

Master Marc Van den Bergh
Dr. Cornelia Urech-Ruh
Prof. Michael K. Hohl
Frauenklinik
Kantonsspital Baden
CH 5404 Baden

Blastozystentransfer – lohnt sich die Reise ins Ausland?

Diese und ähnliche Fragen stellen unsere Patienten zurzeit mehr oder weniger offen. Auch uns beschäftigt das Problem: Benachteiligt die Schweizer Gesetzgebung unsere Patientinnen? Kann mit dem Blastozystentransfer die Mehrlingsrate gesenkt werden ohne wesentliche Erfolgseinbußen? Welche Patientinnengruppen würden möglicherweise davon profitieren? Wie sieht die kumulative Schwangerschaftsrate pro Punkt aus (Frisch – plus alle Auftautransfers), wenn wir Tag 2/3 transferieren im Vergleich mit Tag 5/6? Beinhaltet der Blastozystentransfer auch Risiken? Auf der Basis einer Cochrane Review und unseren eigenen Zahlen möchten wir im Folgenden versuchen, auf diese brennenden Fragen eine Antwort zu geben.

Geschichte der Blastozystenkultur

Bereits in den Anfängen der IVF-Technik war das Interesse an einer extrakorporalen Entwicklung des Embryos bis ins Blastozystenstadium gross. Dies in erster Linie, da die physiologische Implantation ins Endometrium zu diesem Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung stattfindet. Während die Blastozystenbildung im Mausmodell mit den damaligen einfachen Kulturmedien (Ham's F10, Earle's balanced salt solution) ohne grössere Probleme war, liess sich der menschliche Embryo unter diesen kulturellen Bedingungen nur selten bis ins Embryonalstadium entwickeln. Anfangs der 90er Jahre konnte dann die Blastozystenbildungsrate durch Co-Kultur mit einer Zellschicht aus Vero-Zellen von durchschnittlich 3% auf 60% erhöht werden. Allerdings übernahm nur eine begrenzte Anzahl von IVF-Zentren diese Methode, da sich die Co-Kultur als technisch schwierig, zeitaufwändig, kostenintensiv und umstritten wegen "Fremdzellen" erwies. Zudem zeigten erste Studien, dass trotz besserer Blastozysten-Bildungsrate die Co-Kultur letztlich nicht mit besseren Schwangerschaftsraten einherging. Vor zirka 10 Jahren erhielt die Blastozystendiskussion neuen Auftrieb. Das bessere Verständnis des unterschied-

lichen Stoffwechsels der befruchteten Eizelle zwischen Tag 1 und Tag 5 führte zur Entwicklung sequentieller Kultursysteme, die konsistentere Blastozysten-Bildungsraten ermöglichten. Die kommerzielle Herstellung dieser Kulturmedien ermöglichte die Blastozystenkultur praktisch jedem IVF-Zentrum mit entsprechenden gesetzlichen Bedingungen. Auch an unserem Zentrum wurden mehr oder weniger euphorisch Blastozysten transferiert, bis das Fortpflanzungsmedizin-Gesetz 2001 dies unrealistisch machte.

Schweizer Gesetzgebung und Blastozystentransfer

Das Fortpflanzungsmedizin-Gesetz verbietet die Entwicklung von mehr als drei befruchteten Eizellen ins Embryonalstadium. Die Kryokonservierung von Embryonen ist untersagt. Gemäss Cochrane Review gibt es nur eine Patientinnen-Gruppe, die echt von einem Blastozystentransfer profitieren könnte: Frauen mit optimalen Prognosekriterien mit geplantem single embryo transfer zur Vermeidung von Zwillingen. Dazu wären drei optimal entwickelte 8-Zell-Embryonen Tag 3 nötig, somit die Weiterentwicklung von mindestens 7 Zygoten. Eine Gesetzesrevision ist deshalb dringend nötig. Erlaubt werden sollten:

1. Die Weiterentwicklung aller Zygoten ins Embryonalstadium
2. Die Kryokonservierung von Embryonen

Damit könnte bei Patientinnen mit optimalen Prognosekriterien mit dem Transfer einer einzelnen Blastozyste das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft (Monozygote!) auf weniger als 3% gesenkt werden. Zudem ist die Aufhebung dieser Verbote eine unabdingbare Voraussetzung für die in der Gesetzesrevision bereits vorgesehene Erlaubnis einer Präimplantationsdiagnostik.

Sind wir mit diesem Gesetz nun tatsächlich im Nachteil verglichen mit der ausländischen Konkurrenz? Oder

Tab. 1. Vor- und Nachteile des Blastozystentransfers

Theoretische Vorteile	Tatsächliche Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> ● höhere Implantationsrate ● Abnahme der Anzahl transferierter Embryonen, geringere Mehrlingsrate ● optimale Selektionskriterien zur Auswahl der "besten" Embryonen für den Frischtransfer ● bessere Synchronisation zwischen Embryo und Endometrium zum Zeitpunkt des Transfers ● längere Verweildauer in Kultur als Voraussetzung für die Präimplantationsdiagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> ● erhöhtes Risiko monozygoter Zwillinge ● erhöhte Rate an Patientinnen ohne Transfer ● Verschiebung der Sex-Ratio zugunsten der Knaben ● weniger kryokonservierte Zygoten, damit eventuell tiefere kumulative Schwangerschaftsrate ● noch nicht optimale Kryokonservierung von Blastozysten ● keine klaren Kriterien dafür, welche Zygoten und Embryonen im frühen Teilungsstadium sich zu Blastozysten entwickeln

werden allzu optimistische Blastozysten- Ergebnisse für die Abwerbung unserer Kunden missbraucht?

Vor- und Nachteile der Blastozystenkultur

Die theoretischen Vorteile werden von Anhängern des Blastozystentransfers immer wieder ins Feld geführt. (Tabelle 1). Wie weit sie die Erfolgchancen tatsächlich bestimmen, soll hier diskutiert werden.

Die Cochrane-Review 2005 (Tabelle 2) zeigt ernüchternde Ergebnisse. Von 45 evaluierten, blieben in einer Metaanalyse 16 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 1068 Tag 2/3-Transfers versus 1048 Tag 5/6-Transfers.

Trotz höherer Implantationsrate für Blastozysten unterschied sich weder die klinische Schwangerschaftsrate noch die Geburtenrate signifikant in den beiden Gruppen. Dies erklärt sich durch den höheren prozentualen Anteil (10.1%) der Patientinnen in der Blastozystengruppe ohne Transfer. Auch die Abort- und Mehrlingsrate war identisch.

Erwartungsgemäss hatten die Patientinnen mit Transfer im frühen Teilungsstadium eine signifikant höhere Anzahl kryokonservierter Embryonen (4.2 versus 2.2).

Dazu kommt, dass Blastozysten nach wie vor schlechter tiefgefroren und wieder aufgetaut werden können als Embryonen oder Zygoten.

Die Cochrane- Review zieht daraus den Schluss, dass die kumulative Geburtenrate resultierend aus Frisch- und Auftautransfers eines einzigen IVF-Zyklus beim Blastozystentransfer sogar niedriger sein könnte. Kontrollierte Vergleichsstudien dazu liegen zurzeit noch kaum vor.

In einer retrospektiven Analyse unserer eigenen Patientinnen (Tabelle 3) untersuchten wir 526 Zyklen, bei denen Zygoten kryokonserviert werden konnten. Dabei handelt es sich natürlich genau um diejenige Patientengruppe, welche die Voraussetzung für einen Blastozystentransfer hätte. Bei den 526 Punktionen wurden durchschnittlich 5.6 ± 3.7 Zygoten kryokonserviert, total 2673 Zygoten. 37.2 % der Frischtransfers führten zu einer klinischen Schwangerschaft. Von den 2673 kryokonservierten Zygoten wurden bis Ende 2005 1917 aufgetaut. In insgesamt 659 Auftautransfers konnten zusätzlich 109 Schwangerschaften erzielt werden. Insgesamt hatten wir somit 301 klinische Schwangerschaften aus Frisch- und Auftauzyklen, entsprechend 57 % pro Punktion. 756 Zygoten waren zu diesem Zeitpunkt noch tiefgefroren mit potenziell weiteren Schwangerschaften. Die Frage, ob der Blastozystentransfer wirklich Vorteile bringt, scheint uns also berechtigt.

Tab. 2. Zeitpunkt des Embryotransfers und Schwangerschaftsrate (Cochrane Review 2005)

	2-8 Zellstadium	Signifikanz	Blastozystenstadium
Anzahl Zyklen	1068	signifikant	1048
Klinische SS-Rate	38,8%	nicht signifikant	40,3%
Geburtenrate	34,3%	nicht signifikant	35,4%
Implantationsrate	26%	signifikant	33%
Kein Transfer	3,5%	signifikant	10,1
Anzahl kryokonservierte Embryonen	4,2 ± 4,1	signifikant	2,2 ± 2,7
Abortrate		Kein Unterschied	
Mehrlingsrate		Kein Unterschied	



Abb. 1. 4-Zell Embryo Tag 2

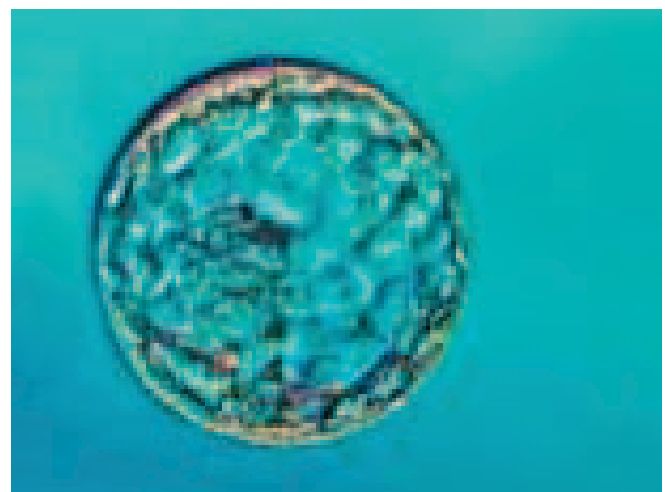


Abb. 2. Blastozyste Tag 5

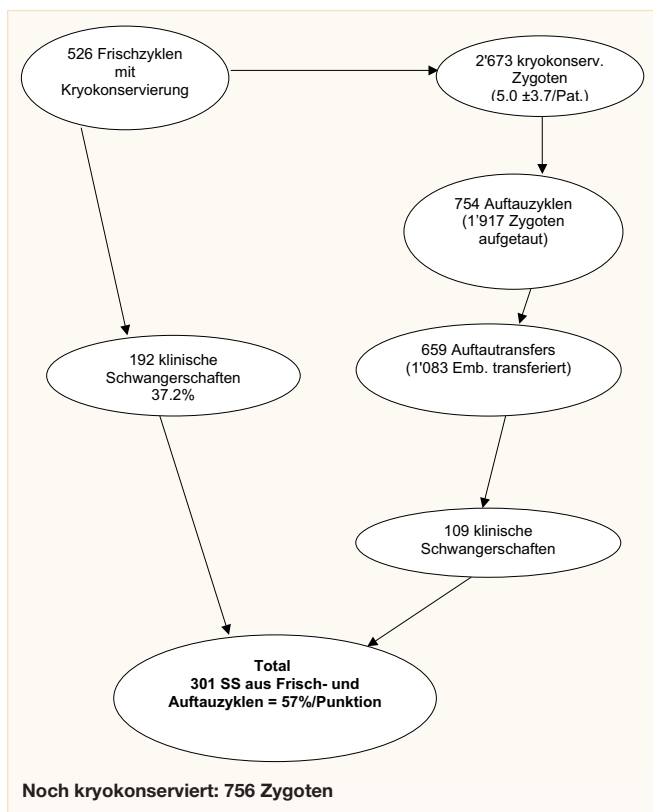
Wer profitiert vom Blastozystentransfer?

Ein wichtiges Argument für die Blastozystenkultur ist das Ziel, Mehrlinge, das heisst auch Zwillinge, zu vermeiden, ohne die Schwangerschaftsrate wesentlich zu kompromittieren.

Gemäss Cochrane-Review ist der geplante “single embryotransfer” eine gute Indikation für eine Blastozysten-

kulturer bei Patientinnen mit optimalen Prognosekriterien (Tabelle 4). Leider erfüllen nur sehr wenige diese Bedingungen. Genau die gleiche Patientinnengruppe hat natürlich auch beim Transfer im frühen Teilungsstadium eine ideale Chance und zudem meist viele kryokonservierte Zygoten. Die kumulative SS-Rate dürfte sich somit nicht wesentlich unterscheiden. Psychische, physische und finanzielle Belastung sowie das Zeitinter-

Tab. 3. Resultate Kinderwunschzentrum Baden



vall bis zum Schwangerschaftseintritt müssen allerdings auch in die Beurteilung einbezogen werden.

Grenzen und potentielle Risiken

Das Fehlen von klaren Kriterien zur Vorhersage der Entwicklung von Zygoten und Embryonen erhöht das Risiko, dass sich schliesslich kein Embryo zur Blastozyste entwickelt und der Transfer ausbleibt. Eine solche Situation ist für das Paar ausserordentlich belastend.

Die Annahme, dass low-responders und Patientinnen

Kernaussagen

- die Cochrane Review zeigt keine Unterschiede bezüglich Schwangerschaftsrate, “take home rate”, Anzahl Aborten und Mehrlingen im Vergleich zwischen Tag 2/3 oder Blastozystentransfer
- die Anzahl kryokonservierter Zygoten bei Tag 2/3 ist signifikant höher als beim Blastozystentransfer, damit sind die kumulativen Schwangerschaftsraten pro Punktion beim Tag 2/3 Transfer wahrscheinlich höher. Dies entspricht der Erfahrung an unserem Zentrum.
- vom Blastozystentransfer profitieren nur Patientinnen mit optimalen Prognosekriterien, wenn mit dem Transfer einer einzelnen Blastozyste Gemini vermieden werden können.
- der Blastozystentransfer bietet für Patientinnen mit ungünstigen Prognosekriterien keine Vorteile
- die Änderung des Fortpflanzungsmedizin-Gesetzes ist nötig (Erlaubnis der Entwicklung aller Zygoten ins Embryonalstadium und Kryokonservierung von Embryonen) zur Senkung des Zwillingsrisikos und als Voraussetzung für die Präimplantationsdiagnostik.
- weitere Studien sind notwendig zur Identifikation derjenigen Patientengruppen, für die ein Blastozysten-transfer sogar ein Nachteil sein könnte.

mit wiederholten frustranen IVF-Versuchen vom Tag-5-Transfer profitieren könnten, hat sich leider nicht bestätigt. Möglicherweise sinkt dadurch die Geburtenrate sogar.

Paare müssen darüber informiert werden, dass die Blastozystenkultur mit einem erhöhten Risiko für monozygote Zwillinge einhergeht. Je nach Erfahrung des Zentrums werden 2.7–13,2% beschrieben.

Tab. 4. Kriterien für einen elektiven single embryotransfer (SET)

- Alter unter 38 Jahren
- erster IVF-Zyklus
- keine Endometriose
- dreischichtiges Endometrium über >7mm am Tag HCG
- Tag 3: mindestens drei 8-Zell-Embryonen mit optimaler Qualität
- Tag 5: mindestens drei Blastozysten, davon mindestens eine mit optimaler Qualität
- normales Cavum uteri

(nach Criniti A. Fertil Steril 2005; 84: 1613-9)

Eine aktuelle Arbeit beschreibt eine Geschlechterverschiebung zu Gunsten der Knaben. Die Ursache liegt darin, dass männliche Embryonen das Blastozystenstadium früher erreichen.

Die Sorge, dass eine zu lange In-Vitro-Kultur epigenetische Mutationen verursachen und damit sehr seltene Erkrankungen wie das Beckwith-Wiedemann-Syndrom verursachen könnte, ist nicht ganz unbegründet.

Zusammenfassung

- Der immer wieder propagierte Vorteil des Blastozystentransfers, dass nämlich dadurch die Schwangerschaftsrate erhöht werden kann, hat sich nicht bestätigt.
- Vom Blastozystentransfer kann tatsächlich eine kleine Gruppe von IVF Patientinnen, nämlich diejenigen mit optimalen Prognosekriterien profitieren: Die Erhaltung einer hohen Schwangerschaftsrate gelingt hier mit dem Single-Embryotransfer (SET) bei weitgehender Vermeidung des Mehrlingsrisikos. Allerdings ist zur praktischen Umsetzung dafür eine Gesetzesänderung in der Schweiz nötig.
- Mit eigenen Daten können wir belegen, dass auch unter den derzeit gültigen gesetzlichen Bedingungen eine hohe Schwangerschaftsrate erzielt werden kann (mit dem Blastozystentransfers durchaus vergleichbar) durch eine echte Kumulation zwischen Frisch- und Auftauzyklus .