emerson G, Kirkham C, Harrity C, Walsh D, Mocanu E (2017) The duration of gonadotropin stimulation does not alter the clinical pregnancy rate in IVF or ICSI cycles. *Ir J Med Sci*. 186(3):653-657.
- Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M (2006) Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 4:38. Published online 2006 Jul 18 [zitiert am 15.12.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550405/>.
- Sagi-Dain L, Sagi S, Dirnfeld M (2015) Effect of paternal age on reproductive outcomes in oocyte donation model: a systematic review. *Fertil Steril*. 104(4):857-865.
- Sarkar P, Ying L, Plosker S, Mayer J, Ying Y, Imudia AN (2019) Duration of ovarian stimulation is predictive of in-vitro fertilization outcomes. *Minerva Ginecol*. 71(6):419-426.
- Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, Fréour T (2019) Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 25(4):439-451.
- Simon A, Laufer N (2012) Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*. 97(5):1039-1043.
- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr (2008) Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 93:3478–3483.
- Stalf T, Herrero J, Turley H, et al. (1999) Different cumulative pregnancy rates in patients with repeated IVF- or ICSI cycles: possible influence of a male factor. *Andrologia*. 31(3):149-156.
- Strandell A, Bergh C, Lundin K (2000) Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. *Hum Reprod*. 15:2520– 2525.
- Tehrani FR, Shakeri N, Solaymani-Dodaran M, Azizi F (2011) Predicting age at menopause from serum antimullerian hormone concentration. *Menopause*. 18(7):766–770.

Templeton A, Morris JK, Parslow W (1996) Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 348(9039):1402-1406.

The ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, Arianna D'Angelo, Costas Panayotidis, Nazar Amso, Roberto Marci, Roberto Matorras, Mircea Onofriescu, Ahmet Berkiz Turp, Frank Vandekerckhove, Zdravka Veleva, Nathalie Vermeulen, Veljko Vlaisavljevic (2019) Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up, *Human Reproduction Open*, Volume 2019, Issue 4

Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M (2015) Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online 2015 Jul 7 [zitiert am 15.12.2020].

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550405/>.

van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F (2010) Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 16(6):577-589.

van Loendersloot LL, van Wely M, Repping S, van der Veen F, Bossuyt PM (2011) Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation. *Reprod Biomed Online*. 22(6):597-602.

van Loendersloot L, Repping S, Bossuyt PM, van der Veen F, van Wely M (2014) Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *J Adv Res*. 5(3):295-301.

van Rooij I, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, Te Velde ER (2003) Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 79:482-488.

World Health Organization (2010) WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Published online 2010 January 31 [zitiert am 15.12.2020]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547789>

Younis JS, Jadaon J, Izhaki I, et al. (2010) A simple multivariate score could predict ovarian reserve, as well as pregnancy rate, in infertile women. *Fertil Steril*. 94(2):655-661.

Zarinara A, Zeraati H, Kamali K, Mohammad K, Shahnazari P, Akhondi MM (2016) Models Predicting Success of Infertility Treatment: A Systematic Review. *J Reprod Infertil*. 17(2):68-81.

Zhang YL, Wang FZ, Huang K, et al. (2019) Factors predicting clinical pregnancy rate of in vitro fertilization-embryo transfer (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 98(50):e18246. Published online 2019 Dec 16 [zitiert am 15.12.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6922498/>.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen Personen einen Dank aussprechen, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere bedanke ich mich bei folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Doktorarbeit niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst [REDACTED], für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Auch danke ich [REDACTED] für ihr Zweitgutachten und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft waren mir eine große Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt [REDACTED] für die professionelle Beratung und hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Berechnungen.

Außerdem bedanke ich mich bei [REDACTED] für die großzügige Bereitstellung der Daten.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen [REDACTED], die mich auf meinem Weg mit produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet und immer wieder aufgeheitert haben.

[REDACTED] danke ich von ganzem Herzen für sein geduldiges Zuhören, seine Hilfe in Wort und Tat sowie unaufhörliche Aufmunterungen und Zuspruch. [REDACTED] möchte ich ganz besonders für die vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während des gesamten Studiums danken. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.