

IVF im natürlichen Zyklus – Rückschritt oder Fortschritt?

M. von Wolff, U. Bohlen, S. Eisenhardt, O. Ernst, C. Huober-Zeeb, B. Lühr, R. Popovici, C. Urech-Ruh, K. Schwenn, I. Siercks, A. Stadler, G. Wilke

Neben der klassischen, d. h. der Gonadotropin-stimulierten IVF (classical IVF, cIVF) werden inzwischen zunehmend In-vitro-Fertilisations (IVF)-Therapien im natürlichen Zyklus (Natural Cycle-IVF, NC-IVF) durchgeführt, da viele Frauen möglichst wenig Hormone einnehmen möchten und die NC-IVF-Therapien viele Vorteile aufweisen (Tab. 1). Die NC-IVF wird häufig kontrovers diskutiert, da sie als konkurrierende Therapie zur konventionellen Therapie angesehen wird. Es handelt sich jedoch um verschiedene Behandlungsformen, die sich eher ergänzen im Sinne einer individualisierten, patientenorientierten Behandlung und einer Erweiterung des Behandlungsspektrums.

Die NC-IVF basiert auf einer natürlichen Follikel-Rekrutierung und -Selektion. Aufgrund dessen scheint das Implantationspotenzial pro gewonnener Oozyte höher zu sein als bei einer cIVF (7, 25). Auch die Lutealphase wird nicht hormonell unterstützt. Allerdings bezieht sich der Begriff „natürlich“ nicht auf die Phase von der Ovulationsinduktion mittels HCG bis hin zum Embryotransfer, die genauso „künstlich“ ist wie bei

der cIVF. Auch werden manchmal nichtsteroidale Antirheumatika, Einzeldosen von Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Antagonisten und niedrige Dosen von Clomifencitrat oder Letrozol eingesetzt, um das Risiko einer vorzeitigen Ovulation zu verringern und damit die Effektivität zu steigern.

In diesem Beitrag wird deswegen als NC-IVF eine natürliche monofolliku-

läre IVF-Therapie (mit und ohne intrazytoplasmatische Spermieninjektion) mit den genannten Modifikationen bezeichnet und mit einer Gonadotropin-stimulierten, polyfollikulären klassischen IVF (cIVF) verglichen.

Wir funktioniert die NC-IVF?

Die technischen Aspekte wurden in einem 2018 erschienenen und online frei verfügbaren internationalen Artikel im Detail beschrieben (26). Im Folgenden in Kürze:

Das Follikelmonitoring wird möglichst schlank gehalten. Gemäß von Wolff et al. (23) und Hämmerli et al. (8) sind nur eine bis maximal zwei Follikelkontrollen mit einer Ultraschalluntersuchung und der Bestimmung der Konzentration von Estradiol und Luteinisierendem Hormon pro Zyklus erforderlich. Die Follikelkontrolle kann auch heimatnah beim Frauenarzt durchgeführt werden.

Das Risiko einer prämaturnen Ovulation kann mithilfe von nichtsteroidalen Antirheumatika, Einzeldosen von GnRH-Antagonisten und niedrigen Dosen von Clomifencitrat oder Letrozol verringert werden.

Die Follikelaspiration erfolgt mit ultrafeinen Nadeln, die keine Narkose erforderlich machen und in etwa so schmerzhaft sind wie eine Blutabnahme. Der Follikel wird in der Regel mehrfach gespült, um die Eizellgewinnungsrate zu erhöhen.

Der Prozess der Oozytenfertilisierung erfolgt wie bei jeder In-vitro-Fertilisations-Therapie. Eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) sollte nur bei einer

Vor- und Nachteile einer Natural-Cycle-IVF im Vergleich zu einer klassischen, Gonadotropin-stimulierten IVF

Vorteile der NC-IVF	Nachteile der NC-IVF
<ul style="list-style-type: none"> – kann monatlich durchgeführt werden – keine täglichen Injektionen – kein Lutealphasensupport – keine Anästhesie – meist keine Kryokonservierung – fast keine Zwillingsschwangerschaften – niedrigere Kosten pro Zyklus – geringerer therapeutischer Stress für die Frau (begrenzte Datenlage) – besseres peripartales Outcome der Kinder (begrenzte Datenlage) 	<ul style="list-style-type: none"> – erfordert eine höhere Flexibilität seitens des IVF-Zentrums und des Paares – „time to pregnancy“ ist meist etwas länger – weniger geeignet bei älteren Frauen mit einer noch hohen Ovarreserve – die IVF-Kostenerstattung in Deutschland berücksichtigt nicht die NC-IVF als eigenständige Therapie

Tab. 1

Positive prognostische Faktoren für beide IVF-Therapien

NC-IVF	cIVF
<ul style="list-style-type: none"> - niedriges Alter der Frau - kurze Dauer der Infertilität 	<ul style="list-style-type: none"> - niedriges Alter der Frau - kurze Dauer der Infertilität - niedriges basales FSH (= keine stark erniedrigte Ovarreserve)

(20, 6, 25)

Tab. 2

entsprechenden Indikation durchgeführt werden.

Der Embryotransfer erfolgt meist nach 2 Tagen, da eine längere Kulturdauer nicht förderlich ist. Ein Lutealphasen-Support ist bei einer NC-IVF meist nicht erforderlich.

Wie wirksam ist die NC-IVF?

Eine Vielzahl von Studien hat aufgezeigt, dass die Implantationsrate pro gewonnener Oozyte bei der cIVF kleiner ist als bei der NC-IVF. Die Gründe sind jedoch unklar. Vermutet werden ein dysreguliertes Endometrium aufgrund supraphysiologischer Estradiol-Konzentrationen (9) und ein verändertes endokrines Milieu aufgrund reduzierter LH-Konzentrationen (22), infolgedessen eine verringerte Embryoqualität. Die Aneuploidierate der Embryonen ist jedoch nicht verändert (21).

Die Erfolgsraten der NC-IVF können jedoch nur bedingt mit der cIVF verglichen werden, da es sich um gänzlich verschiedene Therapien handelt. Entsprechend wurde auch noch keine Studie mit einem Head-to-Head-Vergleich beider Therapien durchgeführt.

Auch ist zu beachten, dass ein Zyklus einer cIVF inklusive Timing und dem meist erforderlichen anschließenden Auswasch- oder Erholungszyklus 2–3 Monate in Anspruch nimmt; währenddessen können drei NC-IVF-Zyklen durchgeführt werden. Somit macht es mehr Sinn, die Erfolgsrate pro Zeiteinheit zu berechnen und nicht pro initiiertem Zyklus.

Gemäß Registerdaten (7) und den Daten von Zentren, die die NC-IVF auch bei jüngeren Frauen mit einer normalen Ovarreserve als primäre IVF-Therapie anbieten (1, 23), liegt die Schwangerschaftsrate pro initiiertem Zyklus, der nur 1 Monat in Anspruch nimmt, im Mittel zwischen 10–15 %. Wie bei der cIVF sind die Erfolgsraten jedoch stark altersabhängig. Die Zahlen werden auch von den spezialisierten Zentren des „Kompetenznetz IVF-Naturelle“ erreicht (Tab. 3). Der limitierende Faktor der NC-IVF ist sicherlich die Transferrate von nur etwa 50 %, die darauf beruht, dass zum Zeitpunkt der Aspiration eventuell bereits die Ovulation erfolgt war, keine Oozyte gewonnen werden konnte oder diese sich nicht erfolgreich fertilisieren ließ. Modifikationen im Sinne einer

„Minimal Stimulation IVF“ (Abb. 1 auf S. 24) führen zu deutlich höheren Transferraten, allerdings reduzieren sich durch die Stimulation die in dieser Publikation genannten Vorteile der NC-IVF.

Mehrere Studien haben errechnet, wie viele NC-IVF-Zyklen erforderlich sind, um die gleiche Erfolgsrate zu erzielen wie bei einer cIVF. Gemäß Sun-kara et al. (18) sind 2,9–3,5 NC-IVF-Zyklen erforderlich. In der Studie von Hämmerli et al. (8) waren 2–3 NC-IVF-Zyklen erforderlich.

Die Erfolgsrate der cIVF hängt naturgegeben sehr stark von der Zahl der gewonnenen Oozyten ab. Aufgrund dessen ist die Erfolgsrate bei Frauen, die nur wenige Follikel bilden (Low Responder) bei der NC-IVF höher als bei einer cIVF (12), wohingegen Frauen im Alter von etwa 40 Jahren mit einer hohen Ovarreserve aufgrund der altersbedingten Abnahme der Erfolgchancen von einer cIVF profitieren dürften (Abb. 1).

Somit ist die Erfolgsrate einer NC-IVF pro initiiertem Zyklus zwar deutlich geringer als bei einer cIVF, bei einer konsequenten monatlichen NC-IVF-

Natural-Cycle-IVF: Erfolgszahlen		
	NC-IVF ohne Modifikationen	NC-IVF mit Modifikationen: Clomifencitrat oder Letrozol zur Vermeidung einer vorzeitigen Ovulation
Zyklen, n	1.453	471
Transfers, n	680	255
klinische Schwangerschaften	131	66
klinische Schwangerschaftsrate pro Zyklus	9,0%	14,1%
klinische Schwangerschaftsrate pro Transfer	19,3%	25,9%

Tab. 3: Daten der von den Autoren durchgeführten NC-IVF und modifizierten NC-IVF-Therapien. Im Vergleich zur klassischen IVF sind etwa 3 NC-IVF-Behandlungen ohne Modifikationen und etwa 2 NC-IVF-Behandlungen mit Modifikationen erforderlich, um die gleichen Erfolgchancen wie bei 1 klassischen IVF mit einer hochdosierten Gonadotropin-Stimulation zu erzielen. Da die NC-IVF-Behandlungen monatlich erfolgen und klassische IVF-Zyklen jeweils insgesamt 2–3 Monate in Anspruch nehmen, sind die Erfolgsraten pro Therapiezeit und pro Therapiekosten bei beiden Techniken in etwa gleich hoch.

Indikation für eine IVF: patientenorientiertes Vorgehen

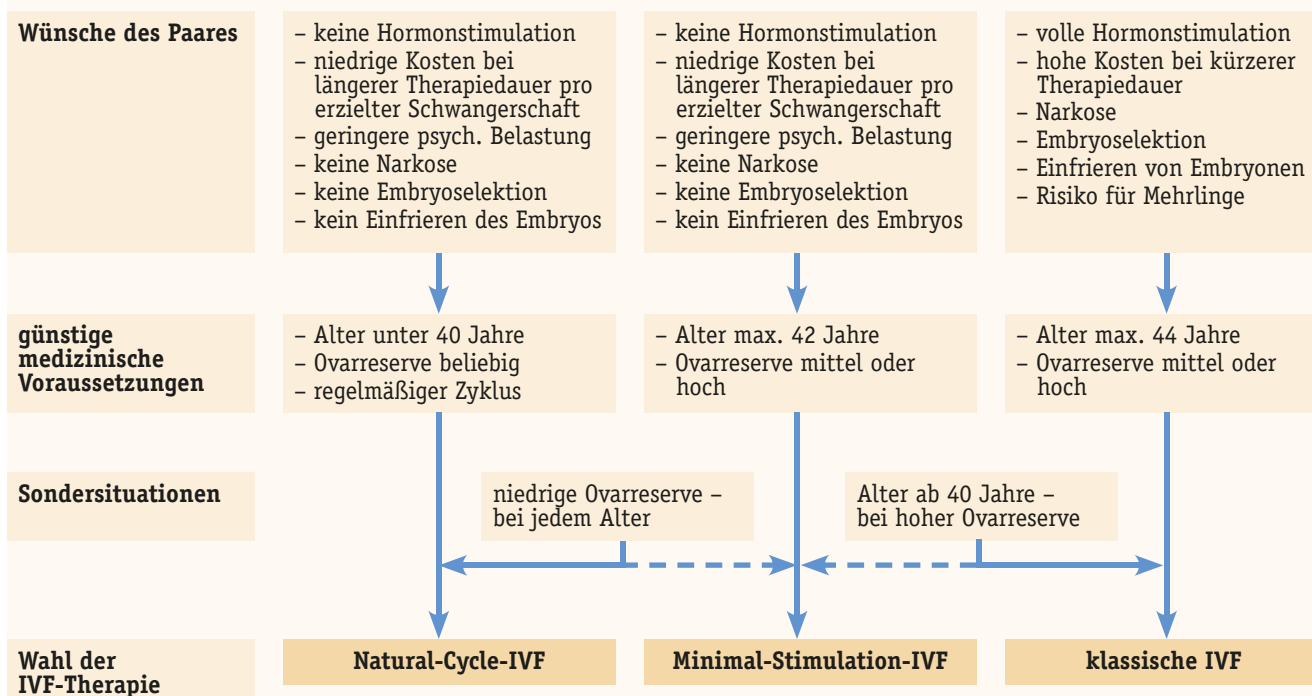


Abb. 1: Entscheidungshilfe für eine Natural-Cycle-IVF, eine Minimal-Stimulation-IVF oder für eine klassische IVF-Therapie

Behandlung, die etwa 2–3 Zyklen in dem gleichen Zeitraum wie eine cIVF ermöglicht, ist die Erfolgsrate pro Zeiteinheit jedoch überwiegend vergleichbar.

Ist der Behandlungsstress bei einer NC-IVF niedriger?

Eine IVF verursacht grundsätzlich so viel Stress (4), dass einige Paare die Therapie abbrechen (5). Zu den stressinduzierenden Faktoren gehören neben dem Erfolgsdruck auch Faktoren wie die täglichen Injektionen, die häufigen Untersuchungstermine, die Behandlungsrisiken und die Kosten, aber häufig auch Faktoren wie die Embryoselektion durch das Labor und die Kryokonservierung überzähliger Embryonen (19).

Bei der NC-IVF sind fast keine Injektionen erforderlich, die Kosten pro Zyklus sind geringer (24) und eine Embryoselektion und Kryokonservierung sind nicht erforderlich. Dafür

sind aber etwa dreimal so viele Therapiezyklen pro Schwangerschaft nötig (18). Da alle diese Faktoren einen Einfluss auf den Behandlungsstress haben können, haben Hämmerli et al. (8) den psychologischen Stress während und nach einer cIVF im Vergleich zu bis zu drei NC-IVF-Therapien untersucht. Die Studie zeigte, dass die NC-IVF-Frauen nach der Therapie, bei insgesamt gleicher kumulativer Schwangerschaftsrate, ein geringeres Depressionsniveau hatten und einen geringeren therapieinduzierten Stress verspürten als die Frauen, die eine cIVF durchführten. Allerdings ist zu beachten, dass die Studie in der Schweiz durchgeführt wurde, wo IVF-Behandlungen von den Krankenkassen nicht erstattet werden. Es ist deswegen nicht auszuschließen, dass in anderen Ländern der Behandlungsstress durch andere Kostenerstattungssysteme oder durch kulturelle Unterschiede anders wahrgenommen wird. Auch muss darauf hingewiesen werden,

dass es sich bei der Studie zum therapieinduzierten Stress nicht um eine randomisierte Studie handelte.

Indikationen für und gegen eine NC-IVF

Die Indikationen für oder gegen eine NC-IVF basieren sowohl auf den individuellen Wünschen des Paares als auch auf den individuellen Erfolgchancen und damit auf den objektiven Prognosefaktoren (Tab. 2 auf S. 23) der IVF-Therapie.

Die Wünsche des Paares, insbesondere der Frau, sind oft individuell, aber auch kulturell sehr unterschiedlich. Sie sind von vorherigen Erfahrungen bei IVF-Therapien als auch religiös geprägt. So entwickeln manche Frauen bei einer cIVF eine Vielzahl von Nebenwirkungen, so dass sie eine Gonadotropin-Stimulation bei weiteren Therapieversuchen ablehnen. Aus religiösen Gründen wünschen manche Paare, wenn mög-

lich, keine Embryoselektion und/oder keine Kryokonservierung von Embryonen. Andererseits wünschen manche Paare diejenige Therapie mit der kürzesten „time to pregnancy“ und sind auch bereit, das Risiko von Mehrlingen in Kauf zu nehmen.

Unabhängig von den individuellen Wünschen steht in der Regel, wenn auch nicht immer, der Erfolg der Behandlung im Zentrum des Entscheidungsprozesses. Aufgrund dessen kann es sinnvoll sein, die individuellen Wünsche nachgeordnet zu betrachten und die medizinischen Voraussetzungen in den Vordergrund zu stellen. So ist eine cIVF bei Low Respondern, bei denen sich unter einer Gonadotropin-Stimulation nur 1–2 Follikel bilden würden, wenig sinnvoll. Bei einer Frau um die 40 Jahre mit einer noch gut erhaltenen Ovarreserve ist die Behandlung mit der kürzesten „time to pregnancy“ und somit hingegen eine cIVF zu bevorzugen. Ein Algorithmus, der die individuellen Wünsche, aber auch die medizinischen Voraussetzungen bei der Indikationsstellung berücksichtigt, ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Im Gegensatz zu den individuellen Wünschen lassen sich Prognosefaktoren für den Eintritt einer Schwangerschaft objektivieren. In Tabelle 2 sind die Prognosefaktoren dargestellt, die bereits bei der Beratung der Paare bekannt sind und somit für die Indikationsstellung einbezogen werden können.

Sind die Kinder nach NC-IVF gesünder?

Schwangerschaften nach einer IVF gehen grundsätzlich mit einem höheren Fehlbildungsrisiko im Vergleich zu einer Spontanschwangerschaft einher. Das Relative Risiko (RR) für eine kongenitale Fehlbildung beträgt bei IVF-Kindern 1,33 (95 % KI: 1,24–1,43). Das bedeutet, dass das Relative Risiko für eine Fehlbildung bei IVF-Kindern um 33 % höher und gesamthaft um etwa 1 % höher liegt

als bei Spontanschwangerschaften. Dies mag an den der Infertilität zugrunde liegenden Faktoren per se liegen, aber auch an der IVF-Therapie selbst, die eine hoch dosierte hormonelle Stimulation, die Fertilisierung in vitro, die Embryokultivierung und die Kryokonservierung einschließt (16). Bei der NC-IVF treffen viele dieser Faktoren zu, nicht jedoch die ovarielle Stimulation, die Kryokonservierung von Embryonen und die Embryo-Langzeitkultur. Auch treten fast nie Mehrlinge auf, was ebenso die Risiken reduziert.

Der erste Faktor, die ovarielle Stimulation, führt zu supraphysiologischen Östrogenkonzentrationen, die zu einer Dysfunktion des Endometriums und der Plazenta führen. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass hohe Estradiol-Konzentrationen sowohl einen negativen Effekt auf die Invasion der Spiralarterien in die Plazenta haben (2) als auch zu einem ödematösen Endometrium mit der Folge einer gestörten Trophoblast-Invasion und Plazentation führen (14). Diese Effekte könnten ursächlich sowohl für die erhöhten Relativen Risiken für ein niedriges kindliches Geburtsgewicht (low birth weight, <2.500 g) (RR 1,95, 95 % KI: 1,03–3,67) (10) als auch für ein kindliches Untergewicht (small for gestational age, Gewicht <10. Perzentile) (11) bei hohen Östrogenkonzentrationen sein.

Der zweite Faktor, die Kryokonservierung von Embryonen, führt im Vergleich zu einem Frischtransfer bei einer stimulierten IVF zu einem erhöhten Risiko einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (1,29; 95 % KI: 1,07–1,56), Übergewicht (large for gestational age) (RR 1,54; 95 % KI: 1,48–1,61) und einem hohen Geburtsgewicht (RR 1,85; 95 % KI: 1,46–2,33) (13).

Der dritte Faktor, die im Ausland meist und in Deutschland zeitweise praktizierte Embryo-Langzeitkultur zur Embryoselektion, steht im Ver-

dacht, wie die anderen IVF-Manipulationen auch, zu epigenetischen Modifikationen mit funktionellen Störungen wie einem erhöhten Blutdruck bei IVF-Kindern (15) zu führen, da die Embryokultur in der sensiblen Phase der Etablierung und Entfernung genomischer Imprints erfolgt. Allerdings ist der Effekt der IVF auf Störungen des Imprintings (3) bisher noch nicht umfassend untersucht.

Somit scheint das peripartale Outcome bei einer NC-IVF besser zu sein als bei einer cIVF. Allerdings fehlen randomisierte Studien, die die Unterschiede des peripartalen Outcomes bei beiden IVF-Therapien definitiv beweisen. Auch muss noch gezeigt werden, ob ein besseres peripartales Outcome auch in späteren Lebensjahren funktionell und klinisch relevant ist.

Kosten der NC-IVF und das Problem der Kostenerstattung

Die Kosten eines NC-IVF-Zyklus sind deutlich geringer als die eines cIVF-Zyklus aufgrund der fehlenden Gonadotropin-Stimulation, der nicht erforderlichen Narkose und wegen des geringeren Aufwands im IVF-Labor. Somit besteht für ein Paar mit guten Prognosefaktoren für einen Therapieerfolg bereits nach nur 1–2 NC-IVF-Zyklen die Chance, schwanger zu werden und somit erhebliche Kosten zu sparen.

Allerdings liegt hier das Problem der inadäquaten Kostenerstattung in Deutschland. In Deutschland werden meist drei IVF-Zyklen zu 50 % oder von privaten Krankenkassen gänzlich erstattet, egal ob es sich um eine aufwendige und damit teure cIVF oder um eine einfache und damit kostengünstige NC-IVF-Therapie handelt.

Gemäß von Wolff et al. (23) und Sunkara et al. (18) sind drei NC-IVF-Therapiezyklen erforderlich, um die gleiche Schwangerschaftsrate wie mit einer cIVF-Therapie zu erzielen. Der Zeitbedarf ist für beide Vorgehensweisen gleich, das Stressniveau bei einer NC-IVF sogar geringer. Ist die Frau danach

nicht schwanger, ist jedoch bei einer NC-IVF ihr Erstattungskontingent oft aufgebraucht, wogegen bei einer cIVF noch zwei Zyklen durchgeführt werden können. Somit beeinflusst das deutsche Kostenerstattungssystem erheblich, welche IVF-Therapie favorisiert werden sollte, wenngleich in vielen Fällen Patienten, Kinder und Kostenträger von einer NC-IVF profitieren könnten.

Es gibt zwar erste Ansätze, dass Zusatzversicherungen diesen Missstand bzw. das Potenzial der NC-IVF erkennen und in Einzelfällen zusätzlich erstatten, dennoch ist dies bisher die große Ausnahme und für die gesetzlichen Krankenkassen gilt dies nicht.

Wer führt NC-IVF-Therapien durch?

Grundsätzlich kann jedes Kinderwunschzentrum NC-IVF-Therapien durchführen. Da es sich jedoch um eine gänzlich andere Behandlungsform als die klassische IVF handelt, sind andere Kenntnisse, Erfahrungen und logistische Voraussetzungen erforderlich. Zentren, die sich u. a. auf diese Technik spezialisiert haben, Forschungsaktivitäten zur Verbesserung der Technik unterhalten und ein Behandlungs- und Komplikationsregister eingeführt haben, finden sich u. a. auf der Website www.IVF-Naturelle.com.

NC-IVF – Rückschritt oder Fortschritt?

Der Vergleich der NC-IVF mit der cIVF beruht oft weniger auf wissenschaftlicher Evidenz, sondern auf philosophischen Betrachtungen wie „natürlich“ oder „künstlich“ und auf vermeintlichen Effektivitäts-Kennzahlen.

Dass ein solcher Vergleich nicht sinnvoll ist, ist offensichtlich. So sind die Follikelrekrutierung und -selektion sowie die Lutealphase der NC-IVF tatsächlich „natürlich“, der Prozess der Fertilisierung der Eizelle ist jedoch genauso „künstlich“ wie bei der cIVF.

Des Weiteren kann „Effektivität“ auch aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet werden. Der Befürworter der cIVF wird unter „Effektivität“ nur die Schwangerschaftsrate pro Transfer betrachten. Die Befürworter der NC-IVF verweisen hingegen darauf, dass „Effektivität“ auch auf die Kosten, den Behandlungsstress, die Risiken usw. bezogen werden kann und betonen, dass auch andere Faktoren als die reine Schwangerschaftsrate pro Transfer relevant sind.

Somit beruhen die Kontroversen hinsichtlich der NC-IVF versus der cIVF eher auf verschiedenen Blickwinkeln und auf verschiedenen Wertesystemen.

Eine pauschale Befürwortung oder Ablehnung der NC-IVF oder c-IVF ist nicht sinnvoll. Die Entscheidung für oder gegen eine der beiden Therapien sollte eher auf den biologisch-medizinischen Voraussetzungen und den Wünschen des Paares unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Behandlungsformen beruhen (Tab. 1). Eine solche patientenorientierte Vorgehensweise ist beispielhaft in Abbildung 1 dargestellt.

Entscheidend ist sicherlich, dass die Indikationen für oder gegen eine NC-IVF korrekt gestellt werden. Aufgrund der Fortschritte im IVF-Labor und der optimierten NC-IVF-Therapieprotokolle ist die NC-IVF bei der richtigen Indikation, z. B. bei jungen Paaren mit einer kurzen Sterilitätsdauer (Abb. 1), sicherlich ein Fortschritt, da sie schonender, weniger kostenintensiv und risikoärmer ist. Wird die NC-IVF jedoch bei einer falschen Indikation, z. B. Frauen im Alter von etwa 40 Jahren und einer noch hohen Ovarreserve, durchgeführt, ist sie ein Rückschritt, da dann die cIVF hinsichtlich der Erfolgsrate eindeutig überlegen ist.

Schlussfolgerung

NC-IVF und cIVF sind grundsätzlich verschiedene Behandlungsformen mit unterschiedlichen Kosten, Belastungen und Risiken. Sie erfordern beide

spezifische Kenntnisse und Erfahrungen sowie verschiedene logistische Voraussetzungen seitens der IVF-Zentren. Die Behandlungen sollten nicht gegenseitig konkurrieren, sondern sind als sich ergänzende Behandlungsformen zu verstehen. Sie können, basierend auf den medizinischen Voraussetzungen und Wünschen der Paare, angeboten werden und tragen zu einer individualisierten und patientenorientierten IVF-Behandlung bei. Bei der richtigen Indikation ist die NC-IVF ein Fortschritt.

Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Interessenkonflikte

M.W. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich Beratertätigkeit vorliegen. U.B. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich Fortbildung- und Kongress bestehen. S.E. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. O.E. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. C.H. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich Fortbildung- und Kongress bestehen. B.L. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich Fortbildung und Kongress bestehen. R.P. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. C.U. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. K.S. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich Fortbildung und Kongress bestehen. I.S. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. A.S. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. G.W. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich Gutachter- und Autorentätigkeit vorliegen.



Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Michael von Wolff**
Universitätsklinik
für Frauenheilkunde
Abteilung für gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Friedbühlstrasse 19
3010 Bern, Schweiz
Michael.vonWolff@insel.ch

Literatur

1. Aanesen A, Nygren KG, Nylund L: Modified natural cycle IVF and mild IVF: a 10 year Swedish experience. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:156–162
2. Bonagura TW, Pepe GJ, Enders AC et al.: Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy. *Endocrinology*. 2008;149:5078–5087
3. El Hajj N, Haertle L, Dittrich M et al.: DNA methylation signatures in cord blood of ICSI children. *Hum Reprod*. 2017;32:1761–1769
4. Eugster A, Vingerhoets AJ: Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med*. 1999;48:575–589
5. Gameiro S, Boivin J, Peronace L et al.: Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*. 2012;18:652–669
6. González-Foruria I, Peñarrubia J, Borrás A et al.: Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016;106:342–347
7. Gordon JD, DiMattina M, Reh A et al.: Utilization and success rates of unstimulated in vitro fertilization in the United States: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertil Steril*. 2013;100:392–395
8. Haemmerli Keller K, Alder G, Loewer L et al.: Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:269–276
9. Horcajadas JA, Mínguez P, Dopazo J et al.: Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4500–4510
10. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M et al.: Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36:94–101
11. Kohl Schwartz A, Mitter V, Amylidi-Mohr S et al.: The greater incidence of small for gestational age newborns after gonadotropin-stimulated in vitro fertilization with a supra-physiological estradiol level on ovulation trigger day. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:1575–1584
12. Lainas TG, Sfountouris IA, Venetis CA et al.: Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod*. 2015;30:2321–2330
13. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E et al.: Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24:35–58
14. Mainigi MA, Olalere D, Burd I et al.: Peri-implantation hormonal milieu: elucidating mechanisms of abnormal placentation and fetal growth. *Biol Reprod*. 2014;90:26
15. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R et al.: Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1267–1274
16. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al.: Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;19:87–104
17. Qin J, Sheng X, Wang H et al.: Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Oct;292:777–798
18. Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP et al.: 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
19. Svanberg AS, Boivin J, Bergh T: Factors influencing the decision to use or discard cryopreserved embryos. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:849–855
20. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J et al.: Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:577–589
21. Verpoest W, Fauser BC, Papanikolaou E et al.: Chromosomal aneuploidy in embryos conceived with unstimulated cycle IVF. *Hum Reprod*. 2008;23:2369–2371
22. von Wolff M, Kollmann Z, Flück CE et al.: 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*. 2014;29:1049–1057
23. von Wolff M, Nitzschke M, Stute P et al.: Low-dosage clomiphene reduces premature ovulation rates and increases transfer rates in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online*. 2014;29:209–215
24. von Wolff M, Rohner S, Santi A et al.: Modified natural cycle in-vitro fertilization – an alternative IVF treatment with lower costs per achieved pregnancy but longer treatment time. *J Reprod Med*. 2014;59:553–559
25. von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N et al.: Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:883–889
26. von Wolff M: The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 9. pii: S1521-690X(18)30119-2