

Reproduktionsmedizin – Risiken und Chancen aus klinischer Sicht

Peter Fehr

OVA IVF Clinic Zurich

Zusammenfassung

Die moderne Fortpflanzungsmedizin durchlebt einen steten Wandel. Neue Methoden werden entwickelt und häufig auch sehr kurzfristig eingeführt. Trotz zunehmender Erfolge bleibt ein Risikopotenzial bestehen, welches den hilfesuchenden Paaren, also den Kunden und Nutzern der assistierten Fortpflanzungsmethoden, erklärt werden muss. Viele Probleme und Gefahren sind statistisch gut erfasst und können somit auch gut dargestellt werden. Es gibt leider immer noch viele Wissenslücken vor allem betreffend Langzeitriskien, da zum einen die erste Geburt eines in vitro gezeugten Kindes vor weniger als 40 Jahren geschah und zum andern die Nachverfolgung der Kinder mangels Interesse der Eltern schwierig ist. Somit ist es uns nicht bekannt, wie sich allfällige epigenetische Probleme im Alter auswirken können.

Trotzdem können wir heute den kinderlosen Paaren mit der In-vitro-Fertilisation eine sichere und effektive Behandlungsmethode anbieten. Erfreulicherweise wird die in der Schweiz ab

September 2017 gültige, längst fällige Revision des Fortpflanzungsmedizin-Gesetzes (FMedG) auch bei uns eine deutliche Verbesserung des Outcomes und eine Reduktion der Mehrlingsrate bewirken.

Résumé

La médecine moderne de la procréation est en perpétuelle évolution. De nouvelles méthodes voient le jour et sont souvent appliquées très rapidement. En dépit de ces succès croissants, des risques subsistent qu'il faut expliquer aux couples demandeurs, c'est-à-dire aux clients et aux utilisateurs des méthodes de procréation assistée. Un grand nombre de ces problèmes et de ces risques font l'objet de statistiques fiables et peuvent donc être illustrés facilement. Or, de grands pans d'incertitudes subsistent, surtout concernant les risques sur le long terme. En effet, le premier bébé né à la suite d'une fécondation in-vitro a à peine 40 ans, sans compter qu'il est difficile de suivre les enfants sur la durée, car les parents ne manifestent alors plus le même intérêt. Nous ne savons donc pas comment d'éventuels problèmes épigénétiques peuvent évoluer avec l'âge.

Néanmoins, la fertilisation in-vitro nous permet aujourd'hui d'offrir une méthode de traitement sûre et efficace aux couples en désir d'enfant. Attendue depuis longtemps, la révision de la loi sur la procréation médicalement assistée (LPMA) entre en vigueur en septembre 2017 et ne manquera pas d'améliorer notablement le suivi et de réduire le taux de grossesses multiples.

Einleitung

Durch In-vitro-Fertilisation (IVF) werden heute in der Schweiz mehr als 2% aller geborenen Kinder gezeugt. Dazu verfügen wir einerseits durch die FIVNAT-Statistik (1) und andererseits durch die jährlichen Zusammenstellungen des Bundesamtes für Statistik BFS (2) über viel Datenmaterial. Auch wenn die IVF-Methode seit mehr als 35 Jahren angewendet wird (3), sind die möglichen Langzeitfolgen noch nicht systematisch untersucht.

Obwohl sich viele Paare über die elektronischen Medien häufig gut auf die Besprechung und Beratung einer IVF-Behandlung vorbereiten, sind sie in der Regel auf die diversen Gefahren der Behandlung erstaunlicherweise wenig

sensibilisiert. Gerade die Mehrlingsproblematik wird weitgehend unterschätzt und oftmals gar als Chance zur rascheren Familienbildung angesehen. Umso wichtiger ist aus ärztlicher Sicht eine strukturierte und verständliche Risikoaufklärung der hilfesuchenden Paare. (4).

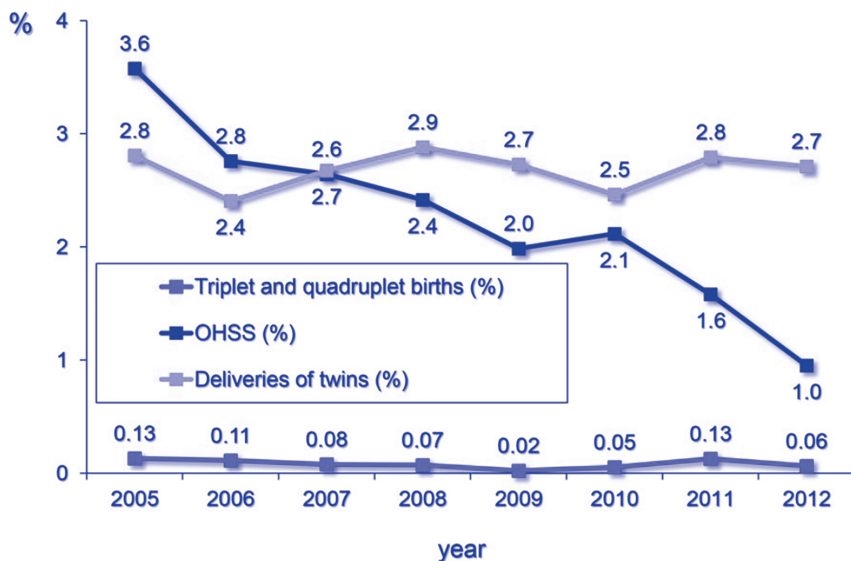
Die Hauptrisiken

In der Beratung muss zunächst auf die immer noch bestehenden drei Hauptrisiken eingehend hingewiesen werden: Zur Eizellentnahme werden unter Ultraschallsicht die Eizellbläschen punktiert. Dabei kann es zu Verletzungen der Nachbarorgane kommen. Blutungen machen sehr selten eine Laparoskopie nötig.

Häufiger sind *ovarielle Überstimulationen* (OHSS). 1% aller Frauen müssen deswegen kurzzeitig hospitalisiert werden. Ausgelöst durch die zum Follikelwachstum verwendeten Hormonpräparate ist eine fatale Kettenreaktion möglich. Diese Entgleisung geschieht erst nach der Eizellentnahme, ist vorher aber häufig schon absehbar. Neuere Stimulations-schemen ermöglichen es heute jedoch, die Überstimulation praktisch zu vermeiden (**Grafik 1**).

Grafik 1

Proportion von Mehrlingen (Zwillinge resp. Drillinge / Vierlinge) in % aller durchgeführten IVF-Zyklen sowie die Proportion von OHSS (ovarielle Überstimulationen). Während das OHSS kontinuierlich durch verbesserte Stimulationsprotokolle abgenommen hat, blieb die Mehrlingsrate im untersuchten Zeitraum konstant.



Bedeutend ist immer noch die grosse *Mehrlingsproblematik*. Fast 20% aller IVF-Schwangerschaften führen zu Gemini- oder selten Drillingsgeburten. Eine Abnahme über die letzten Jahre war in der Schweiz nicht wirklich ersichtlich (**Grafik 1**). Diese Schwangerschaften und Geburten belasten einerseits das soziale Gefüge des Paares, andererseits sind sie eine bedeutende ökonomische Bürde für unser Gesundheitssystem. Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass die verantwortlichen und sonst immer rasch regulierenden politischen Institutionen diesen Fakten über lange Zeit wenig Bedeutung beigemessen haben. Das seit 2001 gültige Fortpflanzungsmedizin-gesetz (FMedG) lässt keine Kryokonservierung von Embryonen zu. Nur das Einfrieren von befruchteten Eizellen ist erlaubt. Zu diesem Entwicklungszeitpunkt ist eine vernünftige Beurteilung des Entwicklungspotenziales aber noch nicht möglich. Deshalb werden in der Schweiz noch mehrheitlich zwei oder gar drei Embryonen transferiert, um so eine einigermaßen akzeptable Erfolgsrate zu erreichen. Die anstehenden Änderungen des FMedG, welche voraussichtlich im September 2017 in Kraft treten, erlauben uns hier eine effiziente Korrektur,

indem in Zukunft vermehrt elektive Single-Embryo-Transfers durchgeführt werden. Als Beispiel dienen die Statistiken aus Schweden (5): Wenn gerade bei jüngeren Frauen konsequent nur noch ein Embryo transferiert werden darf, sinkt die Komplikationsrate drastisch ohne Änderung der Erfolgsaussicht. Dazu ist aber die Kultur aller Embryonen über mehrere Tage nötig, um dann den richtigen Embryo auszuwählen und die weiteren noch vorhandenen einzufrieren (vitrifizieren).

Die Risiken aus Sicht der Paare

Die häufig gestellten Fragen der Paare umfassen die Inzidenz von möglichen *Missbildungen*, allfällige *Karzinomrisiken* durch die Medikamente sowie die Angst bezüglich *Verwechslungen* im Labor.

Missbildungen per se sind nicht höher als bei Geburten ohne vorgängige IVF-Behandlungen. Allerdings gibt es dazu in der Schweiz kein spezifisches Register, welches die Behandlungen im Einzelnen aufschlüsseln würde. Die FIVNAT-Statistik weist immer einen Anteil von ca. 1,5% der Geburten in dieser Kategorie aus.

Das Karzinomrisiko ist durch die IVF-Behandlung nicht erhöht. Frauen mit Infertilitätsproblemen haben aber ein erhöhtes Hintergrundrisiko für Ovarial-, Mamma- und Endometriumkarzinome.

Verwechslungen der Keimzellen oder Embryonen im Labor sind seit Beginn der IVF-Behandlungen im Fokus. Vereinzelt fatale Ereignisse wurden via Presse verbreitet. In der Schweiz sind keine Zwischenfälle bekannt. Moderne Labors schützen sich mit einem elektronischen «Witness-System», welches aus unserem Betrieb im täglichen Umgang mit mehreren parallel laufenden Behandlungen nicht mehr wegzudenken ist.

Die unterschätzten Risiken

Weniger bekannt sind den Paaren die relativen Risiken, ihre eigene Behandlung vielleicht in der «falschen» Klinik zu starten. Die Unterschiede in der offiziellen FIVNAT-Statistik zwischen den einzelnen Anbietern in der Schweiz sind enorm, erreichen doch die Schwangerschaftsraten Werte von weniger als 10% bis deutlich über 30% pro Transfer. Zudem werden in einigen IVF-Zentren in der Schweiz im internationalen Vergleich viel zu häufig ICSI-Fertilisationen (Intrazy-

toplasmatische Spermieninjektion) durchgeführt. So, auch wenn die Spermien des Partners völlig normal sind und eine konventionelle Befruchtung im Labor problemlos möglich wäre.

Erstaunlicherweise unterschätzen viele Paare auch die Risiken ihrer eigenen Lebensgewohnheiten, welche die Erfolgsrate negativ beeinflussen können. Im Vordergrund stehen das Übergewicht und der Nikotinkonsum. Ein BMI zwischen 18 und etwa 25 kg/m² gilt als ideal. Bei Abweichungen, vor allem bei Adipositas, ist die Erfolgsrate bei der IVF deutlich reduziert und manchmal nicht einmal mehr halb so hoch wie das eigentliche Potenzial dieses Paares. Trotzdem stossen wir häufig auf Widerstand, wenn wir vor einer aufwändigen und teuren In-vitro-Fertilisation verlangen, mit dem Rauchen aufzuhören oder das Körpergewicht zu optimieren.

Die noch unbekanntesten Risiken

In der vierten Gruppe können Faktoren mit potenziellen Assoziationen zu epigenetischen Risiken für die Nachkommen zusammengefasst werden. Dieses Gebiet erfährt gerade in letzter Zeit durch neue Untersuchungen immer wieder

Aufmerksamkeit, ist zurzeit aber in der täglichen Beratung von hilfesuchenden Paaren noch nicht so stark im Fokus.

Diese Risikoauflistung ist nicht abschliessend. Immer wieder werden in Studien auf neue Probleme und potenzielle Risiken bei und nach Kinderwunschbehandlungen hingewiesen. Das nicht nur zahlenmässig schwerwiegendste Risiko bleibt eindeutig die immer noch viel zu hohe Mehrlingsrate mit möglichen medizinischen, sozialen und wirtschaftlichen Folgeproblemen.

Die Chancen eines modernen reproduktionsmedizinischen Labors

Die reproduktionsmedizinischen Methoden unterliegen einer raschen Entwicklung und einer steten Bemühung, die Prozesse zu verbessern. Seit einigen Jahren stehen Biomarker im Fokus, welche die Vorhersage der Auswahl des Embryos mit dem grössten Entwicklungspotenzial optimieren. Um diese neuen Errungenschaften auch anzuwenden, brauchen wir in der Schweiz eine praktikable Umsetzung der längst nötigen Gesetzesrevision. Dafür war eine Verfassungsänderung nötig, welche 2015 mit einem Ja-Stimmenanteil von über 60%

deutlich angenommen wurde. Im Jahr darauf wurde auch das Referendum ebenso klar verworfen respektive die Revision des Bundesgesetzes über die medizinische Fortpflanzung angenommen. Somit ist der Weg frei für eine zeitgemässe, patientenfreundliche und damit risikoärmere Reproduktionsmedizin in der Schweiz.

Eine invasive Untersuchungsmethode bietet sich mit der Präimplantationsdiagnostik an. Beim 5 Tage alten Embryo werden etwa 10 Zellen aus dem sog. Trophektoderm mittels eines Lasers entnommen und anschliessend im genetischen Labor untersucht. Bei der «Diagnostik» wird gezielt zum Beispiel eine monogenetische Störung gesucht. Das werden in der Schweiz wahrscheinlich weniger als 100 Fälle pro Jahr sein. Bedeutender ist das «Screening», welches heute in vielen Ländern als integrativer Bestandteil einer IVF-Behandlung bei Frauen im Alter über 38 Jahren angesehen wird. In dieser Altersgruppe sind nur noch etwa die Hälfte der Eizellen euploid, das heisst, sie verfügen über den zahlenmässig richtigen Chromosomensatz. Die vielen aneuploiden Embryonen können somit entdeckt werden und kommen

folglich nicht zum Transfer. Ob diese Methode die Erfolgsrate von IVF generell verbessert, ist heute noch nicht klar wissenschaftlich belegt (6). Sicher ist jedoch, dass damit viele unnötige Transfers unterlassen werden. Wie viele IVF-Labors in der Schweiz die Präimplantationsdiagnostik nach der Gesetzesrevision anbieten werden, ist heute noch nicht absehbar. Die Anforderungen und technischen Einrichtungen dazu sind nicht unerheblich und werden die Kluft zwischen den grösseren und kleineren Anbietern auf jeden Fall erweitern.

Einen eleganten, nicht-invasiven Biomarker stellt uns das Time-Lapse-System zur Verfügung. Die Embryonen werden in speziellen Inkubatoren alle 5 Minuten mit einer mikroskopischen Optik fotografiert. Die Sequenzen werden anschliessend zu einem Zeitraffervideo zusammengefügt. Damit werden biologische Phänomene der Zellteilung sichtbar gemacht. Diese sog. Morphokinetik erlaubt eindeutige Voraussagen zum weiteren Entwicklungspotenzial eines Embryos (**Bild 1**).

Diese Befunde ermöglichen uns einerseits die Auswahl der besten Embryonen

und damit eine Verkürzung der Zeit bis zur Schwangerschaft. Andererseits helfen die Erkenntnisse in der Beratung bei Misserfolg. Insgesamt also ein deutlicher Gewinn durch eine zwar teure technische Einrichtung, welche heute spektakulär erscheint, jedoch in Zukunft wahrscheinlich in jedem wissenschaftlich geführten Labor Einzug finden wird.



Bild 1

Zur Aufgabe der Embryologen gehört heute die tägliche Analyse der Time-Lapse-Videos. Beurteilt werden die Teilungsgeschwindigkeit und abnorme Teilungsphänomene im Vergleich zu Normwerten.

Weitere Fortschritte sind absehbar. Nicht alles wird sich auch durchsetzen und nicht alle Methoden sind in der Praxis auch umsetzbar. Der Trend Richtung Individualisierung und Anpassungen an die behandelte Person ist eindeutig und wird uns erlauben, gezielter und hoffentlich auch rascher Erfolge zu erzielen. Dies wird ganz im Sinne der kinderlosen Paare sein, welche neben der körperlichen und psychischen Belastung auch die nicht unerheblichen finanziellen Bürden in der Schweiz selbst übernehmen müssen.

Literatur

1. http://www.sgrm.org/wb/pages/de/fivnat-kommission/statistiken_reports.php
2. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/reproduktive.html>
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the re-implantation of a human embryo (letter). *Lancet* 1978, 2 366
4. De Geyter C, Fehr P, Moffat R, Gruber I, von Wolff M. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: outcomes, key trends and recommendations for improved practice *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14087
5. Fehr P, Nygren KP, De Geyter C. Effect of different embryo transfer strategies on the outcome of assisted reproduction. *Ther Umsch.* 2009;66:825–9.
6. Vaiarelli A et al. Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? *J Assist Reprod Genet* (2016) 33:1273–1278

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Peter Fehr
 OVA IVF Clinic Zurich
 Hardturmstrasse 11
 8005 Zürich