

Dr. med. Cornelia Urech-Ruh
 Dr. med. Mischa Schneider
 Prof. Michael K. Hohl
 Kinderwunschzentrum Baden

IVF/ICSI im modifizierten Spontanzyklus: In-out-in!

Begonnen hat es ursprünglich 1978 mit IVF im Spontanzyklus: Folge war die Geburt des ersten IVF-Babys, von Louise Brown. Der Effizienz zuliebe – vor allem seit Einführung der Kryokonservierung von Zygoten oder Embryonen – wurde dann auf hormonelle Stimulationen mit Gonadotropinen umgestellt mit dem Ziel eines multifollikulären Wachstums. Komplikationen wie Mehrlingsschwangerschaften und das Überstimulationssyndrom, sowie der Wunsch nicht weniger Patientinnen nach einer In Vitro Fertilisation „näher an der Natur“, bringen eine Rückbesinnung auf den vollständig oder modifiziert „natürlichen“ Zyklus.

Welches Paar qualifiziert für die „Nicht- oder Softstimulation“? Wie sieht es aus mit Kosten, Risiken und Chancen – der Effizienz?

IVF im modifizierten Spontanzyklus wurde im Kinderwunschzentrum Baden bereits vor Jahren aktiv angeboten, wir haben die Methode aus Effizienzgründen dann vorübergehend verlassen. Vorwiegend wegen vorzeitigen Ovulationen im vollständig natürlichen Zyklus, schwierigem Timing der Follikelpunktionen an Wochenenden, sowie den enttäuschend niedrigen Erfolgchancen pro Zyklus.

In den letzten Jahren stieg das Bewusstsein für die Risiken der kontrollierten Hyperstimulation. Einerseits werden nun Mehrlinge vermieden mit dem Transfer *einer* – eventuell sogar genetisch untersuchten – Blastozyste. Zudem eröffnet die intensive Erforschung negativer Effekte hoher Oestrogenwerte auf das Endometrium (mit Beeinträchtigung der Nidation) die Diskussion, alle Zygoten/Embryonen zu vitrifizieren mit einem Transfer zu einem späteren Zeitpunkt, die sogenannte „freeze-all“-

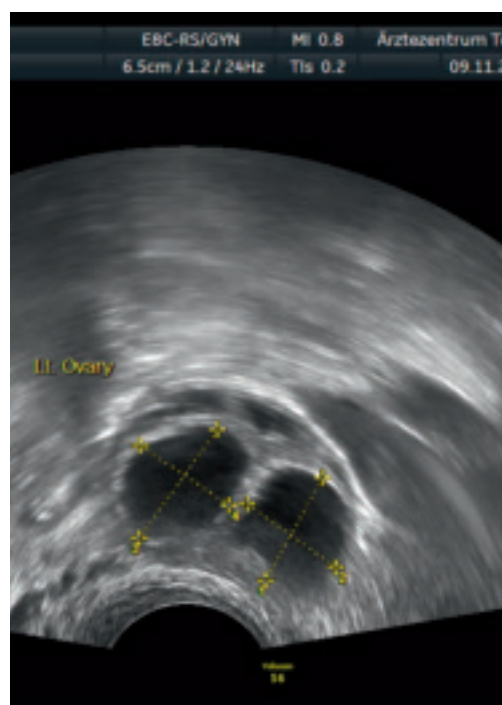
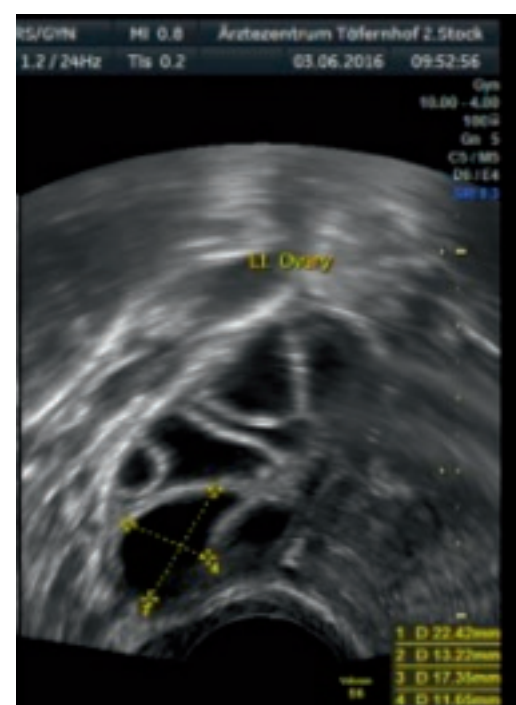


Abb. 1. Transvaginalsonographie: Dank einer niedrig dosierten Clomiphen-Stimulation (25 mg/die) wachsen meist 1–3 Follikel.



Tab. 1. Modifizierter Spontanzyklus 1/2015–4/2016
Kinderwunschzentrum
Baden

Alter der Patientinnen			
< 35 Jahre	35 – 39 Jahre	> 39 Jahre	Durchschnitt
29.7%	56.8%	13.5%	36.5 Jahre

Zyklen	Punktionen	Transfers	Schwangerschaft/Zyklus	Schwangerschaft/Transfer
74	66	39 (53%)	13.5%	25.6%

Strategie“. Andererseits erlebt der modifiziert spontane IVF-Zyklus ein Revival mit neuen Optionen zur Vermeidung einer vorzeitigen Ovulation oder einer – für Patientin und Team frustrierenden – Punktion ohne Eizelle.

Seit 2015 bieten wir deshalb diese Therapieform wieder an und sind mit den Ergebnissen der ersten 74 Zyklen zufrieden.

Eigene Erfahrungen

Seit Januar 2015 haben wir 74 Zyklen durchgeführt, 53 % der Patientinnen hatten einen Transfer mit insgesamt 10 Schwangerschaften, davon 1x Gemini, 1 klinischer Abort (Tab. 1). Die meisten Zyklen wurden mit einer niedrig dosierten Clomiphen-Stimulation (25 mg/die) durchgeführt. Damit wachsen 1–3 Follikel und eine vorzeitige Ovulation lässt sich meist vermeiden (Abb. 1). Diese kann zusätzlich mit einer einmaligen Antagonisten-Dosis oder einem NSAR blockiert werden, nicht zuletzt zur Vermeidung von Follikelpunktionen an Sonntagen. Alle Punktionen wurden ohne Anästhesie durchgeführt, was von den meisten Patientinnen sehr gut toleriert wurde. Die Lutealphase wurde mit 200–400 mg mikronisiertem Progesteron/die unterstützt.

Mit einer Schwangerschaftsrate von 25.6% pro Transfer bei einem relativ hohen Durchschnittsalter von 36.5 Jah-

ren liegen wir somit auch im Vergleich mit grossen Studien in einem erfreulich guten Bereich. Diese ist auch nur wenig tiefer als die durchschnittliche Schwangerschaftsrate/Embryotransfer bei „normalem IVF/ICSI“ nach kontrollierter Hyperstimulation, welche wesentlich aufwändiger und teurer ist. (Landesdurchschnitt laut nationaler FIVNAT-Statistik: 28 % Schwangerschaften/Transfer).

Welche Patientin eignet sich für den modifiziert natürlichen Zyklus ?

Drei Beispiele zur Illustration:

- 32-jährige Patientin mit sekundärer Infertilität, St. n. Spontangeburt, St.n. 3 Extrauteringraviditäten mit Salpingektomie bds: Wunsch nach *einem* weiteren Kind, kostengünstig, komplikationsarm.
- 34-jährige Patientin, schwerste Kryptozoospermie beim Partner: Was bringt die hormonelle Stimulation mit 7–10 Eizellen, wenn ohnehin nur 2–3 Spermien/Ejakulat vorhanden sind?
- 29-jährige Patientin mit reduzierter ovarieller Reserve, St. n. IVF nach hoch dosierter Gonadotropin-Stimulation mit 2 reifen Eizellen: Ev. gleiche Anzahl, qualitativ guter Eizellen auch im Clomiphen-Zyklus?

Ungeeignet sind hingegen Patientinnen mit **reduzierter ovarieller Reserve** bei vorgerücktem Alter. Da mit einem

sehr hohen Anteil aneuploider Eizellen gerechnet werden muss, würden wir in diesen Fällen doch zu einer Stimulation mit Gonadotropinen raten. Die Tatsache, dass 13.5% unserer Patientinnen über 39 Jahre alt waren – die meisten nach wiederholten IVF/ICSI-Therapien im stimulierten Zyklus – spiegelt aber das Bedürfnis nach einer wenig belastenden Stimulation; eventuell nur „zum Abgewöhnen“, wenn der Entscheid für die Eizellspende oder den Therapieabbruch noch nicht klar ist.

Ebenfalls problematisch sind sehr **schmerzempfindliche Patientinnen**, da wir aus Kostengründen auf eine Anästhesie für die Follikelpunktion verzichten möchten. In der Regel ist das allerdings kein Problem, da nur 1–2 Follikel punktiert werden müssen. Gemäss Rückmeldungen unserer Patientinnen wird die Eizellentnahme meist weniger schmerzhaft erlebt als eine Kontrastmittelsonographie zur Überprüfung der Tubendurchgängigkeit.

Wichtig ist auch die **Lage der Ovarien** und damit ihre Erreichbarkeit transvaginal. Dies kann nach Operationen im kleinen Becken (z.B. bei Endometriose) oder bei adipösen Patientinnen ohne Anästhesie schwierig oder sogar unmöglich sein.

Wie sieht es aus mit den Kosten?

Drei Zyklen im modifizierten Spontanzklus mit Transfer kosten ungefähr gleich viel wie *ein* mit Gonadotropinen stimulierter Zyklus. Die Kosten reduzieren sich, wenn keine Eizelle gefunden wird oder sich diese nicht fertilisieren lässt.

Was spricht für, was gegen IVF/ICSI im modifizierten Spontanzklus?

Um Enttäuschungen vermeiden zu können, ist das Beratungsgespräch ausserordentlich wichtig. Das Paar sollte

sich auf wiederholte Stimulationen einstellen, da es nur bei gut 50% der Zyklen zu einem Transfer kommt. Bei einer hohen Implantationsrate von knapp 24% ist die kumulative Schwangerschaftsrate bei guter Indikationsstellung aber doch beeindruckend.

Pro:

- Keine oder minimale Hormonbelastung (günstig bei Patientinnen mit Kontraindikationen wie Gerinnungsstörungen)
- Geringere gesundheitliche Risiken für die Patientin
- Wiederholbarkeit ohne Therapiepausen
- Wenig Monitoring (durchschnittlich 1.3 Ultraschall-Termine/Stimulation)
- Eizellentnahme ohne Anästhesie möglich – keine Arbeitsunfähigkeit
- Sehr geringes Mehrlingsrisiko
- Höhere Implantationsrate bei hormonell „ungestörtem“ Endometrium
- Geeignet für junge Patientinnen mit kleiner ovarieller Reserve

Kontra:

- Keine Anlage einer Fertilitätsreserve durch kryokonservierte Zygoten (Chance für ein weiteres Kind bei altersbedingt abnehmender Fruchtbarkeit)
- Geringe Planbarkeit der Follikelpunktion für Paar und Team
- Gelegentlich Therapieabbrüche bei vorzeitiger Ovulation
- Mehrere Zyklen nötig für die gleichen Erfolgchancen (Compliance!)
- Ungeeignet bei ovulatorischer Störung (PCO etc.)
- Ungünstige Voraussetzungen für PID (ev. Embryo-banking?)
- Schmerzhafte Eizellentnahme ohne Anästhesie

Kernaussagen

- IVF/ICSI im (modifizierten) Spontanzyklus ist eine valable Alternative bei Patientinnen, die auf eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation verzichten möchten oder eine Kontraindikation dafür haben (z.B. Gerinnungsstörung).
- Ein hormonell „ungestörtes“ Endometrium im natürlichen IVF/ICSI trägt zur hohen Implantationsrate bei.
- Junge Patientinnen (<35 Jahre) mit reduzierter ovarialer Reserve reagieren auf eine Clomiphen-Stimulation häufig ähnlich gut wie auf eine hochdosierte Therapie mit Gonadotropinen mit deutlich kleinerer finanzieller, zeitlicher, körperlicher und emotionaler Belastung.
- Verschiedene Modifikationen, wie die niedrig dosierte Clomiphen-Stimulation, die einmalige Injektion eines GnRh-Antagonisten oder die Gabe von NSAR zur Prävention einer vorzeitigen Ovulation haben die Erfolgchancen deutlich verbessert.
- Wiederholtes Spülen (Flushing) der punktierten Follikel erhöht die Anzahl gefundener Eizellen um bis zu 30%.
- Davon ausgehend, dass im Alter von 38 Jahren mehr als 80% der Eizellen nicht mehr gesund sind, ist der modifizierte Spontanzyklus bei Patientinnen im vorgerückten Alter aus Effizienzgründen ungeeignet.

Fazit

In ausgewählten Fällen halten wir IVF/ICSI im modifizierten Spontanzyklus für sehr sinnvoll. Die Therapie ist risikoarm, zeitlich und körperlich wenig belastend sowie kostengünstig. Die Zyklen können ohne Wartezeiten monatlich durchgeführt werden. Bei einer Schwangerschaftsrate von 25%/Transfer sind die kumulativen Erfolgchancen bei geeigneter Indikation sehr gut. Die Methode erleichtert besonders jungen, grundsätzlich fertilen, Frauen einen niederschweligen Einstieg in die assistierte Reproduktion. Um den Erwartungen der Paare gerecht zu werden, ist ein intensives Beratungsgespräch über Vor- und Nachteile des modifizierten Spontanzyklus im Vergleich zum klassischen IVF/ICSI mit kontrollierter Hyperstimulation essentiell.

Weiterführende Literatur

1. Shaulov T. et al.; J. Assist. Reprod. Genet. 2015; 32:1043–1048.
2. Aanesen A. et al.; Reprod. Biomed. Online 2010; 20:156–162.
3. Kawachiya S. et al.; Reprod. Biomed. Online 2012; 24:308–313.
4. Kadoch I.J. et al.; Reprod. Biomed. Online 2008; 16:245–249.
5. Kedem A. et al.; Fertility and Sterility 2014; 101:1624–1028.
6. Allersma T. et al.; Cochrane Database 2013; 30:8.
8. Von Wolff M. et al.; J. Reprod. Med. 2014; 59:553–559.
9. Von Wolff M. et al.; Reprod. Biomed. Online 2014; 29:209–2015.
10. Kumaran A. et al.; J. Hum. Reprod. Sci. 2015; 8:98–102.