

Aneuploidiescreening in der Altersgruppe über 40 Jahre – Sinn oder Unsinn?

A. G. Schmutzler & T. Strowitzki

Gynäkologische Endokrinologie

ISSN 1610-2894

Gynäkologische Endokrinologie
DOI 10.1007/s10304-020-00316-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Gynäkologische Endokrinologie

<https://doi.org/10.1007/s10304-020-00316-z>© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

Redaktion

T. Strowitzki, Heidelberg

H. Fluhr, Heidelberg

W. Küpker, Bühl

A. G. Schmutzler^{1,2} · T. Strowitzki³¹ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe (Frauenheilkunde), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland² Zentrum für Kinderwunsch, gyn-medicum, Göttingen, Deutschland³ Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Aneuploidiescreening in der Altersgruppe über 40 Jahre – Sinn oder Unsinn?

Die menschliche Fruchtbarkeit ist im Vergleich zu anderen Spezies gering, verläuft gerade in der Frühschwangerschaft häufig gestört und kann durch die Methoden der künstlichen Reproduktion nur wenig über die natürliche Fruchtbarkeit hinaus gesteigert werden. Es stellt sich einerseits die Frage, ob durch eine genetische Selektion der Eizellen oder Embryonen die Chancen gesteigert werden können, und andererseits, ob dies auch oder gerade für ältere Patientinnen gilt.

Genetischer Hintergrund

Als Faustformel zur menschlichen Fruchtbarkeit kann man sagen, dass sich unsere Spezies im Vergleich zur sehr hohen Fruchtbarkeit pro Zyklus (Fekundabilität) von Nagern, Mäusen und Kaninchen schlecht reproduziert. Die Chance beim Menschen, in einem Zyklus schwanger zu werden, beträgt unter idealen Bedingungen nur etwa 25 %, etwa bei einer 25-jährigen normalgewichtigen Nichtraucherin ohne fruchtbarkeitseinschränkende Erkrankungen, anatomische Defekte oder chronische Erkrankungen. Mithilfe der Reproduktionsmedizin, beispielsweise mit Techniken der assistierten Reproduktion („assisted reproductive technologies“ [ART]) wie In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI), kann man die Chance im Schnitt nur um etwa 5 %-Punkte auf 30 % pro Zyklus

steigern. Kumulativ liegt die Schwangerschaftsrate nach 3–4 Behandlungszyklen dann etwa bei 60–70 %.

Als ursächlich wird zu etwa 90 % das Potenzial des Embryos angenommen und zu etwa 10 % die maternale Rezeptivität. Bezogen auf den Embryo ist das Entwicklungspotenzial wiederum zu ungefähr 90 % von der Eizelle und zu 10 % vom Spermium abhängig. Ursächlich ist die erst spät genutzte reproduktive Phase beim Menschen mit einer zunehmenden Aneuploidierate der menschlichen Oozyten. Als Faustformel ist bis 35 Jahre eine von 2 Eizellen euploid, zwischen 35 und 40 Jahren eine von 3, mit 40 Jahren eine von 4 und über 40 Jahre eine von 5 Eizellen.

» Die Bevölkerung sollte besser aufgeklärt werden

Dies spiegelt sich in den Erfolgsraten nach ART, z. B. im Deutschen IVF-Register (DIR), wider. Wiederum als Faustformel kann man die natürlichen Schwangerschaftschancen mit 30 % bis 35 Jahre beziffern. Zwischen 35 und 40 Jahren fällt diese Chance um 2 %-Punkte pro Jahr auf 20 % mit 40 Jahren. In einem Alter über 40 Jahre kommt es zu einem kontinuierlichen steilen Abfall auf unter 5 % in der letzten reproduktiven Dekade, das heißt zwischen 43 und 53 Jahren (Durchschnitt der Menopause in der westlichen Welt). In der Gruppe der bis 45-Jährigen kann auch mithilfe der ART laut DIR nur noch

bei einer von 20 Frauen pro Zyklus eine Schwangerschaft erreicht werden.

Solchermaßen sollten unsere Patientinnen, mit und ohne Kinderwunsch, sowie die Bevölkerung über die altersabhängige Fertilität aufgeklärt werden. Falsche Vorstellungen zur Fruchtbarkeit werden zu oft durch die Boulevardpresse in der unkommentierten Berichterstattung über Schwangerschaften bei prominenten Frauen über 35, 40 oder 45 Jahre gefördert. Das Thema der Schwangerschaft durch Eizellspende wird hierbei für die Leserinnen aber ausgeklammert. Die fehlende Information suggeriert der Öffentlichkeit, dass nahezu alles möglich sei.

» Das genetische Screening von Eizellen oder Embryos soll die Chancen steigern

Diese Situation mit zunehmender Nachfrage nach Maßnahmen der künstlichen Befruchtung gerade auch durch ältere Frauen führte zu Überlegungen, ob nicht durch eine genetische Auswahl chromosomal normaler Eizellen und Embryonen die Chancen auf Schwangerschaft und Lebendgeburt gesteigert werden könnten. Die genetische Analyse an Eizelle oder Embryo wird Präimplantationsdiagnostik genannt, in Deutschland mit PID abgekürzt, international bislang als „pre-implantation genetic diagnosis“ (PGD) bezeichnet.

Leitthema

Zunächst wurde unterschieden zwischen

- der klassischen PGD mit dem Ziel, die Weitergabe erblich bedingter Erkrankungen der Eltern zu verhindern, und
- dem Präimplantationsscreening („preimplantation genetic screening“ [PGS]) von Eizellen oder Embryonen auf Chromosomenfehlverteilungen, ohne dass solche Anlagen vorliegen.

Dies wurde terminologisch nunmehr geändert. Ersteres wird jetzt als „preimplantation genetic testing for monogenic defects“ (PGT-M) oder „preimplantation genetic testing for structural rearrangements“ (PGT-SR) bezeichnet, das heißt als Testung auf monogenetische oder strukturelle „Rearrangements“, Letzteres als Testung auf Aneuploidien („preimplantation genetic testing for aneuploidy“ [PGT-A]). Nur von Letzterem ist in diesem Beitrag die Rede.

Prinzipien des Präimplantationsscreenings

Methodisch muss zwischen der Biopsie von Eizellen und Embryonen unterschieden werden. Letztere ist zum Screening in Deutschland rechtlich problematisch und könnte allenfalls bei belasteter medizinischer Vorgeschichte, wie einem hohen Risiko für Fehl- oder Totgeburten, erwogen werden. Daher wird in Deutschland zum Screening wohl ausschließlich die Biopsie von Polkörpern aus Eizellen durchgeführt. Die Entwicklung hin zur Analyse von Blastozöflüssigkeit aus Blastozysten und die Analyse nur des Kulturmediums zum Screening birgt für Deutschland weitere rechtliche Unsicherheiten und ist derzeit weltweit auch noch als experimentell einzustufen.

» Das Präimplantationsscreening ist umstritten

Bis heute herrscht keine Einigkeit, ob und wann ein solches Screening sinnvoll ist. Dies liegt vor allem daran, dass man sich nicht einig ist, wann (Indikation) und mit welchem Ziel ein PGS durchgeführt

werden soll. Als mögliche Indikationen werden diskutiert:

- Fortgeschrittenes Alter der Mutter („advanced maternal age“ [AMA])
- Wiederholtes Implantationsversagen („repeated implantation failure“ [RIF])
- Wiederholte Fehlgeburten („repeated miscarriages“ [RM])
- Schwere Infertilität durch männliche Faktoren („severe male factor“ [SMF])

Alle sind umstritten.

Die möglichen fünf Ziele wurden mehrfach im Detail analysiert [24–26]. Diese Analysen werden im Folgenden für die Anwendung auf unsere Fragestellung zusammengefasst.

Steigerung der Schwangerschaftsrate

Wenn die Steigerung der Schwangerschaftsrate das primäre Ziel ist, ist ein Screening durch PGD nur dann überhaupt möglich, wenn es stochastisch einen Sinn ergibt, das heißt, wenn eine höhere Zahl befruchteter Eizellen oder Embryonen zur Verfügung steht, als man in diesem Zyklus zurücksetzen will. Andernfalls übersteigt ein potenzielles Risiko der Beeinträchtigung des Embryos durch die Biopsie einen möglichen Nutzen eindeutig.

Verringerung der Fehlgeburtenrate

Dieses Ziel kann beispielsweise nach einer oder mehreren Fehlgeburten im Vordergrund stehen, insbesondere wenn diese als traumatisch erlebt wurden. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Therapie bei wiederholten Spontanaborten greifen auch das PGS auf. Grundsätzlich ist eine Steigerung der Lebendgeburtenrate durch PGS im Vergleich zur Spontankeimung nicht sicher belegt. Vergleicht man aber die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Aborts in der Gruppe der Patientinnen mit balancierten chromosomalen Aberrationen, ist die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Fehlgeburt nach PGS dramatisch reduziert [6].

Senkung der Missbildungsrate bzw. von familiären genetischen Erkrankungen

Dieses Ziel kann bei familiärer Belastung klinisch in der Beratung der Patienten ganz im Vordergrund stehen. Dann liegt eine Indikation auch bei nur einem Embryo und zudem unabhängig vom Alter der Frau vor.

Senkung des Mehrlingsrisikos

Zur Vermeidung dieses Hauptrisikos der ART wird zunehmend der „single embryo transfer“ angewendet. Dazu wird eine Selektion des morphologisch am besten entwickelten Embryos mithilfe der Blastozystenkultur propagiert. Im Rahmen des Embryonenschutzgesetzes ist dies in Deutschland aber nur mit Einschränkungen im Sinne des „deutschen Mittelwegs“ möglich. Eine randomisierte Studie konnte zeigen, dass der Transfer einer einzelnen genetisch untersuchten Blastozyste zu vergleichbaren Schwangerschaftsraten wie der Transfer von 2 ungetesteten Blastozysten führte, bei einer deutlich niedrigeren Mehrlingsrate (53% vs. 0%; [8]). Hier erfordert die Indikation zur Untersuchung logischerweise, dass mehr als ein Embryo vorhanden ist.

Senkung sinnloser Behandlungen mit Techniken der assistierten Reproduktion

Hier kann die Motivation sein, dass viele nicht erfolgreiche Behandlungen durchgeführt wurden und für weitere Versuche festgestellt werden soll, ob euploide Embryonen oder Eizellen überhaupt vorliegen und somit weitere Versuche sinnvoll sind. Ein wiederholter Nachweis durchweg aneuploider Eizellen bzw. Embryonen könnte in der Beratung über eine Fortsetzung der Therapie mit eigenen Eizellen zentrale Bedeutung erhalten. In Deutschland ist das PGS aus dieser Indikation an Eizellen erlaubt, die sich hieraus ableitende Eizellspende aber verboten.

Zusammenfassung · Abstract

Gynäkologische Endokrinologie <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00316-z>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

A. G. Schmutzler · T. Strowitzki

Aneuploidiescreening in der Altersgruppe über 40 Jahre – Sinn oder Unsinn?

Zusammenfassung

Einleitung. Die menschliche Fortpflanzung sinkt mit zunehmendem Alter der Frau, deutlich ab 35 Jahren und dramatisch über 40 Jahre. Maßnahmen der künstlichen Befruchtung führen bislang nicht zu einer Verbesserung der altersbedingten Empfängniswahrscheinlichkeit. In diesem Beitrag wird erörtert, ob das Präimplantationsscreening (PGS) als Zusatztechnik für Patientinnen über 40 Jahre infrage kommt.

Methoden. Indikationen und Ergebnisse des PGS weltweit sowie die Ergebnisse von Techniken der assistierten Reproduktion („assisted reproductive technologies“ [ART]) in Deutschland unter und über 40 Jahre werden dargestellt. Die Indikation zum PGS ergibt sich aus dessen Zielen, aus stochastischen Überlegungen sowie dem Patientenwillen. Ziele

sind eine erhöhte Schwangerschaftschance, ein schnellerer Schwangerschaftseintritt sowie die Senkung des Risikos für Aborte, Mehrlinge, Missbildungen und sinnlose ART-Behandlungen.

Ergebnisse. Für die Steigerung der Schwangerschaftschance muss ein Minimum an befruchteten Eizellen vorhanden sein. Ab 40 bis über 45 Jahre fällt die Schwangerschaftsrate bei ART in Deutschland im Durchschnitt von 21 auf 4%, die Anzahl an Eizellen sinkt von durchschnittlich 7 auf 4, die Mehrlingsrate auf 11%, dagegen steigt die Abortrate auf 31–75%. Nach Einführung des PGS aller Chromosomen konnten seit 2012 alle prospektiven, randomisierten Studien gewisse positive Effekte nachweisen. Die Studienlage wird aber strittig bewertet.

Unter Prämisse der Wirksamkeit gibt es bei über 40-Jährigen nur eine Indikation zum PGS, wenn ausnahmsweise mindestens 6 befruchtete Eizellen vorhanden sind oder sonstige Indikationen wie der Ausschluss familiär bekannter genetischer Erkrankungen prädominant sind.

Diskussion. Gegenwärtig ist das PGS noch nicht Teil der Routinetherapie bei der älteren Frau. Das PGS kann bei älteren Patientinnen von Vorteil sein, wenn auch die Datenlage noch nicht eindeutig ist.

Schlüsselwörter

Präimplantationsdiagnostik · Techniken der assistierten Reproduktion (ART) · Schwangerschaftsrate · Spontanabort · Fruchtbarkeit, Alter

Aneuploidy screening in the over-40 age group: does it make sense or not?

Abstract

Introduction. Human reproduction decreases with increasing age of the woman, markedly from 35 years and drastically from 40 years. The previous traditional methods of assisted reproductive techniques can currently only compensate for this to a limited extent. This article poses the question of whether pre-implantation genetic screening (PGS) as a supplementary technique might also be suitable for patients aged over 40 years.

Method. Indications and results of PGS worldwide, as well as the results of artificial reproductive techniques (ART) in Germany under and over 40 are presented. The indication for PGS results from its goals, stochastic considerations and the desire of the

patient. The goals are to increase the chance of pregnancy, reduce the time to onset of pregnancy and reduce the risk of miscarriage, multiple births, malformations and futile ART treatments.

Results. In order to increase the chance of pregnancy, a minimum of fertilized oocytes is required. From 40 to over 45 years of age, the pregnancy rate with ART in Germany drops on average to 21–4%, the number of oocytes to 7–4, and the rate of multiples to 11%, while the miscarriage rate increases to 31–75%. Since the introduction of PGS with all chromosomes, all prospectively randomized studies (RCTs) have demonstrated a certain benefit since 2012, although these results

are debatable. Under the premise of the effectiveness of PGS, it will only be indicated in over 40-year-olds if, exceptionally, there are at least six fertilized oocytes or other indications for hereditary genetic diseases are predominant.

Discussion. Currently, PGS cannot be considered an integral part of ART treatment in the elderly patient. PGS might be beneficial in older patients, although the evidence is not yet clear.

Keywords

Preimplantation diagnosis · Reproductive technologies, assisted · Pregnancy rate · Abortion, spontaneous · Fertility, age

Ergebnisse des Präimplantationsscreenings

Im Jahr 1990 präsentierte Handyside [12] als Erster die PGD, das heißt, die Biopsie von Embryonen zur Vermeidung der Weitergabe erblich bedingter Erkrankungen. Im selben Jahr wurde die Biopsie von Eizellen, genauer des Polkörpers, vorgestellt [23, 30].

Studien zur Senkung der Fehlgeburtenrate mit dem Aneuploidiescreening wurden schon seit 1999 von Munné et al. durchgeführt [14]. Das Ziel, die Schwan-

gerschaftsrate zu steigern, konnte jedoch in vielen Studien mit Biopsie von Achtzellembryonen und mit Analyse nur einiger Chromosomen nicht erreicht werden. Erst mit der Analyse aller Chromosomen, der Biopsie von Blastozysten oder Polkörpern [9, 10] und der Forderung nach strenger Qualitätskontrolle ([13]; „PGS 2.0“) wurden vermehrt Studien publiziert, die über einen möglichen Nutzen berichten. Ab 2012 fanden alle randomisierten, kontrollierten Studien je nach Auswahl der Patientengruppe sowohl negative als auch positive Ergebnis-

se (■ **Tab. 1**; [4, 5, 8, 15, 20, 21, 27, 28, 31, 33]).

» Die Ergebnisse des Präimplantationsscreenings werden kontrovers diskutiert

Die Interpretation der Ergebnisse ist kontrovers zwischen Befürwortern und Gegnern der Methode [7, 11, 29, 32]. Die unterschiedlichen Interpretationen wurden auch in Stellungnahmen nebeneinander publiziert [19]. Unterschiedliche

Tab. 1 Aktuelle Studien zu PGS

Autor	Altersgruppe (Jahre)	Studiendesign	Ergebnisse
Schoolcraft et al. 2012 (Abstract; [27])	>35	A: Frischblastozysten transfer ohne PGS ($n = 30$) vs. B: Kryoblastozysten transfer mit PGS ($n = 30$)	Positive Herzaktion: A: 40,4 % B: 60,8 %; $p < 0,05$
Forman et al. 2013 [8]	35–37 ($n = 54$) 38–40 ($n = 34$) 41–42 ($n = 11$)	A: „single blastocyst transfer“ nach PGS vs. B: „double blastocyst transfer“ ohne PGS	Intakte Schwangerschaften Frisch-ET: A: 63,9 % B: 70,3 %; $p = 0,4$, nicht signifikant Mehrlingsschwangerschaften: A: 0 % B: 48 %; signifikant
Rubio et al. 2013 [20]	41–44 ($n = 183$) Patienten mit wiederholtem Implantationsversagen <40 ($n = 91$)	A: Blastozysten transfer mit PGS B: Blastozysten transfer ohne PGS	Lebendgeburtenrate (41–44 Jahre): A: 32,3 % (30/93) B: 15,5 % (14/90); signifikant Lebendgeburtenrate <40 Jahre A: 47,9 % (23/48) B: 27,9 % (12/43); nicht signifikant
Rubio et al. 2017 [21]	38–41	Blastozysten transfer A: mit PGS ($n = 100$) B: ohne PGS ($n = 105$)	ET-Rate/Punktion: A: 68,0 % B: 90,5 %; $p < 0,0001$ Geburten/1. ET: A: 52,9 % B: 24,2 %; $p = 0,0002$, signifikant pro PGS Aborte nach 1. ET: A: 2,7 % B: 39,0 %; $p = 0,0007$ Kumulative Geburtenrate nicht signifikant unterschiedlich
Verpoest et al. 2018 [31]	36–40	Polkörperbiopsie A: mit PGS ($n = 205$) B: ohne PGS ($n = 191$)	Lebendgeburtenrate: A: 24 % (50/205) B: 24 % (45/191); nicht signifikant Abortrate: A: 6,8 % (14/205) B: 14,1 % (27/191); RR = 0,48; 95 %-KI 0,26–0,90; $p = 0,02$, signifikant
Munné et al. 2019 [15]	<35 ($n = 494$) 35–40 ($n = 167$)	Single-Kryo-ET <35: A: mit PGS ($n = 152$) B: ohne PGS ($n = 168$) 35–40: A: mit PGS ($n = 122$) B: ohne PGS ($n = 145$)	Schwangerschaftsrate/ET <35 Jahre: A: 49,3 % (75/152) B: 53,0 % (89/168); $p = 0,57$ Schwangerschaftsrate/ET 35–40 Jahre: A: 50,8 % (62/122) B: 37,2 % (54/145); $p = 0,035$, signifikant
Yang et al. 2012 [33]	<35	„Single blastocyst transfer“ A: mit PGS ($n = 55$) B: ohne PGS ($n = 48$)	Schwangerschaftsrate >20. SSW/ET A: 69,1 % B: 41,7 %; $p = 0,009$, signifikant pro PGS
Scott et al. 2013 [28]	32	A: mit PGS ($n = 72$) B: ohne PGS ($n = 89$)	Schwangerschaftsrate/ET: A: 93,1 % (67/72) B: 79,7 % (71/89); RR 1,15; 95 %-KI 1,03–1,43; $p = 0,03$, signifikant Geburtenrate/ET: A: 84,7 % (61/72) B: 67,5 % (56/83); RR 1,26; 95 %-KI 1,06–1,53; $p = 0,01$, signifikant
<i>Metaanalysen</i>			
Chen et al. 2015 [4]	n.a.	7 Kohortenstudien 4 RCT	Geburtenrate pro PGS: RCT: RR 1,26; 95 %-KI 1,05–1,50 Kohortenstudien: RR 1,35; 95 %-KI 0,85–2,3 Abortrate pro PGS: RCT: RR 0,53; 95 %-KI 0,24–1,15 Kohortenstudien: RR 0,31; 95 %-KI 0,21–0,46
Dahdouh et al. 2015 [5]	n.a.	7 Beobachtungsstudien ($n = 2993$) 3 RCT	Implantationsrate pro PGS: RCT: RR 1,29; 95 %-KI 1,15–1,45; signifikant Beobachtungsstudien: RR 1,78; 95 %-KI 1,60–1,99; signifikant

ET Embryotransfer, n.a. nicht angegeben, KI Konfidenzintervall, PGS „preimplantation genetic screening“ (Präimplantationsscreening), RCT randomisierte, kontrollierte Studien, RR relatives Risiko, SSW Schwangerschaftswoche

Tab. 2 Ergebnisse von Techniken der assistierten Reproduktion in Deutschland (Deutsches IVF-Register 2018). (Nach [2])

Alter ^a	Schwangerschaften ^b Durchschnitt der Einzeljahre („Range“ der Einzeljahre)	Eizellen ^c	Aborte ^d	Mehrlinge ^e
≤29–34 (>15 Jahrgänge)	33 (31–35)	11 (9–12)	14 (12–16)	24 (23–24)
35–39 (5 Jahrgänge)	28 (27–28)	8 (7–8)	21	18
40–41 (2 Jahrgänge)	19 (16–21)	6 (5–7)	33 (31–34)	11 (≥40 Jahre)
42–43 (2 Jahrgänge)	12 (9–14)	6 (5–6)	51 (43–58)	
44–≥45 (>2 Jahrgänge)	7 (4–9)	5 (4–5)	66 (57–75)	

ICSI Intrazytoplasmatische Spermieninjektion, IVF In-vitro-Fertilisation

^aAlter der Frau in Jahren

^bKlinische Schwangerschaft pro Punktion, IVF und ICSI, in %

^cAnzahl inseminierter Eizellen, IVF und ICSI

^dAborte, IVF und ICSI, in %

^eMehrlinge pro Schwangerschaft durch IVF, ICSI oder Kryotransfer in %

Einschätzungen finden sich dort teilweise in derselben Arbeitsgruppe wieder (Scott und Treff; Schattman und Xu).

Das Hauptargument der Opponenten ist im Wesentlichen [16, 17, 19, 22], dass die kumulative Schwangerschaftsrate durch Verwerfen von Embryonen bei falsch-positiven Ergebnissen reduziert werden könnte. Dieser Einwand könnte durch den Verzicht auf ein Verwerfen vermeintlich genetisch auffälliger Embryonen entkräftet werden. In diesem Falle würden alle Embryonen als potenziell übertragbar eingestuft mit einem gewissen Ranking ihres Entwicklungspotenzials. Paulson erkennt in seiner Stellungnahme in Bezug auf die neueste Studie, die sogenannte STAR-Studie, einen gewissen Nutzen für die Gruppe der 35- bis 40-Jährigen als möglich an [15, 17]. In der Studie wurde aber ausschließlich eine ideale Patientengruppe untersucht und nicht die für dieses Review entscheidende Gruppe der Frauen über 40 Jahre. Schattman sieht das PGS eingeschränkt auf Patientinnen mit ohnehin guter Prognose [22].

Über die Interpretation der Ergebnisse besteht also Uneinigkeit, jedoch wird in Subgruppen mit ohnehin idealen Voraussetzungen ein gewisser Nutzen gesehen. Weltweit hat die Zahl der durchgeführten PGS-Zyklen deutlich zugenommen, insbesondere in den USA. Die American Society for Reproductive Medicine gab an, dass PGS „wahrscheinlich Teil eines

zukünftigen mehrdimensionalen Ansatzes sein wird“, empfiehlt jedoch nicht „die routinemäßige Verwendung von Blastozystenbiopsien mit Aneuploidietests bei allen unfruchtbaren Patienten“ [18]. Dies steht im Einklang mit den hier vorgestellten differenzierten Indikationen.

Reproduktionsmedizin über 40 Jahre

Weltweite altersadaptierte Ergebnisse sind schwierig zu erlangen, da die entsprechenden internationalen Register hierzu keine bis wenige Aussagen zulassen [1, 3]. Das weithin anerkannte DIR zeigt die Ergebnisse, die unter den Bedingungen des deutschen Embryonenschutzgesetzes erzielt wurden [2]. Danach fällt über 40 Jahre die durchschnittliche Schwangerschaftsrate von 21 auf 4% bei den 45-Jährigen, die Rate an inseminierten Eizellen von 7 auf 4, die Mehrlingsrate liegt bei 11% und die Abortrate steigt auf 31–75% (■ Tab. 2).

Präimplantationscreening über 40 Jahre

Daten zur Anwendung des PGS bei Frauen über 40 Jahre gibt es nur wenige. So stellt sich die Frage nach der Rolle des PGS bei Betrachtung der oben dargestellten Prinzipien. Auch aus Sicht der Opponenten untersuchen wir die fünf oben beschriebenen Ziele.

Steigerung der Schwangerschaftsrate

Voraussetzung für ein PGS überhaupt wäre, dass eine hohe Zahl befruchteter Eizellen oder Embryonen vorhanden wäre, um eine Auswahl durch genetisches Screening durchführen zu können. Bei durchschnittlich maximal 5–6 Eizellen über 40 Jahre und einer normalen Befruchtungsrate von etwa 60% bliebe das PGS für Frauen über 40 Jahre dann also nur für die wenigen Fälle mit einer hohen Anzahl fertilisierter Eizellen eine Option, wenn überhaupt. *Es sollte vorsichtig beraten werden!*

Verringerung der Fehlgeburtenrate

Voraussetzung für diese Indikation ist eine entsprechende medizinische Anamnese mit gehäuften Fehlgeburten und beispielsweise bekanntem genetischem Hintergrund. Dann wäre ein PGS auch unabhängig von der Zahl der gewonnenen Eizellen denkbar, auch wenn die Chancen eindeutig von der Eizellzahl abhängig sind.

Bei der älteren Patientin über 40 Jahre kommt hinzu, dass einerseits die Abortrate auch natürlicherweise kontinuierlich ansteigt und andererseits die Schwangerschaftsrate kontinuierlich abfällt. Ob eine Verringerung der Fehlgeburtenrate durch PGS, wie bei jüngeren Patientin-

Leitthema

nen gezeigt, auch für diese Patientengruppe bezüglich des eigentlichen Endpunkts, der Lebendgeburtenrate, einen Vorteil bietet, ist nicht eindeutig belegt.

Senkung der Missbildungsrate bzw. familiärer genetischer Erkrankungen

Steht dieses Ziel für die Patienten ganz im Vordergrund, liegt eine Indikation auch bei nur einem Embryo vor.

Senkung des Mehrlingsrisikos

Mit dem Rückgang der Chancen geht auch dieses Hauptrisiko der ART zurück. Isoliert betrachtet wäre das Risiko bei der Patientin mit 40–41 Jahren gering. Nach DIR werden von 100 Frauen mit Follikelpunktion etwa 19 schwanger, 6 erleiden eine Fehlgeburt und eine Patientin erlebt eine Zwillingschwangerschaft. Die Wahrscheinlichkeit a priori beträgt also 1 %. Letztendlich aber muss die Patientin nach gebührender Aufklärung über diese Indikation entscheiden.

Senkung sinnloser Behandlungen mit Techniken der assistierten Reproduktion

Waren mehrere Behandlungen nicht erfolgreich oder ist dies wegen des Alters und insbesondere der Anamnese zu befürchten, können auch diese Aspekte mit den Patientinnen abgewogen werden. Für Patientinnen kann es nach mehreren Fehlversuchen sehr erleichternd sein, wenn durch das PGS zutage tritt, dass eine unerwartet hohe Aneuploidierate als denkbare Mitursache des bisherigen Therapieversagens angenommen werden kann. Diese Indikation trifft aber in Deutschland auf die Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes, zumindest bezüglich der PGD am Embryo selbst.

Fazit für die Praxis

- Seit 2012 beschreiben zahlreiche Studien zum Aneuploidiescreening nach Umstellung auf Biopsie von Eizellen oder Blastozysten und Analyse aller Chromosomen mögliche Vorteile.

- Der Wert der Methode, vor allem in Bezug auf die Lebendgeburtenrate, ist aber weiterhin umstritten.
- Bei der Patientin über 40 Jahre könnte auch unter deutschen Bedingungen ein Aneuploidiescreening in folgenden Situationen diskutiert werden:
 - Wenn ausnahmsweise eine hohe Zahl befruchteter Eizellen vorhanden ist.
 - Wenn für die Patienten eine andere Indikation ganz im Vordergrund steht, insbesondere die Reduzierung der Abortrate bei belegter Abortneigung und die Reduzierung der Rate familiärer genetischer Erkrankungen bei entsprechender Anamnese und Vordiagnostik. Die Reduktion der Mehrlingsrate ist in diesem Kollektiv bei der geringen Inzidenz kaum relevant.
 - Auch in der Beratung zur Vermeidung sinnloser weiterer Behandlungen mit Techniken der assistierten Reproduktion kann das Screening potenziell von Nutzen sein.
- Die Paare sollten ergebnisoffen über die Chancen und Risiken des Präimplantationscreenings (PGS) sowie über den Forschungsstand aufgeklärt werden.
- Grundsätzlich ist das PGS in Deutschland durch die Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes bei Eizellen erlaubt, bei Embryonen bis auf wenige im Gesetz benannte Indikationen aber verboten.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. habil. A. G. Schmutzler
Zentrum für Kinderwunsch, gyn-medicum
Waldweg 5, 37073 Göttingen, Deutschland
schmutzler@email.uni-kiel.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.G. Schmutzler und T. Strowitzki geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S (2011) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology. Fertil Steril 110:1067–1080
2. Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Fiedler K, Gnath C, Krüssel JS, Kupka MS, Ott A, Tandler-Schneider A (2019) D.I.R.-Annual 2018. J Reprod Endocrinol 16:272–311
3. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V (2017) The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 32:1957–1973
4. Chen M, Wei S, Hu J, Quan S (2015) Can comprehensive chromosome screening technology improve IVF/ICSI outcomes? A meta-analysis. PLoS ONE 10:e140779
5. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA (2015) Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. Fertil Steril 104:1503–1512
6. DGGG (2018) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Leitlinie. <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/>. Zugriffen: 25.3.2020
7. Fiorentino F, Fishel S, Franasiak F, Gianaroli L, Gordon T, Griffin D, Grifo J, Hamamah S, Handyside A, Horowitz A, Hughes M, Leong M, Munne S, Nánassy L, Schmutzler A, Scott R, Shoham Z, Shulman L, Verczkey A, Weissman A, Wells D, Yaron Y (2015) A Statement on the use of Preimplantation Genetic Screening (PGS) of chromosomes for IVF patients. Virtual Academy of Genetics, Paris 27.9.2015. <https://ivf-worldwide.com>. Zugriffen: 25.3.2020
8. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, Tao X, Taylor D, Levy B, Treff NR, Scott RT Jr. (2013) In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. Fertil Steril 100:100–107
9. Geraedts J, Collins J, Gianaroli L, Goossens V, Handyside A, Harper J, Montag M, Repping S, Schmutzler A (2010) What next for preimplantation genetic screening? A polar body approach! Hum Reprod 25:575–577
10. Geraedts J, Montag M, Magli MC, Repping S, Handyside A, Staessen C, Harper J, Schmutzler A, Collins J, Goossens V, van der Ven H, Vesela K, Gianaroli L (2011) Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I: clinical results. Hum Reprod 26:3173–3180
11. Griffin DK, Fishel S, Gordon T, Yaron Y, Grifo J, Hourvitz A, Rechitsky S, Elson J, Blazek J, Fiorentino F, Treff N, Munne S, Leong M, Schmutzler A, Verczkey A, Ghobara T, Nánassy L, Large M, Hamamah S, Anderson R, Gianaroli L, Wells D (2017) Continuing to deliver: the evidence base for pre-implantation genetic screening. BMJ 14:356
12. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM (1990) Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 344:768–770
13. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, Harper JC (2011)

- ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod* 26:14–24
14. Munne S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, Tucker M, Márquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB, Scott R (1999) Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 14:2191–2199
 15. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, Silverberg K, Kalista T, Handyside AH, Katz-Jaffe M, Wells D, Gordon T, Stock-Myer S, Willman S, STAR Study Group (2019) Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 112:1071–1079
 16. Orvieto R (2020) Does preimplantation genetic testing for aneuploidy really improve IVF outcomes in advanced maternal age patients without compromising cumulative live-birth rate? *J Assist Reprod Genet* 37:159
 17. Paulson RJ (2019) Outcome of in vitro fertilization cycles with preimplantation genetic testing for aneuploidies: let's be honest with one another. *Fertil Steril* 112:1013–1014
 18. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion (2018) *Fertil Steril* 109:429–436
 19. Rosenwaks Z, Handyside AH, Fiorentino F, Gleicher N, Paulson RJ, Schattman GL, Scott RT Jr, Summers MC, Treff NR, Xu K (2018) The pros and cons of preimplantation genetic testing for aneuploidy: clinical and laboratory perspectives. *Fertil Steril* 110:353–361
 20. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, De los SMJ, Giles J, Labarta E, Domingo J, Crespo J, Remohí J, Pellicer A, Simón C (2013) Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. *Fertil Steril* 99:1400–1407
 21. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillón G, Guillén A, Vidal C, Giles J, Ferrando M, Cabanillas S, Remohí J, Pellicer A, Simón C (2017) In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 107:1122–1129
 22. Schattman GL (2019) Preimplantation genetic testing for aneuploidy: It's déjà vu all over again! *Fertil Steril* 112:1046–1047
 23. Schmutzler AG, Schmutzler RK, Krebs D, Gordon JW (1990) Polar body and blastomere biopsy in the mouse, Second Joint Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Sterility Congress Organization. Abstracts, Bd. 1990. Italy. Human Reprod Programme and Abstracts, Milan, 57–8
 24. Schmutzler AG, Filges I, Al-Hasani S, Diedrich K, Miny P (2014) The future of aneuploidy screening. Diagnosis first! German. *Gynäkologe* 47:263–270
 25. Schmutzler AG, von Otte S, Tobler M, Filges I, Eckmann-Scholz C, Miny P (2014) Global state of preimplantation genetic diagnosis. Frequency of application and indications. *Gynäkologe* 47:571–576
 26. Schmutzler AG (2019) Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS). *Eur J Med Genet* 62:103670
 27. Schoolcraft WB, Surrey E, Minjarez D, Gustofson RL, Scott RT Jr, Katz-Jaffe MG (2012) Comprehensive chromosome screening (CCS) with vitrification results in improved clinical outcome in women > 35 years: a randomized control trial. *Fertil Steril* 98:3
 28. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, Tao X, Treff NR (2013) Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 100:697–703
 29. Sermon K, Capalbo A, Cohen J, Coonen E, De Rycke M, De Vos A, Delhanty J, Fiorentino F, Gleicher N, Griesinger G, Grifo J, Handyside A, Harper J, Kokkali G, Mastenbroek S, Meldrum D, Meseguer M, Montag M, Munné S, Rienzi L, Rubio C, Scott K, Scott R, Simon C, Swain J, Treff N, Ubaldi F, Vassena R, Vermeesch JR, Verpoest W, Wells D, Geraedts J (2016) The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. *Mol Hum Reprod* 22:845–857
 30. Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM (1990) Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod* 7:826–829
 31. Verpoest W, Staessen C, Bossuyt PM, Goossens V, Altarescu G, Bonduelle M, Devesa M, Eldar-Geva T, Gianaroli L, Griesinger G, Kakourou G, Kokkali G, Liebenthron J, Magli MC, Parriego M, Schmutzler AG, Tobler M, van der Ven K, Geraedts J, Sermon K (2018) Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 33:1767–1776
 32. Weissman A, Shoham G, Shoham Z, Fishel S, Leong M, Yaron Y (2017) Preimplantation genetic screening: results of a worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online* 35:693–700
 33. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, Peck AC, Sills ES, Salem RD (2012) Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet* 5:24