

Mögliche Gründe für einen Therapieabbruch: eine Analyse von 571 071 Behandlungszyklen aus dem Deutschen IVF-Register

Possible Reasons for Discontinuation of Therapy: an Analysis of 571 071 Treatment Cycles From the German IVF Registry



Autoren

Vera K. Kreuzer¹, Markus Kimmel², Julia Schiffner³, Ute Czeromin^{4,5}, Andreas Tandler-Schneider^{6,7}, Jan-Steffen Krüssel^{1,6}

Institute

- 1 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UniKiD – Universitäres Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf, Düsseldorf
- 2 Deutsches IVF-Register e.V. (D-I-R)[®], Geschäftsstelle und Datenkoordination, Düsseldorf
- 3 selbstständig, Düsseldorf
- 4 Deutsches IVF-Register e.V. (D-I-R)[®], Düsseldorf
- 5 Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen, Gelsenkirchen
- 6 Deutsches IVF-Register e.V. (D-I-R)[®], Mitglied des Vorstands, Düsseldorf
- 7 Fertility Center Berlin, Berlin

Schlüsselwörter

Therapieabbruch, IVF, ICSI, Deutsches IVF-Register

Key words

discontinuation of therapy, IVF, ICSI, German IVF Registry

eingereicht 15. 8. 2018

revidiert 23. 8. 2018

akzeptiert 23. 8. 2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0715-2654>

Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 984–991 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. Vera Kreuzer, MD

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UniKiD – Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum

Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

vera.kreuzer@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Zahlreiche Paare brechen die Sterilitätsbehandlung vor Erreichen des Ziels, der Geburt eines Kindes, ab. Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es, die Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch (Drop-out) zu erkennen.

Material und Methoden Retrospektive Datenanalyse. Mit Hilfe des Deutschen IVF-Registers (D-I-R)[®] wurden im Zeitraum 2012–2015 insgesamt 122 560 „letzte Zyklen“ in Deutschland herausgearbeitet und die Verläufe analysiert.

Ergebnisse Aus der genannten Kohorte der „letzten Zyklen“ gebaren 37,3% der Patientinnen (45 699) ein Kind und beendeten die Therapie. Die verbliebenen 76 861 brachen die Behandlung vor Erfüllung des Kinderwunschs ab. Die Fertilitätsbehandlung wurde in 46,27% der Fälle aufgrund einer rein männlichen Indikation durchgeführt und in 17,96% fand sich eine Ursache ausschließlich bei der Frau. 4,53% der Drop-outs erlitten im letzten Zyklus eine Fehlgeburt. 73,56% der Drop-out-Patientinnen beendeten die Therapie nach dem Ausbleiben eines positiven Schwangerschaftstests. Nach dem 3. Therapiezyklus beendeten 67% der Paare ihre Behandlung.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse lassen eine individuelle Beratung der Paare zu. Sie bieten eine Möglichkeit, auf emotionale und körperliche Hürden vorzubereiten.

ABSTRACT

Introduction Numerous couples discontinue fertility treatment before achieving the objective, the birth of a child. The aim of this retrospective data analysis is to identify the reasons for early discontinuation of therapy (drop-out).

Materials and Methods Retrospective data analysis. With the aid of the German IVF Registry (D-I-R)[®], a total of 122 560 “last cycles” in Germany in the period 2012–2015 were identified and the courses were analysed.

Results From the named cohort of “last cycles”, 37.3% of the female patients (45 699) gave birth to a child and ended the therapy. The remaining 76 861 discontinued the treatment before having a child. The fertility treatment was conducted due to a purely male indication in 46.27% of cases and in 17.96% the cause lay exclusively with the woman. 4.53% of the drop-outs suffered a miscarriage in the last cycle. 73.56%

of the drop-out patients ended the therapy after the lack of a positive pregnancy test. After the third therapy cycle, 67% of the couples ended their treatment.

Conclusion The results make it possible to provide couples with individual counselling. They offer an option for preparing for the emotional and physical hurdles.

Einleitung

Der Ausgang eines reproduktionsmedizinischen Behandlungszyklus kann vieler Art sein:

- Bereits während der hormonellen Stimulationsbehandlung kann es zum Therapieabbruch kommen, weil die Patientin auf die Hormonbehandlung nicht adäquat reagiert.
- Bei der Entnahme der Eizellen kann es vorkommen, dass entweder keine Eizelle gewonnen werden kann oder dass alle gewonnenen Eizellen nicht den entsprechenden Reifegrad (Metaphase II) für eine Weiterbehandlung aufweisen.
- Nach der durchgeführten In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) kann es vorkommen, dass keine der behandelten Eizellen regelrecht befruchtet (2-Pronukleus-Stadium) ist.
- Während der In-vitro-Kultur kann es zum Entwicklungsarrest aller kultivierten Embryonen kommen oder die Patientin entwickelt Anzeichen eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS), sodass kein Embryotransfer stattfinden kann.
- Nach dem Embryo(nen)transfer kommt es entweder zu einer Schwangerschaft oder nicht.
- Nach Eintritt einer Schwangerschaft kommt es entweder zu einer Fehlgeburt oder zur Geburt eines Kindes

Das Deutsche IVF-Register (D-I-R)[®] ist 1982, 9 Jahre nach Geburt des ersten nach In-vitro-Fertilisation geborenen Menschen und 6 Jahre nach Geburt des ersten IVF-Kindes in Deutschland, von den damals bestehenden reproduktionsmedizinischen Arbeitsgruppen, welche zu diesem Zeitpunkt alle noch universitäre Einrichtungen waren, gegründet worden. Die Tatsache, dass diese Arbeitsgruppen in einer Zeit, in der noch keinerlei rechtliche Regularien existierten, die Notwendigkeit einer zentralen Datenerfassung und -auswertung eingesehen haben und aus freien Stücken diese Arbeit unternommen haben, kann nicht hoch genug gewürdigt werden. Seit dieser Zeit ist das D-I-R nicht nur ein freiwilliges, ureigen intrinsisch motiviertes Instrument der ärztlichen Qualitätssicherung und -verbesserung, sondern mit mehr als 1,9 Millionen dokumentierten Behandlungszyklen (Stand Mitte 2018) auch die größte Datensammlung der in Deutschland durchgeführten Behandlungen im Bereich der assistierten Reproduktion. Allein in 2016 wurden in Deutschland 103 981 Behandlungszyklen im D-I-R dokumentiert. Nahezu alle der 135 D-I-R-Mitgliedszentren, die damit wiederum nahezu alle Kinderwunschzentren in Deutschland repräsentieren, tragen mit der Meldung ihrer Behandlungszyklen zur Datensammlung bei [1].

Auch der Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung kann unterschiedlich definiert werden: ist es für die behandelnden Reproduktionsmedizinerinnen/-mediziner und -biologinnen/-biologen oft schon ein Erfolg, wenn morphologisch ideale Embryonen für den Embryotransfer bereitstehen, so ist es für die Kinderwunschaare doch erst die Geburt eines Kindes.

Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, nach einer reproduktionsmedizinischen Behandlung die Klinik mit einem Kind im Arm zu verlassen (Baby-take-home-Rate) lag in 2015 in Deutschland bei 24% nach dem Transfer eines frischen Embryos und 17% nach dem Transfer eines Embryos, der nach zwischenzeitlicher Kryokonservierung im Vorkernstadium oder Teilungsstadium aufgetaut und transferiert wurde [1]. Diese Wahrscheinlichkeiten sind in den letzten Jahren sowohl national als auch international erfreulicherweise angestiegen [1, 2]. In Großbritannien lag beispielsweise die Lebendgeburtenrate 1991 bei 14%, in 2000 bereits bei 22% [3]. Nach insgesamt 3 vollständig durchgeführten IVF- (und ICSI-)Zyklen zeigte sich in einer Analyse des Human Fertilisation and Embryology Authority-Registers (HFEA) eine kumulative Lebendgeburtenrate von 30,8% (für die Jahre 1992–1998) bis 42,3% (für die Jahre 1999–2007) [4].

In den westlichen Industrienationen liegt die Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches bei 17–26%, wobei nur etwa die Hälfte der betroffenen Paare eine reproduktionsmedizinische Behandlung in Anspruch nimmt [5]. Die Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Behandlung ist von vielen Faktoren abhängig. Die Änderung des § 27a Sozialgesetzbuch V (SGB V) in 2004 im Rahmen des Gesundheitssystem-Modernisierungsgesetzes (GMG) hat beispielsweise zu einem Rückgang der Behandlungszyklen um mehr als 50% geführt, da gesetzlich versicherte Paare nur noch 50% der Behandlungskosten von den Krankenkassen bezahlt bekommen. Dadurch wurden im darauffolgenden Jahr ca. 10 000 Kinder weniger nach reproduktionsmedizinischer Behandlung in Deutschland geboren als vor dem GMG. Dennoch sind die Behandlungszahlen, auch aufgrund des weiterhin bestehenden hohen Leidensdrucks der Paare, seitdem stetig angestiegen.

Es scheint so zu sein, dass die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit – unabhängig vom Alter der Frau – im 1. Behandlungszyklus mit IVF oder ICSI am höchsten ist [6]. Weitere Behandlungen erhöhen naturgemäß die Chance auf eine Schwangerschaft [6, 7]. Die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach 4 Behandlungszyklen wird zwischen 54 und 75% angegeben [3, 4, 8, 9]. Aus diesem Grund sollten Paare zur Ausschöpfung ihres reproduktiven Potenzials darin unterstützt werden, mindestens 4 Behandlungszyklen durchzuführen. Gestützt wird diese These durch die Vorhersagemodelle von McLernon und Leijdekkers, die anhand anamnestischer Parameter auf Grundlage der Registerdaten des HFEA individuelle Wahrscheinlichkeiten für die Lebendgeburtenrate bei IVF-/ICSI-Behandlungen voraussagen [4, 10]. Die internationale Datenlage zeigt aber, dass dies oft nicht so ist: In England beendeten 30% der Paare die Behandlung nach nur 1 Therapiezyklus [7]. In Schweden beendeten 65% der Paare die reproduktionsmedizinische Behandlung ohne ein Kind, noch bevor die 3 dort zum Zeitpunkt der Untersuchung vom Gesundheitssystem getragenen Behandlungszyklen in Anspruch genommen wurden [11]. Gründe für diesen (zu) frühen Therapieabbruch wurden ausführlich diskutiert, in erster Linie scheinen finanzielle

Aspekte dafür verantwortlich zu sein [12]. Andere Autoren führten die Enttäuschung über eine erfolglose Behandlung und den psychischen Druck nach erfolglosem Therapiezyklus für den Behandlungsabbruch als Gründe an [13]. Unterstützt wird diese Annahme durch Daten aus Australien, wo im Durchschnitt 3 Behandlungszyklen in Anspruch genommen werden, obwohl bis zu 6 Zyklen vom Staat unterstützt werden [14].

Es ist klar, dass sowohl unerfüllter Kinderwunsch als auch die reproduktionsmedizinische Behandlung Einfluss auf die psychosozialen Umstände des Paares haben. Die Paare beschreiben einen Kontrollverlust, Anspannung bis hin zu Depression und fühlen sich oft stigmatisiert, weiterhin kann die Paarbeziehung leiden. All dies betrifft sowohl Frauen als auch Männer [5, 15–21]. Die beschriebenen Symptome aggravierieren mit der Häufigkeit der erfolglosen Behandlungszyklen.

In dieser Studie analysierten wir 122 560 im Deutschen IVF-Register dokumentierte letzte Therapiezyklen aus 4 Behandlungsjahren auf mögliche Ereignisse, die eine Erklärung für den Therapieabbruch geben könnten, um gegebenenfalls diese zu identifizieren und mögliche Handlungsstrategien zu entwickeln, um einem aus medizinischer Sicht zu frühen Therapieabbruch entgegenwirken zu können. Die Grundgesamtheit von 122 560 Patientinnen setzt sich hierbei zusammen aus denjenigen, die ab 2010 in Behandlung waren und zum einen in 2012–2015 behandelt wurden sowie die letzte Behandlung in den Jahren 2012–2015 hatten, also in 2016 nicht mehr therapiert wurden.

Material und Methoden

In dieser Studie führten wir eine retrospektive Datenanalyse an einer Patientenkohorte aus dem deutschen IVF-Register durch.

Datenerfassung durch das D-I-R

Im Deutschen IVF-Register werden alle Behandlungsverläufe und -ergebnisse der in Deutschland durchgeführten reproduktionsmedizinischen Behandlungen zusammengetragen. Es dient der Information und Transparenz zu Umfang und Erfolg der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen. Übergeordnetes Ziel ist die Sicherung der Behandlungsqualität von IVF-Patientinnen und Patienten in Deutschland. 96% (128 von 134) der Fertilitätskliniken in Deutschland, unabhängig davon, ob privat betrieben oder in öffentlicher Hand, melden ihre Daten freiwillig an das Register. Die Patientendaten sind pseudonymisiert und die Informationen werden mittels Software nach jedem Zyklus übermittelt. Durch die Wahl des Pseudonyms wird selbst bei einem Klinikwechsel der Patienten die Doppeldokumentation ausgeschlossen. Eine Nachverfolgung der Patienten wird auf diese Weise bis zum errechneten Geburtstermin der Kinder sichergestellt.

Definition der Patientenkohorte

Die hier analysierte Kohorte enthält 122 560 Patienten mit einem „letzten Therapiezyklus“. Diese wurden wie folgt herausgearbeitet: Es sind alle Zyklen im Zeitraum 2010–2016 betrachtet worden, unabhängig, ob erster oder x-ter Zyklus. Definiert wurde eine Drop-out-Patientin wie folgt:

Patientinnen, die zwischen 2010 und 2016 in Behandlung waren (also alle analysierten Patientinnen): 215 720

- abzüglich Patientinnen, die in 2010 und 2011 ihre letzte Behandlung hatten/ab 2012 nicht mehr erschienen: 85 856
- abzüglich Patientinnen, die in 2016 wieder erschienen, somit in 2012–2015 nicht die letzte Behandlung hatten: 45 304

Dies ergibt die Anzahl an Patientinnen in Behandlung ab 2010, die in 2012–2015 die letzte Behandlung hatten: 122 560.

Dabei haben wir sowohl frische IVF- und ICSI-Zyklen als auch Kryozyklen berücksichtigt. Der Beobachtungszeitraum umfasst die Jahre 2010–2016. Erste Drop-outs wurden in 2012 gesehen, sodass die Evaluierungsperiode 2012 gestartet wurde und bis zum Ende 2015 ging. Patienten, die die Behandlung in 2016 begonnen haben, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da sie die Voraussetzungen für eine Definition als Drop-out nicht erfüllen konnten. In einem Zeitraum von 6 Jahren (zwischen 2010 und 2016) wurde eine Gesamtzahl von 571 071 Zyklen von 215 720 Patienten im deutschen IVF-Register dokumentiert. Die Anzahl von Patientinnen mit „letzten Therapiezyklen“ zwischen 2012 und dem Ende von 2015 war 122 560.

Die Altersspanne der Patientinnen reichte von 18 bis 49 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 35,57 Jahren. Der Median der Altersangaben liegt bei 36 Jahren.

Die Datenerhebung und die statistische Analyse wurden unter Verwendung von R durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Rohdaten sowie als Prozentzahlen erfasst. 95%-Konfidenzintervalle (CGI) wurden verwendet.

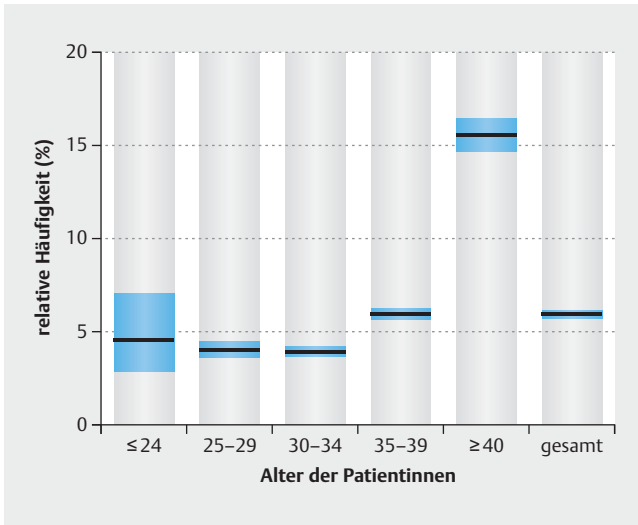
Ethische Aspekte

Die erhobenen Daten wurden unter Beachtung der geltenden Vorschriften zur Datenverarbeitung gespeichert. Die retrospektive Analyse wurde von Merck Pharmaceuticals mit einem Unrestricted educational Grant unterstützt.

Ergebnisse

Von den 122 560 eingeschlossenen Patientinnen hatten 45 699 Patientinnen eine erfolgreiche Behandlung: Sie erzielten nicht nur eine Schwangerschaft, sondern gebaren ein lebendes Kind nach der 24. SSW. Diese Kohorte fließt nicht in die Datenanalyse der Studie ein. Die verbleibenden 76 861 Patientinnen brachen die IVF-Behandlung ab, ohne ihr initiales Ziel – Geburt eines lebenden Kindes – zu erreichen (► **Tab. 1**). Wir haben die Gründe für das vorzeitige Ende herausgearbeitet, indem wir den jeweils letzten Behandlungszyklus dieser Drop-out-Patientinnen analysiert haben.

Die Fertilitätsbehandlung wurde in 46,27% der Fälle aufgrund einer männlichen Indikation durchgeführt, und in 17,96% fand sich eine Ursache bei der Frau. In 21,23% hatten beide Partner eine Indikation zur Fertilitätsbehandlung und in 8,6% konnte die Ursache der Unfruchtbarkeit nicht geklärt werden. Der männliche Hauptgrund für den Beginn einer Fertilitätsbehandlung war die reduzierte männliche Fertilität im Sinne eines auffälligen Spermogramms nach WHO-Kriterien (77,13%). Die Ursachen aufseiten der Frauen waren entweder nicht bekannt (47,56%), tubare Pathologie (21,76%), unregelmäßige Zyklen (15,98%; ohne PCOS und/oder Hyperandrogenämie), Endometriose (15,97%), PCO-



► **Abb. 1** Altersadaptierte Drop-out-Rate (Prozentsatz) nach Erleiden einer Fehlgeburt. Es werden die Mittelwerte (schwarze Linie) mit Konfidenzintervall (blauer Kasten) dargestellt.

Syndrom und Hyperandrogenämie (10,32%), uterine und zervikale Pathologie (5,17%) und psychologische Störungen (0,36%).

Es wurde eine statistische Analyse des Stimulationsergebnisses in der Gruppe der nicht erfolgreichen Drop-outs mit Rücksicht auf ein mögliches Schwangerschaftsergebnis durchgeführt (► **Tab. 2**):

Die Mehrheit der Drop-out-Patientinnen beendete die Therapie im Verlauf der IVF-Behandlung nach dem Ausbleiben einer Schwangerschaft (73,56%). Bei weiteren 10,39% der Drop-out-Patientinnen konnte kein Embryotransfer stattfinden und 4,53% erlitten eine Fehlgeburt. In der altersadaptierten Gruppe von Frauen älter als 40 Jahre steigt der Anteil der Patientinnen auf 15%, die die Behandlung nach einer Fehlgeburt beendeten (► **Abb. 1**).

Dauer der Behandlung bis zum Therapieabbruch

Die Mehrheit der Drop-out-Patientinnen (68,5%) brach die Therapie innerhalb des 1. Jahres nach Behandlungsbeginn ab. 13,5% aller Drop-outs beendeten die Therapie nach 1–2 Jahren erfolgloser Behandlungsdauer und 18% aller Drop-outs wurden 2–6 Jahre behandelt.

Anzahl absolvierter Behandlungszyklen bis zum Therapieabbruch

Der prozentuale Anteil der Patientinnen, die unabhängig vom Ergebnis (also mit und ohne Lebendgeburt) nach jedem Zyklus die Behandlung beenden, variiert zwischen den Behandlungszyklen. Sie unduliert zwischen 30% nach dem 1. Zyklus, 36% nach dem 4. Zyklus und 31% im 10. Zyklus (► **Abb. 2**).

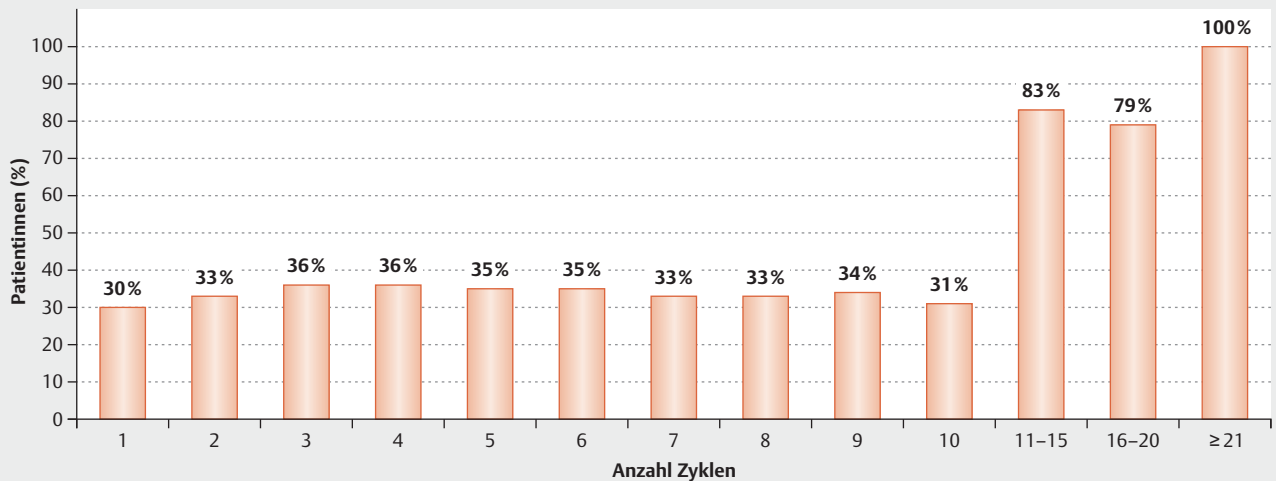
Die Analyse eines jeden Zyklus zeigte, dass 26% der Patientinnen, die ihre Behandlung zwischen 2012–2015 beendeten und die nicht im 1. Zyklus schwanger wurden, ihre Behandlung nach diesem 1. Therapiezyklus beendeten. Hingegen führten die verbliebenen 72% aller Drop-out-Patientinnen einen weiteren Behandlungszyklus durch. Nach dem 2. erfolglosen Zyklus beende-

► **Tab. 1** Behandlungsergebnis nach dem „letzten Therapiezyklus“. Darunter zur Information die Anzahl der Patientinnen, die im Analysezeitraum die Drop-out-Kriterien nicht erfüllen (weiterhin schwanger oder weiterhin in Behandlung zum Analysezeitpunkt).

Behandlungsergebnis	Behandlungsphase	Anzahl an Patientinnen	prozentualer Anteil
Geburt	Drop-out	45 699	37,3%
keine Geburt	Drop-out	76 861	62,7%
Summe der Drop-outs		122 560	100%
fortlaufende Schwangerschaft	weiterhin in Behandlung	583	
keine Geburt	weiterhin in Behandlung	44 721	

► **Tab. 2** Therapieergebnisse der Drop-out-Patientinnen.

	Anzahl der Patientinnen	prozentualer Anteil
Abbruch der Stimulation	2400	3,12%
kein Embryotransfer	7989	10,39%
negativer Schwangerschaftstest (nach erfolgtem Transfer)	56 541	73,56%
Fehlgeburt	3484	4,53%
extrauterine Gravidität (EUG)	211	0,27%
Lost to Follow-up	6236	8,11%
Gesamtzahl der Drop-outs ohne Lebendgeburt eines Kindes	76 861	100%



► **Abb. 2** Patientinnen (mit und ohne Lebendgeburt), die die Therapie beenden, als Prozentsatz von allen in diesem Zyklus therapierten Patientinnen.

ten weitere 23% der Drop-out-Kohorte die Behandlung. Nach 3 nicht erfolgreichen Zyklen liegt die kumulative Drop-out-Zahl bei 67% (► **Tab. 3**). Dementsprechend zeigte sich die Geburtenrate pro Zyklus bei 14% für den 1. Zyklus, 12% für den 2. Zyklus, und erneut 12% für den 3. Zyklus. Die anschließenden Zyklen zeigen eine konstante Geburtenrate von 9 bis 11% bis zum 10. Zyklus (► **Tab. 3**).

Ausgehend von der gesamten Kohorte der erfolglosen Patientinnen in den Jahren 2010–2016 brachen 25% ihre Behandlung nach dem 1. erfolglosen Behandlungszyklus ab. Weitere 29% der gesamten Kohorte beendeten die Behandlung nach dem 2. Therapiezyklus. Das heißt, dass mehr als die Hälfte aller Therapieabbrüche vor der 3. Behandlung erfolgte. Weiterhin ist es interessant zu

beobachten, dass die Drop-out-Rate bis zum 10. Zyklus zwischen 30–36% fluktuiert (► **Tab. 3**).

Klinikwechsel in der Gruppe der Therapieabbrecher

Als Folge des ausbleibenden Therapieerfolgs könnten Paare den Wunsch hegen, das reproduktionsmedizinische Zentrum zu wechseln. In der analysierten Kohorte fand dies in 8,6% der Fälle statt. Weitere 0,7% der Drop-out-Patientinnen wechselte zur weiteren Therapie in eine 3. Klinik. 90,7% der Patientinnen verblieben während der gesamten Therapiedauer in der gleichen Klinik.

► **Tab. 3** Abbruch- und Erfolgsraten aufgelistet nach Zyklusanzahl.

Zyklusanzahl	gesamt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl Patientinnen	122 560	122 560	85 708	57 660	36 978	23 675	15 399	9 972
Anzahl Drop-outs gesamt	122 560	36 852	28 048	20 682	13 303	8 276	5 427	3 319
Lebendgeburtenrate (LBR)		14%	12%	12%	11%	11%	11%	10%
Drop-out (als Prozentsatz aller Patienten dieses Zyklus)		30%	33%	36%	36%	35%	35%	33%
Drop-out mit Geburt	45 699	17 242	10 438	6 731	4 229	2 575	1 643	968
▪ Drop-out mit Geburt (als Prozentsatz aller Drop-outs im jeweiligen Zyklus)		47%	37%	33%	32%	31%	30%	29%
Drop-out ohne Geburt	76 861	19 610	17 610	13 951	9 074	5 701	3 784	2 351
▪ Drop-out ohne Geburt (als Prozentsatz aller Patienten im jeweiligen Zyklus)		16%	21%	24%	25%	24%	24%	23%
▪ Drop-out ohne Geburt (als Prozentsatz aller Drop-outs im jeweiligen Zyklus)		53%	63%	67%	68%	69%	70%	71%
▪ Drop-outs ohne Geburt (als Prozentsatz der Summe aller Drop-outs, zyklusübergreifend)	100%	26%	23%	18%	12%	7%	5%	3%

Alter der Drop-out-Patientinnen

Der Erfolg einer Fertilitätsbehandlung wird maßgeblich durch das Alter der Frau beeinflusst [1]. Die höchste Lebendgeburtenrate erzielen Frauen im Alter zwischen 25–29 Jahren. Diese liegt bei 31,3% (IVF) bzw. 30,4% (ICSI) (D-I-R-Jahrbuch). Mit steigendem Alter fallen die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten unabhängig vom Konzeptionsweg (spontan oder assistiert) und der angewendeten Methode (IVF oder ICSI) ab. In der Gruppe der 30–34-jährigen Patientinnen liegt die Rate an Lebendgeburten bei 29,9% (IVF) bzw. 28,9% (ICSI). Bei den 35–39-jährigen Patientinnen sinkt die Lebendgeburtenrate schließlich auf 23,3% (IVF) bzw. 22% (ICSI). Nach dem 40. Lebensjahr der Frau sinkt die Schwangerschaftsrate auf 27,5% nach IVF und unter 26,3% bei ICSI, und die Lebendgeburtenrate fällt aufgrund der steigenden Anzahl an Fehlgeburten unter 15,1% (IVF) und 14% (ICSI). In unserer analysierten Kohorte zeigte sich der überwiegende Anteil (69%) an Drop-outs bei Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr.

Therapieverlauf als Grund für den Abbruch

Die steigende Frustration während des erfolglosen Therapieverlaufs trägt wahrscheinlich zum vorzeitigen Therapieabbruch bei. Als mögliche Auslöser zeigten sich in der analysierten Kohorte folgende Verläufe: fehlende oder zu geringe Stimulationsantwort (Non- oder Low-responder), Überstimulationssyndrom, oder andere medizinische Gründe (z. B. vorzeitige Ovulation, falsche Anwendung der Hormoninjektionen). Verglichen mit der Drop-out-Rate nach unauffälligem Therapieverlauf ist die Drop-out-Rate nach vorzeitigem Beendigung des Stimulationszyklus aus einem der o. g. Gründe 3-fach erhöht.

Fehlender Embryotransfer als Grund für den Therapieabbruch

Ein weiterer entmutigender Grund im Therapieverlauf könnte der überraschend ausbleibende Embryotransfer sein. Die möglichen Gründe hierfür sind vielfältig: vorzeitiger Progesteronanstieg während der Stimulationsphase, fehlende Eizellgewinnung, unreife Eizellen, ausbleibende Fertilisierung, Embryonenarrest während der Entwicklung im Labor oder aus medizinischen Gründen der Patientin (Infektion, Serometra oder drohendes OHSS). In unserer analysierten Kohorte zeigte sich bei 10% aller Drop-out-Patientinnen im letzten Zyklus ein ausgebliebener Embryonentransfer.

Negativer Schwangerschaftstest als Grund für den Therapieabbruch

55 000 Patientinnen der hier analysierten Drop-out-Kohorte erzielten keine Schwangerschaft in ihrem letzten Zyklus. Die Frustration dieser Patientinnen nach umfangreicher Therapie und hoffnungsvoller Wartezeit ist sicher groß, sodass dies ein möglicher Auslöser zum Entschluss des Therapieabbruchs sein könnte.

Diskussion

Die psychische Belastung des unerfüllten Kinderwunsches und auch die Belastung durch die reproduktionsmedizinische Behandlung selber gehören zu den häufigen Gründen, wegen derer eine IVF-Therapie nicht weiter fortgeführt wird [3,22,23]. Wird eine

Schwangerschaft erreicht und letztlich das innig erwünschte Kind geboren, lassen sich vorangegangene Frustrationen und Enttäuschungen kompensieren. Eine (zu) frühe Beendigung der Kinderwunschbehandlung dagegen kann zu Unmut und Verbitterung führen. Die möglichen Gründe für eine Beendigung der Kinderwunschbehandlung wurden in verschiedenen Publikationen untersucht. Es sind dies: finanzielle, körperliche und psychische Belastungen, Frustration, soziale Probleme und Partnerprobleme [3,22–24]. Diese Untersuchungen bezogen sich aber auf vergleichsweise kleine Kollektive außerhalb Deutschlands.

In unserer Untersuchung konnten wir in 8,4% der Drop-outs keine möglichen Gründe für die Beendigung der Therapie identifizieren. Hier im Besonderen, aber auch bei allen anderen Drop-out-Patientinnen kann angenommen werden, dass psychosoziale Faktoren einen möglichen Grund für die Beendigung der Therapie darstellen. Die emotionale Belastung des unerfüllten Kinderwunsches und der konsekutiv durchgeführten reproduktionsmedizinischen Behandlung, die auf den Paaren lastet, ist den in der Reproduktionsmedizin tätigen Personen gut bekannt. Kinderwunschpaare leiden häufiger als nicht davon Betroffene an Ängstlichkeit, Depressionen, Isolation, Ärger und Frustration [15]. Diese Symptome nehmen im Vergleich zur Situation vor der Behandlung nach einer erfolglosen Behandlung deutlich an Häufigkeit und Intensität zu [25]. Die Resilienz der Paare kann durch die Unfähigkeit, schwanger zu werden oder schwanger zu bleiben, deutlich abnehmen.

In Deutschland werden – bei gesetzlich krankenversicherten Personen unter bestimmten Voraussetzungen – die Behandlungskosten für 3 IVF- oder ICSI-Behandlungen zu 50% von den Krankenkassen übernommen. In der Annahme, dass die finanzielle Belastung der Paare einen Hauptgrund für die Beendigung der Therapie darstellt, hätten wir nach 3 Behandlungen einen deutlichen Effekt vermutet. Tatsächlich haben 67% der Paare ihre Behandlung nach dem 3. Therapiezyklus beendet, ohne dass es zur Geburt eines Kindes kam, allerdings haben 36 978 Paare auch noch einen 4. und noch weitere Behandlungszyklen in Anspruch genommen. Auf der anderen Seite haben 26% der Paare die Behandlung bereits nach dem 1. erfolglosen Therapiezyklus nicht mehr fortgeführt. Dieser hohe Anteil kann unserer Ansicht nach nicht allein durch die finanzielle Belastung erklärt werden.

Diese unterschiedlichen Beobachtungen zum Einfluss der Finanzierung werden auch durch weitere Untersuchungen belegt, in einer Studie gaben die Paare als Hauptgrund für die Therapiebeendigung finanzielle Gründe an [12], in anderen Studien konnte die höchste Rate an Therapiebeendigungen bereits vor Ausschöpfen der in den jeweiligen Ländern angebotenen finanziellen Unterstützung beobachtet werden [13, 14, 26].

Um diese Frage in unserer Kohorte besser untersuchen zu können, wäre eine Korrelation der Drop-out-Rate mit dem Versicherungsstatus hilfreich, leider werden diese Daten im D-I-R aber nicht erfasst. Es kann jedoch spekuliert werden, dass es durchaus einen Einfluss haben könnte, ob das Paar unter die Leistungsvoraussetzungen der gesetzlichen Krankenkasse (maximal 3 IVF- oder ICSI-Zyklen), oder einer privaten Krankenversicherung (Finanzierung bei „hinreichender Erfolgsaussicht“ auf für mehr als 3 IVF- oder ICSI-Zyklen) fällt.

Ein Grund für die Beendigung der Kinderwunschbehandlung können auch unerwünschte Vorkommnisse während des Therapiezyklus sein: Abbruch der hormonellen Stimulation z. B. wegen unzureichendem Ansprechen der Eizellreifung, wenig oder keine gewonnenen Eizellen, kein möglicher Embryotransfer wegen ausbleibender Befruchtung oder Entwicklungsarrest aller Embryonen, negativer Schwangerschaftstest nach Transfer, Fehlgeburt oder Extrauterin gravidität. Alle diese Faktoren tragen auch zur Erhöhung der psychischen Belastung der Paare bei. In unserer Kohorte fand sich bei fast allen Drop-outs keine signifikante Häufung der beschriebenen Vorkommnisse im Vergleich zu den Paaren, die ihre Behandlung fortsetzten. Lediglich eine Fehlgeburt war bei Frauen im Alter über 40 Jahren signifikant häufiger im letzten durchgeführten Therapiezyklus zu beobachten: Die durchschnittliche Anzahl von letzten Therapiezyklen, in denen eine Fehlgeburt stattfand, lag im Gesamtkollektiv bei 5–7%, in der Altersgruppe von Frauen über 40 lag diese bei 15%.

Diese Fälle scheinen besonders belastend für das Paar zu sein. Da in dieser Patientengruppe bereits das Erzielen einer Schwangerschaft ein seltenes Erfolgserlebnis ist, könnte der frühe Verlust dieser Schwangerschaft die Motivation zur Weiterbehandlung einschränken und zum Therapieende führen. Harris et al. zeigten 2010, dass Frauen, die im Rahmen einer IVF-Behandlung schwanger wurden und anschließend eine Fehlgeburt erlitten, die Behandlung nicht fortsetzten aufgrund von Kontrollverlust, Trauer und Angst vor erneuten Rückschlägen [27].

Weitere Gründe, die Behandlung zu beenden, könnten die Anzahl der Zyklen und wiederholte negative Ereignisse im Therapiezyklus und somit erfolglose Behandlungen sein. In unserer Patientengruppe zeigt sich dies anhand der leicht steigenden Anzahl der Drop-outs ohne Geburt mit Voranschreiten der Behandlungszyklen: 30% der Patienten beenden die Behandlung nach dem 1. erfolglosen Zyklus. Im 4. Zyklus steigt diese Zahl auf 36% und zeigt sich bei 31% nach dem 10. Therapiezyklus. Zusammengefasst lässt sich hier keine Anzahl kritischer Zyklen benennen, nach welcher die meisten Patienten ihre Behandlung beendeten. Die kumulative Analyse der Therapiebeendigungen zeigte, dass 79% der vorzeitigen Drop-outs innerhalb der ersten 4 Zyklen erfolgt sind.

In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig noch einmal hervorzuheben, dass die Geburtenrate mit der Anzahl der Behandlungszyklen nur mäßig sinkt. Die Geburtenrate nach dem 1. Zyklus liegt bei 14% und fällt ab bis auf 11% nach dem 6. Zyklus und auf 9% nach dem 10. Therapiezyklus. Hier zeigt sich eine mäßig sinkende Chance auf eine erfolgreiche Schwangerschaft.

Die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse beruht auf der großen Patientenkohorte, auf deren Grundlage die Analyse erfolgt ist. Die Auswertung erfolgte unabhängig von einem bestimmten Standort in Deutschland und auch unabhängig von verschiedenen rechtlichen Voraussetzungen oder Therapiemöglichkeiten, sodass ein realistisches Abbild der Situation an deutschen IVF-Zentren dargestellt werden konnte. Zeitgleich ist die Aufarbeitung retrospektiver Daten aus einem Register anfällig für Fehler: Selektion oder Manipulation von Daten während der Eingabe durch die Teilnehmer des Registers und unzureichende Dokumentation bei Lost-to-Follow-up sind die häufigsten Kritikpunkte. Beide Fehler-

quellen lassen sich in retrospektiven Datenkohorten nicht beziffern, sollten aber kritisch in die Interpretation der Daten miteinfließen.

Fazit für die Praxis

Diese Zahlen und Zusammenhänge können in die weiterhin individuelle Beratung der Paare einfließen, um die realistischen Chancen des Therapieverlaufs zu benennen und die Paare auf emotionale und körperliche Hürden vorzubereiten. Als Motivation sollte dabei die nur wenig sinkende Erfolgchance innerhalb der ersten 10 Therapiezyklen angesprochen werden. Eine realistische Einschätzung ihres Erfolgs könnte Paaren helfen, die psychologisch und körperlich fordernde IVF-Therapie besser durchzustehen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Blumenauer V, Czeromin D, Fehr D et al. D-I-R Jahrbuch 2016. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2017; 14: 272–305
- [2] Chambers GM, Wand H, Macaldowie A et al. Population trends and live birth rates associated with common ART treatment strategies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2632–2641
- [3] Rajkhowa M, McConnell A, Thomas GE. Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Hum Reprod* 2006; 21: 358–363
- [4] McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ et al. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178 898 women. *Hum Reprod* 2016; 31: 572–581
- [5] Schmidt L. Psychosocial burden of infertility and assisted reproduction. *Lancet* 2006; 367: 379–380
- [6] Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T et al. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod* 2011; 26: 2239–2246
- [7] Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402–1406
- [8] Tan S, Betts J, Mason B et al. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. *Lancet* 1992; 339: 1390–1394
- [9] Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril* 2002; 78: 40–46
- [10] Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, Van Tilborg TC et al.; OPTIMIST group. Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: an external validation study. *Hum Reprod* 2018; 33: 1684–1695
- [11] Olivius K, Friden B, Lundin K et al. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 505–510
- [12] Goldfarb J, Austin C, Lisbona H et al. Factors influencing patients' decision not to repeat IVF. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 381–384
- [13] Olivius C, Friden B, Borg G et al. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 258–261
- [14] Hammarberg K, Astbury J, Baker H. Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod* 2001; 16: 374–383
- [15] Chen TH, Chang SP, Tsai CF et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod* 2004; 19: 2313–2318
- [16] Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 293–308

- [17] Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AWM et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 27–36
- [18] Verhaak CM, Smeenk JM, Nahuis MJ et al. Long-term psychological adjustment to IVF/ICSI treatment in women. *Hum Reprod* 2007; 22: 305–308
- [19] Chachamovich J, Chachamovich E, Fleck MP et al. Congruence of quality of life among infertile men and women: findings from a couple-based study. *Hum Reprod* 2009; 24: 2151–2157
- [20] Pasch LA, Sullivan KT. Stress and coping in couples facing infertility. *Curr Opin Psychol* 2017; 13: 131–135
- [21] Wischmann T, Scherg H, Strowitzki T et al. Psychosocial characteristics of women and men attending infertility counselling. *Hum Reprod* 2009; 24: 378–385
- [22] 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
- [23] Smeenk JM, Verhaak CM, Stolwijk AM et al. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril* 2004; 81: 262–268
- [24] Domar AD, Smith K, Conboy L et al. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2010; 94: 1457–1459
- [25] Sejbaek CS, Hageman I, Pinborg A et al. Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42,880 women treated with ART. *Hum Reprod* 2013; 28: 1100–1109
- [26] Emery JA, Slade P, Lieberman BA. Patterns of progression and nonprogression through in vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 600–602
- [27] Harris DL, Daniluk JC. The experience of spontaneous pregnancy loss for infertile women who have conceived through assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 2010; 25: 714–720