Redaktion

T. Dimpfl, Kassel
W. Janni, Ulm
R. Kreienberg, Mainz
N. Maass, Kiel
O. Ortmann, Regensburg
B. Sonntag, Hamburg
K. Vetter, Berlin
R. Zimmermann, Zürich

CrossMark

© bfw tailor made communication GmbH

Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

Empfohlen von der DAGG

CME Zertifizierte Fortbildung

Barbara Sonntag¹ · Sabine Segerer · Christoph Keck

¹ Facharztzentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, Hamburg, Deutschland

Kinderwunsch: Beratung und Therapie in der gynäkologischen Praxis

Zusammenfassung

Der Kinderwunsch wirft bei Patientinnen eine Vielzahl von Fragen auf, die im Sinne einer präkonzeptionellen Beratung thematisiert werden können. Erst wenn eine Schwangerschaft über den Zeitraum von mindestens einem Jahr ausbleibt, definiert dies einen „unerfüllten Kinderwunsch“ und indiziert eine entsprechende Diagnostik. Abhängig von Anamnese und Alter der Patientin kann es aber durchaus sinnvoll sein früher zu intervenieren. Dabei sollte auch zeitnah an eine Partnerdiagnostik gedacht werden. Im Falle von Zyklusstörungen ist eine Ovulationsinduktion z. B. mit Clomifen in der allgemeingynäkologischen Praxis ein einfach zu kontrollierendes und zielführendes Verfahren. Bei ausbleibendem Erfolg oder einer tubar bzw. andrologisch verursachten Sterilität sollte die begleitende Vorstellung in einem Kinderwunschzentrum zur Durchführung assistierter Reproduktionsverfahren angeboten werden.

Schlüsselwörter

Clomifen · Konzeptionsoptimum · Ovarreserve · Anovulatorische Infertilität · PCOS

Scheinbare Planbarkeit trägt viel zur Frustration bei, wenn sich die Schwangerschaft nicht zur erwünschten Zeit einstellt

Die Biologie der weiblichen Fertilität begrenzt zeitlich die mögliche Umsetzung des Kinderwunsches

Im Jahr 2017 lag das durchschnittliche mütterliche Alter bei Geburt des ersten Kindes bei 29,8 Jahren

Lernziele

Nach dem Lesen des Beitrags ...

- kennen Sie die wesentlichen Einflüsse auf die Fertilität Ihrer Patientin und können diese hinsichtlich Ihres Verhaltens dazu beraten.
- veranlassen Sie bei unerfülltem Kinderwunsch eine an der Anamnese orientierte zielführende Diagnostik.
- kennen Sie die relevanten in der allgemeingynäkologischen Praxis behandelbaren Ursachen und Therapieformen bei anovulatorischer Infertilität.
- indizieren Sie rechtzeitig die begleitende Vorstellung in einem Kinderwunschzentrum zur Beratung hinsichtlich Chancen und Grenzen assistierter Reproduktionsverfahren.

Einleitung

Die weit verbreitete Anwendung kontrazeptiver Verfahren seit den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts hat sowohl die **Einstellung zum Kinderwunsch** als auch das Vorgehen zur Familienplanung maßgeblich beeinflusst. Dies bringt es für die allermeisten Frauen mit sich, ihre **Familienplanung** bewusst zu überdenken und zu einem geeignet erscheinenden Zeitpunkt in Ihrem Lebenslauf „anzugehen“. Die damit scheinbar verbundene Planbarkeit trägt auch viel zu der Frustration der Frauen bei, wenn sich die erwünschte Schwangerschaft dann innerhalb eines als angemessen erachteten Zeitfensters nicht einstellt [1]. Dabei liegt trotz scheinbar unbegrenzter Informationsquellen durch die modernen Medien, aber auch durch Familien und Bekannte häufig nur ein eingeschränktes Wissen über die Fertilität und darauf wirkende Einflussfaktoren vor [2].

Weibliche Fertilität ist altersabhängig

Die weibliche Fertilität korreliert negativ mit steigendem Alter aufgrund einer abnehmenden Zahl, aber auch einer geringer werdenden Qualität der vorhandenen Eizellen ([3]; **Abb. 1a**). Dies führt unweigerlich zu einer zeitlichen Begrenzung für die Umsetzung des Kinderwunsches, und unterscheidet rein biologisch die weibliche Fertilität von der männlichen Perspektive mit einer lebenslang aufrechterhaltenen Spermienproduktion. Im gleichen Maß, wie die Schwangerschaftschancen abnehmen, nehmen das **Fehlgeburtsrisiko**, das Risiko kindlicher Fehlbildungen und mütterliche Risiken während der Schwangerschaft zu. Bei einer zunehmend aufgeschobenen Familienplanung liegt das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes im Jahr 2017 bei 29,8 Jahren [4], das durchschnittliche weibliche Alter bei einer Kinderwunschbehandlung bei 35,5 Jahren [5]. Theoretische **Kalkulationsmodelle** zu der Fragestellung, mit

The desire to have children: counselling and treatment in the gynecological practice

Abstract

The desire to have a child raises a number of questions for patients, which can be actively addressed through preconception counselling. Only if a pregnancy does not occur within one year is infertility defined and the indication for further diagnostic workup established. However, depending on the patient's medical history and age, it may be sensible to intervene earlier. Timely initiation of a diagnostic workup of the partner must also be considered. In cases of anovulatory cycles, ovulation induction, e.g., by clomiphene, is an easy-to-control and expedient method which can be performed in general gynecological practice. If unsuccessful or in the presence of tubal or andrological factors, referral to a specialized fertility care center should be offered and assisted reproduction techniques considered.

Keywords

Clomiphene · Fertile window · Ovarian reserve · Anovulatory infertility · PCOS

a

b

Abb. 1 ▲ a Weibliche Fertilität ist altersabhängig. (Mod. nach [3]). b Erfolg einer IVF/ICSI (In-vitro-Fertilisation/ intrazytoplasmatische Spermieninjektion)-Therapie in Abhängigkeit vom Alter der Frau. (Mod. aus [5])

Für die Beratung ist es wichtig, über die Erfolgchancen auch im Rahmen einer aktiven Kinderwunschtherapie zu informieren

Der Kinderwunsch kann häufig als Motivationsfaktor zur Umsetzung einer Lebensstilmodifikation gesehen werden

Tab. 1 Lebensstilfaktoren mit Einfluss auf die Fertilität

Adipositas (BMI >35)	4fach verlängerte TTP
Untergewicht (BMI <19)	2fach verlängerte TTP
Rauchen	60 %ige Risikosteigerung für Infertilität
Alkohol (>2 Getränke pro Tag)	60 %ige Risikosteigerung für Infertilität
Kaffee (>2–3 Tassen pro Tag)	45 %ige Abnahme der Fruchtbarkeit
Sonstige Drogen, Umweltgifte	Unklar

TTP „time to pregnancy“ (Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt), BMI Body-Mass-Index

welchem Alter eine Frau abhängig von der gewünschten und mit hoher Sicherheit zu erzielenden Familiengröße eine erste Schwangerschaft planen sollte, geben dieses mit 32 Jahren für ein Kind, mit 27 Jahren für eine gewünschte 2-Kind-Familie und bereits mit 23 Jahren für eine 3-Kind-Familie an [5]. Selbstverständlich kann dies lediglich als Anhaltspunkt verstanden werden, welcher die immer sehr persönlichen und **individuellen Lebensumstände** (z. B. Partnerwahl, Berufsausbildung, finanzielle Situation) von Frauen und Paaren mit dem Wunsch einer Familiengründung außer Acht lässt.

Häufig werden aber auch die **Erfolgssaussichten** einer heute in Deutschland durchführbaren Kinderwunschbehandlung überschätzt und gleichermaßen der Einfluss des weiblichen Alters auf die Erfolgchance bei einer künstlichen Befruchtung (**In-vitro-Fertilisation** [IVF] mit oder ohne intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]) unterschätzt: Die Geburtenrate nach IVF/ICSI wird mit 27 % pro Embryotransfer bei einer 35-jährigen, bei einer 40-jährigen Patientin mit 15 % und bei einer 44-jährigen Patientin mit lediglich 3,2 % angegeben ([5]; ■ **Abb. 1b**). Es ist daher für die Beratung in der allgemeingynäkologischen Praxis zur Einschätzung des therapeutischen Zeitfensters wichtig, über die altersabhängig und damit weitestgehend unbeeinflussbar sinkenden Erfolgchancen auch im Rahmen einer aktiven Kinderwunschtherapie zu informieren, und ggf. auch frühzeitiger die begleitende Vorstellung in einem **Kinderwunschzentrum** in Betracht zu ziehen.

Beeinflussbare präkonzeptionelle Einflüsse auf die Fertilität

Lebensstilmodifikation

Eine aktuelle Metaanalyse [6] zu präkonzeptionellen Einflussfaktoren kann signifikante Effekte lediglich für **diätetische Maßnahmen** zur Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen mit einem nachfolgend messbaren Anstieg der **Spontanschwangerschaftsrate** belegen. Für andere Verhaltensänderungen, wie Beendigung schädlicher Einflüsse (z. B. Nikotin, Alkohol) oder vermehrter **körperlicher Aktivität**, aber insbesondere auch präkonzeptionelle Einflussfaktoren auf Seiten der Männer, liegen bisher zu wenige Studiendaten vor, um allgemeingültige Empfehlungen zu unterstützen. Die amerikanische Fachgesellschaft American Society for Reproductive Medicine schätzt anhand einzelner Studien verschiedene Einflüsse auf weiblicher Seite und basiert darauf ihre Empfehlungen (■ **Tab. 1**; [7]).

Durch das Rauchen des Partners liegen valide Daten für herabgesetzte Konzeptionschancen der Partnerin, hier im Detail eine um 50 % reduzierte Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate beispielsweise im Rahmen einer künstlichen Befruchtung, sowie auch erhöhte Fehlgeburts- und **ektope Graviditätsraten** vor [8]. Der Kinderwunsch kann hier im positiven Sinne häufig als ein sehr guter Motivationsfaktor zur Umsetzung einer Lebensstilmodifikation gesehen werden.

Ernährung und Nahrungssupplemente

Unverändert besteht von Seiten der Fachgesellschaften für alle Schwangeren, idealerweise auch bereits 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft, die allgemeine Empfehlung, 400 µg **Folsäure** zusätzlich einzunehmen, um **Neuralrohrdefekten** beim Neugeborenen vorzubeugen [9]. Dies sollte außerhalb einer bekannten Schilddrüsenerkrankung und nach vorheriger Abfrage einer speziell jodhaltigen Ernährung (z. B. Meeresalgen) mit einer zusätzlichen Jodisupplementation

Abb. 2 ◀ Konzeptionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Nähe zur Ovulation. (Nach [11])

von 100 (–150) µg pro Tag kombiniert sein. Davon abgesehen ist für keine besondere Diät oder den Zusatz von Mikronährstoffen (z. B. Vitamine, Antioxidantien) ein genereller Nutzen hinsichtlich des Kinderwunsches belegt. Eine aktuelle Studie hat durch retrospektive Datenerhebung einen signifikant negativen Einfluss von häufigem **Fast Food** (>4/Woche) sowie wenig Obst (<1–3/Monat) auf die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft („**time to pregnancy**“, TTP) bestimmt [10]. Dies kann lediglich die allgemein zu gebende Empfehlung hinsichtlich einer ausgewogenen vitaminreichen Ernährung insbesondere auch für Schwangere und Frauen mit Kinderwunsch unterstreichen.

Beratung zum Konzeptionsoptimum

Bei der Realisierung des Kinderwunsches stellt sich für viele Paare die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den Geschlechtsverkehr, um die Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft maximal auszuschöpfen. Jedwede ärztliche Beratung zu der zeitlichen Planung und Frequenz des Geschlechtsverkehrs sollte dabei gegen den damit potenziell verursachten Stress für das Paar abgewogen werden [7]. Tatsächlich nimmt jedoch die Schwangerschaftschance, wie zu erwarten, bei einer wöchentlichen Frequenz gegenüber einer täglichen oder täglich alternierenden Frequenz signifikant ab [11]. Dies ist auf die Dauer des **fertilen Zeitfensters** von nur 6 Tagen vor und einschließlich des Tages der **Ovulation** zurückzuführen. In diesem Zeitfenster ist weiterhin die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft bei innerhalb von 0–2 Tagen vor der Ovulation stattfindendem Geschlechtsverkehr mit 33 % am höchsten gegenüber 10 % am 5. Tag vor der Ovulation ([11]; ▶ **Abb. 2**). Wünscht das Paar eine bessere Kontrolle über das fertile Zeitfenster, so kann dies bei **regelmäßigem Zyklusgeschehen** sehr zuverlässig über kommerziell erhältliche **Ovulationstests** bestimmt werden [12]. Zunehmend verbreitet ist der Einsatz von Zyklus-Apps zur Vorhersage des fertilen Zeitfensters, deren Zuverlässigkeit jedoch sehr stark von den eingesetzten **Algorithmen** und eventuell zusätzlich erfassten Symptomen aus der Methodik der **natürlichen Familienplanung** (NFP) abhängt [13].

Stress

Die **psychoemotionale Belastung** von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ist groß. Allerdings scheint ein häufig von den Patientinnen erfragter negativer Einfluss dieses Stressors auf das Schwanger-Werden selbst und auch auf die Erfolgchance einer Kinderwunschbehandlung nicht vorzuliegen [1].

Von Jodid und Folsäure abgesehen ist für keinen Mikronährstoffzusatz ein genereller Nutzen hinsichtlich des Kinderwunsches belegt

Jede Beratung zu Planung und Frequenz des Geschlechtsverkehrs ist gegen den potenziell damit verursachten Stress abzuwägen

Zunehmend werden Zyklus-Apps zur Vorhersage des fertilen Zeitfensters eingesetzt

Von einem unerfüllten Kinderwunsch sind ca. 10–15 % aller Paare im reproduktiven Alter betroffen

Für jedes Paar sollte das Ausmaß der Einschränkung unter Berücksichtigung aller Faktoren zielorientiert eingeschätzt werden

Auffälligkeiten in der Sexualanamnese sind aktiv nachzufragen

Tab. 2 Anamnese Faktoren bei unerfülltem Kinderwunsch

Dauer des Kinderwunsches/Beendigung der Kontrazeption
Zyklusintervall und Blutungsdauer/-stärke, zyklusabhängige Beschwerden (Dysmenorrhö)
Körpergewicht und -größe, Gewichtsschwankungen
Medikamenteneinnahme, Supplemente
Chronische Erkrankungen, Voroperationen (auch beim Partner)
Vorherige Schwangerschaften und Geburten
Sexualanamnese (Koitusfrequenz, sexuelle Funktionsstörungen)

Anamneseorientierte Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch

Definition des unerfüllten Kinderwunsches

Unter Berücksichtigung der oben genannten Konzeptionsraten pro Zyklus wird der Kinderwunsch üblicherweise nach Ablauf eines Jahres mit ungeschütztem regelmäßigem Geschlechtsverkehr und ohne den Eintritt einer Schwangerschaft als „unerfüllt“ bezeichnet [14]. Hiervon sind nach allgemeinen Schätzungen ca. 10–15 % aller Paare im reproduktiven Alter betroffen. Der Zeitpunkt für eine zu initiiierende Diagnostik und darauf basierende **therapeutische Interventionen** sollte dabei abhängig von vorliegenden Anamnese Faktoren individuell auch früher gewählt werden [15]. Dies gilt beispielsweise für eine ausgeprägte Zyklusstörung, wie eine Amenorrhö, oder ein bereits vorbekannt wiederholt **eingeschränktes Spermogramm**. Andererseits sollte die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches *per se* als grober Indikator für das Ausmaß einer Fertilitätseinschränkung betrachtet werden: So ist die Wahrscheinlichkeit für eine noch **spontane Schwangerschaft** nach bereits 5 Jahren eines unerfüllten Kinderwunsches sicher deutlich geringer einzuschätzen als innerhalb des zweiten Jahres [16]. Für das individuelle Paar sollte das Ausmaß der Einschränkung unter Berücksichtigung aller die Fertilität des Paares beeinflussenden Faktoren zielorientiert eingeschätzt und eine effektive Therapie beraten werden. Zusätzlich zur Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des unerfüllten Kinderwunsches vor einer assistierten Reproduktion (AWMF-Registernummer 015-085; [17]) können als **Handlungsempfehlung** bereits bestehende Leitlinien, beispielsweise die der amerikanischen Fachgesellschaft [15], und die **aktuelle Studienlage** zu einzelnen Themenkomplexen herangezogen werden.

Einflussfaktoren der Paarfertilität

Neben der Vorgeschichte bereits eingetretener Schwangerschaften und erfolgter Geburten nicht nur in der aktuellen, sondern ggf. auch in früheren Partnerschaften, sollten hier auch **Voroperationen** oder chronische Erkrankungen bei der Patientin sowie dem Partner erfragt werden (■ Tab. 2). Auffälligkeiten in der Sexualanamnese sind aktiv nachzufragen. Weiterhin sind die Erhebung der Medikamentenanamnese, die Ermittlung von Körpergröße und -gewicht sowie Fragen nach erheblichen Gewichtsschwankungen, einer sportlichen Betätigung oder nach anderen körperlichen oder psychischen **Stressfaktoren** bedeutsam auch im Hinblick auf das Vorliegen einer **Zyklusstörung**.

Hormonelle Diagnostik bei Zyklusstörungen

Ein Intervall zwischen 25 und 35 Tagen mit einer individuellen Abweichung von weniger als 2–3 Tagen bei der einzelnen Patientin sowie eine **Blutungsdauer** von 5–7 Tagen definieren ein regelmäßiges Zyklusgeschehen (Eumenorrhö; ■ Tab. 3). Eine entsprechende **Zyklusanamnese** lässt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine ovulatorische Zyklusqualität und fehlende hormonelle Störfaktoren schließen [18].

Die Notwendigkeit einer ausführlichen **hormonellen Diagnostik** bei der Patientin mit Kinderwunsch beschränkt sich daher auf das Vorliegen einer Zyklusstörung. Diese steht meistens im Zusammenhang mit einigen wenigen aber häufig vorkommenden Krankheitsbildern. Typische damit einhergehende Beschwerden wie eine Galaktorrhö oder Androgenisierung, aber auch

Tab. 3 Definition der Eumenorrhö und von Zyklusstörungen. (Aus [19], mod. nach [20])

Eumenorrhö	Zykluslänge 25–35 Tage, individuelle Abweichung max. 2–3 Tage, Spotting ≤ 2 Tage
Amenorrhö	Ausbleiben der Mens >3 Monate oder fehlende Menarche
<i>Tempoanomalien</i>	
Polymenorrhö	Zykluslänge <25 Tage
Oligomenorrhö	Zykluslänge >35 Tage
<i>Typusanomalien</i>	
Hypermenorrhö	Verstärkte Menstruationsblutung
Hypomenorrhö	Abgeschwächte und/oder verkürzte Menstruationsblutung
Menorrhagie	>7 Tage dauernde Menstruationsblutung
Metrorrhagie	Ohne erkennbares Muster auftretende Zwischenblutungen
„Spotting“	Prämenstruell, postmenstruell oder periovulatorisch auftretende Schmierblutungen

Tab. 4 Empfohlene hormonelle Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch

Abklärung bei Zyklusstörung (optimal am ZT 2–5 oder bei Amenorrhö)	Trotz regelmäßiger Zyklen
Östradiol, FSH und LH, ggf. AMH	TSH, ggf. AMH
Testosteron, SHBG, DHEAS, Prolaktin, TSH	–

ZT Zyklustag, *FSH* follikelstimulierendes Hormon, *LH* luteinisierendes Hormon, *AMH* Anti-Müller-Hormon, *SHBG* sexualhormonbindendes Globulin, *DHEAS* Dehydroepiandrosteronsulfat, *TSH* Thyreoidea-stimulierendes Hormon

zyklusabhängige Beschwerden wie Dysmenorrhö oder Hypermenorrhö als mögliche Hinweise auf **organische Auffälligkeiten** sollten in der Anamnese bereits erfragt werden. Die hormonelle Diagnostik sollte dann am **Zyklusanfang** erfolgen, bei Amenorrhö auch davon unabhängig. Sie umfasst die in **Tab. 4** aufgeführten Parameter.

Die Bestimmung von TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) zum Ausschluss einer **Schilddrüsenfunktionsstörung** wird dabei auch außerhalb einer Zyklusstörung als prognostisch relevant beispielsweise für das Fehlgeburtsrisiko beurteilt [21], auch wenn die Notwendigkeit einer Optimierung des TSH-Basalwertes außerhalb einer Schilddrüsenfunktionsstörung durchaus kontrovers diskutiert wird. Durch ein niedrig zu messendes AMH (Anti-Müller-Hormon) liegt entgegen früherer Vermutungen bei erst kürzlich bestehendem Kinderwunsch wohl keine Einschränkung der Fruchtbarkeit vor [22]. Jedoch lässt sich hierdurch zusätzlich zu dem chronologischen Alter der Patientin eine Einschätzung der **ovariellen Stimulierbarkeit** und des therapeutischen Zeitfensters vornehmen, so dass dies auch – neben anderen Faktoren – über die frühere Vorstellung in einem Kinderwunschzentrum entscheiden kann.

Eine zusätzliche hormonelle Diagnostik in der zweiten Zyklushälfte kann eine erfolgte Ovulation dokumentieren. Allerdings sollte die Höhe der Progesteronmessung aufgrund starker pulsativer Schwankungen nicht überbewertet werden. Besteht klinisch aufgrund prämenstruellen Spottings der Verdacht auf eine **Lutealphaseninsuffizienz**, so liegt ursächlich eine Follikelreifungsstörung vor, und eine am Zyklusanfang durchgeführte hormonelle Diagnostik zur Beurteilung der ovariellen Regulation und Ausschluss hormoneller Störfaktoren hat den weitaus größeren Stellenwert [23].

Zusätzlich erfolgt durch die klinische Untersuchung und **Vaginalsonographie** eine Beurteilung von Uterus und Ovarien/Adnexen, sodass nicht nur vorliegende **Implantationshindernisse** (z. B. Myome, Polypen, Adenomyosis), sondern auch die ovarielle Funktion und Reserve (antrale Follikelzahl bei PCOS [polyzystisches Ovarsyndrom] oder prämaturer ovarieller Insuffizienz) sowie auch beispielsweise Endometriosezysten oder eine **Saktosalpinx** erkannt werden.

Spermiogramm und andrologische Untersuchung

In nahezu der Hälfte aller Paare mit unerfülltem Kinderwunsch trägt der Partner zur Ursache der Infertilität bei. Daher sollte frühzeitig eine begleitende Diagnostik auch des Partners initiiert werden [15]. Diese beinhaltet ein Spermiogramm nach den **WHO(World Health Organisation)-Kriterien**

Durch ein niedriges AMH liegt bei erst kürzlich bestehendem Kinderwunsch wohl keine Einschränkung der Fruchtbarkeit vor

Die Höhe der Progesteronmessung sollte aufgrund starker pulsativer Schwankungen nicht überbewertet werden

Tab. 5 Charakteristika verschiedener Medikamente zur Ovulationsinduktion

	Clomifen	Letrozol	Metformin
Wirkstoffgruppe	Antiöstrogen	Aromatasehemmer	Insulinsensitizer
Verordnung	Laut Zulassung	„Off-label“	„Off-label“
Dosierung	1 Tbl. (50 mg) tgl. über 5 Tage ab Zyklusanfang (Tag 2–5)	1 Tbl. (je 2,5 mg) tgl., Schema wie bei Clomifen	1/2 bis 1 Tbl. tgl., einschleichend über ca. 3–4 Wochen
Steigerung	Bis zu 3 Tabletten (150 mg) tgl.	Bis zu 3 Tbl. (7,5 mg) tgl.	Zieldosis 1000–2000 mg tgl. (BMI-abhängig)
Typische Nebenwirkungen	Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen	Schwindel, Kopfschmerzen	Übelkeit, Blähungen, Magenschmerzen
Komplikationen	Mehrlingsrisiko	Mehrlingsrisiko, geringer als bei Clomifen (?)	Laktatazidose (Hinweis vor einer Narkose)

tgl. täglich, mg Milligramm, BMI Body-Mass-Index, Tbl. Tablette

Auch die neue internationale PCOS-Leitlinie sieht keine zwingende Indikation zu einer Tubendianostik

Bei einer tubaren oder andrologischen Ursache sind ART-Verfahren die Therapie der Wahl

Clomifen ist ein einfach, erfolgreich und weitestgehend sicher einzusetzendes Medikament

[24], bei aufgrund der Anamnese zu vermutender oder festgestellter Einschränkung auch eine vollständige andrologische Untersuchung. Auf jeden Fall sollte vor Beginn einer therapeutischen Maßnahme, beispielsweise im Rahmen einer **Ovulationsinduktion**, an den vorherigen Ausschluss eines begleitenden andrologischen Faktors gedacht werden.

Tubare Diagnostik

Der Nutzen einer zusätzlichen tubaren Diagnostik sollte auch abhängig von der bisher durchgeführten **nichtinvasiven Diagnostik** bei Frau und Mann beurteilt werden. Bei einer evidenten Zyklusstörung und geplanten ovariellen Stimulation kann dies außerhalb vorbekannter tubarer Risikofaktoren lediglich **absichernden Charakter** haben. So sieht beispielsweise auch die neue internationale Leitlinie zum PCOS keine zwingende Indikation zu einer Tubendiagnostik [25]. Zur Auswahl stehen grundsätzlich die invasive Diagnostik mittels **Laparoskopie** und **Chromopertubation** mit der höchsten Präzision und der gleichzeitigen Möglichkeit für eine therapeutische Intervention (z. B. Adhäsionolyse) alternativ zu der **Hysterokontrastsonographie** (HKSG) als weniger invasives Verfahren. Sind anamnestische Risikofaktoren wie eine vorausgegangene Chlamydieninfektion oder Voroperationen bekannt, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit eines tubaren Faktors [26]. Bei zusätzlichen Anamnesefaktoren, wie einer Dysmenorrhö als Hinweis für eine Endometriose, ist die Diagnostik nur im Rahmen einer Laparoskopie möglich. Hier gilt die **operative Intervention** bereits als ein wichtiger Therapieschritt zur Erfüllung des Kinderwunsches [27].

Therapie

Die Indikationsstellung und gezielte Auswahl einer therapeutischen Intervention bei der Patientin mit Kinderwunsch ergibt sich in der Praxis aus der oben beschriebenen **Ursachenklärung** vor dem Hintergrund des Lebensalters der Patientin und der Dauer des Kinderwunsches. Dabei sollte über Chancen und **Risiken** der unterschiedlichen Methoden realistisch insbesondere auch unter Berücksichtigung der mit einer Therapie verbundenen **Belastungen** beraten werden. Bei einer tubaren oder andrologischen Ursache des unerfüllten Kinderwunsches sind Verfahren der ART (assistierte Reproduktion) die Therapie der Wahl und indizieren die rechtzeitige Überweisung an ein **spezialisiertes Zentrum**.

Ovulationsinduktion

Im Rahmen der hormonellen Diagnostik festgestellte Ursachen einer Zyklusstörung wie beispielsweise eine **Hyperprolaktinämie** sollten kausal therapiert werden. Bei anovulatorischem Zyklusgeschehen durch PCOS oder bei einer zentralen Regulationsstörung ist eine ovarielle Stimulation die Therapie der Wahl. Durch den Einsatz von Clomifen bereits seit vielen Jahrzehnten besteht eine große Erfahrung im Umgang mit diesem einfach, erfolgreich und weitestgehend sicher einzusetzenden Medikament [25]. Wichtige Merkmale der **Clomifenstimulation** sind in **Tab. 5**

Abb. 3 ▲ Stufentherapieschema bei PCOS (polyzystisches Ovarsyndrom) und Kinderwunsch. * Off-label-Verordnung; LOD laparoskopisches Ovar-Drilling. (Nach [25])

auch den nachfolgend genannten medikamentösen Alternativen gegenübergestellt. Bei einer bis zu 15%-igen Rate polyfollikulärer Reaktionen mit mehr als 3 zur Ovulation heranreifenden Follikeln ist das **Mehrlingsrisiko** die im Vordergrund stehende und zu beratende Komplikation, und ein Ultraschall sollte um den 11.–13. Zyklustag erfolgen.

Letrozol und Metformin als alternative Optionen bei PCOS

Bei PCOS ergeben sich ergänzende oder alternative therapeutische Optionen, die allerdings in den Bereich der **Off-label-Verordnung** fallen. Der Einsatz von Metformin als „Insulinsensitizer“ ist bereits langjährig bewährt und kann das Ansprechen auf eine Clomifenstimulation verbessern oder bereits initial zu einer Zyklusregulierung mit dem Ziel ovulatorischer Zyklen eingesetzt werden. Dies kann bei einer begleitend vorliegenden **Adipositas** bekanntermaßen auch durch eine Lebensstilmodifikation und Gewichtsreduktion um ca. 5–10 % durch die Patientin selbst initiiert werden. Die aktuelle Cochrane-Analyse zeigt jedoch insbesondere einen signifikanten Effekt für die Metformineinnahme auf die **Lebendgeburtenrate** bei Patientinnen mit einem Body-Mass-Index (BMI) <30 und PCOS [28]. Die bei einer Unverträglichkeit von Metformin häufig beworbenen Inositol- als Nahrungsergänzungsmittel zeigen bisher keinen vergleichbaren signifikanten Effekt [28].

Erstmals wird in der neuen internationalen Leitlinie zum PCOS auf der Basis der dazu zwischenzeitlich vorliegenden positiven Studiendaten auch **Letrozol** als First-line-Therapie empfohlen ([25]; s. auch **Abb. 3**). Auch hier muss die Verordnung „off-label“ erfolgen, das Einnahmeschema entspricht dem einer Clomifenstimulation. Als Vorteil neben einer höheren Lebendgeburten- und Schwangerschaftsrate sind eine geringere Rate **polyfollikulärer Reifungen** und damit ein etwas geringeres Mehrlingsrisiko beschrieben.

Eine bei Versagen der oben genannten Medikamente mögliche **Gonadotropinstimulation** ist individuell zu dosieren und mit einer höheren Rate polyfollikulärer Reifungen und dadurch erforderlichen Ultraschallkontrollen verbunden. Diese stellt ebenso wie eine laparoskopische Stichelung der Ovarien eher die Zweitlinientherapie beim PCOS (polyzystisches Ovarsyndrom) dar, und die Patientin wird dazu häufig an spezialisierte Zentren überwiesen. Eine IVF-Therapie wäre eine Drittlinientherapie unter Berücksichtigung der mit dem Verfahren verbundenen erhöhten Risiken insbesondere auch eines **ovariellen Überstimulationssyndroms** aufgrund der typischerweise zu erwartenden höheren Eizellzahl.

Fazit für die Praxis

- Die Paarfertilität ist von vielen Einzelfaktoren beeinflusst.
- Die Konzeptionschancen sind durch das Alter der Frau und die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches maßgeblich bestimmt.

Metformin ist als „Insulinsensitizer“ bewährt und kann das Ansprechen auf eine Clomifenstimulation verbessern

Inositol- als Nahrungsergänzungsmittel zeigen bisher keinen vergleichbaren signifikanten Effekt

Eine IVF-Therapie wäre eine Drittlinientherapie unter Berücksichtigung der mit dem Verfahren verbundenen erhöhten Risiken

- Zum Einfluss von Lifestyle-Faktoren auf die Fruchtbarkeit sollten beide Partner beraten werden.
- Eine hormonelle Diagnostik ist bei jeder Zyklusstörung indiziert, und eine anovulatorische Infertilität lässt sich in der Praxis erfolgreich behandeln.
- Vor Therapiebeginn sollte ein Spermogramm vorliegen.
- Bei eingeschränkter Ovarreserve können eine frühere Diagnostik und eine Vorstellung im Kinderwunschzentrum zur Wahrung der Chancen sinnvoll erscheinen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Barbara Sonntag

Facharztzentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie
Mönckebergstr. 10, 20095 Hamburg, Deutschland
Barbara.Sonntag@amedes-group.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Sonntag, S. Segerer und C. Keck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Boivin J, Griffiths E, Venetis CA (2011) Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ* 342:d223
- Meissner C, Schippert C, Von Versen-Hoynck F (2016) Awareness, knowledge, and perceptions of infertility, fertility assessment, and assisted reproductive technologies in the era of oocyte freezing among female and male university students. *J Assist Reprod Genet* 33:719–729
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC (2009) Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 30:465–493
- Statistisches Bundesamt (2017) Geburten auf einen Blick. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>. Zugriffen: 31. Okt. 2018
- D.I.R. (2017) Deutsches IVF-Register – Jahrbuch 2016. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 14:275–305
- Lan L, Harrison CL, Misso M et al (2017) Systematic review and meta-analysis of the impact of pre-conception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women. *Hum Reprod* 32:1925–1940
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2017) Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 107:52–58
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL et al (2009) Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15:31–44
- Deutsche Gesellschaft Für Ernährung Österreichische Gesellschaft Für Ernährungsforschung, Schweizerische Gesellschaft Für Ernährungsforschung (Hrsg) (2017) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Loseblattsammlung, Bonn
- Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T et al (2018) Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. *Hum Reprod* 33:1063–1070
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD (1995) Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 333:1517–1521
- Behre HM, Kuhlage J, Gassner C et al (2000) Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod* 15:2478–2482
- Freis A, Freundl-Schutt T, Wallwiener LM et al (2018) Plausibility of menstrual cycle apps claiming to support conception. *Front Public Health* 6:98
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S et al (2017) The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 32:1786–1801
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015) Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 103:e44–50
- Evers JL (2002) Female subfertility. *Lancet* 360:151–159
- Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften (2016) Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/015-085.html>. Zugriffen: 31. Okt. 2018
- Nawroth F, Ludwig M (2008) What can we expect if we measure hormones in eumenorrhoeic infertile patients? *Reprod Biomed Online* 16:621–626
- Sonntag B (2016) Zyklusstörungen. *Gynäkologie* 49:357–372
- Schröder R (1959) Lehrbuch der Gynäkologie. Thieme, Leipzig
- Chen S, Zhou X, Zhu H et al (2017) Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol (oxf)* 86:816–824
- Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ et al (2017) Association between Biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA* 318:1367–1376
- Sonntag B, Ludwig M (2012) An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:500–507
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S et al (2010) World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 16:231–245
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 33:1602–1618
- Luttjeboer FY, Verhoeve HR, Van Dessel HJ et al (2009) The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG* 116:612–625
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29:400–412
- Morley LC, Tang T, Yasmin E et al (2017) Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD3053

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Die weibliche Fertilität ist altersabhängig. Welche Aussage trifft in diesem Zusammenhang zu?

- ☐ Die Abnahme der Konzeptionschance mit steigendem weiblichem Alter beruht allein auf der Abnahme der zur Verfügung stehenden Eizellzahl bei gleichbleibender Qualität.
- ☐ Der negative Einflussfaktor des weiblichen Alters kann durch eine Kinderwunschbehandlung z. B. mit assistierter Reproduktion vollständig kompensiert werden.
- ☐ Mit der Abnahme der Konzeptionschance geht eine Zunahme der Schwangerschaftsrisiken und des Risikos für eine Fehlgeburt einher.
- ☐ Trotz demographischer und sozialer Veränderungen liegt das Alter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes seit Jahrzehnten unverändert bei ca. 25 Jahren.
- ☐ gleichen Umfang wie aufseiten der Frau führt auch ein steigendes Alter des Mannes zu einer deutlichen altersabhängigen Einschränkung der Konzeptionschancen.

? Die Fertilität eines Paares ist von verschiedenen beeinflussbaren Faktoren abhängig. Welche Aussage trifft zu?

- ☐ Ein erhöhter Stresspegel senkt die Chance auf den Eintritt einer Schwangerschaft.
- ☐ Adipositas hat einen negativen Einfluss auf die Fertilität, und durch eine gezielte Gewichtsreduktion kann eine Steigerung der Lebendgeburtenrate erzielt werden.
- ☐ Das Rauchen des Partners senkt die Chancen für eine Schwangerschaft nicht.

- ☐ Das Konzeptionsoptimum liegt im fertilen Zeitfenster des Zyklus innerhalb von 2 Tagen nach der Ovulation.
- ☐ Eine zusätzliche Supplementation mit 400 µg Folsäure und Jodid bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft ist nur selten zu empfehlen.

? Welche Aussage zum „unerfüllten Kinderwunsch“ trifft zu?

- ☐ Ein unerfüllter Kinderwunsch ist durch eine ausbleibende Schwangerschaft trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs über 3 Jahre definiert.
- ☐ sind 10–15 % der Paare im reproduktiven Alter betroffen.
- ☐ Anhand der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches allein ist die Schwere der Fertilitätseinschränkung nicht einzuschätzen.
- ☐ Erst nach Ablauf eines Jahres darf eine Diagnostik und Therapie veranlasst werden.
- ☐ Diagnostik und Therapie des unerfüllten Kinderwunsches folgt einem Stufenschema unabhängig von der individuellen Anamnese des Paares.

? Welche Anamnesefaktoren sind für Sie bei einem Paar mit unerfülltem Kinderwunsch von geringerer Bedeutung?

- ☐ Körpergröße und -gewicht, Gewichtsschwankungen
- ☐ Zyklusregelmäßigkeit und zyklusabhängige Beschwerden
- ☐ Dauermedikation und Vorerkrankungen/Voroperationen
- ☐ Verträglichkeit der bis zum Kinderwunsch eingesetzten Kontrazeptionsverfahren

- ☐ Bisherige Schwangerschaften und Geburten (auch in früheren Partnerschaften)

? Welche Aussage zu einer Patientin mit Kinderwunsch und einem regelmäßigen Zyklusgeschehen trifft zu?

- ☐ Die Zyklusintervalle dürfen innerhalb von 20–40 Tagen liegen mit einer individuellen Schwankungsbreite von 5–7 Tagen.
- ☐ Eine vollständige hormonelle Diagnostik ist zwingend indiziert.
- ☐ Zur Bestätigung einer Ovulation sollte die Bestimmung von Progesteron in der zweiten Zyklushälfte erfolgen.
- ☐ Eine Bestimmung von TSH zum Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung mit nachteiliger Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlauf kann sinnvoll sein.
- ☐ Durch einen niedrig bestimmten AMH(Anti-Müller-Hormon)-Wert ist eine eingeschränkte Fruchtbarkeit festzustellen.

? Bei einem Paar (Alter der Frau: 32, Alter des Mannes: 34 Jahre) liegt seit 1,5 Jahren ein unerfüllter Kinderwunsch vor. Die Patientin gibt regelmäßige Zyklen mit einem Intervall von 30–32 Tagen an, und das Spermogramm zeigt eine Normzoospermie. Welche Aussage bezüglich der weiteren Diagnostik ist falsch?

- ☐ Eine Prüfung der Eileiterdurchlässigkeit ist durchzuführen bzw. zu veranlassen.
- ☐ Die Tubendurchgängigkeit allein kann mit ähnlich hoher Aussagekraft wie durch eine Laparoskopie mit Chromooper tubation auch mittels einer Hystero-kontrastsonographie beurteilt werden.

- die Patientin eine komplizierte Appendizitis in der Anamnese angibt, ist die Wahrscheinlichkeit für eine tubare Funktionsstörung erhöht.
- Würde sich bei einer Laparoskopie eine Endometriose zeigen, wäre die operative Entfernung gleichzeitig bereits als wichtiger Therapieschritt einzuschätzen.
- Unabhängig von der jeweiligen Paarsituation und Zyklusanamnese ist eine Tubendiagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch durchzuführen.

? Bei einer 39,5-jährigen Patientin und ihrem 43 Jahre alten Partner besteht seit 6 Monaten Kinderwunsch. Welche Aussage trifft hinsichtlich des weiteren Vorgehens *nicht* zu?

- Bei noch kurzer Dauer des Kinderwunsches ist auch über die weiter bestehende Möglichkeit eine Spontankonzeption zu beraten.
- Zur ergänzenden Beurteilung der Eierstockreserve und Entscheidung über eine frühere Vorstellung im Kinderwunschzentrum kann die Bestimmung von AMH (Anti-Müller-Hormon) sinnvoll sein.
- Stellt sich durch eine kurzfristig initiierte Diagnostik bei dem Paar eine Einschränkung des tubaren oder andrologischen Faktors heraus, so können Therapieverfahren der assistierten Reproduktion auch bereits kurzfristiger erfolgversprechend beraten werden.
- Erst nach Ablauf eines Jahres ist die Definition des unerfüllten Kinderwunsches erfüllt und eine Diagnostik und Therapie sind indiziert.
- Auch bei einer künstlichen Befruchtung sinkt die Schwangerschaftsrate abhängig vom weiblichen Alter.

? Welche der folgenden Optionen steht als Medikament zur Ovulationsinduktion beim PCOS (polyzystisches Ovar-syndrom) *nicht* zur Verfügung?

- Letrozol
- Clomifen
- Gonadotropine
- Metformin
- LOD

? Welcher der folgenden Grundsätze für die Therapie des PCOS (polyzystisches Ovarsyndrom) trifft zu?

- Eine Lebensstilmodifikation als nicht-medikamentöse Basistherapie ist nicht erfolgversprechend, und daher ist eine Beratung des Paares dazu nicht erforderlich.
- Clomifen und Metformin können nicht kombiniert eingesetzt werden.
- Zur Ovulationsinduktion wird die Verwendung von Letrozol als First-line-Therapie angesehen.
- Der Einsatz von Letrozol ist bei PCOS (polyzystisches Ovarsyndrom) keine Off-label-Verordnung.
- Das Mehrlingsrisiko ist durch Letrozol höher als durch Clomifen einzuschätzen.

? Sie haben eine 28-jährige Patientin mit PCOS und unerfülltem Kinderwunsch. Die Patientin ist adipös (BMI 38), das Zyklusgeschehen zeigt eine Oligoamenorrhö. Beim Partner konnte eine Normozoospermie festgestellt werden. Sie planen den Einsatz von Metformin zur Unterstützung einer Gewichtsreduktion und Lebensstilmodifikation. Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- Der Einsatz von Metformin erfolgt als Off-label-Verordnung.
- Die Dosierung sollte gewichtsadaptiert und einschleichend über einen ca. 3- bis 4-wöchigen Zeitraum erfolgen.
- Als typisches Nebenwirkungsprofil ist über gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit, Blähungen, Magenschmerzen) aufzuklären.
- Bei Unverträglichkeit können Nahrungsergänzungsmittel (Inositol) mit gleicher Wirksamkeit eingesetzt werden.

- Vom Wirkstoffprinzip ist Metformin ein Insulinsensitizer.