

Blastozystentransfer

Leserbrief zu: Zech H, Zech N. Kontroversen in der Reproduktionsmedizin in Europa. Schweiz Med Forum 2003;3:338.

Die beiden Autoren, österreichische Reproduktionsmediziner mit Dependance in der Ostschweiz, kritisieren das Schweizerische Fortpflanzungsmedizingesetz und fordern dessen «Anpassung an internationale Erfahrung». Im speziellen fordern sie die Aufhebung des Verbotes der «Embryoselektion», der Präimplantationsdiagnostik (PID) und der Oozytendonation. Nur durch Embryonenselektion, z.B. durch extrakorporale Kultur bis zum Blastozystenstadium evtl. mit PID zur Qualitätskontrolle, liessen sich Schwangerschaftsraten von 80% und mehr (!) erzielen. Ohne Blastozystenkultur werde man in der Schweiz und Deutschland auch in Zukunft mit Schwangerschaftsraten von unter 30% leben müssen, so «dass man darüber nachdenken müsse, ob es – *unter diesen Umständen* – noch zu verantworten ist, Kinderwunschaare zu behandeln». Ist die Blastozystenkultur mit Transfer am Tag 5 wirklich bereits Standard und *conditio sine qua non*? D. Gardner et al. haben mit sequentiellen (und durch sie kommerziell vertriebenen) Medien tatsächlich eine sensationelle Schwangerschaftsrate von 87% publiziert. Die Schwangerschaftsrate der Vergleichsgruppe (mit Embryotransfer am Tag 3) lag aber ebenfalls bei weit überdurchschnittlichen 66%! Es wurde verschiedentlich kritisiert, dass diese ausserordentlichen Resultate v.a. auf eine Selektion besonders fertiler Paare zurückzuführen seien. Einige Gruppen konnten die Resultate von D. Gardner et al. teilweise reproduzieren, mehrere Teams hingegen nicht. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass nach 5 Tagen Kultur in bis zu 40% kein einziger vitaler Embryo resultiert und damit zur grossen Enttäuschung der Paare kein Transfer stattfinden kann. Bei Problemfällen – älteren Frauen und sog. «low responders», bei denen auch nach intensiver ovarieller Stimulation nur wenige Eizellen gewonnen werden können, dürfte dies sogar noch häufiger der Fall sein. Die meisten Embryonen entwickeln sich heutzutage in vitro nicht bis zum Blastozystenstadium und es ist unklar, wie viele dieser Embryonen sich implantiert hätten, hätte man sie bereits am 2 oder 3 Tag transfert. Mit der hierzulande gesetzlich festgelegten «Dreier-Regel» (Weiterkultivieren von i.d.R. 2, maximal 3 Zygoten und Transfer aller entstehenden Embryonen am Tag 2 oder 3 sowie Kryokonservierung zusätzlicher Zygoten für

eventuelle spätere Auftautransfers) lassen sich immerhin akzeptable kumulative Schwangerschaftsraten erzielen. Da in Österreich der Blastozystentransfer erlaubt ist, wäre es interessant zu erfahren, wie viele dortige Zentren diesen in grösseren Umfang praktizieren, und ob dadurch die Erfolgsraten in Österreich wirklich so viel höher sind als bei uns. Selektion (durch Menschenhand) ist aus den genannten Gründen vielleicht doch (noch?) nicht das gepriesene Wundermittel und zudem historisch kompromittiert. Ferner bedauern die Autoren einerseits fortpflanzungsmedizinischen Tourismus, andererseits zieht ihr Institut in Bregenz durchaus Profit daraus, dass in den Nachbarländern die Blastozystenkultur «verboten» ist. Die Frage, welches Volk – angesichts verschiedener Fortpflanzungsmedizingesetze – ethisch/moralisch besser sei, lässt sich selbstverständlich nicht beantworten. Immerhin ist dieses Gesetz in der direktdemokratischen Schweiz – im Unterschied zu allen anderen Staaten – durch Volksabstimmung legitimiert.

P.S. Kürzlich – nach Einsendung meines Leserbriefs – erschien in der Cochrane Library (Bd. 2, Oxford 2003) eine Metaanalyse zum Thema: D. Blake et al.: Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer. Alles in allem zeigt diese Review der besten derzeit erhältlichen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, dass bezüglich der wichtigsten outcomes bisher nur kleine Unterschiede zwischen Transfer am Tag 2–3 (ET 2/3) und Transfer am Tag 5–6 (ET 5/6) gefunden werden konnten. So fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Implantationsrate, der klinischen Schwangerschaftsrate, der Lebendgeburten, der Mehrlings- und Abortrate. Cancellations (kein Transfer weil kein Embryo überlebte) traten in der Gruppe ET 5/6 signifikant häufiger auf. In der Gruppe ET 2/3 konnten zudem mehr conceptus für spätere Auftautransfers kryokonserviert werden. Schlussfolgerung der Reviewer: Insgesamt legen die Zunahme der Cancellations und die mögliche Abnahme der Kryopräservationsraten nahe, dass die routinemässige Blastozystenkultur nur mit Vorsicht (caution) angeboten werden sollte.

Nenad Pavic-Bosshard

Replik

Herr Dr. N. Pavic-Bosshard kritisiert hauptsächlich die Auswahl der besten Embryonen mittels Blastozystenkultur und das intensive Bemühen der Reproduktionsmediziner, eine hohe Schwangerschaftsrate pro Transfer zu erzielen. Gerade die Tatsache, dass wir in der Ostschweiz in Niederuzwil unter «gesetzlichen Repressalien» arbeiten müssen, stimulierte uns zur Publikation im Swiss Medical Forum.

Wenn Kollege Pavic-Bosshard die hohe Schwangerschaftsrate von D. Gardner (66%) anspricht, so ist dabei zu bedenken, dass für diese Studie sehr wohl eine strikte Auswahl der besten Embryonen aus einem grossen Pool von befruchteten Eizellen erfolgte und nur junge Patientinnen in dieser Studie inkludiert waren. Die Auswahl erfolgte nach morphologischen Kriterien am Tag 2 und 3. In weiteren Studien konnte Gardner ja dann auch darlegen, dass durch eine weitere Kultur bis zum Blastozystenstadium noch eine zusätzliche Verbesserung der Schwangerschaftsrate bis zu 80% bei dieser selektierten Patientengruppe möglich war. Wie zudem allgemein bekannt ist, werden in Amerika üblicherweise mehr als 3 Embryonen transferiert. Die in Amerika immer wieder publizierten hohen Schwangerschaftsraten beinhalten ein grosses Risiko an Mehrlingschwangerschaften. Häufig wird die Schwangerschaft durch sogenannte «Embryo-Reduktionen» später korrigiert.

Dies wollen wir aber alles nicht! Wir möchten uns jedoch in eine Richtung weiterbewegen, in der wir nur noch einen Embryo transferieren und damit auch das Risiko der Mehrlingschwangerschaften reduzieren können [1]. Unser Ziel muss eine hohe Implantationsrate von über 40% pro Embryo bei Blastozysten sein und nicht eine kumulativ hohe Schwangerschaftsrate mit zuerst negativen Ergebnissen eines Embryo-Transfers am Tag 2 und weiteren mehreren negativen Ergebnissen nach Transfer von tiefgefrorenen und aufgetauten Embryonen, wie unter den restriktiven Bedingungen in der Schweiz und in Deutschland. Zudem empfinden Patientinnen einen Embryo-Transfer nach Kryokonservierung genauso als Zyklus und als sehr belastend. Die Implantationsrate unter schweizerischem oder deutschem Gesetz liegt bei lediglich 10–12% pro Embryo, während bei einem Transfer von Blastozysten die Implantationsrate pro Embryo bei über 40% rangiert! Die schweizerischen, öffentlich zugänglichen Zahlen sind ja mit durchschnittlich 24% Schwangerschaftsrate international gesehen sehr niedrig, was nicht an der Qualität der Schweizer IVF-Zentren liegt, sondern sicherlich an den restriktiven Gesetzen. Die Situation in Österreich ist so, dass die In-

vitro-Fertilisierung zum Grossteil von einem österreichischen Sozialfonds bezahlt wird. Spezielle Techniken, wie die Blastozystenkultur werden allerdings nicht extra bezahlt. Dies mag ein Grund dafür sein, warum viele österreichische Zentren die Blastozystenkultur nach wie vor nicht anwenden. Die von uns mit einem hohen Prozentsatz mit Blastozystenkultur vorgenommenen Therapien und die Schwangerschaftsrate von 48% pro Embryo-Transfer an unserem Institut in Bregenz ist jedenfalls Beweis dafür, dass die Auswahl der besten Embryonen aus einem grossen Pool tatsächlich zu einer wesentlichen Verbesserung der Schwangerschaftsrate führt.

Unter der Vorraussetzung, dass in der Schweiz alle Zyklen privat zu bezahlen sind, wären sicher sehr viele Zentren in der Lage, Blastozystenkulturen anzubieten. Die Technik der Blastozystenkultur ist allerdings sehr aufwendig und benötigt eine langjährige Erfahrung. Es ist heute allgemein anerkannt, dass nur ein optimal geführtes Labor unter strikten Qualitätskontrollen (unser Labor ist seit Jahren nach EN ISO 9001:2000 zertifiziert), optimale Ergebnisse garantiert. Eine gute Entwicklung von Embryonen zu Blastozysten reflektiert die Qualität des Labors! Die Abfassung dieses Artikels liegt an der Kritik der gesetzlichen Restriktion in der Schweiz, aber auch darin, dass wir sehr gerne unsere positiven Erfahrungen mit der Blastozystenkultur auch in der Schweiz anwenden würden.

Die von Kollege Pavic-Bosshard angesprochene Tatsache, dass es in einigen Fällen nicht zum Transfer kommt, weil sich keine Blastozysten entwickeln, betrachten wir sogar als weiteren Vorteil dieser Technik. In dieser Situation kann der Patientin schon sehr früh mitgeteilt werden, dass es eben zum jetzigen Zeitpunkt keine Schwangerschaft geben kann und deshalb nicht noch unnötig zwei Wochen des Wartens und der Medikamenten-Einnahme vergehen müssen. Zusätzlich ergibt sich in dieser Situation die Möglichkeit, weiterführende Abklärungen vorzunehmen und allenfalls das Stimulationsprotokoll anzupassen. Wenn immer wieder Transfers von zwei oder drei Embryonen im Vorkernstadium erfolgen, ohne dass eine Schwangerschaft eintritt, so tapen wir dabei nur dauernd im Dunkeln.

Unser Institut behandelt viele Patienten aus Deutschland und der Schweiz, welche häufig nach 5–10 erfolglosen Zyklen den Weg zur Blastozystenkultur wählen und an unser Zentrum kommen. Nicht selten werden Patientenpaare sogar von anderen reproduktionsmedizinischen Kliniken für diese Technik an uns überwiesen.

Der Hinweis auf die Legitimation durch die Volksabstimmung ist geradezu lächerlich; die Betroffenen würden sicher anders wählen!

Korrespondenz:
Univ. Prof. Dr. Herbert Zech
Ärztlicher Leiter
Institut für Reproduktionsmedizin
und Endokrinologie
Römerstrasse 2
A-6900 Bregenz

zech@ivf.at

Übrigens: Zwei aktuelle Publikationen [2, 3] unterstreichen nachdrücklich die Notwendigkeit einer Auswahl von mehreren Embryonen aus einem grösseren Pool von Embryonen!

Herbert Zech

Literatur

- 1 Gardner D, et al. RBO 2003; Vol. 6, No. 4:470-81.
- 2 Neuber E, Rinaudo P, Trimarchi JR, Sakkas D. Sequential assessment of individually cultured human embryos as an indicator of subsequent good quality blastocyst development. Hum Reprod 2003;18:1307-12.
- 3 Salumets A, Hyden-Granskog C, Makinen S, Suikkari AM, Tiitinen A, Tuuri T. Early cleavage predicts the viability of human embryos in elective single embryo transfer procedures. Hum Reprod 2003;18:821-5.