

Auftraggeberin:

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Biomedizin
Sektion Transplantation und Fortpflanzungsmedizin
Seilerstrasse 8, CH-3003 Bern

Auftragnehmerin bzw. Gutachterin:

PD Dr. med. Dorothea Wunder
Médecin-chef Unité de Médecine de la Reproduction et Endocrinologie Gynécologique
Département Gynécologie-Obstétrique
Avenue Pierre-Decker 2
1011 Lausanne

10. März 2014

Gutachten „Höchstalter der Frau für Fortpflanzungsverfahren“

Im Zusammenhang mit der derzeitigen parlamentarischen Beratung der Revision des Fortpflanzungsmedizingesetzes (FMedG) stellen sich verschiedene Fragen betreffend das Höchstalter der Frau für fortpflanzungsmedizinische Verfahren. Das vorliegende Gutachten befasst sich mit 3 verschiedenen Aspekten dieser Thematik. Der Schwerpunkt liegt dabei in der Zusammenstellung von medizinischen Kenntnissen und Kriterien.

- 1. Gibt es aus medizinischer Sicht eine altersbedingte Grenze für die Anwendung fortpflanzungsmedizinischer Verfahren bei Frauen. Falls ja, an welchen Grundsätzen orientiert sie sich diese und wodurch lässt sich diese (im Einzelfall) bestimmen (z.B. klinische Parameter, Laborwerte, Bildgebung)? Verschiebt sich diese Grenze, wenn für gewisse Verfahren entweder eigene oder gespendete "jüngere" Eizellen verwendet werden?**

Nachfolgend werden die Erfolgsraten von fortpflanzungsmedizinischen Verfahren bei zunehmendem Alter der Frau mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen versus den Schwangerschaftschancen nach der Behandlung mit biologisch jungen Eizellen (nach Eizellspende oder eventuell eigener) dargelegt. Auf die mit dem mütterlichen Alter zunehmenden Risiken für Mutter und Kind, welche für die Beurteilung einer altersbedingten

Grenze für die Anwendung fortpflanzungsmedizinischer Verfahren ebenfalls berücksichtigt werden müssen, wird unter Frage 2 eingegangen.

In Bezug auf den Behandlungserfolg ist die grundsätzliche Unterscheidung zwischen der Anwendung fortpflanzungsmedizinischer Verfahren mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen und Verfahren, bei denen junge bzw. jüngere Eizellen verwendet werden (eigene oder gespendete) wichtig.

Die "Eizellvorsorge" - welche das frühzeitige Einfrieren eigener unbefruchteter Eizellen im Hinblick auf eine spätere Verwendung beinhaltet (z.B. nach Erfüllen von Karriereplänen, oder als Fertilitätserhaltung wegen vorzeitigem Absinken der Fruchtbarkeit oder sollte plötzlich eine fruchtbarkeitsschädigende medizinische Behandlung notwendig werden, etc.) - hat ihren Anfang nach der Jahrtausendwende genommen. Seit im Jahre 2010 in Studien nachgewiesen werden konnte, dass die Schwangerschaftsraten dank der neuen Vitrifikationstechnik nach Einfrieren und Auftauen von unbefruchteten Eizellen gleich hoch sind im Vergleich zur Behandlung mit frischen Eizellen, hat das Angebot des „Social Freezing“ (Einfrieren eigener unbefruchteter Eizellen ohne medizinische Indikation) starken Auftrieb erhalten und wird nun in den USA sowie in praktisch allen europäischen Ländern immer mehr angepriesen und angewendet (1). Da diese Behandlungen erst seit kurzem verfügbar sind und im Allgemeinen leider ungenügend dokumentiert sind, sind aktuell keine Daten über das maternale oder neonatale Outcome (Fehlbildungsrate, Frühgeburtlichkeit, Schwangerschaftskomplikationen, Geburtsgewicht, etc. etc.) verfügbar. Es ist deshalb auch unklar, inwieweit sich das Outcome nach solchen Behandlungen unterscheidet von Behandlungen mit fremden Eizellen (Eizellspende) oder von spontanen Schwangerschaften/Geburten in höherem mütterlichem Alter.

Während bei der Verwendung junger Eizellen die Schwangerschaftsraten hoch bleiben, ungeachtet des Alters der Empfängerin, kann bei der Anwendung von fortpflanzungsmedizinischen Verfahren mit zeitgleich entnommenen eigenen Eizellen die biologisch bedingte Alterung der Eizellen durch diese Verfahren nicht verändert werden. Das heisst, dass die Schwangerschaftsraten bei allen Behandlungen mit zeitgleich entnommenen eigenen Eizellen mit dem Alter der Frau sinken, sei es bei der konventionellen Stimulation mit/ohne Insemination (2), der In-vitro-Fertilisation (IVF) oder der IVF mit intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI), um nach einem Alter von maximal 43 (-45) Jahren gegen Null abzusinken (3-5). Aus diesem Grund haben die meisten reproduktionsmedizinischen Zentren die obere Altersgrenze für die Behandlung mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen bei maximal 43 Jahren gesetzt, manche Zentren sogar schon bei 40 oder 42 Jah-

ren. Reproduktionsmedizinische Zentren, welche Behandlungen mit eigenen oder gespendeten jüngeren Eizellen anbieten, legen die Altersgrenze meist bei 50 Jahren fest (mittleres Alter des Eintretens der Menopause).

Der Fertilitätspeak einer Frau liegt bei 25 Jahren. Die zunehmende biologische Alterung der Eizellen ist einerseits mit zunehmenden Schwangerschaftsrisiken, andererseits mit sinkenden Schwangerschafts- und höheren Fehlgeburtenraten verbunden. Letztere machen sich im Schnitt ab dem 35. Altersjahr bemerkbar, mit einer ansteigenden Rate an Trisomien sowie an Fehlgeburten. Parallel dazu nimmt die Schwangerschaftsrate ab (7).

Wichtig zu wissen ist, dass schon 10 Jahre vor dem individuellen Alter der Menopause ein rapides Absinken von Quantität und Qualität der Eizellen nachzuweisen ist und damit die Chance auf eine Schwangerschaft schon 10 Jahre vor dem eigentlichen Eintreten der Menopause massiv absinkt. Weil das Alter des Eintritts der Menopause von Frau zu Frau variabel sein kann, kann es bezüglich der biologischen Alterung der Eizellen ebenfalls individuelle Unterschiede geben. Der Zeitpunkt des Eintritts der Menopause im Leben einer Frau folgt dem Prinzip einer Gauss'schen Kurve, mit einer Spannbreite von rund 20 Jahren (40 Jahre bis 59 Jahre) und einer Peak-Inzidenz um 51 Jahre (8). Obschon die weibliche Fertilität mit dem Alter abnimmt, ist das Tempo des Abfalls der reproduktiven Kapazität einer individuellen Frau schwierig abzuschätzen (9).

Die ovarielle Reserve („biologisches Alter“) der Frau ist deshalb nicht immer mit dem chronologischen Alter gleich zu setzen.

Die Chance auf eine Schwangerschaft lässt sich durch verschiedene Parameter abschätzen:

- 1) Chronologisches Alter
- 2) Hormonbestimmung (FSH, LH, Östradiol, Anti-Müller-Hormon (AMH), Inhibin B)
- 3) Follikelbesatz (gynäkologischer Ultraschall).

Die Schwierigkeit, mit diesen Tests im Einzelfall die Möglichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft vorauszusagen, ist darin begründet, dass es sich um die Untersuchung von drei in Beziehung stehenden, jedoch deutlich verschiedenen Parametern handelt: nämlich der Eizellqualität, Eizellquantität und Fruchtbarkeit (9). Niedrige AMH-Werte sind ziemlich spezifisch in der Voraussage einer erniedrigten Ansprechbarkeit der Ovarien auf eine hormonelle Stimulation, können jedoch die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft nicht voraussagen (9). Somit ist es wichtig festzuhalten, dass die Ab-

schätzung des biologischen Alters einer Frau respektive des Eintretens einer Schwangerschaft durch die oben genannten Tests nicht unfehlbar ist und daher eine relativ niedrige ovarielle Reserve als einziges vorliegendes Kriterium (unabhängig vom chronologischen Alter und anderen Faktoren) nicht ausreicht, ein reproduktionsmedizinisches Verfahren zu verweigern (9).

Die Altersgrenze für eine Frau, eine Schwangerschaft zu haben, hängt also in allererster Linie vom biologischen Alter der Eizellen ab. Im Falle der Verwendung junger Eizellen (eigener oder gespendeter) ist die Schwangerschaftschance weitgehend unabhängig vom Alter der Empfängerin (5). Damit kann sich heutzutage im Falle der Verwendung junger Eizellen das mütterliche Alter (beliebig) weit nach oben verschieben. Die laut Medienberichten älteste Frau war in ihrem 8. Lebensjahrzehnt bei der Geburt ihrer Zwillinge nach Eizellspende.

Zusammengefasst lässt sich also sagen:

Die ovarielle Reserve („biologisches Alter“) der Frau ist nicht immer mit dem chronologischen Alter gleich zu setzen. Durch verschiedene Parameter (insbesondere Hormonbestimmungen und gynäkologische Ultraschalluntersuchung) kann die Ansprechbarkeit der Ovarien auf eine Stimulationsbehandlung abgeschätzt, jedoch im Einzelfall keine Prognose bezüglich Eintretens einer Schwangerschaft gegeben werden (9). Aus medizinischer Sicht gibt es eine klare altersbedingte Grenze für die Anwendung fortpflanzungsmedizinischer Verfahren mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen, nämlich die Menopause. Jedoch ist in der Realität schon 10 Jahre vor dem individuellen Alter der Menopause ein rapides Absinken von Quantität und Qualität der Eizellen nachzuweisen, sodass die Schwangerschaftsrate schon 10 Jahre vor dem Eintreten der Menopause massiv absinkt, auch wenn ganz vereinzelt Spontanschwangerschaften im Alter von > 45 Jahren berichtet werden. Nach Anwendung einer IVF-ICSI-Behandlung mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen ist die Baby-Take-Home-Rate nach 43 (je nach Publikationen > 45) Jahren derart minim, dass aus ethischer Sicht weltweit bei Frauen > 43 (> 45) Jahren kaum mehr IVF-ICSI-Frischzyklen durchgeführt werden (3-5). Hingegen ist im Falle der Verwendung jüngerer Eizellen (eigener oder gespendeter) die „natürliche“ biologische Grenze einer Schwangerschaft weitgehend aufgehoben (5, 6), wodurch Schwangerschaften bis weit ins Senium möglich werden. Dies wirft grundsätzlich heikle ethische, psychologische und medizinische Fragen auf bezüglich des Grabens zwischen „medizinischer Machbarkeit“ und „ethischer Verantwortlichkeit“. Die älteste Schweizerin war 66 Jahre alt, als sie Zwillinge

nach Eizell- und Samenspende gebar und die älteste Spanierin mindestens 72 Jahre. Letztere ist laut Medienberichten circa 2 Jahre nach der Geburt von Zwillingen verstorben.

2. Zusammenstellung der Zunahme von medizinischen Risiken für Mütter und Kinder im Falle von erhöhtem mütterlichem Alter bei Schwangerschaft und Geburt und von Schwangerschaft und Geburt nach IVF-ICSI versus nach „Spontankonzeption“. Gibt es ausserdem Unterschiede zu bedenken, zwischen den eher seltenen "alten" Erstgebärenden nach Spontankonzeption und solchen, die mithilfe jüngerer Eizellen schwanger werden (eigener oder fremder)?

Schwangerschaft und Geburt bei erhöhtem mütterlichem Alter nach Konzeption mittels jungen eigenen Eizellen

Da die praktische „Machbarkeit“ des „Social Freezing“ noch nicht sehr lange her ist (Publication der Studienresultate zur Vitrifikation im Jahre 2010, davor wurde „Social Freezing“ laut Literatur eher selten durchgeführt), gibt es zum heutigen Zeitpunkt keine dokumentierten Schwangerschaftsverläufe oder Geburten nach Verwendung von eigenen, kryokonservierten, „jungen“ Eizellen, sodass auf dieses Thema zum heutigen Zeitpunkt nicht weiter eingegangen werden kann.

Risiken der Schwangerschaft und Geburt bei erhöhtem mütterlichem Alter (≥ 40 Jahre) für Mutter und Kind

Mütterliche Risiken

Das biologische Alter der Eizellen beeinflusst den Schwangerschaftsverlauf insoweit, als dass das Risiko für frühe Fehlgeburten und Aneuploidien steigt. Das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen, wie zum Beispiel schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit etc., ist hingegen in erster Linie abhängig vom Gesundheitszustand der schwangeren Frau. Schwangerschaften nach Eizellspende sind laut Studienergebnissen, unabhängig vom Alter der Empfängerin, risikoreicher als Schwangerschaften nach IVF mit eigenen Eizellen (siehe auch Abschnitt weiter unten).

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für vorbestehende chronische Erkrankungen und damit für Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt (10-12). In den Studien wird oft ungenügend differenziert zwischen Schwangerschaft und Geburt bei erhöhtem mütterlichem Alter nach Eizellspende versus Status nach Spontankonzeption. Die Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen bei erhöhtem mütterlichem Alter ist im Vergleich zu jungen Frauen stark erhöht. In einer israelischen Studie an 131 Erstgebärenden über 45 wurden bei 84.7% Komplikationen beobachtet, davon insbesondere von schwangerschaftsinduzierten Hypertonien (45% versus 6.4%), Präeklampsien (18.3% versus 3-4%), Gestationsdiabetes (42.7% versus 6.1%), Cerclagen (9.2%), Frühgeburten (33.8%), Hospitalisierungen während der Schwangerschaft (48.1%) und Kaiserschnitt (93.9% versus 25%) (13). Ein erhöhtes mütterliches Alter ist ausserdem ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Plazenta Praevia, vorzeitiger Plazentalösung, perinataler Mortalität und intrauterinem Fruchttod (14). Und obgleich die maternalen Sterberaten in Europa sehr tief sind, steigen auch diese mit zunehmendem mütterlichem Alter an (15). Ebenfalls ist das Auftreten einer postnatalen Depression signifikant erhöht bei erhöhtem mütterlichem Alter, unabhängig von sozio-ökonomischen Faktoren, Art der Konzeption, Zivilstand oder Einnahme von Genussmitteln (16).

Neonatale Risiken

Infolge des erhöhten mütterlichen Alters und der konsekutiven Schwangerschaftskomplikationen sind beim Neugeborenen Pathologien, wie zum Beispiel Frühgeburtlichkeit (33.8% versus 7% bei jüngeren Frauen) und niedrigeres Geburtsgewicht ($P=0.0003$; $P=0.01$ im Falle von Einlingen und $P=0.04$ im Falle von Mehrlingen) bei Frauen ≥ 50 Jahre erhöht (13). Die Häufigkeit einer Mangelgeburt erhöht sich ebenfalls mit erhöhtem mütterlichem Alter. Bei 50-65-jährigen Frauen sind 68.5% der Neugeborenen Mangelgeburten (13). Ein zu niedriges Geburtsgewicht ist nicht nur eine der Hauptursachen für perinatale Morbidität und Mortalität, sondern kann nach neueren Forschungsergebnissen aufgrund der fötalen Fehlprogrammierung für gesundheitliche Schäden im späteren Leben (kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes Mellitus, Adipositas) ursächlich sein (17).

Eine späte Mutterschaft kann jedoch auch Vorteile für die Entwicklung des Kindes haben. Denn es ist bekannt, dass Armut und Stress krank machen, sich hingegen eine gesicherte Lebenssituation sowie Lebenserfahrung vorteilhaft auswirken kann. So zeigte eine Studie, dass Kinder von Müttern > 40 Jahren weniger häufig hospitalisiert wurden wegen Unfällen und Verletzungen, eine bessere sprachliche Entwicklung und weniger häufig soziale und

emotionale Schwierigkeiten aufwiesen (18). Ausserdem wurde gezeigt, dass bei älteren Eltern häufiger eine bessere Stabilität der Beziehung und der Eltern-Kinder-Interaktion vorliegen und auch die finanzielle Situation verglichen mit jungen Eltern deutlich vorteilhafter ist (19).

Ausserdem sollte laut Studien bei älteren Schwangeren differenziert werden zwischen Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften: im Falle von Einlingsschwangerschaften war die Rate an maternalen und neonatalen Komplikationen im Vergleich zu jüngeren Schwangeren signifikant erhöht, während im Falle von Mehrlingsschwangerschaften die maternalen und neonatalen Komplikationen zwar deutlich erhöht waren im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften, das Auftreten von Komplikationen zwischen den verschiedenen Altersgruppen erstaunlicherweise jedoch nicht mehr signifikant verschieden war (20, 21).

Neonatale und maternale Risiken von Schwangerschaften und Geburten nach In-Vitro Fertilisation (IVF) - Intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) verglichen mit solchen nach Spontankonzeption

Im Folgenden wird auf die Studienergebnisse von Schwangerschaft/Geburt nach IVF-ICSI versus Spontankonzeption eingegangen (die Studienergebnisse wurden jeweils direkt korrigiert für potentielle Risikofaktoren wie zum Beispiel mütterliches Alter etc.).

Perinatales Outcome nach IVF-ICSI

Auch wenn seit circa 10 Jahren ein grosses Umdenken stattgefunden hat und gegenwärtig im Allgemeinen auf die Anzahl der transferierten Embryonen geachtet wird: das Hauptrisiko von IVF-ICSI ist auch heutzutage noch eine Mehrlingsschwangerschaft (zumeist Zwillinge, aber auch höhergradige Mehrlinge wie Drillinge oder Vierlinge), da bis heute weltweit meist mehr als 1 Embryo transferiert wird. Es ist allgemein bekannt und braucht keine grossen Erklärungen, dass perinatale Morbidität und Mortalität im Falle von Mehrlingsschwangerschaften (unabhängig von der Art der Konzeption) stark erhöht sind im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften.

Jedoch zeigten Studien sogar bei neugeborenen Einlingen nach IVF-ICSI im Vergleich zu solchen nach Spontankonzeption ein erhöhtes Risiko für ein niedriges oder sehr niedriges Geburtsgewicht (22-26). Drei Meta-Analysen (27-29) haben diese Resultate bestätigt und

das US-amerikanische „National Institute of Health“ empfiehlt, dass Patientenpaare bezüglich dieser Risiken informiert und gewarnt werden sollen (30).

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse hat sogar bei Einlingen nach Transfer von nur einem Embryo (IVF-ICSI) ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt gezeigt, im Vergleich zu Einlingen nach Spontankonzeption (31). Und eine grossangelegte Studie aus Australien zeigte sogar bei Einlingsschwangerschaften nach IVF-ICSI gegenüber Spontankonzeption ein signifikant erhöhtes Risiko für Totgeburt, niedriges/sehr niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und neonatale Mortalität (32). Die Gründe für dieses schlechtere perinatale Outcome bleiben bis heute unklar, diskutiert werden die Infertilität an und für sich, die ovarielle Stimulation und die eigentliche in-vitro Behandlung.

Eine andere, bis heute unbeantwortete Frage ist das potentielle Risiko von epigenetischen Veränderungen und Imprinting-Defekten nach der in-vitro Kultur von Embryonen, speziell nach verlängerter Embryokultur (Blastozystenstadium) (33, 34).

Fehlbildungsrate von Kindern nach IVF-ICSI

Seit der Geburt des ersten IVF-Babies, Louise Brown im Jahre 1978, wurden viele Follow-Up Studien publiziert. Während in den ersten Studienresultaten keine Unterschiede in der Fehlbildungsrate von Kindern nach IVF-ICSI im Vergleich zu Kindern nach Spontankonzeption gefunden wurden (35, 36), zeigten nachfolgende Daten eine signifikant erhöhte Fehlbildungsrate nach IVF-ICSI (37-40). Die Gründe dafür sind bis heute nicht geklärt; mütterliche und väterliche sowie sozioökonomische und anamnestische Risikofaktoren, aber auch die Infertilität an und für sich, ovarielle Stimulationen und in-vitro Manipulationen sind in Diskussion.

Damit stellt sich die Frage, ob Kinder, die durch eine IVF-ICSI-Behandlung ohne Vorliegen einer Infertilität der Eltern (zum Beispiel Kryokonservation von Eizellen nicht aus medizinischer Indikation, sondern um das Alter der Mutterschaft hinauszuschieben gezeugt wurden, das gleiche oder ein niedrigeres Fehlbildungsrisiko haben. Diese Frage kann nicht beantwortet werden, da es bis heute keine Daten zu Schwangerschaft und Geburt nach „Social Freezing“ gibt.

Fehlbildungsrate von Kindern nach Einfrieren unbefruchteter Eizellen

Dazu gibt es sehr wenige Studienresultate. Eine Literaturübersicht von 58 Artikeln (23 Fallberichte und 35 Fallserien), welche insgesamt 308 Kinder nach der langsamen Einfriertechnik einschloss und 289 nach der neuer entwickelten Einfriertechnik (Vitrifikation genannt), zeigte keine erhöhte Fehlbildungsrate (1.3%) (41). Weitere Follow-up Studien sind nötig, um eine schlüssige Datenlage zu haben.

Fehlbildungsrate von Kindern nach Einfrieren mittels Vitrifikation

Die Vitrifikation ist eine neuere Einfriertechnik, das erste Neugeborene nach Vitrifikation, ein gesundes Mädchen, wurde 1999 geboren. Eine Follow-Up Studie, welche 200 Neugeborene einschloss, ist beruhigend (42). Jedoch fehlt eine fundierte Datenlage. Ausserdem gibt es keine Daten bezüglich dem Langzeit-Follow-up dieser Kinder.

Gesundheitliche Langzeiteffekte in Kindern nach IVF-ICSI

Das Risiko von eventuell im späteren Leben auftretenden Erkrankungen nach Konzeption durch IVF-ICSI kann heute noch nicht schlüssig beurteilt werden. Studienresultate haben ein erhöhtes kardiovaskuläres sowie kardiometabolisches Risiko in an sich gesunden IVF-ICSI -Kindern gezeigt (43-45). Jedoch sind die klinische Bedeutung dieser Studienresultate sowie die echten klinischen Langzeiteffekte bis jetzt unklar. Die ältesten IVF-Kinder sind heute in den Dreissigern und die ältesten ICSI-Kinder gerade 20 Jahre alt geworden. Um eine Antwort auf diese Fragen zu haben, müssen Gesundheit und eventuelles Auftreten von später auftretenden Erkrankungen in Individuen nach IVF-ICSI-Konzeption via Langzeit-Follow-Studien über Jahrzehnte hinweg verfolgt werden.

Risiken der Schwangerschaft und Geburt nach Eizellspende

Zwei retrospektive Kohortenstudien, welche Schwangerschaften und Geburten in über 38-jährigen Patientinnen nach IVF mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen mit solchen von Patientinnen nach Eizellspende verglich, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen (46, 47). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass Frauen nach Eizellspende ein erhöhtes Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wie vorzeitige Wehentätigkeit, Präeklampsie und Kaiserschnittentbindung haben (48). Und eine aktuelle Follow-up Studie aus Dänemark konnte klar bestätigen, dass das

Outcome von Neugeborenen nach Eizellspende im Vergleich zu Neugeborenen nach IVF-ICSI mit eigenen Eizellen oder Spontankonzeption signifikant schlechter ist (49). Gründe dafür sind das vermehrte Auftreten von Frühgeburtslichkeit, niedrigem Geburtsgewicht und Präeklampsien nach Eizellspende. Neueste Studien sehen einen höheren Anteil antigener Verschiedenartigkeit zwischen Mutter und Fötus als Ursache für das häufigere Auftreten von Präeklampsien nach Eizellspende (50).

Eine unveröffentlichte Studie, welche 349 Einlings-Lebengeburten von Frauen > 45 Jahren nach Spontankonzeption und Eizellspende einschloss (1995-2012), zeigte ein stark erhöhtes Risiko für Präeklampsie nach Eizellspende im Vergleich zu Spontankonzeption (12.6% versus 0.9%). Im Gegensatz zur Spontankonzeptionen war das Risiko einer Präeklampsie nach Eizellspende > 45 Jahren konstant und unabhängig von Parität oder höherem Alter (unpublizierte Daten von Dr. Uri Dior, Hadassah University Hospital in Israel).

Sporadische maternale Todesfälle nach Eizellspende in fortgeschrittenem mütterlichem Alter sind beschrieben worden, und es ist damit zu rechnen, dass eine ungenügende Berichterstattung besteht, aus Angst vor legalen Konsequenzen (51). Insgesamt scheint die Mortalitätsrate bei erhöhtem mütterlichem Alter in Schwangerschaft und Geburt jedoch niedrig, sofern eine adäquate prä- und postnatale Betreuung gewährleistet ist.

Zusammengefasst lässt sich also sagen:

Das Risiko von maternalen und neonatalen Komplikationen (Schwangerschaft und Geburt) steigt mit dem mütterlichen Alter an.

Unabhängig vom mütterlichen Alter gibt es verfahrensabhängige Risiken (erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach IVF-CISI, erhöhtes Risiko von Mehrlingen durch Transfer von mehreren Embryonen, erhöhtes Risiko einer Frühgeburt nach Eizellspende, etc.).

- 3. Sollte es – aus medizinischer Sicht – eine Grenze geben, ab der fortpflanzungsmedizinische Verfahren für Frauen nicht mehr zulässig sind (vgl. Punkt 1), wie wäre eine solche Grenze für die Behandelnden vernünftigerweise festzulegen (fixes Höchstalter versus von Fall zu Fall zu bestimmende Parameter)? Durch wen, auf welcher Stufe und mit welcher Verbindlichkeit sollte eine solche Regelung idealerweise erlassen werden?**

Im Allgemeinen legen reproduktionsmedizinische Zentren die obere Altersgrenze für die Behandlung mit eigenen zeitgleich entnommenen Eizellen bei maximal 43 Jahren fest, manche Zentren sogar schon bei 40 oder 42 Jahren. Die meisten reproduktionsmedizinischen Zentren, welche Therapien mit eigenen oder gespendeten jüngeren Eizellen anbieten, legen die Altersgrenze bei 50 Jahren (mittleres Alter des Eintretens der Menopause) fest, auch wenn es in der Realität immer wieder zu Schwangerschaften nach Eizellspende bei 60- bis über 70-jährigen Frauen kommt.

Im Vergleich zu Frauen im Alter von 40-49 Jahren hatten Frauen > 50 Jahre während der Schwangerschaft signifikant häufiger kardiale Komplikationen, Hypertonien, Diabetes, Präeklampsie und waren mit bis zu 63% signifikant häufiger hospitalisiert (20, 6, 12, 52).

Ein Höchstalter von 45 bis maximal 50 Jahren macht jedoch nicht nur aus medizinischen Aspekten Sinn, sondern zusätzlich auch aus psychologischen, soziologischen und ethischen Gründen, auf welche in dieser Expertise nicht eingegangen wird.

Es geht jedoch nicht einfach darum, das 50. Altersjahr als fixes, von der Natur vorgegebenes Limit (Menopause) für Fruchtbarkeitsbehandlungen anzusehen. Bezüglich des Eintretens von Komplikationen einer Schwangerschaft zwischen 40 und 50 Jahren ist eine differenzierte Sicht für die individuelle Patientin von grosser Wichtigkeit. Denn es ist zwar korrekt, dass Schwangerschaften bei über 40-jährigen Patientinnen im Allgemeinen ein grösseres Risiko für maternale und neonatale Komplikationen haben, es gibt jedoch grosse individuelle Unterschiede. Eine normalgewichtige, gesunde, sportliche Frau mit circa 40 Jahren hat zum Beispiel eine höhere Chance auf eine physiologische Schwangerschaft und Geburt als eine 30-jährige adipöse Frau mit vorbestehender arterieller Hypertonie und Glukoseintoleranz.

Die Schwangerschaft stellt sogar für junge Frauen wegen der durch die Schwangerschaft induzierten hämodynamischen, respiratorischen, renalen und endokrinologischen Veränderungen einen beträchtlichen Stress dar. Die Herzleistung steigt während der Schwangerschaft kontinuierlich an und beträgt zu Beginn des 3. Trimesters 140%. Während der Geburt ist sie sogar noch höher. Das respiratorische Volumen/Leistung sowie die glomeruläre Filtrationsrate sind ebenfalls signifikant erhöht (53).

Es wäre also theoretisch wünschenswert, durch einen pränatalen Test das Outcome einer Schwangerschaft vorherzusagen. Leider ist jedoch bis heute ungenügend untersucht, inwieweit dynamische Tests das Outcome einer Schwangerschaft bei Frauen über 40 vor-

hersagen können. Das heisst, dass zurzeit keine klare Datenlage darüber herrscht, ob zum Beispiel im Falle einer normalen Herzfunktion bei der kardialen Echokardiographie präkonzeptionell auch eine Schwangerschaft ohne kardiale Komplikationen erwartet werden kann.

Insofern sollte bei Frauen vor einer Eizellspende-Behandlung ein individuelles Gutachten bezüglich des Risikos von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei Einlings- beziehungsweise Zwillingschwangerschaft durch einen Spezialisten in Pränatalmedizin durchgeführt werden.

Zudem ist vor dem Entscheid einer Eizellspendebehandlung ein psychologisches Gutachten bezüglich des individuellen sozialen und familiären Umfelds indiziert, und inwieweit dieses im Falle von maternaler Morbidität oder Mortalität für die Versorgung des Kindes aufkommen könnte. Ausserdem ist die Thematisierung der Problematik „soziale“ versus „biologische“ Mutter im Falle der Eizellspende wichtig.

Der Entschluss, bei Frauen über 40 Jahren (und insbesondere im Alter zwischen 45 und 50 Jahren) eine Behandlung mit gespendeten Eizellen durch zu führen oder nicht, sollte individuell, je nach geburtshilflichem und psychologisch-sozialem Gutachten gefällt werden.

Eine weitere Frage, die auf Gesetzesstufe geregelt werden muss, ist die Frage, ob bei der Eizellspende, analog zur Samenspende, die Anonymität aufgehoben ist.

Eine oberste Altersgrenze von 50 Jahren zur Behandlung mit jungen Eizellen könnte im Gesetz festgelegt werden. Der Entscheid, ob im gegebenen Fall auf eine Behandlung eingetreten werden kann oder nicht, sollte auf dem geburtshilflichen und psychologisch-sozialen Gutachten begründet sein und den Fachspezialisten überlassen werden, im Rahmen von multidisziplinären Sitzungen mit der lokalen Ethikkommission.

Referenzen

- 1 Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh versus vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 2010;25:66-73.
- 2 Armstrong S, Akande V. What is the best treatment option for infertile women aged 40 and over? *J Assist Reprod Genet.* 2013 ;30:667-671.
- 3 Serour G, Mansour R, Serour A, Aboulghar M, Amin Y, Kamal O, Al-Inany H, Aboulghar M. Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above. *Fertil Steril.* 2010;94:1707-1712.
- 4 Tsafrir A, Simon A, Revel A, Reubinoff B, Lewin A, Laufer N. Retrospective analysis of 1217 IVF cycles in women aged 40 years and older. *Reprod Biomed Online* 2007;14:348-355.
- 5 Luke B, Brown MB, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman GL, Lobo RA, Leach RE, Stern JE. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. *N Engl J Med* 2012;366:2483-2491.
- 6 Simchen MJ, Shulman A, Wisner A, Zilberberg E, Schiff E. The aged uterus: multifetal pregnancy outcome after ovum donation in older women. *Human Reproduction* 2009;24(10):2500-2503.
- 7 Heffner LJ. Advanced maternal age - how old is too old? *N Engl J Med* 2004;351:1927-1929.
- 8 Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981;3:249-264.
- 9 Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012;98:1407-1415.

- 10 Franz MB, Husslein PW. Obstetrical management of the older gravida. *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:463-468.
- 11 Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008;52:818-827.
- 12 Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, Schiff E, Sivan E. Pregnancy outcome after age 50. *Obstet Gynecol* 2006;26:3054-3060.
- 13 Glasser S, Segev-Zahav A, Fortinsky P, Gedal-Beer D, Schiff E, Lerner-Geva L. Primiparity at very advanced maternal age (≥ 45 years). *Fertil Steril* 2011;95:2548-2551.
- 14 Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Eddleman KA, Klugman S, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton M; FASTER Consortium. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;105:983-990.
- 15 Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104:727-733.
- 16 Bottino MN, Nadanovsky P, Moraes CL, Reichenheim ME, Lobato G. Reappraising the relationship between maternal age and postpartum depression according to the evolutionary theory: Empirical evidence from a survey in primary health services. *J Affect Disord* 2012;142:219-224.
- 17 Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:215-224.
- 18 Sutcliffe AG, Barnes J, Belsky J, Gardiner J, Melhuish E. The health and development of children born to older mothers in the United Kingdom: observational study using longitudinal cohort data. *BMJ* 2012;345:e5116. doi: 10.1136/bmj.e5116.
- 19 Pennings G. Age and assisted reproduction. *Int J Med Law* 2005; 3:531-541.

20 Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;102:1006-1014.

21 Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, De Bacquer D, De Backer G, Temmerman M. Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod* 2008;23:2145-2150.

22 Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:731-737.

23 Allen C, Bowdin S, Harrison RF, Sutcliffe AG, Brueton L, Kirby G, Kirkman-Brown J, Barrett C, Reardon W, Maher E. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. *Ir J Med Sci* 2008;177:233-241.

24 Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;17:1391-1398.

25 Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertil Steril* 2010;94:2102-2106.

26 Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. *Hum Reprod* 2010;25:1312-13166.

27 Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551-563.

28 Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.

29 McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004;82:1514-1520.

–

– 30 Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109:967-977.

31 Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:324-331.

32 Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e80398. doi: 10.1371/journal.pone.0080398.

33 Nikolettos N, Asimakopoulos B, Papastefanou IS. Intracytoplasmic sperm injection - an assisted reproduction technique that should make us cautious about imprinting deregulation. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:317-28.

34 Batcheller A, Cardozo E, Maguire M, DeCherney AH, Segars JH. Are there subtle genome-wide epigenetic alterations in normal offspring conceived by assisted reproductive technologies? *Fertil Steril* 2011;96:1306-1311.

35 Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002;17:2089-2095.

36 Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC, Liebaers I. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996;11:1558-1564.

– 37 Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803-1813.

- 38 Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001;16:504-509.
- 39 Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346:725-730.
- 40 Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002;5:171-178.
- 41 Noyes N, Reh A, McCaffrey C, Tan O, Krey L: Over 900 oocyte crypreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:323-333.
- 42 Chian R, Huang J, Tan S et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants coceived from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008;16:608-610.
-
- 43 Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, de Marchi SF, Nicod P, Germond M, Allemann Y, Sartori C. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012;125:1890-1896.
- 44 Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1682-1688.
- 45 Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, Chrousos GP. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:1693-1699.
- 46 Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 2008;90:65-70.

- 47 Friedman F Jr, Copperman AB, Brodman ML, Shah D, Sandler B, Grunfeld L. Perinatal outcome after embryo transfer in ovum recipients. A comparison with standard in vitro fertilization. *J Reprod Med* 1996;41:640-644.
- 48 Henne MB, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal LM. Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. women of advanced maternal age with autologous oocytes. *J Reprod Med* 2007;52:585-590.
- 49 Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, Pinborg A. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013;99:1637-1643.
- 50 van der Hoorn ML, van Egmond A, Swings GM, van Beelen E, van der Keur C, Tirado-González I, Blois SM, Karumanchi SA, Bianchi DW, Claas FH, Scherjon SA. Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2013 Aug 22. doi:pii: S0165-0378(13)00088-0. 10.1016/j.jri.2013.08.002. [Epub ahead of print].
- 51 Bewley S, Wright JT. Maternal death associated with ovum donation twin pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6(6):898-9.
- 52 Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203(6):558.e 1-558.e7.
- 53 Sibal BM, Frangieh A. Maternal adaptation to pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1995;7(6):420-426.