

PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR DIE ERFOLGREICHE DURCHFÜHRUNG VON IVF-BEHANDLUNGEN

Summary

Purpose: The aim of our study was to evaluate factors for a poor response in IVF-ET treatment and to identify factors which may help to avoid wasted attempts.

Material and Methods: 1760 IVF stimulation cycles were reviewed and divided into two groups. Group I included patients with cancelled stimulation cycles ($n = 215$) and group II was defined as patients who completed IVF-ET treatment ($n = 1545$). Three stimulation protocols were used:

1.) Clomiphene citrate (CC) protocol 2.) ultra short GnRHa-flair up protocol 3.) Long GnRHa-protocol. The two groups were compared with regard to age, marital status, body mass index (BMI), stimulation protocol and baseline hormone levels. **Results:** 1760 treatment cycles were included in the analysis. Out of those 215 cycles have been cancelled (Group I) and 1545 underwent IVF-ET (Group II). Patients with FSH baseline hormone level below 5 and above 15 IU/ml

showed a significantly higher cancellation rate than cycles with levels between 5 and 15 IU/ml (12.4% vs 22.8%; $p = 0.0075$). Patients in group I had a significantly higher mean age than patients in group II (35.4 ± 5.4 vs 33.6 ± 4.7 ; $p = 0.0001$). The cancellation rate in patients with BMI (kg/m^2) under 24 and over 30 was significantly higher than between these two values (22.9% vs 13.7%; $p = 0.0075$). A stimulation protocol using CC in combination with recombinant FSH and LH had the lowest cancellation rate (0%). Four percent of the cycles of patients stimulated with long protocol were cancelled whereas a cancellation rate between 10% to 40% was found in patients with other protocols.

Conclusion: A high cancellation rate is seen in patients with FSH base line levels below 5 and above 15 mU/ml, a BMI below 24 and over 30 and in the age group over 35 years. These parameters can be used as predictive factors in IVF-ET.

Stimulationsprotokoll und basalen Hormonwerte verglichen.

Ergebnisse: Es wurden 1.760 Zyklen stimuliert. Zyklen mit FSH-Basalwerten zwischen 5 und 15 mU/ml zeigten eine signifikant geringere Absetzrate als Zyklen mit Basalwerten < 5 bzw. > 15 mU/ml (12,4% vs 22,8%; $p = 0,0075$). Ein signifikanter Unterschied in Gruppe A ($n = 215$) und Gruppe B ($n = 1.545$) konnte hinsichtlich des Alters (35,4 a vs 33,6 a; $p = 0,0001$) beobachtet werden. Zusätzlich war das mittlere Alter bei ledigen Patientinnen signifikant höher als bei verheirateten (34,5 a vs 39,1 a; $p = 0,0003$). Unverheiratete Patientinnen zeigten einen höheren HPRL-Basalwert als verheiratete (29,3 vs 110,62; $p = 0,0188$). Frauen mit einem BMI < 24 und > 30 wurden signifikant häufiger abgesetzt als Patientinnen mit Werten zwischen 24 und 30 (22,9% vs. 13,7%; $p = 0,0075$). Bei einer Stimulation mit CC + rFSH + rLH (3:1) und beim Long Protokoll konnte die geringste Absetzrate beobachtet werden (0%, 4%).

Schlußfolgerung: Zusammenfassend zeigte sich eine Assoziation zwischen einer erhöhten Absetzrate und extrem hohen oder niedrigen FSH-Werten, einem BMI < 24 und > 30 , sowie einem Alter über 35 Jahren.

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung: Ziel unserer Studie war es, die Ursachen für abgesetzte Zyklen bei IVF-Behandlungen zu analysieren. **Material und Methoden:** Anhand einer retrospektiven Analyse wurden 1760 Stimulationszyklen in zwei Gruppen unterteilt (Gruppe 1 = abgesetzte Zyklen, Gruppe 2 = durchgeführte IVF-ET Behandlungen) und verglichen. Absetzkriterien waren eine ovarielle „low

response“ ($< \text{zwei Follikel} > 17 \text{ mm}$), ovarielle Zysten oder eine Endometriumdicke $< 7 \text{ mm}$. Es wurden folgende Stimulationsprotokolle verwendet:

1. Clomiphen-Citrat + Humanes Menopausales Gonadotropin (HMG) bzw. rekombinantes FSH (rFSH) und LH (rLH). 2. Ultra-short-Protokoll mit Buserelin + HMG bzw. rFSH. 3. Long Protokoll mit GnRH-Analoga + HMG bzw. rFSH. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich Alter, Familienstand, Body Mass Index (BMI),

EINLEITUNG

Frauen oder Paare, die sich einer IVF-Behandlung unterziehen, stellen eine heterogene Gruppe dar und reagieren sehr unterschiedlich auf eine ovarielle Stimulation. Nahezu ein Drittel aller stimulierten Zyklen wird abgesetzt [1]. In anderen Studien variierte die Inzidenz von „poor responders“

von 5–18% [2, 3]. Eine frühzeitige Identifizierung von Poor Respondern könnte enttäuschend verlaufende Versuche schon vor der hormonellen Stimulation vermeiden [4]. Strategien zur Behandlung dieser Patientinnen umfassen: eine Erhöhung der Gonadotropindosis, eine Reduktion der Gonadotropin releasing-Hormon-Analoga (GnRH-a) -Dosis oder eine initiale Gabe von GnRH-a und Gonadotropin in der Follikelphase (flare up-Protokoll).

Viele Patienten, die sich einer IVF-Behandlung unterziehen, sind aufgrund erfolgloser Stimulation, Punktion, Fertilisierung oder Nidation wiederholten Enttäuschungen ausgesetzt [2, 5–7]. Ziel unserer Studie war es daher, Ursachen für eine hohe Absetzrate zu analysieren und mit erfolgreich durchgeführten IVF-Behandlungen zu vergleichen.

MATERIAL UND METHODIK

Anhand einer retrospektiven Analyse der Daten wurden insgesamt 1760 Stimulationszyklen verglichen und in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 (n = 215) umfaßte Patientinnen mit abgesetzten Zyklen, Gruppe 2 (n = 1545) schloß alle durchgeführten IVF-ET Behandlungen ein. Als Absetz-

kriterien wurden eine ovarielle „low response“ (< zwei Follikel größer als 17 mm), ovarielle Zysten und/ oder eine Endometriumdicke < 7mm definiert. Zur ovariellen Stimulation wurden drei Protokolle angewendet und verglichen. 1. ein Clomiphen-Citrat (CC)-Protokoll, 2. ein ultra short GnRHa-flare up-Protokoll, 3. ein Long GnRHa-Protokoll. Zusätzlich unterschieden wir noch verschiedene Subprotokolle. 1. Clomiphen-Citrat 100 mg pro Tag durchgehend für fünf Tage ab dem 2. Zyklustag kombiniert mit a) humanem menopausalen Gonadotropin (hMG) oder b) einer Kombination von rekombinantem Follikel-stimulierendem Hormon (r-FSH) und luteinisierendem Hormon (r-LH) (Verhältnis 3:1) jeden zweiten Tag beginnend am zweiten Zyklustag. 2. GnRH-a (Suprefact) ab dem zweiten Zyklustag in Kombination mit a) urinärem oder b) rekombinantem FSH (Fertinorm oder Gonal F) oder c) hMG (Humegon oder Menogon) über vier Tage ab dem dritten Zyklustag. 3. Long down Regulation mit GnRHa (BA; Suprefact; Hoechst AG, Deutschland; 500 µg sc/Tag) ab dem 21. Zyklustag. Die ovarielle Stimulation erfolgte mit a) hMG oder b) r-FSH (150–225 IE pro Tag) nach mindestens 3 Wochen Down-Regulation.

Die beiden Studiengruppen wurden hinsichtlich Alter, Familienstand, Body Mass Index (BMI), Stimulationsprotokollen und basalen Hormonwerten, z. B. 17ß E2, FSH, LH, DHEAS und HPRL (2.–3. Zyklustag) verglichen. Die Daten bezüglich BMI standen nicht in allen Fällen zur Verfügung.

Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden der Chi quadrat-Test und eine Varianzanalyse (ANOVA) angewendet.

ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt eintausendsiebenhundertsechzig Stimulationszyklen in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Zweihundertfünfzehn Zyklen wurden abgesetzt (Gruppe 1), bei 1545 Zyklen wurde eine IVF-ET Behandlung durchgeführt.

Tabelle 2: Verteilung der basalen FSH-Werte in Korrelation zu abgesetzten Zyklen (n = 152) in % (n) und durchgeführten IVF-ET Behandlungen (n = 861) (p = 0,0075).

FSH	Abgesetzte Zyklen	IVF-ET
< 5	21,2 (39)	78,8 (145)
5–15	12,41 (90)	87,59 (630)
> 15	23,55 (23)	76,46 (86)

Tabelle 1: Basale Hormonwerte (Mittelwerte und SD) in der Gruppe der abgesetzten Zyklen und in der Gruppe der durchgeführten IVF-Behandlungen.

	Abgesetzte Zyklen (n)*	IVF-ET (n)*	P
LH (± SD)	4,21 (± 4,78) (110)	4,18 (± 4,28) (798)	0,935
FSH (± SD)	9,27 (± 6,54) (152)	9,1 (± 5,06) (861)	0,724
E2 (± SD)	29,63 (± 38,48) (98)	29,45 (± 19,63) (735)	0,942
DHEAS (± SD)	2,38 (± 8,72) (61)	2,14 (± 12,85) (613)	0,759
HPRL (± SD)	34,19 (± 68,63) (85)	23,74 (± 43,8) (654)	0,056**

* Basale Hormonwerte standen nicht in allen Fällen zur Verfügung;

** es zeigt einen Trend

Tabelle 3: Verteilung des Body Mass Index (BMI) in der Gruppe der abgesetzten Zyklen (n = 192) und durchgeführten IVF-ET Behandlungen (n = 1119) in % (n) (p = 0,0075).

BMI	Abgesetzte Zyklen	IVF-ET
< 24	27,59 (16)	72,41 (42)
24–30	13,65 (156)	86,35 (987)
> 24	18,18 (20)	81,82 (90)

Patientinnen mit einem FSH-Basalwert über 5 und unter 15 mU/ml zeigten eine signifikant höhere Absetzrate als Patientinnen mit Werten zwischen 5 und 15 mU/ml (12,4 % vs 22,8%; $p = 0,0075$). Bei Patientinnen in der Gruppe der abgesetzten Zyklen konnte ein höherer mittlerer Prolaktin- (HPRL) Basalwert beobachtet werden (34,19 vs. 23,74; $p = 0,056$). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich basalen LH-, DHEAS- und E2-Hormonwerten in den beiden Studiengruppen festgestellt werden (Tabelle 1 u. 2). Patientinnen in Gruppe 1 zeigten ein höheres mittleres Alter als Frauen in Gruppe 2 ($335,4 \pm 5,4$ vs. $33,6 \pm 4,7$; $p = 0,0001$). Ledige Frauen waren signifikant älter als verheiratete Patientinnen ($39,1 \pm 5,7$ vs. $34,5 \pm 5,3$; $p = 0,0003$). Patientinnen mit einem BMI unter 24 und über 30 wurden signifikant öfter abgesetzt als Patientinnen mit einem BMI zwischen 24 und 30 (22,9 % vs. 13,7%; $p = 0,0075$) (Tabelle 3).

Bei einer Stimulation mit CC + rFSH + rLH (3:1) und beim Long Protokoll konnte die geringste Absetzrate beobachtet werden (0%, 4%). Die genaue Verteilung der Stimulationsprotokolle in den beiden Studiengruppen ist in den Tabellen 4 und 5 angeführt.

DISKUSSION

IVF-Behandlungen bedeuten eine große finanzielle und emotionelle Belastung für Paare mit Kinderwunsch. Patienten, die aufgrund erfolgloser Stimulationen wiederholten Enttäuschungen ausgesetzt sind, stellen eine äußerst schwer zu behandelnde Gruppe dar. Ziel unserer Studie war es daher, abgesetzte Zyklen zu analysieren, um assoziative Faktoren zur Vermeidung erfolgloser Stimulationen zu definieren.

Wir stellten fest, daß Patientinnen mit einem basalen FSH-Wert über 15 mU/ml eine signifikant höhere Absetzrate zeigten als Frauen mit Werten zwischen 5 und 15. Erhöhte basale FSH-Werte könnten eine veränderte Ovarialfunktion im Sinne einer reduzierten Follikelreserve widerspiegeln [8]. Benavida et al. [9] zeigten, daß eine Erhöhung der FSH-Dosis eine unveränderte ovarielle Reaktion in dieser Patientengruppe bewirkte. Land et al. [10] erhöhten bei Patientinnen mit einer vorangegangenen erfolglosen Stimulation die HMG-Dosis ebenfalls von drei auf sechs Ampullen pro Tag und konnten keine bessere ovarielle Funktion beobachten. Zusätzlich fanden wir eine signifikant höhere Absetzrate bei Pati-

entinnen mit basalen FSH-Werten unter 5 als bei Frauen mit Werten zwischen 5 und 15 mU/ml. Dies könnte mit einer hypogonadotropen hormonellen Störung assoziiert sein.

Der Erfolg bei IVF-Behandlungen wird vom steigenden Alter der Frau negativ beeinflusst [11–13]. Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie bestätigt werden. Das mittlere mütterliche Alter war in der Gruppe der abgesetzten Zyklen signifikant höher als bei Patienten mit durchgeführten IVF-Behandlungen. Erfolgreiche hormonelle Stimulationen sind wahrscheinlich auf eine altersbedingt verminderte Funktion des Ovars zurückzuführen [14, 15]. Im Gegensatz dazu zeigten Sharif et al. [16] in ihrer Studie, daß erhöhte basale FSH-Werte signifikant mit einer höheren Absetzrate, aber nicht mit einem höheren Alter der Frau assoziiert waren.

Strategien zur Behandlung dieser Patientinnen umfassen: eine Erhöhung der Gonadotropindosis, eine Reduktion der Gonadotropin releasing-Hormon-Analoga (GnRH-a) -Dosis oder eine initiale Gabe von GnRH-a und Gonadotropin in der Follikelphase (flare up-Protokoll). Ein Vergleich der verschiedenen Stimulationsprotokolle in unserer Studie ergab

Tabelle 4: Verteilung der Stimulationsprotokolle in der Gruppe der abgesetzten Zyklen ($n = 215$) und in durchgeführten IVF-Behandlungen ($n = 1545$) in % (n).

Stimulationsprotokoll	Abgesetzte Zyklen	IVF-ET
CC/hMG oder rFSH+ rLH	23,82 (87)	76,18 (655)
Ultra short flare up Protokoll	25,33 (118)	74,66 (738)
Long Protokoll + rek. FSH	3,86 (10)	96,14 (152)

Tabelle 5: Verteilung der CC-Protokolle in Kombination mit verschiedenen Gonadotropinen in der Gruppe der abgesetzten Zyklen ($n = 87$) und durchgeführten IVF-ET Behandlungen ($n = 655$) in % (n).

Stimulationsprotokoll	Abgesetzte Zyklen	IVF-ET
CC + hMG (Humegon®)	10,2 (67)	89,8 (590)
CC + 150 IE rFSH + 150 IE rLH	28,57 (4)	71,43 (10)
CC + 225 IE rFSH + 75 IE rLH	0 (0)	100 (31)
CC + 300 IE rFSH	41,18 (7)	58,82 (10)
CC + hMG (Menogon®)	39,13 (9)	60,87 (14)

eine geringe Absetzrate ($n = 10$, 3,86%) in der Gruppe der Long-Protokolle ($n = 162$) in Kombination mit r-FSH. Unsere Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse von Dor et al. [17], wo eine reduzierte Absetzrate bei Gabe von GnRH-a zur Down-Regulation beobachtet werden konnte. In der Gruppe der CC-Protokolle (Tabelle 5) lag die Absetzrate bei einer Kombination von 225 IE r-FSH und 75 IE r-LH bei 0%. Obwohl die Anzahl der Patienten und das mittlere Alter in dieser Gruppe gering war, zeigen unsere Ergebnisse einen Trend an. Zur Bestätigung dieser Beobachtung sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden.

Zusätzlich stellten wir bei Frauen mit einem BMI < 24 und > 30

eine erhöhte Absetzrate fest. Dies ist wahrscheinlich auf schon vorher bestehende hormonelle Probleme und Zyklusunregelmäßigkeiten zurückzuführen, die vor allem bei sehr schlanken oder übergewichtigen Patientinnen zu beobachten sind. Das extreme Schlanksein entspricht zwar oft dem eigenen und heutigen Schönheitsideal, ist aber im Hinblick auf die Reproduktion und Fertilität kontraproduktiv.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie eine erhöhte Absetzrate in Assoziation mit FSH-Basalwerten unter 5 und über 15 mU/ml, einem BMI unter 24 und über 30, sowie in der Altersgruppe über 35 Jahre feststellen. Diese Parameter können als prädiktive Faktoren zur frühzeitigen Identifi-

zierung von „low respondern“ eingesetzt werden. Nach unseren Beobachtungen sollte bei diesen Patientinnen entweder ein Long GnRH-a Protokoll oder Clomiphen in Kombination mit 225 IE r-FSH und 75 IE r-LH zur ovariellen Stimulation eingesetzt werden.

Literatur:

1. Ebrahim A, Rienhardt G, Morris S. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 predict ovulation stimulation response. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 130–6.
2. Jenkins JM, Davies DW, Devonport H, Anthony FW, Gad SC, Watson RH. Comparison of „poor“ responders with „good“ responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotropin regime for in-vitro-fertilization. *Hum Reprod* 1991; 6: 918–21.
3. Ben-Rafael Z, Bider D, Dan U, Zolti M, Levran D, Mashiach S. Combined gonadotropin releasing hormone agonist/

human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responder to hMG. J In Vitro Fert Embryo Transf 1991; 8: 33–6.

4. Lyles R, Gibbons WE, Dodson MG, Poindexter AN, Young RL, Rossavik IK, Findley WE. Characterization and response in women undergoing repeat cycles of ovulation induction in an in vitro fertilization and embryo transfer program. Fertil Steril 1985; 44: 832–4.

5. Kerin JF, Warnes GM, Quinn P, Kirby C, Jeffrey R, Matthews CD, Seamark RF, Texler K, Antonas B, Cox LW. In vitro fertilization and transfer program, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Adelaide at the Queen Elizabeth Hospital, Woodville. S Aust J In Vitro Fertilization Embryo Transfer 1984; 1: 63–71.

6. Diamond MP, Wentz AC, Vaughn WK, Webster BW, Herbert CM, Osteen KG, Maxson WS. Outcome of successive cycles of ovulation induction in the same individual. Fertil Steril 1985; 43: 369–72.

7. Pellicer AP, Lightman AL, Diamond MP, Russel JB, DeCherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovulation stimulation. Fertil Steril 1987; 47: 812–5.

8. Lenton EA, Sexton L, Lee S. Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life. Maturitas 1988; 10: 35–43.

9. Benavida CA, Ben-Rafael Z, Strauss JF, Mastrianni L Jr, Flickinger GL. Ovarian response of individuals to different doses of human menopausal gonadotropin. Fertil Steril 1988; 49: 997.

10. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in

vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1996; 65: 961–5.

11. Kim SH. Female aging and superovulation induction for IVF. J Obstet Gynaecol 1995; 21: 75–82.

12. Alsalili M, Yuzpe AA, Tummon IS, Parker J, Martin JB, Niskier JA, Daniel SAJ. Confounding variables affecting in vitro fertilization success: A decade of experience. J Assist Reprod Genet 1995; 12: 88–92.

13. Scholtes MC, Hop WC, Iberda AT, Janssen-Caspers HA, Leerrentveld RA, van Os HC, Zeilmaker GH. Factors influencing the outcome of successive IVF treatment cycles in attaining a follicular puncture. Hum Reprod 1988; 3: 755–9.

14. Meldrum DR. Female reproductive aging-ovarian and uterine factors. Fertil Steril 1993; 59: 1–5.

15. Benshushan A, Schenker JG. Age limitation in human reproduction: Is it justified? J Assist Reprod Genet 1993; 10: 321–31.

16. Sharif K, Elgendy M, Lashen H, Afnan M. Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of in vitro fertilization outcome. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 107–12.

17. Dor J, Ben-Shlomo I, Levrant D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S. The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1.099 cycles of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 58: 986–90.



Dr. med. Maria Hohlagschwandtner

Geboren 1972 in Mödling, NÖ. 1996 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. Von 1996 bis 1997 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitäts-Frauenklinik Wien, Abteilung für Geburtshilfe. Von 1997 bis 1998 Vertragsassistentin ebendort. Von 1998

bis 1999 Lehrpraxis und wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Sterilitätsbetreuung, Prof. Dr. Wilfried Feichtinger. Seit Mai 1999 Universitätsassistentin an der Universitäts-Frauenklinik Wien, Abteilung für Geburtshilfe.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Maria Hohlagschwandtner
Abteilung für Geburtshilfe, Universitäts-Frauenklinik Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20*