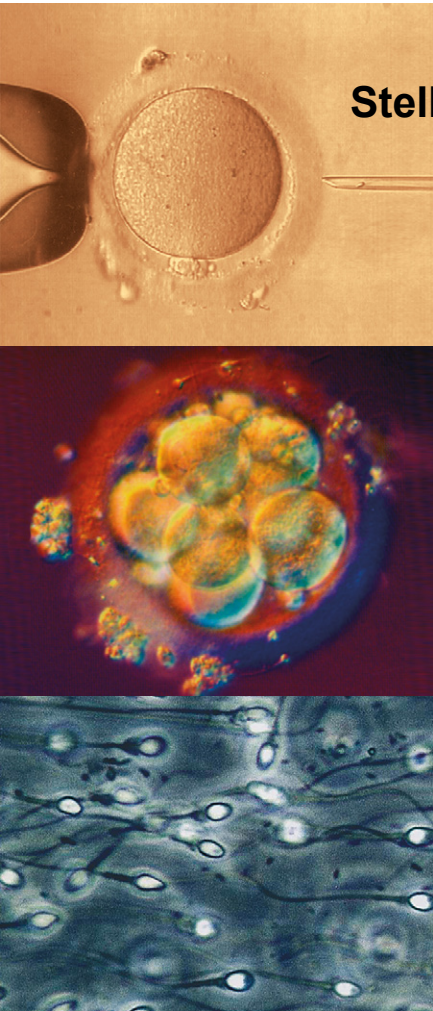


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Stellungnahme: Preimplantation Genetic Screening (PGS) als Altersindikation in der IVF-Therapie für Patientinnen im Alter von 35 Jahren und darüber

Montag M, van der Ven H

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2007; 4 (3), 145-147

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



M. Montag, H. van der Ven

PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING (PGS) ALS ALTERSINDIKATION IN DER IVF-THERAPIE FÜR PATIENTINNEN IM ALTER VON 35 JAHREN UND DARÜBER

STELLUNG-
NAHMEN

Die „Late Breaking Research Session“ ist ein fester Programmpunkt bei der Jahrestagung der „European Society for Human Reproduction & Embryology“ (ESHRE). In den vergangenen Jahren bekam die Sitzung leider oft nur geringe Aufmerksamkeit, da sie im Zeitplan unglücklich kurz vor der Schlußzeremonie lag.

Auf der diesjährigen Tagung der ESHRE in Lyon wurde jedoch mit einem Vortrag zur Bedeutung des Aneuploidiescreenings von Präimplantations-Embryonen („Preimplantation genetic screening significantly reduces live birth rates in women of advanced maternal age undergoing IVF/ICSI“) eines der derzeit in der Reproduktionsmedizin wohl intensivst diskutierten Themen ausgewählt. Entsprechend erreichte sowohl die Zahl der Teilnehmer als auch die atmosphärische Stimmung im Auditorium ein für diese Veranstaltung bisher ungekanntes Ausmaß.

Anlässlich des zeitgleich am 5. Juli 2007 im „New England Journal of Medicine“ erschienenen Artikels [1] stellte **Sebastiaan Mastenbroek** stellvertretend für die Amsterdamer Forschergruppe die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zur Wertigkeit der Aneuploidietestung von menschlichen Embryonen nach Blastomerenbiopsie vor (O-278). Zielgruppe der Studie waren Frauen der Altersgruppe zwischen 35 und 41 Jahren, bei denen im Vorfeld keine bzw. keine erfolglose IVF-Therapie durchgeführt worden war, und somit eine klare Altersindikation vorlag.

Das primäre Studienziel war der Eintritt einer fortlaufenden klinischen Schwangerschaft bis zur 12. Schwangerschaftswoche (SSW), bezogen auf die begonnenen Therapiezyklen. Die sekundären Ziele umfaßten die biochemische und klinische Schwangerschaftsrate sowie die Abort- und Implantationsrate.

Ausgewählte Ergebnisse der Arbeit sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Ausgewählte und ergänzte Studienergebnisse. Daten nach Mastenbroek et al. [1]

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten	206	202
Zyklen	434	402
Biochemische Schwangerschaften	94	118
Aborte („miscarriage“)	43	44
Fortlaufende klinische Schwangerschaften (12. Schwangerschaftswoche)	52	74
Fortlaufende klinische Schwangerschaftsrate bezogen auf die Patientin ($p < 0,01$)	25 % (52/206)	37 % (74/202)
Fortlaufende klinische Schwangerschaftsrate bezogen auf den gestarteten Zyklus ($p < 0,025$)	12 % (52/434)	18,4 % (74/402)
Fortlaufende klinische Schwangerschaftsrate bezogen auf Transferzyklen ($p < 0,05$)	14,2 % (52/367)	20,3 % (74/364)
Zyklen ohne Embryotransfer ($p < 0,001$)	15,4 % (67/434)	9,5 % (38/402)
Implantationsrate (n. s.)	11,7 % (75/642)	14,7 % (99/673)

Diese implizieren, daß die Durchführung der Embryobiopsie mit anschließender Aneuploidietestung in der Studiengruppe die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer erfolgreich fortlaufenden Schwangerschaft bis zur 12. SSW bezogen auf die Patientin, auf den gestarteten Zyklus und auf den Transferzyklus signifikant vermindert.

Im Anschluß an den Vortrag von Mastenbroek präsentierte **Catherine Staessen** die wichtigsten Daten der bereits vor längerer Zeit veröffentlichten Brüsseler Studie zur PGS [2]. Beide Studien unterscheiden sich deutlich im Design und besonders hinsichtlich der Studienendpunkte und sind daher nicht direkt vergleichbar. Dennoch weist die Brüsseler Studie in der Studiengruppe einen deutlichen Trend zu höheren Implantationsraten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (17,1 % vs. 11,5 %), während dies in der Amsterdamer Studie genau umgekehrt ist (11,7 % vs. 14,7 %).

In der anschließenden, zum Teil sehr emotional geführten Diskussion wurden die Amsterdamer Studie, die technische Durchführung und die Ergebnisse kritisch hinterfragt. Die

im „New England Journal“ veröffentlichten Daten lassen beispielsweise weitere, zusätzliche Berechnungen zu, die belegen, daß möglicherweise die Qualität der technischen Durchführung der Aneuploidietestung zu den schlechteren Ergebnissen der Studiengruppe beigetragen haben könnte (Tab. 2). So wurden in der Studiengruppe in 50 von 367 Zyklen (13,6 % der Zyklen) insgesamt 100 Embryonen transferiert, für die aus verschiedensten technischen Gründen keine Aussage bzgl. des Aneuploidiestatus getroffen werden konnte. Diese Transferzyklen wurden aber in der PGS-Gruppe einbezogen. In diesen Zyklen wurde eine Implantationsrate von 6 % beobachtet, was nahelegt, daß hier in hohem Maße nicht Implantations-kompetente bzw. aneuploide Embryonen transferiert wurden. Weiterhin lag in einer unbestimmten und leider nicht errechenbaren Anzahl von Zyklen bei mindestens einem transferierten Embryo kein Ergebnis der PGS vor. Auch hier wurde eine äußerst niedrige Implantationsrate von 7,1 % (16/226) erzielt. Demgegenüber betrug die Implantationsrate in Zyklen mit Transfer von 2 eindeutig als euploid getesteten Embryonen 16,8 %. Dieses Ergebnis ist nach eigener

Tabelle 2: Ergebnisse in Abhängigkeit von der diagnostischen Aussage. Daten nach Mastenbroek et al. [1]

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Fortlaufende klinische Schwangerschaftsrate bezogen auf Transferzyklen ($p < 0,05$)	14,2 % (52/367)	20,3 % (74/364)
Implantationsrate (n. s.)	11,7 % (75/642)	14,7 % (99/673)
– bei Zyklen mit Embryonen ohne schlüssiges Ergebnis bzgl. der Aneuploidietestung	6 % (6/100)	
– bei Zyklen mit 1 Embryo ohne schlüssiges Ergebnis bzgl. der Aneuploidietestung	7,1 % (16/226)	
Implantationsrate bei optimalen Zyklen (2 Embryonen mit schlüssigem Ergebnis)	16,8 % (53/316)	
Schwangerschaftsrate bei optimalen Zyklen (2 Embryonen mit schlüssigem Ergebnis)	33,5 % (53/158)	

Aussage der Autoren direkt mit den Implantationsraten anderer Studien vergleichbar, die nach PGS höhere Implantationsraten und damit einen Vorteil für den Patienten beobachten konnten [3–5]. Interessanterweise betrug die Schwangerschaftsrate in diesen „optimalen“ PGS-Zyklen 33,5 % und steht damit im klaren Unterschied zu der Schwangerschaftsrate von 20,3 % der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse weisen wiederum auf die Bedeutung des technisch optimalen Vorgehens für eine erfolgreiche PGS hin. Leider werden diese Daten in der Publikation von Mastenbroek et al. nicht näher dargelegt und diskutiert.

In der Diskussion des Vortrags merkte **Jacques Cohen** aus den USA an, daß der hohe Anteil von ca. 30 % transferierter Embryonen ohne eindeutige Diagnose nach PGS nicht mit den amerikanischen Qualitätsstandards vereinbar wäre. **Luca Gianaroli's** Aussage zur Qualität und technischen Durchführung der PGS verschiedener Arbeitsgruppen war diesbezüglich noch drastischer: „Some can and some cannot“.

Auch wenn die Amsterdamer Studie in der Planung und Durchführung sehr komplex ist, so finden sich neben den bereits erwähnten Problempunkten noch einige weitere Unwägbarkeiten. So sind beispiels-

weise die Aussagen im „New England Journal“ in Hinblick auf die Abortraten aus klinischer Sicht unverständlich, da die Definition der Begriffe „miscarriage“ (Tab. 1) und biochemische Schwangerschaft nicht eindeutig sind. Ferner wurden in der Studie Behandlungszyklen bis Juni 2006 zugelassen, während der Follow-up-Zeitraum der Schwangerschaften nur bis Januar 2007 erfolgte. Weiterhin wird nicht erwähnt, wie viele Patientinnen eine Pränataldiagnostik in Anspruch genommen haben und insgesamt fehlt eine vollständige Aussage über den Gesundheitszustand der bisher geborenen Kinder – in der Studiengruppe wie auch in der Kontrollgruppe liegen keine Angaben vor. Die Autoren betonen in der Publikation wiederholt die Wichtigkeit der Lebendgeburtenrate als einen für die Patienten relevanten Endpunkt. Insbesondere eine Studie zur PGS sollte jedoch die vollständige Erfassung der Ergebnisse der Pränataldiagnostik und der kindlichen Fehlbildungen bzw. Aneuploidieraten einbeziehen.

In der Amsterdamer Studie wurde, wie auch in der Brüsseler Studie, ein Lasersystem eingesetzt, um die für die Biopsie erforderlichen Öffnungen in der Zona pellucida zu erzeugen. Die Kontrollgruppen erhielten dagegen in beiden Studien keine Eröffnung der Zona pellucida.

Interessanterweise wurde inzwischen auch innerhalb des ESHRE-PGD-Konsortiums erkannt, daß zwar der Einsatz der Lasertechnik immer mehr voranschreitet, die scheinbar einfache Anwendung jedoch auch schnell zu Fehlern bei der Anwendung führen kann. Insbesondere wenn die zur Biopsie erzeugten Öffnungen zu klein sind, kann es im Blastozystenstadium durch die zu enge Öffnung zu Problemen beim Schlüpfen und letztlich zur Degeneration von Embryonen kommen [6]. Daher sollte bei vergleichenden Studien zur Effizienz der Aneuploidietestung auch berücksichtigt werden, daß neben der Entnahme von Blastomeren auch die Eröffnung der Zona pellucida einen wesentlichen Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe darstellen kann. Dieser Unterschied kann im Fall einer unsachgemäßen Anwendung auch zu negativen Ergebnissen im Studienarm führen. Insofern ist eine vergleichbare Studiensituation nur dann gegeben, wenn bei den Embryonen der Kontrollgruppe ebenfalls eine Öffnung mit dem Laser erzeugt wird.

Ungeachtet aller Kritik an der vorliegenden Studie bleibt dennoch die Tatsache bestehen, daß, bezogen auf die Gesamtzahl aller Patienten, ein positiver Effekt durch die Blastomerenbiopsie mit anschließender Aneuploidietestung im Gegensatz zu früheren Arbeiten [5] nicht nachgewiesen werden konnte. Den möglichen Grund dafür beantwortet auch diese Studie nicht. Grundsätzlich bleibt zukünftig zu klären, ob die Aneuploidietestung an sich keinen Vorteil bringt, oder ob durch die derzeitige Technik der Blastomerenbiopsie der Embryo beeinträchtigt wird. Das methodische Vorgehen muß gerade in Hinblick auf die Daten zur Polarität des frühen Embryos [7] kritisch hinterfragt werden. Wenn in einem Embryo im 4-Zellstadium bereits alle Blastomeren frühe Differenzierungsmarker aufweisen, ist die Entfernung von einer oder sogar

zwei Blastomeren für die Polarität des Embryos von Bedeutung. Auch wenn den verbleibenden Blastomeren eine Plastizität zum Ausgleich einer solchen Entnahme nachgesagt wird, ist ein Einfluß auf die Embryonalentwicklung durchaus wahrscheinlich.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum bei einer maternalen Altersindikation überhaupt eine Embryobiopsie durchgeführt werden muß, wenn doch die Entnahme des 1. und 2. Polkörpers zur Diagnose ausreichend sein könnte. Die Polkörper sind für die weitere Entwicklung des Embryos ohne physiologische Bedeutung. Zudem wäre bei einem solchen Vorgehen die ungeklärte und kontrovers diskutierte Problematik von Embryonen mit einem Aneuploidiemosaik nicht mehr relevant. Unter diesem Aspekt sollte daher die Diskussion über die klinische Bedeutung der Polkörperdiagnostik (PKD) – national wie international – erneut aufgenommen werden. Zur Zeit spielt die PKD zur PGS international nur eine untergeordnete Rolle. Vergleichende Studien zur PGS durch Blastomerenbiopsie gegenüber Polkörperbiopsie liegen bisher nicht vor. Erste Daten aus einer kontrollierten Studie liegen bereits vor, die für die laserunterstützte Polkörperbiopsie mit anschließender Aneuploidietestung

bei bestimmten Indikationen durchaus einen Vorteil sehen [8].

Die jetzt auf der ESHRE vorgestellte und im „New England Journal“ publizierte Studie leistet trotz möglicher methodischer Unzulänglichkeiten einen wichtigen Beitrag bei dem Bemühen um eine optimale Patientenversorgung unter Berücksichtigung des adäquaten Vorgehens. Insofern ist sie ein guter Ausgangspunkt, um die Praxis der Aneuploidietestung auf allen Ebenen zu hinterfragen, neue Ansätze zu diskutieren und weitere Studien mit noch konkreterer Fragestellung durchzuführen. Hier ist allerdings anzumerken, daß eine solche wissenschaftliche Untersuchung und auch eine Anwendung des „Preimplantation Genetic Screenings“ zur Aneuploidieerfassung (PGS) in Deutschland durch das ESchG zumindest strittig, bei konservativer Auslegung verboten ist.

Literatur:

1. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, Vogel NE, Arts EG, de Vries JW, Bossuyt PM, Buys CH, Heineman MJ, Repping S, van der Veen F. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007; 357: 9–17.
2. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy

screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 2849–58.

3. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munné S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999; 72: 837–44.
4. Munné S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, Tucker M, Márquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB, Scott R. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 1999; 14: 2191–9.
5. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Velilla E, Walmsley R, Sadowy S, Cohen J, Sable D. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 91–7.
6. Montag M, van der Ven H. Laser-assisted hatching in assisted reproduction. *Croatian Med J* 1999; 40: 398–403.
7. Edwards RG, Hansis C. Initial differentiation of blastomeres in 4-cell human embryos and its significance for early embryogenesis and implantation. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 206–18.
8. Montag M, van der Ven K, Dorn C, van der Ven H. Outcome of laser-assisted polar body biopsy and aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 425–9.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. rer. nat. Markus Montag
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin
Universitäts-Frauenklinik Bonn
D-53127 Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
E-Mail:
markus.montag@ukb.uni-bonn.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung