

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

**zum Bericht einer australischen Arbeitsgruppe im Mai 2012
im New England Journal of Medicine über
erhöhte Fehlbildungsrisiken nach Kinderwunschbehandlung
- insbesondere nach IVF und ICSI**

Hintergrund

Seit Einführung der Technologien zur assistierten Reproduktion – insbesondere der ICSI-Methode 1992 - wird die Frage nach der Sicherheit der Verfahren im Hinblick auf die Gesundheit geborener Kinder gestellt.

Die australische Arbeitsgruppe um Davies et al. publizierte Anfang Mai diesen Jahres die bisher umfangreichste Datenanalyse, um mögliche Unterschiede in Fehlbildungsprävalenzen bei Kindern nach verschiedenen Varianten der Kinderwunschtherapie und spontaner Konzeption aufzudecken.

Zu dieser Frage liegen heute bereits zahlreiche Untersuchungen, teilweise bereits in Form von metaanalytischen Übersichten vor. Bisherige Datenerhebungen litten am Problem geringerer Fallzahlen, wodurch sich aufgrund notwendiger statistischer Zusammenlegung der Kollektive („Pooling“) oder bei retrospektiver Datenerhebung durch den Vergleich mit möglicherweise ungeeigneten historischen Kontrollgruppen (Fall-Kontroll-Studien) Ergebnisverzerrungen durch konfundierende Faktoren einstellen konnten.

Die aktuelle Arbeit umgeht diese methodisch möglichen Fehlerquellen, indem einerseits die Erhebung in einer sehr großen Gesamtpopulation (hohe Fallzahl) und andererseits mit einem langen Beobachtungszeitraum (Informationen vom Schwangerschaftsbeginn bis zum 5. Lebensjahr) für verschiedene Patientenkonstellationen untersucht wurde. Allerdings handelt es sich – z.B. im Gegensatz zur deutschen ICSI-Follow-Up-Studie – um eine retrospektive Auswertung.

Methode

Es handelt sich um eine australische registerbasierte Kohortenstudie mit Daten des australischen reproduktionsmedizinischen Behandlungsregisters, in das Parameter zweier zuständiger Zentren, die eine Gesamtpopulation von 1,6 Millionen Einwohnern im Staat Südaustralien abdecken, im Zeitraum von 1986 bis 2002 eingingen.

Weiterhin wurden Daten der staatlichen Perinatalstatistik mit Geburtsdaten von über 300.000 Geburten sowie Spätaborten bzw. Schwangerschaftsabbrüchen nach der 20. Schwangerschaftswoche und dem Fehlbildungsregister, in dem alle Kinder bis zum Entwicklungsalter von 5 Jahren erfasst wurden, ausgewertet.

In Australien ist die Meldung aller Geburten nach assistierter Reproduktion, auch der Spätaborte/ Totgeburten nach der 20. SSW bzw. ab einem Mindestgewicht von 400g

gesetzlich vorgeschrieben, so dass davon auszugehen war, mit den vorhandenen Daten ein annähernd präzises Abbild erhalten zu können.

Die Autoren führten mit den Daten einen Prävalenzvergleich dokumentierter **angeborener Fehlbildungen** in **3 unterschiedlichen Patientenkonstellationen** durch:

- Schwangerschaften nach verschiedenen Varianten reproduktionsmedizinischer Behandlungen, z.B. Ovulationsinduktion, IVF, ICSI und Kryotransferzyklen (=erfolgreich therapiertes **subfertiles Kollektiv**)
- Spontan eingetretene Schwangerschaften bei **subfertilen Frauen** mit oder ohne Kinderwunschbehandlung in der Anamnese (=subfertiles Kollektiv ohne aktuelle Behandlung)
- Spontan eingetretene Schwangerschaften bei **fertilen Frauen**

Der Einfluss verschiedener Therapieformen wie Ovulationsinduktion (Clomifen, FSH, hCG), Insemination, Kryozyklen und IVF/ ICSI auf das Fehlbildungsrisiko wurden insgesamt („assistierte Konzeption“) und jeweils isoliert sowohl untereinander, als auch im Vergleich zu spontaner Konzeption bewertet.

Im australischen Register wurden kardiovaskuläre, muskuloskeletale, urogenitale und gastrointestinale Fehlbildungen sowie das Auftreten einer infantilen Zerebralparese dokumentiert.

Vorgenommen wurden sowohl nicht-adjustierte Risikobewertungen als auch multivariat-adjustierte Risikobewertungen unter Berücksichtigung für parentale Faktoren (z.B. mütterliches Alter?) für das Auftreten von Fehlbildungen.

Die vorgelegte Studie erfasste zwar präexistente maternale Risikofaktoren, liefert jedoch keine Daten zu im Schwangerschaftsverlauf neu auftretenden Risiken (Plazenta praevia, schwangerschaftsinduzierter Hypertonus usw.).

Ergebnisse

Von über 300.000 Geburten fanden mehr als 6.100 Geburten nach assistierter Konzeption statt.

Frauen nach assistierter Konzeption haben im Vergleich zu denen nach spontaner Konzeption häufiger Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht, ein höheres Risiko für Totgeburten und für Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter <37. SSW) und erhielten häufiger eine Entbindung per Sectio.

Das relative Risiko für Fehlbildungen war im untersuchten Kollektiv nach assistierter Konzeption im Vergleich zu spontaner Konzeption erhöht (8,3% versus 5,8%).

Die adjustierte Odds Ratio für das Auftreten von Fehlbildungen nach ART insgesamt betrug 1,28 (95% CI: 1,16 – 1,41).

In der differenzierten Analyse betrug:

- die adjustierte Odds Ratio für die IVF-Behandlung 1,07 (95% CI: 0,90 -1,26) und
- die adjustierte Odds Ratio für die ICSI-Behandlung 1,57 (95% CI: 1,30 -1,90)

Zwischen IVF- und ICSI-Therapie besteht für Fehlbildungen ein Risikounterschied: Die Odds-Ratio der IVF im Vergleich zur ICSI-Therapie beträgt adjustiert 0,68 (95% CI: 0,53 - 0,57).

Sowohl Kinder von Frauen mit spontaner Konzeption, die in ihrer Vergangenheit eine Geburt nach assistierter Reproduktion hatten, als auch von Frauen mit einer Anamnese für Infertilität ohne jede Vortherapie haben ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Odds Ratio 1,25; 95% CI: 1,01 - 1,56 bzw. Odds Ratio 1,29; 95% CI: 0,99 -1,68).

Bewertung und Bedeutung für die Praxis

Es handelt sich um die bisher umfangreichste Studie zur Frage des Fehlbildungsrisikos im Rahmen reproduktionsmedizinischer Therapien.

Die Datenauswertung **bestätigt in Übereinstimmung** mit publizierten Daten anderer Studien die Erkenntnis, dass Paare, die eine medizinisch assistierte Konzeption in Anspruch nehmen müssen, ein erhöhtes Risiko tragen. Dieses Risiko ist aber vor Allem auf die Subfertilität als Risikofaktor des Paares zurückzuführen.

Studienergebnisse und Kommentare im Einzelnen:

- Die große **Mehrheit** der Geburten nach ART weist keine Fehlbildungen auf.
- Die bekannte Bedeutung von Subfertilität als ursächlicher Faktor für eine Risikosteigerung für Fehlbildungen („**Subfertilität als Risiko**“) wird bestätigt.
- Nach Risiko-Adjustierung zeigt auch die **IVF-Therapie keine Risikoerhöhung** für Fehlbildungen: bisherige Daten werden bestätigt.
- Bei **ICSI** gibt es ein aufklärungsbedürftiges höheres Risiko auch nach Adjustierung in bisher bereits bekannter Ausprägung. Diese **Risikoerhöhung** ist biologisch am ehesten mit bei männlicher Infertilität assoziierten Risikofaktoren zu erklären.
- Beobachtete Risikosteigerungen in den Fehlbildungsraten gelten nur für **Einlingsschwangerschaften nach ART**. Bei (nach ART meist dizygoten) **Zwillingsschwangerschaften** werden diese im Vergleich zu spontaner Konzeption nicht beobachtet. Hintergrund könnte die bei spontaner Konzeption höhere Rate monozygoter Zwillinge, die ein erhöhtes Komplikationsrisiko aufweisen, sein.
- Während Frisch-Transfere nach IVF oder ICSI im Vergleich zu spontaner Konzeption mit einem signifikant erhöhten Fehlbildungsrisiko assoziiert sind, lässt sich dies für **Kryo-Transfere** nicht dokumentieren. Diese Erkenntnis wurde in bisherigen Studien geringerer Fallzahl bereits angedeutet, jedoch bleibt die Ursache unklar. Spekulativ ließe sich ein höherer Selektionsdruck auf kompromittierte Embryonen, die daher den Einfrier- und Auftauprozess nicht überstehen, diskutieren. Denkbar ist auch, dass der Kryotransfer im natürlichen oder substituierten Zyklus günstigere Bedingungen für die endometriale Funktion zulässt.

In der Quintessenz bestätigt die vorliegende Untersuchung die Vermutung, dass die leicht erhöhte Fehlbildungsrate von Kindern nach speziellen Verfahren der assistierten Reproduktion am ehesten durch individuelle Faktoren des infertilen Paares und nicht durch die reproduktionsmedizinische Behandlung *per se* verursacht werden. Kinderwunschaare sollten weiterhin durch ausführliche ärztliche Aufklärung zu einer individuellen Risikoabwägung und informierten Entscheidungsfindung befähigt werden.

Quelle

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, B Sc, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A.

Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med. 2012 May 5.