

In-vitro-Fertilisation im natürlichen Zyklus

Wann, wie und wo?

Die erste erfolgreiche Schwangerschaft nach In-vitro-Fertilisation (IVF) weltweit entstand nach einer IVF im natürlichen Zyklus (Natural-Cycle-IVF, NC-IVF), also nach einer IVF ganz ohne Hormongaben mit natürlicher Follikulogenese. Der Wunsch vieler Frauen, möglichst wenige Hormone einzunehmen, die Fortschritte bei der NC-IVF und neue Erkenntnisse hinsichtlich der Vorteile dieser Behandlung führen zu einem zunehmenden Interesse der Paare an dieser Therapie.

MICHAEL VON WOLFF, ANJA FINK, ALEXANDRA KOHL SCHWARTZ

Kurze Zeit nach der ersten erfolgreichen IVF wurden Gonadotropine eingesetzt, um durch eine polyfollikuläre Stimulation und die damit verbundene Übertragung von mehreren Embryonen eine Steigerung der Schwangerschaftsrate zu ermöglichen. Im Folgenden werden Hintergründe, das Vorgehen und die Effektivität der Natural-Cycle-IVF (NC-IVF) beschrieben.

Was ist eine NC-IVF und was eine klassische IVF?

Eine reine NC-IVF ist eine IVF ohne jegliche Hormonstimulation, wogegen bei der klassischen IVF eine hoch dosierte Gonadotropinstimulation zum Zweck einer polyfollikulären Reaktion durchgeführt wird. Diese Definitionen werden jedoch der derzeitigen Entwicklung der IVF-Therapien nur bedingt gerecht. Klassische IVF-Therapien werden inzwischen auch oft mit geringeren Gonadotropindosen mit dem Ziel einer moderaten polyfollikulären Reaktion durchgeführt. NC-IVF-Therapien hingegen erfordern einige Modifikationen, damit sie eine effektive Therapie ermöglichen. Aufgrund dessen sollten im klinischen Kontext die IVF-Therapien besser wie folgt definiert werden:

Polyfollikuläre IVF = klassische IVF

IVF mit dem Ziel eines polyfollikulären Wachstums unter Anwendung einer moderaten oder hohen Gonadotropindosierung.

Oligofollikuläre IVF (oft auch als «minimal stimulation IVF» bezeichnet)

IVF mit dem Ziel eines oligofollikulären Wachstums unter Anwendung einer niedrigen Gonadotropin- oder einer höheren Clomifencitrat-Dosierung,

oft unter einer zusätzlichen Verwendung von GnRH-Analoga, um den LH-Anstieg und damit die Ovulation zu unterdrücken.

Monofollikuläre IVF = NC-IVF ohne und mit Modifikationen

IVF mit dem Ziel eines monofollikulären Wachstums, in der Regel unter Vermeidung von Gonadotropinen, aber gegebenenfalls mit Modifikationen (wie niedrigen Dosen von Clomifencitrat, Einzelgaben von GnRH-Antagonisten, NSAID wie Ibuprofen etc).

Im Folgenden soll nur zwischen der polyfollikulären (klassischen) IVF und der monofollikulären (NC-)IVF mit Modifikationen, ausschliesslich zur Vermeidung einer vorzeitigen Ovulation, unterschieden werden.

Was ist in einem Follikel unter einer hoch dosierten Gonadotropinstimulation verändert?

Bei einer physiologischen Follikulogenese wächst unter dem Einfluss von pulsatil ausgeschüttetem FSH eine Kohorte von Follikeln heran. Ein Follikel wird selektioniert und wächst bis zur Ovulation weiter. Unter einer Gonadotropinstimulation mit kontinuierlich hohen FSH-Konzentrationen wird der Follikelselektionsprozess ausser Kraft gesetzt, und die gesamte Follikelkohorte wächst weiter.

Untersuchungen der Follikelflüssigkeit haben gezeigt, dass das Spektrum intrafollikulärer Immunzellen bei einer klassischen IVF verändert ist (1). Insbesondere finden sich mehr CD45-positive Monozyten und weniger CD8-positive zytotoxische T-Zellen. Auch das endokrine Milieu ist verändert. Bei einer klassischen IVF sind die intrafollikulären Konzentra-

tionen des intrafollikulären Testosterons und vermutlich auch die Konzentrationen von Östradiol und des Oozytenqualitätsmarkers AMH (2) erniedrigt (3). In Zellkulturen konnte die verringerte Sekretion von AMH in Granulosazellen bei einer klassischen IVF bestätigt werden (4).

Wie funktioniert eine NC-IVF?

Das Grundprinzip ist einfach: Es wird die natürliche Follikulogenese abgewartet, und kurz vor der Ovulation wird der Follikel abgesaugt, die Eizelle entnommen, künstlich befruchtet und der Embryo nach 2 bis 3 Tagen transferiert (Abbildung 1).

Im Detail wird wie folgt vorgegangen:

1. Das Follikelmonitoring

Bei der NC-IVF werden möglichst wenige Follikelkontrollen pro Zyklus durchgeführt, um eine Minimierung des Zeit- und Kostenaufwandes zu erreichen. Mit viel Erfahrung ist es möglich, durchschnittlich nur 1,2 Follikelkontrollen durchzuführen (5), bei welchen eine sonografische Kontrolle der Follikelgrösse und der Endometriumsdicke sowie eine Konzentrationsbestimmung von Östradiol und dem luteinisierenden Hormon erfolgen.

2. Die Vermeidung einer vorzeitigen Ovulation

Bei der NC-IVF ist es erforderlich, nicht zu früh die Follikel zu aspirieren, da sonst keine oder eine unreife Oozyte gewonnen würde, aber auch nicht zu spät, da sonst möglicherweise bereits die Ovulation erfolgt ist. Das Risiko einer vorzeitigen Ovulation kann durch die Gabe niedriger Dosierungen von Clomifencitrat (5), durch Einzelgaben von GnRH-Antagonisten sowie durch nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) (6) reduziert werden. Der definitive Beweis, ob NSAR die Ovulation verzögern können, steht jedoch noch aus, die Frage wird gegenwärtig in einer prospektiv kontrollierten Studie untersucht (ClinicalTrials.gov, NCT 02571543).

3. Die Follikelpunktion

Bei der NC-IVF ist für die Follikelpunktion weder eine Anästhesie noch eine Analgesie erforderlich. Gemäss einer Umfrage in Bern empfinden 80% der Frauen die Follikelpunktion gleich oder weniger schmerzhaft als eine Blutentnahme. Eine Spülung des Follikels erhöht gemäss einer retrospektiven Studie die Eizellgewinnungsrate (7). Ob eine Spülung definitiv zu einer Erhöhung der Transferrate führt, wird gegenwärtig in einer prospektiv randomisierten Studie untersucht (ClinicalTrials.gov, NCT 02641808).

4. Die Lutealphasensupplementation

Bei der klassischen IVF müssen Gestagene gegeben werden, da die hohen Östrogenkonzentrationen oder die Gabe von GnRH-Analoga zu einer verzöger-

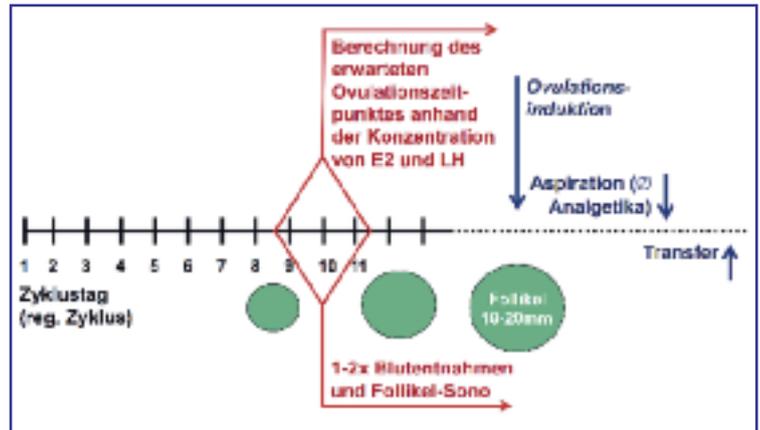


Abbildung 1: Therapieschema einer optimierten NC-IVF

ten Progesteronbildung im Corpus luteum führen können. Bei der NC-IVF konnte gezeigt werden, dass weder die Follikelpunktion noch die Follikelspülung die Funktion des Corpus luteums beeinträchtigen (8), sodass die oft als unangenehm empfundene Lutealphasensupplementation, beispielsweise mit intravaginalen Progesteron, nicht erforderlich ist.

5. Konsekutive IVF-Zyklen

Bei der klassischen IVF ist üblicherweise nach einer Stimulation eine einmonatige Therapiepause erforderlich, bevor nochmals stimuliert werden kann. Bei der NC-IVF-Therapie ist keine Therapiepause erforderlich, sodass jeden Monat ein Therapiezyklus möglich ist. Somit können innerhalb von 3 Monaten 3 NC-IVF-Therapiezyklen durchgeführt werden, die mit einem geringeren therapeutischen Stress assoziiert sind als ein klassischer IVF-Therapiezyklus (9).

Wo kann man eine NC-IVF durchführen?

Grundsätzlich kann jedes Zentrum eine NC-IVF durchführen. Allerdings muss sich das Zentrum die erforderliche Expertise aneignen und die logistischen Voraussetzungen für eine NC-IVF schaffen.

Für ein erfolgreiches NC-IVF-Programm ist erforderlich:

- sich fachlich sowie logistisch auf die NC-IVF-Therapie einzulassen
- die Behandlung durch ein sorgfältig aufeinander abgestimmtes Ärzteteam durchzuführen, um eine ausreichende Flexibilität bei der Behandlung zu ermöglichen (nicht der Arzt diktiert den Zeitpunkt der Follikelkontrollen und -punktion, sondern der Zyklus der Frau)
- der Wille, eine NC-IVF-Therapie nicht nur in weniger Erfolg versprechenden Fällen bei «älteren Frauen» respektive den sogenannten «poor responders» anzuwenden, sondern bei allen Frauen mit einem regelmässigen Zyklus

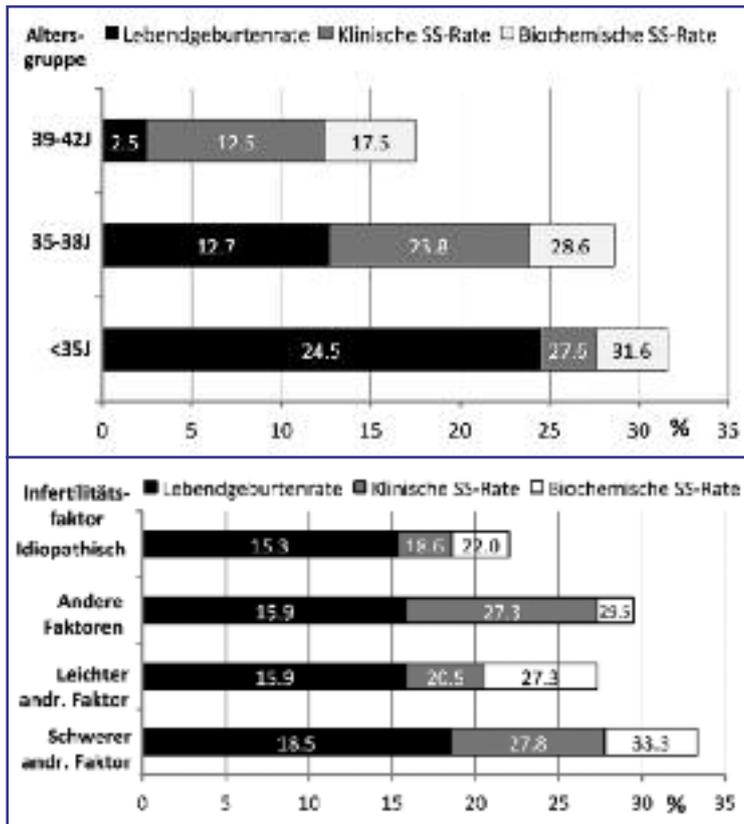


Abbildung 2: Erfolgsraten pro Embryotransfer einer NC-IVF in Abhängigkeit vom Alter und von der IVF-Indikation (10)

- den Kontakt zu anderen Frauenärzten zu halten, die die Follikelkontrollen heimatnah durchführen, damit die Frauen möglichst wenig Aufwand durch die Behandlung haben.

Wie effektiv ist eine NC-IVF-Therapie?

Dies ist zweifelsohne bei jeder IVF-Therapie die wichtigste Frage. Aber was ist unter Effektivität zu verste-

hen: die Schwangerschaftsrate oder die Geburtenrate pro Transfer, pro Monat, pro bezahlten Euro, pro zeitlichen Aufwand für die Patientin, pro Stress-einheit? Reproduktionsmediziner und Paare haben hier oft unterschiedliche Ansichten. So spielt für manche Paare die Therapielänge eine weniger wichtige Rolle, wohl aber die Vermeidung einer Hormonstimulation, die Vermeidung einer Eizell- und Embryoselektion durch das Labor sowie die Vermeidung einer Kryokonservierung und Lagerung überzähliger Embryonen.

Da unter all diesen Faktoren nur die Schwangerschafts- und Geburtenraten objektiv darstellbar sind, werden im Folgenden nur diese erörtert.

Grundsätzlich gilt:

- Die Geburtenrate pro Transfer bei der klassischen IVF mit dem Transfer von zirka 2 Embryonen beträgt in der Schweiz rund 20% (FIVNAT).
- Die Geburtenrate pro Transfer bei der NC-IVF mit dem Transfer von 1 Embryo beträgt etwa 15% (10).
- Je jünger die Frau, desto höher die Erfolgschance (Abbildung 2) (10).
- Eine Sterilitätsursache, die sich durch eine IVF-Therapie wie ein schwerer andrologischer Faktor effektiv behandeln lässt, geht mit einer tendenziell höheren Erfolgsrate einher (Abbildung 2) (10).
- 3 NC-IVF Zyklen sind erforderlich, um die gleiche Schwangerschaftsrate zu erzielen wie bei einem Zyklus einer klassischen IVF (9).
- Der Zeitraum für die Generierung einer Schwangerschaft ist bei einer NC-IVF um 30% länger, die Kosten pro erzielter Schwangerschaft sind um 30% niedriger (11).
- Der Aufwand hinsichtlich der Anzahl an Konsultationen ist mit 3 NC-IVF-Zyklen gleich hoch wie bei einer klassischen IVF (11).

Was für einen Effekt hat die NC-IVF auf die Gesundheit der Kinder?

Bisher ist unklar, ob eine NC-IVF für die Gesundheit der Kinder förderlich ist oder nicht. Was wir allerdings wissen, ist, dass eine Kryokonservierung von Embryonen zu einem erhöhten Geburtsgewicht führt (12), was möglicherweise auf epigenetische Modifikationen durch den Einfrier- und Auftauprozess zurückzuführen ist. Auch wissen wir, dass eine klassische IVF mit einem Frischtransfer überdurchschnittlich häufig zu Kindern mit einem Körpergewicht unter 2500 g (small for gestational age, SGA) führt (13), was möglicherweise auf einen Effekt der Stimulation auf das Endometrium und damit später auf die plazentare Funktion zurückzuführen ist.

Da bei der NC-IVF eine Kryokonservierung nicht erforderlich ist und der Anteil der Kinder mit einem SGA bei einer NC-IVF geringer ist (13–15), scheint das peripartale Outcome von NC-IVF-Kindern im Vergleich zu Kindern nach einer klassischen IVF bes-

Tabelle:

In welchen Fällen ist eine NC-IVF besonders gut und wann weniger gut geeignet? (Kriterien)

Besonders geeignet und erfolgreich ist die NC-IVF-Therapie bei:

- Frauen mit einem regelmässigen Zyklus
- jungen Frauen ≤ 35 Jahre
- schwerem andrologischem Faktor
- Frauen mit Risiken für eine klassische IVF (Thrombophilie etc.)
- Frauen mit einer sehr niedrigen Ovarreserve
- Frauen, die keine Hormonstimulation, keine Spritzen, keine Oozyten- oder Embryoselektion, keine Kryokonservierung von überzähligen Zygoten und Embryonen und keine Narkose wünschen.

Weniger geeignet ist die NC-IVF bei:

- Frauen mit einem unregelmässigen Zyklus
- hoher Schmerzempfindlichkeit
- Frauen ≥ 40 Jahre mit einer hohen Ovarreserve, bei der die Therapieform mit dem schnellstmöglichen Erfolg, also eine klassische IVF, gewählt werden sollte.

ser zu sein. Ob dies auch zu einem besseren Gesundheitszustand der Kinder nach einer NC-IVF führt, ist jedoch unklar und gegenwärtig Gegenstand mehrerer Studien.

Interessant ist auch die geringere Sectiorate bei Frauen, die durch eine NC-IVF im Vergleich zu einer klassischen IVF schwanger geworden sind (16); allerdings ist dies möglicherweise nicht medizinisch begründbar, sondern beruht auf einer anderen Grundhaltung der Frauen, die sich für eine NC-IVF entscheiden.

Wie geht es weiter?

Wenngleich die NC-IVF in vielerlei Hinsicht in den letzten Jahren evaluiert und optimiert werden konnte, drängen sich weitere Fragestellungen und Optimierungen auf. In Bern sind folgende Studien in Vorbereitung:

1. Etablierung einer NC-IVF-Therapie ohne jegliche Injektionen (Studie «Injection free IVF») zur Vermeidung der für die Frauen unangenehmen subkutanen Spritzen.
2. Transfer der Embryonen bereits im Zygotenstadium (d.h. 1 statt 2 bis 5 Tage nach der Eizellentnahme, um den potenziell gesundheitsschädlichen Effekt einer Embryokultur zu vermeiden) (Studie «Zygote»).
3. Nachverfolgung der Kinder nach einer NC-IVF versus einer klassischen IVF, mit der Frage, ob die NC-IVF einen positiven Einfluss auf die Gesundheit der Kinder hat (Studie «NC-IVF cohort»). ■



Prof. Dr. Michael von Wolff
(korrespondierender Autor)
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch

Dr. med. Anja Fink
und
Dr. med. Alexandra Kohl Schwartz

Universitäts-Frauenklinik Bern
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
3010 Bern

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Kollmann Z, Schneider S, Fux M, Bersinger NA, von Wolff M.: Gonadotrophin stimulation in IVF alters the immune cell profile in follicular fluid and the cytokine concentrations in follicular fluid and serum. *Hum Reprod.* 2017; 32: 820–831.
2. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, Taieb J.: Anti-Müllerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1796–1802.
3. von Wolff M, Kollmann Z, Flück CE, Stute P, Marti U, Weiss B, Bersinger NA.: Gonadotrophin stimulation for in vitro fertilization significantly alters the hormone milieu in follicular fluid: a comparative study between natural cycle IVF and conventional IVF. *Hum Reprod.* 2014a; 29: 1049–1057.
4. Kollmann Z, Bersinger NA, McKinnon BD, Schneider S, Mueller MD, von Wolff M.: Anti-Müllerian hormone and progesterone levels produced by granulosa cells are higher when derived from natural cycle IVF than from conventional gonadotropin-stimulated IVF. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 21.
5. von Wolff M, Nitzschke M, Stute P, Bitterlich N, Rohner S.: Niedrige Dosen von Clomifencitrat reduzieren die Rate vorzeitiger Ovulationen und erhöhen die Transferate pro Zyklus in Natural-Cycle-IVF-Therapien. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013a; 10: 310.
6. Kohl Schwartz AS, Fäh M, Eisenhut M, Mitter V, Leichte AB, von Wolff M.: Ibuprofen delays ovulation if LH-surge has already started in Natural Cycle IVF. Submitted.
7. von Wolff M, Hua YZ, Santi A, Ocon E, Weiss B.: Follicle flushing in monofollicular in vitro fertilization almost doubles the number of transferable embryos. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013b; 92: 346–348.
8. von Wolff M, Kohl Schwartz A, Stute P, Fäh M, Otti G, Schürch R, Rohner S.: Follicular flushing in Natural Cycle IVF affects neither the length of the luteal phase nor the luteal body hormone production – a prospective controlled study. *RBM online* 2017; April 19 (Epub ahead of print).
9. Hämmerli Keller K, Alder G, Faeh M, Rohner S, von Wolff M.: Three Natural cycle IVF treatment imposes less psychological stress than one conventional IVF treatment cycle. *Hum Reprod (Suppl)* 2015; 136.
10. Fäh M, Kohl Schwartz A, von Wolff M.: Natural Cycle IVF is most successful in women aged $\leq 35y$ and in severe male factor according to pregnancy and live birth rates per embryo transfer. Women aged $\leq 35y$ couples with severe male factor can profit most from Natural Cycle IVF – according to pregnancy and live birth rates per embryo transfer. Submitted.
11. von Wolff M, Rohner S, Santi A, Stute P, Popovici R, Weiss B.: Modified Natural cycle In-vitro Fertilization – an alternative IVF treatment with lower costs per achieved pregnancy but longer treatment time. *J Reprod Med.* 2014b; 59: 553–559.
12. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN.: Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study. *Fertil Steril.* 2010; 94: 1320–1327.
13. Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y.: Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of over two decades of a nationwide data. *Hum Reprod.* 2016; 31: 2261–2267.
14. Fasel P, Mitter V, Mohr-Amylidi S, Limoni C, von Wolff M, Kohl Schwartz A.: Children born after Natural Cycle IVF (NC-IVF) have a significantly lower risk to be small for gestational age (SGA) compared to children from conventional stimulated IVF (cIVF), 2017, SGGG-Jahreskongress 2017.
15. Mak W, Kondapalli LA, Celia G, Gordon J, DiMattina M, Payson M. HYPERLINK «<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908846>» Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF. *Hum Reprod.* 2016; 31: 789–94.
16. Kohl Schwartz AS, Mitter V, Fasel P, Minger M, Mosimann B, Eisenhut M, Limoni C, von Wolff M.: Lower cesarean section rate in singletons born after gonadotropin-free in vitro fertilization (NC-IVF) compared to conventional IVF. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76–P232
17. FIVNAT. Annual reports of Swiss IVF registry «Fécondation In Vitro National»; www.fivnat-registry.ch