

Schwangerschaft zwischen Hoffnung und Risiko

Schwangerschaftsbetreuung nach IVF und ICSI

Die moderne Reproduktionsmedizin steht zunehmend vor der Herausforderung, Frauen mit gesundheitlichen Risikokonstellationen sicher durch die Kinderwunschbehandlungen zu begleiten. Dieser Artikel gibt einen Überblick über verschiedene reproduktionsmedizinische Einflussfaktoren, zum Beispiel das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS), die Wahl des Embryotransferprotokolls bei Auftauzyklen oder die Besonderheiten nach präimplantationsdiagnostischen Verfahren (PGT).

Hülya Gülmez, Alexandra Kohl Schwartz

Mit dem steigenden Alter der Patientinnen, häufigeren Begleiterkrankungen und wachsendem Anspruch an individualisierte Betreuung rückt die präkonzeptionelle Risikoabschätzung in den Mittelpunkt der Schwangerschaftsbetreuung. Dies schafft die Grundlage für eine möglichst physiologische Schwangerschaft.



Hülya Gülmez
(Foto: zVg)

Vermeidung Mehrlingsschwangerschaft

Ein zentrales Ziel zur Risikoreduktion bei Kinderwunschbehandlung ist die Vermeidung einer Mehrlingsschwangerschaft, da diese mit erhöhter Frühgeburtsrate und damit verbundener Mortalität einhergeht. Ein Beispiel für eine erfolgreiche Verbesserung der geburts-hilflichen Ergebnisse durch Reproduktionsmediziner ist die konsequente Reduktion der übertragenen Embryonenanzahl, was zu einem deutlichen Rückgang höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften und damit zu einer Verminderung neonataler Morbidität und Mortalität geführt hat (1). In der Schweiz wurden im Jahr 2023 bei 89,9% der Embryotransferzyklen nur ein einziger Embryo übertragen, ein exzellenter Wert im europäischen Vergleich (Rate der «single embryo transfer»: 62,6%) (Abbildung 1).

Die konsequente Reduktion der übertragenen Embryonenanzahl, was zu einem deutlichen Rückgang höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften und damit zu einer Verminderung neonataler Morbidität und Mortalität geführt hat (1). In der Schweiz wurden im Jahr 2023 bei 89,9% der Embryotransferzyklen nur ein einziger Embryo übertragen, ein exzellenter Wert im europäischen Vergleich (Rate der «single embryo transfer»: 62,6%) (Abbildung 1).

Vermeidung Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Das OHSS stellt eine potenziell schwerwiegende Komplikation der ovariellen Stimulation im Rahmen assistierter Reproduktionstechniken dar. Klinisch sind die häufigsten Symptome Abdominalschmerzen (durch die vergrößerten Ovarien und Aszites), Oligurie (durch die Verschiebung der

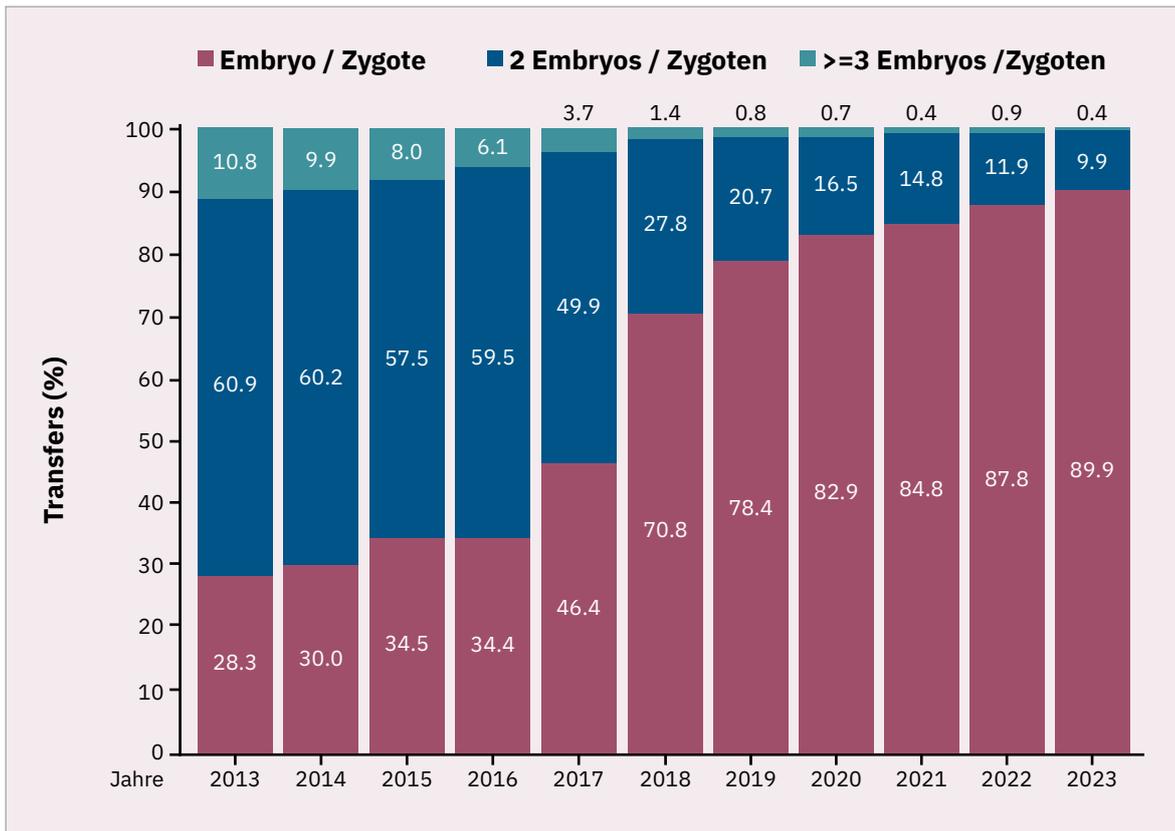
Flüssigkeit ins 3. Kompartiment) sowie Übelkeit und Erbrechen. Ein OHSS kann grundsätzlich bei jeder Frau unter ovarieller Stimulation auftreten. Besonders gefährdet sind Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS), bereits durchgemachtem OHSS oder mit hoher ovarieller Reserve. Während der Stimulationsphase erhöhen sich die Risiken vor allem dann, wenn bei Auslösung (Trigger) sehr viele Follikel vorhanden sind (≥ 17), die Östradiolspiegel stark ansteigen ($> 3500\text{--}5000\text{ pg/mL}$) oder eine hohe Zahl an Eizellen gewonnen wird ($\geq 15\text{--}18$) (2, 3).

Die wirksamste Massnahme zur Reduktion des OHSS ist der Einsatz eines GnRH-Agonisten als Trigger zur Auslösung der Eizellreifung anstelle von hCG (humanem Choriogonadotropin). Mehrere Studien konnten zeigen, dass sich dadurch das Risiko für ein OHSS signifikant verringern lässt. (2, 3)

Ein weiterer zentraler Ansatz zur Risikoreduktion ist die «Freeze-all»-Strategie. Anstatt einen Frischtransfer durchzuführen, werden sämtliche Embryonen kryokonserviert und erst in einem späteren Zyklus transferiert, dadurch kann es nicht zur Aggravation unter steigenden Beta-HCG-Spiegeln (im Falle einer Schwangerschaft) kommen.

Falls doch ein Frischtransfer durchgeführt wird, sind diese Schwangerschaften mit einem höheren Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Plazentationsstörungen, Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert. Dies kann durch die vermehrte Gefässpermeabilität und Hyperkoagulabilität und der damit verbundenen beeinträchtigten Plazentation erklärt werden (4).

Patientinnen mit einer zu erwartenden hohen ovariellen Reaktion, insbesondere mit erhöhtem AMH, PCOS oder einer grossen zu erwartenden Eizellzahl, sollten bereits vor Beginn der Therapie über ihr erhöhtes OHSS-Risiko und die möglichen Konsequenzen aufgeklärt werden. Essenziell ist dann, präventive Strategien konsequent umzusetzen, um schwere Verläufe zu verhindern (Tabelle).



Quelle: FIVNAT (Abb. adaptiert).

Abbildung 1: Embryotransferzyklen in der Schweiz zwischen 2013 und 2023: 2023 wurde bei fast 90% nur ein Embryo übertragen.

Protokollauswahl zur endometrialen Vorbereitung beim Auftauzyklus (frozen embryo transfer)

Die Auswahl des geeigneten Protokolls zur endometrialen Vorbereitung vor Frozen-Embryo-Transfer (FET) stellt einen zentralen Bestandteil der präkonzeptionellen Beratung dar. Ziel ist es, die individuelle Situation der Patientin zu berücksichtigen, Risiken zu minimieren und die Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft zu maximieren.

Der natürliche Auftauzyklus wird zunehmend bevorzugt, da er bei vergleichbarer klinischer Effektivität ein günstigeres maternales und perinatales Sicherheitsprofil aufweist.

Das Vorhandensein eines Corpus luteum ermöglicht eine physiologische Hormonumgebung mit potenziell reduzierter Inzidenz hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen und plazentarer Komplikationen (8-10). Nachteile bestehen vor allem in der höheren Abhängigkeit vom spontanen Ovulationszeitpunkt und dem erhöhten Monitoringbedarf.

Der künstliche Auftauzyklus mit hormoneller Substitution bietet eine exakte Planbarkeit des Transfers und ist insbesondere bei Anovulation, irregulären Zyklen oder logistischen Erfordernissen indiziert. Allerdings entfällt hierbei die Corpus-luteum-abhängige Hormonproduktion, was mit

Tabelle: Risiken bei ovariellem Hyperstimulationssyndrom (OHSS) bei Mutter und Kind

Risiken in der Schwangerschaft (für die Mutter)	
Venöse/arterielle Thromboembolien	Hämokonzentration und Hyperkoagulabilität; (Leitlinien empfehlen Thromboseprophylaxe) (7)
Aszites, Pleuraerguss, Dyspno/respiratorische Insuffizienz	Flüssigkeitsverschiebungen und gesteigerte Gefäßpermeabilität (2, 3)
Akutes Nierenversagen/Oligurie, Elektrolytstörungen	Folge von dritträumigen Flüssigkeitsverlusten und reduzierter Nierenperfusion (2, 3)
Risiken in der Schwangerschaft (für das Kind)	
Frühgeburtslichkeit	Bei schwerem OHSS erhöht (4-6)
Niedriges Geburtsgewicht (SGA)	Gehäuft berichtet bei Schwangerschaften nach OHSS, wenn auch Studienlage nicht vollständig konsistent (4-6)

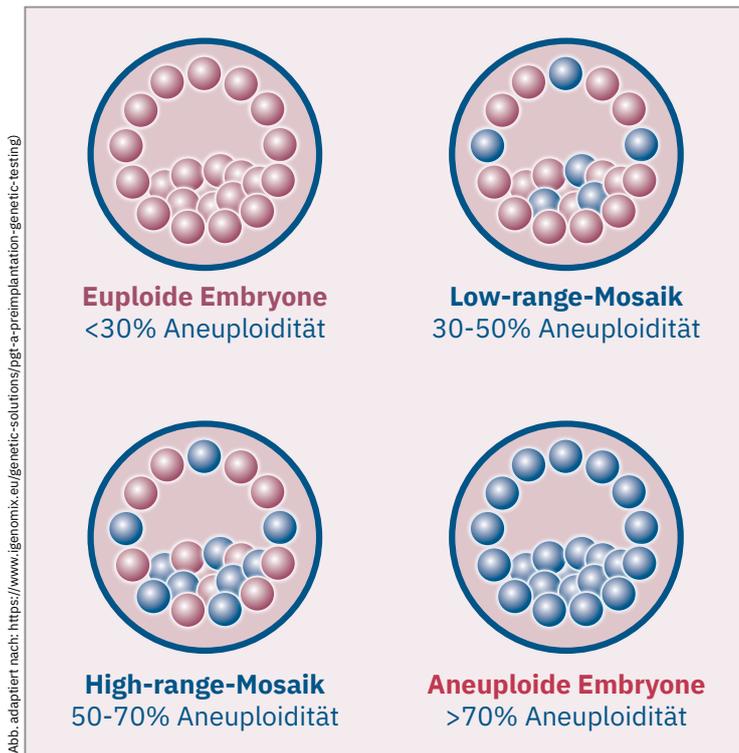


Abbildung 2: Bewertung der Embryonen (Mosaikbefundung) im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik

einem erhöhten Risiko für Präeklampsie, andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sowie möglicherweise thromboembolische Ereignisse assoziiert ist.

Im Ausland (insbesondere nach Eizellspende) werden aufgrund der Planungssicherheit, die meisten Behandlungen als künstlicher Zyklus mit Hormonersatztherapie (HRT-FET) durchgeführt. Für die Schwangerschaft ergeben sich dadurch potenzielle Risiken:

- **Präeklampsierisiko**

Im Vergleich zu natürlichen oder modifizierten natürlichen Zyklen (mit Corpus luteum) ist bei HRT-FET-Zyklen das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen 2- bis 3-fach erhöht. Damit ergibt sich die Empfehlung für frühes Präeklampsiescreening (11.–14. SSW) mit uterinem Doppler, PlGF/PAPP-A sowie auch bei mütterlichen Risikofaktoren

- **Thromboserisiko bei Östrogenapplikation**

Unter oraler Östrogenisierung (z. B. Östradiolvalerat oral) ist das Risiko für venöse Thrombosen höher als bei transdermaler Gabe (10). Dies sollte gerade bei Schwangeren mit höherem mütterlichem Alter (>40 Jahre) berücksichtigt werden. Die transdermale Östrogenisierung stellt eine variable Alternative bei dem HRT-FET Zyklus dar.

Präimplantationsdiagnostik in der Reproduktionsmedizin

Neben der präkonzeptionellen Risikoeinschätzung und der individualisierten Behandlungsplanung gewinnt auch die genetische Diagnostik im Rahmen der assistierten Reproduktion zunehmend an Bedeutung. Das «Preimplantation

Genetic Testing» (PGT) umfasst dabei unterschiedliche Anwendungsbereiche: das Testen auf Aneuploidien (PGT-A), auf monogene Erkrankungen (PGT-M) sowie auf strukturelle chromosomale Umlagerungen (PGT-SR). Diese Verfahren ermöglichen es, Embryonen mit genetisch unauffälligem Befund gezielt auszuwählen und damit das Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen oder Fehlgeburten zu verringern. Gleichzeitig kann die genetische Befundmitteilung eine erhebliche psychische Belastung für die betroffenen Paare darstellen. Eine leitliniengestützte Aufklärung und Nachbetreuung ist daher essenziell, um eine sichere, informierte und individuell angepasste Entscheidungsfindung zu gewährleisten.

Gemäss den gesetzlichen Bestimmungen kann PGT-A eingesetzt werden, um Embryonen im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung vor dem Einsetzen auf mögliche Entwicklungsstörungen oder eine eingeschränkte Entwicklungsfähigkeit zu überprüfen. Wenn genügend Embryonen vorhanden sind, kann PGT-A dazu beitragen, schneller eine Schwangerschaft zu erreichen und die Rate an Fehlgeburten zu senken. Zudem lässt sich dadurch die Dauer der Behandlung verkürzen, was bei gut gewählter Indikation sowohl körperliche als auch psychische und finanzielle Entlastung für die Betroffenen mit sich bringen kann. Auf die gesamte Behandlung gesehen zeigt sich jedoch kein signifikanter Anstieg der Geburtenrate bei IVF mit PGT-A im Vergleich zu IVF ohne PGT-A (11).

Embryonales Puzzle – Mosaikbefund in der Beratung

Die zunehmende Detektion chromosomaler Mosaizismen im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik stellt eine erhebliche klinische und diagnostische Herausforderung dar. Insbesondere durch moderne molekulargenetische Verfahren wie «Next-Generation-Sequencing» werden Befunde sichtbar, deren Aussagekraft für den gesamten Embryo nur begrenzt sicher ist.

Jede Bewertung mosaikaler Befunde muss daher zwingend die technischen und biologischen Limitationen berücksichtigen. Die Trophektoderm-Biopsie repräsentiert nur einen Teil des Embryos, sodass falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden können.

Bei der Bewertung der Embryonen wird eine Einteilung in vier Gruppen empfohlen (Abbildung 2):

- Euploide Embryone < 30% abweichende Zellen
- Low-range-Mosaik: 30 - 50% abweichende Zellen
- High-range-Mosaik: 50 - 70% abweichende Zellen
- Aneuploide Embryone >70% abweichende Zellen.

Absolute Prozentangaben (z.B. 63%) sollen dabei vermieden werden. Wichtig ist, den Befund so zu kommunizieren, dass deutlich wird: Ein Nachweis in der Biopsie bedeutet nicht automatisch, dass der gesamte Embryo betroffen ist (12). Für den Embryotransfer gilt: Euploide Embryonen haben Vorrang, jedoch können Embryonen mit Mosaikbefunden nach sorgfältiger Beratung übertragen werden. Wichtig ist es, für die Auswahl des zu transferierenden Embryos auch

die morphologische Entwicklung zu berücksichtigen. Eine Verwerfung von Embryonen mit Mosaikbefunden oder eine routinemässige Re-Biopsie wird nicht empfohlen. Wenn kein euploider Embryo zur Verfügung steht, kann die Übertragung eines Embryos mit Mosaikbefund gegebenenfalls die einzige Chance für ein genetisch eigenes Kind darstellen.

Insgesamt erfordert die Befundmitteilung eine strukturierte genetische Beratung, die die Limitationen des Verfahrens transparent macht und eine individualisierte, informierte Entscheidungsfindung ermöglicht. Mosaikbefunde sind dabei mit erheblicher Unsicherheit behaftet und bedürfen stets einer differenzierten Risikoabwägung im Dialog mit den Kinderwunschaaren..

Genetische Beratung bei Präimplantationsdiagnostik

Auch ein unauffälliges Ergebnis der Präimplantationsdiagnostik entbindet nicht von einer engmaschigen pränatalen Betreuung. Aufgrund technischer Limitationen, etwa der repräsentativen Einschränkung der Trophektodermbiopsie sowie der Tatsache, dass PGT-A lediglich numerische und grössere strukturelle Chromosomenaberrationen erfassen kann, bleibt das Risiko falsch-negativer oder falsch-positiver Befunde bestehen. Internationale Fachgesellschaften betonen daher, dass PGT die etablierten Screeningverfahren wie Ersttrimesterscreening oder NIPT nicht ersetzt (13, 14).

Darüber hinaus besteht insbesondere nach PGT-M und PGT-SR die Empfehlung, das Ergebnis durch invasive pränatale Diagnostik (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) zu bestätigen. Hintergrund ist, dass auch bei technisch korrekt durchgeführtem PGT eine Fehlklassifikation möglich bleibt (14). □

Korrespondierende Autorinnen:

Dr. med. Hülya Gülmez

E-Mail: huelya.guelmez@luks.ch

Prof. Dr. med. Alexandra Kohl Schwartz

E-Mail: alexandra.kohlschwartz@luks.ch

Abteilung für Reproduktionsmedizin und gyn. Endokrinologie

Frauenklinik

Luzerner Kantonsspital

6000 Luzern 16

Referenzen:

1. ESHRE: Guideline Development Group. Number of embryos to transfer during IVF/ICSI: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2023.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG): The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Green-top Guideline No. 5; 2016.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2023;120(3):533-545.
4. Levi-Setti PE, Zerbetto I, Baggiani A, Zannoni E, Sacchi L, Smeraldi A, et al: Early severe ovarian hyperstimulation syndrome: outcomes of pregnancies achieved and not achieved in fresh in vitro fertilization cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):694-702.
5. Wang R, Mol BW.: The impact of ovarian hyperstimulation syndrome on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):331-341.
6. Schols WA, van Kuijk SM, Kremer JA, van der Heijden OW, Braat DD, Smits LJ.: Increased risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in IVF pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):458-470.
7. HERA Delphi Consensus Group: Thromboprophylaxis in assisted reproductive technology: recommendations from a Delphi consensus. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad031.
8. Epelboin S, Labrosse J, De Mouzon J, Devaux A, Gervoise-Boyer M-J, Hesters L, Jonveaux P, Levy R, Sermondade N, Fauque P, Pessione F.: Higher risk of pre-eclampsia and other vascular disorders with artificial cycle for frozen-thawed embryo transfer compared to ovulatory cycle or to fresh embryo transfer following in vitro fertilization. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023 May 22;14:1182148. doi: 10.3389/fendo.2023.1182148
9. Busnelli A, Paffoni A, Somigliana E et al: Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2022;118(5):839-848.
10. von Versen-Höynck F et al.: Artificial cycle FET is associated with increased preeclampsia risk compared with ovulatory cycle FET. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(10):2111-2119.
11. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Präimplantative genetische Testverfahren PGT: Medizin-ethische Richtlinien. 2. Auflage, Juni 2020.
12. ESHRE Working Group on Chromosomal Mosaicism (De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Coticchio G, Fiorentino F, Goossens V, Mcheik S, Rubio C, Sermon K, Sfontouris I, Spits C, Vermeesch JR, Vermeulen N, Wells D, Zambelli F, Kakourou G.): ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. *Hum Reprod Open*. 2022 Nov 7;2022(4):hoac044. doi: 10.1093/hropen/hoac044.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics. Committee Opinion No. 799: Preimplantation Genetic Testing. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):e133-e137. doi:10.1097/AOG.0000000000003702
14. De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Coticchio G, Fiorentino F, Goossens V, et al: ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac044. doi:10.1093/hropen/hoac044