

«Eizellen für die Zukunft»

Anlage einer Fertilitätsreserve bei medizinischen und nicht medizinischen Indikationen

Fertilitätsprotektive Massnahmen aus medizinischer Indikation («medical freezing») sind insbesondere bei onkologischen Erkrankungen ein etabliertes Verfahren, um den Kinderwunsch verschieben zu können. Auch fertilitätserhaltende Massnahmen aus nicht medizinischer Indikation («social freezing») sind inzwischen klinisch etabliert und zunehmend gefragt. Was ist wann möglich und sinnvoll?

ALEXANDRA KOHL SCHWARTZ, VERA MITTER, MICHAEL VON WOLFF

Die Kryokonservierung von befruchteten Eizellen (Zygoten) und von Spermien ist im Rahmen der IVF-Therapie seit Langem ein klinisch gut etabliertes Verfahren. Mit der Einführung der Vitrifikationstechnik wurde auch die Konservierung von unbefruchteten Eizellen möglich. Ferner ist es inzwischen möglich, Ovargewebe zu konservieren. Beide Techniken stellen die Hauptsäulen der Anlage einer Fertilitätsreserve bei medizinischen und nicht medizinischen Indikationen dar.

Was ist «medical freezing»?

Als «medical freezing» werden die konservierenden Verfahren der Fertilitätsprotektion bei medizinischen Indikationen bezeichnet. Sie umfassen die Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen wie auch von Ovargewebe. Angewendet werden diese Verfahren zum Beispiel vor gonadotoxischen Behandlungen wie Chemo- oder Strahlentherapien, seltener bei Frauen mit einer Endometriose oder bei Erkrankungen, die zu einer frühen Menopause führen können wie bei Turner-Syndrom

oder bei Fragilem-X-Syndrom. Bei einer Chemotherapie besteht zusätzlich die Möglichkeit, die Ovarfunktion durch die Applikation von GnRH-Agonisten (GnRHa) zu schützen. Alle diese Massnahmen werden oft nicht von der Krankenkasse bezahlt und kosten mehrere hundert (GnRHa) bis mehrere tausend Franken (Oozyten- und Ovargewebekryokonservierung).

Was ist «social freezing»?

«Social freezing» bezeichnet die Fertilitätsprotektion aus nicht medizinischer Indikation. Die Gründe dafür können ganz unterschiedlich sein, zum Beispiel die Verschiebung des Kinderwunsches aufgrund der Karriereplanung und familiäre Gründe (wie ein fehlender Partner). Die Konservierung von Ovargewebe aus nicht medizinischer Indikation wird bis heute nicht durchgeführt, jedoch als mögliche Technik diskutiert. Ein «social freezing» wird nicht von der Krankenkasse bezahlt.

Wie ist das praktische Vorgehen?

In *Tabelle 1* sind die Techniken vergleichend zusammengefasst. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, sowohl unbefruchtete Eizellen als auch Ovargewebe zu konservieren. Die Konservierungstechnik ist für die beiden unterschiedlichen Indikationen die gleiche.

Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen

Wie bei einer IVF-Therapie werden nach einer etwa zweiwöchigen Stimulationsbehandlung möglichst viele Eizellen durch eine transvaginale Follikelpunktion gewonnen. Nach Beurteilung des Reifegrades werden die Eizellen entsprechend vorbereitet und vitrifiziert. Das neue Verfahren der Vitrifikation verhindert durch das sehr schnelle Einfrieren eine Kristallisation des Zytoplasmas. Dadurch wird die Überlebensrate der kryosensitiven Eizellen erhöht. Bei einer späteren Verwendung wird die Oocyte aufge-

Merkmale

- **Das Anlegen einer Fertilitätsreserve** kann aus medizinischen und nicht medizinischen Gründen erfolgen.
- **Praktisch kommen bei einer medizinischen Indikation** die Kryokonservierung von Ovargewebe und die Gabe von GnRHa und bei einer medizinischen und nicht medizinischen Indikation die Kryokonservierung von Oozyten infrage.
- **Die Erfolgsraten sind altersabhängig**, etwa 1 von 3 Frauen, die kryokonserviertes Ovargewebe oder kryokonservierte Oozyten nach einer einmaligen Stimulation verwenden, gebärt nach der Verwendung des Gewebes und der Oozyten ein Kind. Können mehrere Stimulationszyklen durchgeführt werden, steigt die Erfolgsrate entsprechend an.
- **Sollten die Eizellen später genutzt werden**, so sind die Risiken für die Mütter definitiv – bei einer Schwangerschaft > 45 Jahren – und für die Kinder möglicherweise – durch die erforderliche IVF – erhöht.

taut, fertilisiert und im Embryonalstadium transferiert. Für die Fertilisation ist oft eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erforderlich (1). Ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) muss vermieden werden, was mithilfe neuer Stimulationsprotokolle gut möglich ist.

Kryokonservierung von Ovargewebe

Die Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe ist eine Technik, die kurzfristig vor Beginn einer zytotoxischen Therapie durchgeführt werden kann und ein Zeitfenster von einer halben bis einer Woche erfordert. Laparoskopisch wird entweder das ganze Ovar oder häufiger 50% des Ovarkortex entnommen, präpariert und kryokonserviert (2). Besteht nach einer ausreichend langen Rezidivfreiheit ein Kinderwunsch, so kann das Gewebe retransplantiert werden. Die optimale Lokalisation für die Retransplantation wird derzeit in einer randomisierten Studie ermittelt (Abbildung 1).

Im FertiPROTEKT-Register (www.fertiprotekt.ch), welches die fertilitätsprotektiven Massnahmen in Deutschland, Teilen der Schweiz und Österreich erfasst, wurden bis 2015 21 Schwangerschaften und 17 Geburten nach einer Retransplantation registriert (3). Besonders geeignet ist die Kryokonservierung von Ovargewebe für jüngere Patientinnen mit einer hohen Ovarialreserve und somit einer hohen Follikeldichte. Wahrscheinlich ist, dass bei diesen Patientinnen noch mehrere Jahre bis zur Retransplantation vergehen, sodass sie von den Fortschritten in der Transplantationstechnik des Ovargewebes profitieren werden.

Zu bedenken ist jedoch, dass die Erfahrung mit dieser Technik, insbesondere mit der Retransplantation, noch begrenzt ist und theoretisch auch maligne Zellen übertragen werden könnten. Entsprechend sollte das Gewebe nur von spezialisierten Zentren kryokonserviert werden. Risikoarm ist eine Transplantation unter anderem nach einem Mammakarzinom, einem Hodgkin-Lymphom und einem Sarkom möglich, falls bei der Kryokonservierung noch keine Metastasierung bestand (4). Eine Kryokonservierung ist derzeit bei hämatologischen Erkrankungen (z.B. Leukämien) noch als experimentell zu werten.

Wie funktioniert die Fertilitätsprotektion mit GnRH-Agonisten – wie effektiv ist sie?

Durch die Gabe von GnRH-Agonisten (GnRHa) wird nach einer initialen Freisetzung der Gonadotropine («Flare-up»-Effekt) ein vorübergehender hypogonadotroper Hypogonadismus erzeugt, durch den der

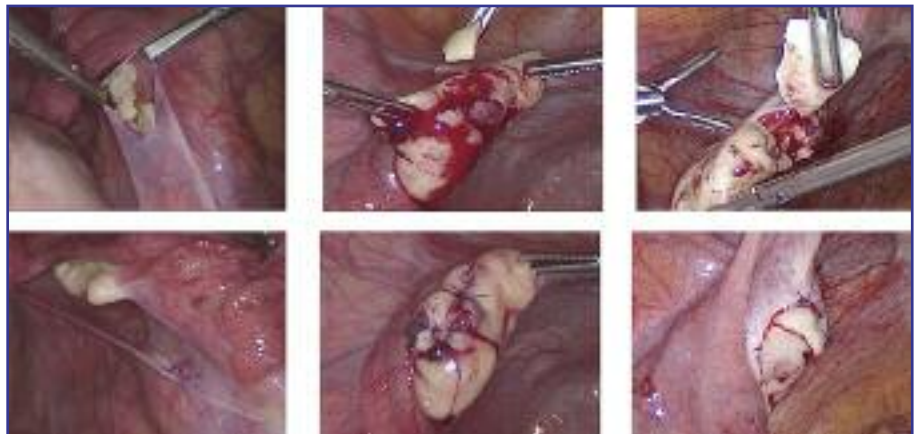


Abbildung 1: OP-Bilder: Retransplantation von Ovargewebe in die Beckenwand (1. Spalte), in das Ovar (2. Spalte) sowie auf das Ovar (3. Spalte), Universitätsspital, Inselspital Bern

Oozytenverlust scheinbar reduziert wird. Der «Flare-up»-Effekt der GnRHa dauert ungefähr eine Woche, sodass GnRHa idealerweise erstmals eine Woche vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden sollten.

Möglicherweise treten klimakterische Beschwerden als Nebenwirkung auf, sodass gelegentlich eine Add-back-Therapie mit Östrogen durchgeführt wird. Eine Metaanalyse (Abbildung 2; modifiziert nach [5]) unter Berücksichtigung von 1231 Frauen mit einem Mammakarzinom zeigte eine signifikante Reduktion der prämaternen Ovarialinsuffizienz (POI), definiert als Amenorrhö ein Jahr nach Chemotherapie (Odds Ratio: 0,36; [95%-Konfidenzintervall: 0,23–0,57]; $p < 0,001$) (5). Allerdings scheint der protektive Effekt der GnRHa gemäss einer ersten Langzeitstudie nicht über mehrere Jahre anzuhalten (6).

Welche Frauen entscheiden sich für ein «medical freezing» – wie hoch sind die Erfolgschancen?

Die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen ist zur Fertilitätsprotektion vor onkologischen Therapien

Tabelle 1:

Vergleichende Darstellung des Zeitbedarfs, der Schwangerschafts-/ Geburtenraten und der notwendigen Kosten der verschiedenen fertilitätsprotektiven Techniken

	Zeitbedarf	Erreichbare Geburtenraten*	Kosten (Fr.)**
Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten (IVF)	ca. 2 Wo.	30-50% ?	ca. 3000 bis 4000
Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten (IVF)	ca. 2 Wo.	30-40% ?	ca. 3000 bis 4000
Kryokonservierung von Ovarialgewebe	ca. ½ Wo.	30-40% ?	0 bis (4000?)
GnRH-Analoga	optimal: 1 Woche		0 bis (1000?)

* Die Geburtenraten sind aufgrund der begrenzten Datenlage nur grob abschätzbar.
 ** Die Kosten variieren, da die Krankenkassen die Kosten zwar manchmal, aber nicht immer übernehmen.

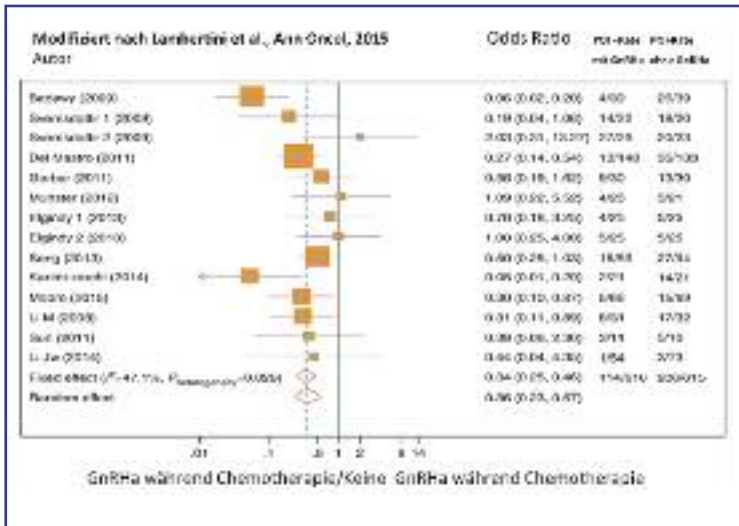


Abbildung 2: Metaanalyse: Vergleich (Odds Ratios der prämaternen Ovarialinsuffizienz [POI]) von 1231 behandelten Frauen mit Brustkrebs, mit oder ohne GnRH-Agonisten während der Chemotherapie (modifiziert nach [5])

schon länger Routine. 2013 wurden im FertiPROTEKT-Register 190 Beratungen mit 134 resultierenden Behandlungen registriert, 2014 verdoppelten sich bereits die Behandlungszahlen. Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird insbesondere bei jungen onkologischen Patientinnen mit einer altersbedingt hohen Ovarreserve durchgeführt, wogegen ovarielle Stimulationen insbesondere bei Frauen im Alter von rund 35 bis 40 Jahren empfohlen werden. Nach der Transplantation von Ovargewebe bekommen gemäss aktuellen Studien (7, 3) etwa ein Drittel der Frauen ein Kind.

Der Erfolg der Kryokonservierung von Oozyten ist abhängig vom Alter und der follikulären Reserve (u.a. sichtbar im AMH-[Anti-Müller-Hormon]-Wert [8]). Grob orientierend gebären auch bei dieser Massnahme nach der Verwendung der Oozyten rund ein Drittel der Frauen ein Kind. Genauere Zahlen finden sich im Abschnitt «Social freezing».

Bei einer Endometriose oder bei chronischen, zu einer frühen Menopause führenden Erkrankungen wird eine Fertilitätsprotektion eher selten durchgeführt.

Welche Frauen entscheiden sich für ein «social freezing» – wie hoch sind die Erfolgschancen?

Immer häufiger verschieben in westlichen Ländern die Frauen ihren Kinderwunsch in ein höheres Alter. Dies erhöht einerseits die Risiken in der Schwangerschaft, andererseits auch das Risiko einer ungewollten Kinderlosigkeit (9). Um das Risiko der Kinderlosigkeit zu vermindern, entscheiden sich Frauen zunehmend für die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion durch ein «social freezing». Gemäss einer Auswertung des FertiPROTEKT-Registers sind die meisten Frauen, die ein «social freezing» in Anspruch genommen haben, zwischen 35 und 39 Jahre alt und grösstenteils Akademikerinnen. Als Hauptbeweggrund gaben die Frauen an, «keinen Partner zu haben» (8). Die Fertilitätsprotektion wird meist aufgrund einer sich ändernden Lebenssituation, zum Beispiel der Trennung vom Partner, durchgeführt und nicht als langfristig geplante Anlage einer Eizellreserve. Daten zur Häufigkeit des «social freezing» in der Schweiz liegen nur unzureichend vor. Die Europäische Fachgesellschaft hat keine Vorbehalte gegenüber der Kryokonservierung von Eizellen bei nicht medizinischen Indikationen, empfiehlt aber eine ausführliche Beratung (ESHRE Task Force, 2012). Die Erfolgsraten der Kryokonservierung sind nur bedingt kalkulierbar, jedoch bei medizinischen und nicht medizinischen Indikationen vergleichbar. In Tabelle 2 wurden die Zahl der gewonnenen Eizellen pro Stimulationszyklus nach drei Altersklassen aus dem FertiPROTEKT-Register aufgeschlüsselt und die theoretischen Geburtenraten nach 1, 2 oder 3 durchgeführten Stimulationszyklen berechnet. Die Erfolgschancen sind stark abhängig von der Zahl der gewonnenen Eizellen und dem Alter der Frau bei der Entnahme sowie von der Expertise des Zentrums bei der Kryokonservierung (10).

Die Datenlage zur Verwendung kryokonservierter Eizellen aus nicht medizinischer Indikation ist sehr dünn. In diesem Zusammenhang ist auch eine kürzlich erschienene australische Auswertung der reproduktiven Aktivität von Frauen nach einem «social

Tabelle 2:

Berechnung der theoretischen Geburtenchancen nach Alter bei einem «social freezing» oder «medical freezing», basierend auf der 2013 im FertiPROTEKT-Register gemeldeten Gesamtzahl von Eizellen pro Stimulation und Frau für 1, 2 und 3 Stimulationszyklen

Alter der Frau bei Kryokonservierung	Anzahl kryokonservierter Eizellen/Stimulation (Mittelwert ± SD)	Erwartete Geburtenrate nach 1 Stimulation (zirka)*/**	Erwartete Geburtenrate nach 2 Stimulationen (zirka)*/**	Erwartete Geburtenrate nach 3 Stimulationen (zirka)*/**
< 35 Jahre	11,1 ± 6,5	40%	64%	78%
36-39 Jahre	8,7 ± 7,3	30%	51%	66%
40-44 Jahre	9,1 ± 8,3	15%	28%	37%

* Rate fertilisierter Eizellen nach Auftauen und Fertilisierung: 44%ige (Nach Levi Setti; [20]: 63,1% × 70,1% = 44%), Rate von Embryonen aus fertilisierten Oozyten: 67% (DIR; [2]). Somit Rate an Embryonen pro aufgetauter Oozyte: 29,5% (44% × 67% = 29,5%).

** Geschätzt nach Garrido et al., 2011 (22): Die Kalkulationen basieren auf der Annahme, dass das Entwicklungspotenzial von Embryonen, die aus kryokonservierten Oozyten generiert wurden, und jenen aus «frischen» Oozyten vergleichbar ist.

freezing» interessant. Von 93 Befragten, die Eizellen einfrieren liessen, hatten nur 6 Frauen ihre konservierten Eizellen aufgetaut und 3 davon ein Kind geboren. 47% der Frauen hatten die konservierten Eizellen noch nicht verwendet, da weiterhin der Partner fehlte, und 36% versuchten noch, spontan schwanger zu werden. Bei 11% hatte sich der Kinderwunsch in der Zwischenzeit spontan erfüllt (11).

Welche Risiken sind bei Schwangerschaften nach der Verwendung einer Fertilitätsreserve gegeben?

Mit der Anlage einer Fertilitätsreserve besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft und einer Geburt in höherem Alter. Dass damit erhöhte Risiken in der Schwangerschaft und bei der Geburt einhergehen, ist generell bekannt. Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburtlichkeit, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder Präeklampsie nehmen mit höherem Alter deutlich zu (12, 13). Auch das Thromboserisiko während der Schwangerschaft sowie die Risiken während der Entbindung (signifikant mehr Kaiserschnitte, mehr postpartale Hämorrhagien und Hysterektomien) sind mit einem höheren Alter der Mutter assoziiert (14).

Relevant bei der Diskussion der Risikofaktoren des «social freezing» ist auch das Fehlbildungsrisiko für die Kinder. Assistierte Reproduktionstechniken gehen nach einer grossen australischen Studie, die 6163 IVF-Kinder in einem Gesamtkollektiv von 308 974 Kindern untersucht hat, mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko einher. Die Fehlbildungsrate betrug nach IVF-Therapie 8,3% im Vergleich zu 5,8% nach Spontankonzeption (adjusted Odds Ratio: 1,30; (95%-KI: 1,16–1,45) (15).

Mehrere grosse Studien vermuten inzwischen einen Zusammenhang zwischen der IVF per se mit dem Auftreten funktioneller organischer Veränderungen, die auf epigenetischen Modifikationen beruhen. So wiesen unter anderem Celeen und Kollegen (16) sowie Scherrer und Kollegen (17) bei IVF-Kindern einen höheren Blutdruck, höhere Nüchtern-Blutzucker-Konzentrationen und eine gestörte periphere Fettverteilung nach. Frühe epigenetische Modulation im Embryonalstadium, provoziert durch die Hormonstimulation oder die IVF-Technik, stehen unter Verdacht. Deshalb ist ein erhöhtes Risiko für Kinder aus kryokonservierten Eizellen auch bei gesunden und vermutlich fruchtbaren Müttern denkbar. Allerdings dürfte das Aneuploidierisiko (z.B. Trisomie 21) bei der

Verwendung von Oozyten, die in einem jüngeren Alter kryokonserviert und in einem höheren Alter der Frau verwendet werden, geringer sein.

Ethische Überlegungen bei einem «social freezing»

Die Entscheidungsfreiheit der Frau zur Anlage einer Fertilitätsreserve wird ethisch als relevant eingeschätzt (19). Dies war bei der Einführung der oralen hormonalen Kontrazeption und der IVF gleich. Da die hormonale Kontrazeption, die IVF und die Anlage einer Fertilitätsreserve aus medizinischen Gründen inzwischen weitgehend akzeptiert sind, wäre es ein Widerspruch, das «social freezing» pauschal als ethisch nicht zulässig zu beurteilen. Häufig sind «soziale Gründe» nicht klar von «medizinischen Gründen» abzugrenzen, da beispielsweise die mit zunehmendem Alter abnehmende Fertilität auch als medizinische Indikation interpretiert werden könnte.

Dennoch ist die Situation beim «social freezing» mehrschichtig: Die Frau muss bei der Entscheidung für die Konservierung unfertilisierter Eizellen zwar nur die Risiken für die eigene Gesundheit tragen, werden jedoch die Eizellen für eine Schwangerschaft genutzt, so trägt sie auch die gesundheitlichen Risiken des Kindes. Es ist deshalb unabdingbar, dass die Frau korrekt über die Erfolgsaussichten und Risiken des «social freezing» informiert wird. Die Tatsache, dass die Behandlung überhaupt möglich ist und von einigen Grosskonzernen (wie Apple und Facebook) für Mitarbeiterinnen finanziell übernommen wird, kann den Druck auf die Frauen erhöhen. Wenn der Druck dazu führt, den Kinderwunsch aufzuschieben, wird das Konzept der reproduktiven Autonomie wieder untergraben (19).

Die Nationale Ethikkommission schreibt dazu in ihrer Stellungnahme Nr. 22/2013 (www.nek-cne.ch) im November 2013, dass die Konservierung der eigenen Eizellen weder das Problem der Partnersuche noch jenes der Vereinbarkeit von Berufs- und Familienleben löse. Diese Probleme müssen auch auf gesellschaftlicher und politischer Ebene angegangen werden, unter anderem durch die Förderung der Gleichberechtigung von Frau und Mann.

Zusammenfassung

Die Anlage einer Fertilitätsreserve ist inzwischen sowohl aus medizinischer wie aus nicht medizinischer Indikation möglich. Die Erfolgchancen sind allerdings stark altersabhängig. Bei der Anlage einer Fertilitätsreserve aus medizinischer Indikation ist eine enge Abstimmung mit den Onkologen erforderlich. Ein Buch mit Anleitungen zu den Indikationen, Risiken und Chancen sowie zu Informationen über die Durchführung der Techniken ist kostenfrei über die Startseite der Website www.ferti-protekt.com abrufbar.



Dr. med. Alexandra Kohl Schwartz
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: alexandra.kohl-schwartz@insel.ch

Vera Mitter (MSc)
Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern

Quellen:

1. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T.: Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360–1365.
2. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A.: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–1410.
3. Van der Ven H, Lieberthron J, Beckmann M, et al. (FertiPROTEKT network): Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 2016; 31: 2031–2041.
4. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T: Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99: 1514–1522.
5. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al.: Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2408–2419.
6. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al.: No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2568–2574.
7. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT et al.: Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015; 30: 2838–2845.
8. von Wolff M, Dittrich R, Lieberthron J et al.: Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 605–612.
9. Kneale D, Joshi H: Postponement and childlessness: Evidence from two British cohorts. *Demogr Res* 2008; 18: 1935–1968.
10. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J: Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril* 2015; 104: 1426–1434.
11. Hammarberg K, Kirkman M, Pritchard N et al.: Reproductive experiences of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons. *Hum Reprod* 2017; 32 (3): 575–581.
12. Chibber R: Child-bearing beyond age 50: pregnancy outcome in 59 cases «a concern?» *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 189–194.
13. Balasch J, Gratacós E: Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012 Jun; 24: 187–193.
14. Levron Y, Dvir M, Segol I et al.: The «immunologic theory» of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211 (4): 383.e1–5.
15. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P et al.: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 1803–1813.
16. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Prein J et al.: Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009; 24 (11): 2788–2795.
17. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E et al.: Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 1890–1896.
18. Mertes H, Pennings G: Social egg freezing: for better, not for worse. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 824–829.
19. Baylis F: Left out in the cold: arguments against non-medical oocyte cryopreservation. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 64–67.
20. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P et al.: Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. *Fertil Steril* 2014; 102: 90–95.
21. DIR. German IVF registry. www.deutsches-ivf-register.de.
22. Garrido N, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A: Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. *Fertil Steril* 2011; 2011; 96 (1): 40–46.