

Gibt es eine Altersgrenze für den Kinderwunsch?

Erfolgschancen bei der Sterilitätsbehandlung

Eine realistische Einschätzung der Schwangerschaftschancen, je nach Behandlungsart sowie zugrundeliegender Pathologie, ist im Aufklärungsgespräch mit dem infertilen Paar von hoher Wichtigkeit.

L'entretien avec un couple en vue d'une prise en charge pour infertilité est de première importance. Un accent particulier doit être mis sur l'appréciation réaliste des chances de réussite en terme de grossesse avec enfant vivant (Baby Take-Home Rate), en fonction des traitements envisagés et des pathologies individuelles sous-jacentes.

Prädiktive Faktoren

Alter der Frau

Der Fertilitätspeak einer Frau liegt bei 25 Jahren. Die zunehmende biologische Alterung der Eizellen ist mit sinkenden Schwangerschafts- und höheren Fehlgeburtenraten verbunden. (1). Schon 10 Jahre vor dem individuellen Alter der Menopause kommt es zu einem rapiden Absinken von Quantität und Qualität der Eizellen. 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 Spannweite von rund 20 Jahren (40 Jahre bis 59 Jahre) und einer Peak-Inzidenz um 51 Jahre (2). Obschon die weibliche Fertilität mit dem Alter abnimmt, ist das Tempo des Abfalls der reproduktiven Kapazität einer individuellen Frau schwierig abzuschätzen (3). Die ovarielle Reserve („biologisches Alter“) der Frau ist deshalb nicht immer mit dem chronologischen Alter gleich zu setzen.

Auch wenn individuelle Unterschiede vorliegen können, stellt sich die Frage: Gibt es eine Grenze? Oder anders gefragt: Bis zu welchem Alter macht eine IVF-ICSI-Behandlung mit eigenen Eizellen noch Sinn? Eine Analyse von knapp 2400 IVF-ICSI von Frauen ≥ 40 Jahren ergab folgendes Resultat: die Lebendgeburtenrate von Frauen zwischen 40 und 42 Jahren betrug 7,4%, die von Frauen ≥ 43 Jahren gerade 1,1%. Die Fehlgeburtenrate lag bei 43% (Frauen zwischen 40 und 42 Jahren) und bei 65,2% (!) bei Frauen im Alter von ≥ 43 Jahren (4). Eine andere Studie analysierte 1217 IVF-Zyklen mit eigenen Eizellen von Frauen ≥ 40 Jahren. 40-jährige Frauen hatten dort eine Geburtenrate von 9,1%, 45-jährige Frauen von 0,7%. Die Schlussfolgerung der Autoren dieser Studie war, dass die ovarielle Ansprechbarkeit auf die Hormonstimulation nur bis zu einem Alter von 40 bis 41 Jahren mit der Schwangerschaftsrate korrelierte (5).

Abschätzung der „ovariellen Reserve“

Die Chance auf eine Schwangerschaft lässt sich durch verschiedene Parameter abschätzen: 1) Chronologisches Alter, 2) Hormonbestimmung: FSH, LH, Östradiol, Anti-Müller-Hormon, Inhibin B, 3)



PD Dr. med. Dorothea Wunder
Lausanne

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 (3). 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 (3). Somit ist es wichtig festzuhalten, dass die Abschätzung 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 (3).

Lifestyle-Faktoren

Nicht nur die Spontankonzeption, auch die Chance auf eine Konzeption nach Sterilitätsbehandlungen, kann durch Lifestyle-Faktoren beeinflusst werden.

Körpergewicht: Die Fruchtbarkeit ist sowohl bei adipösen als auch untergewichtigen Frauen erniedrigt (6). Deshalb sollten die Patientinnen vor Behandlungsbeginn möglichst einen BMI im Normalbereich haben. Dies nicht nur, um die Chancen auf eine Schwangerschaft zu erhöhen, sondern auch um die Risiken von Malformationen, Fehl- und Frühgeburten mit konsekutiver neonataler Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Ernährung: Eine gesunde, ausgewogene Ernährung ist für die Fruchtbarkeit förderlich. Bis jetzt besteht keine Klarheit darüber, ob eine vegetarische Ernährung, „Low-Fat“-Diäten oder Heilpflanzen die Fertilität erhöhen können (7). Jedoch wurden im Falle von häufigem Konsum von Meerestieren erhöhte Bleiwerte mit Infertilität in Zusammenhang gebracht (8). Und Transfette scheinen sich ebenfalls negativ auszuwirken (9). Die Bedeutung der präkonzeptionellen Einnahme von Folsäure-Präparaten zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten und Malformationen ist allgemein bekannt.

Rauchen: Rauchen hat einen klar negativen Effekt auf die Fertilität, das wurde schon vor vielen Jahren und Jahrzehnten gezeigt. Eine grosse Metaanalyse, welche 10'928 Raucherinnen mit 19 128 Nicht-

raucherinnen verglichen, zeigte eine signifikant höhere Infertilitätsrate bei Raucherinnen (OR 1,6; 95% CI 1,34–1,91) (10). Ausserdem kommt es bei Raucherinnen häufiger zu Fehlgeburten, sei es nach Spontankonzeption oder nach Sterilitätsbehandlungen (11, 12). Zudem kommen Raucherinnen circa 4 Jahre früher in die Menopause als Nichtraucherinnen (13).

Alkohol: Frauen, welche viel Alkohol konsumieren, sind signifikant häufiger infertil (14–16). Ganz zu schweigen von den desaströsen Folgen des Alkohols auf das ungeborene Kind während der Schwangerschaft.

Drogen: Frauen, welche Marihuana konsumieren, sind signifikant häufiger infertil (RR 1,7; 95% CI 1,0–3,0) (17). Kokain und Opiate (Heroin, Methadon) führen ebenfalls häufiger zu Infertilität (18). Auch hier wird auf die unheilvollen Folgen des Drogenkonsums während der Schwangerschaft nicht eingegangen.

Koffein: Starker Koffeinkonsum (>5 Tassen Kaffee pro Tag oder >500 mg) wurden mit erniedrigter Fertilität assoziiert (OR 1,45; 95% CI 1,03–2,04) (19). Hingegen hat ein moderater Kaffee Konsum vor oder während der Schwangerschaft keine nachteiligen Effekte, weder auf die Fertilität, noch auf den Schwangerschaftsverlauf.

Sport: Moderate sportliche Aktivität ist mit leicht erhöhten Chancen auf eine Schwangerschaft, exzessiver Sport hingegen mit erniedrigter Fruchtbarkeit assoziiert (20).

Gesundheitszustand

Selbstverständlich sind ein adäquater Gesundheitszustand und das Fehlen von genetischen Anomalien bei Frau und Mann ebenfalls essenziell, um eine Schwangerschaft zu erreichen.

Gynäkologische Anamnese

Grunderkrankungen wie aktive und ausgedehnte Endometriose, ein Status nach multiplen operativen Eingriffen im kleinen Becken oder an den Ovarien, etc. beeinflussen ebenfalls die Chance auf eine Schwangerschaft (mit oder ohne Infertilitätsbehandlung) negativ.

Männliche prädiktive Faktoren

Alter: Wenn auch die gemessenen Parameter im Spermogramm bei Männern >35 Jahren absinken, scheint die männliche Fertilität erst ab 50 potentiell beeinträchtigt zu sein (21). Hingegen ist das Risiko, dass das Kind später unter Autismus oder Schizophrenie erkrankt, signifikant höher bei Vätern ab 40 Jahren (22, 23).

BMI: Eine Adipositas ist ebenfalls problematisch für die Fertilität beim Mann. Ein erhöhter BMI ist korreliert mit einer Erniedrigung der Spermienkonzentration (24, 25), der Motilität (26) sowie mit einer Erhöhung von DNA-Schäden in den Spermien (27, 28).

Rauchen, Alkohol und Drogen: Rauchen hat auch beim Mann einen klar negativen Effekt auf Anzahl, Motilität und Morphologie der Spermien sowie Ejakulatvolumen und Fertilisierungskapazität (29). Drogenkonsum sowie ein erhöhter Alkoholkonsum wirken sich ebenfalls negativ auf die Fertilität aus.

Schwangerschaftschancen nach IVF-ICSI-Behandlungen

Eine amerikanische Studie, welche das Outcome von IVF-ICSI-Behandlungen von rund 250 000 Frauen (471 208 Behandlungszyklen während den Jahren 2004 bis 2009) untersuchten, kam zu folgendem Schluss: Die Chance, nach 3 IVF-Zyklen ein Kind zu haben, war am höchsten bei Frauen <31 Jahren: 63% (konservative Analyse = Annahme, dass keine der Drop-out Patientinnen später ein Kind hatte) bis maximal 74% (optimale Analyse = Annahme, dass die Drop-out Patientinnen die gleiche Chance hatten, ein Kind zu bekommen, wie die Frauen, die die Behandlung weiter führten).

Frauen im Alter von 41 bis 42 Jahren hatten signifikant niedrigere Chancen (18,6%–27,8%) und bei 43-jährigen Frauen sanken die Chancen noch weiter (6,6%–11,3%) (30).

Eine weitere Analyse in dieser Studie zeigte, dass die Chancen auf eine Lebendgeburt nach 3 IVF-Zyklen kaum weiter stiegen. Im 1. IVF-Zyklus kam es in 26,4%–31,5% zur Geburt eines Kindes. Im 2. Zyklus kumulativ zu 44,4%–49,1%, im 3. Zyklus zu 50,7%–61,5%, im 4. Zyklus zu 53,9%–70,9%, im 5. Zyklus zu 55,5%–77,7%, im 6. Zyklus zu 56,4%–83,2%, im 7. Zyklus zu 56,8%–87,0% (30).

Schlechtere Resultate nach 3 IVF-Zyklen zeigten sich jedoch bei Frauen mit einer erniedrigten ovariellen Reserve (23,8%–34,2%) oder einer uterinen Infertilität (43,3%–54,4%). Die besten Chancen auf ein Kind hatten Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) oder anderen Ovulationsstörungen (60,8%–71,8%) oder rein männlicher Infertilität (60,3%–72,5%) (30).

Nach Eizellspende kam es nach 3 IVF-Zyklen in 65,9%–83,7% zu Lebendgeburten und nach 7 Zyklen zu 70,6%–97,6% Lebendgeburten (30). Auch der Transfertag hatte einen Einfluss auf die Erfolgsrate: Ein Transfer im Blastozystenstadium hatte höhere Chancen auf eine Lebendgeburt (52,4%–80,7% nach 3 Zyklen, Behandlung mit eigenen Eizellen) als ein Transfer am Tag 2/3 (42,7%–65,3% nach 3 Zyklen). Nach Eizellspende lagen die Chancen bei 65,2%–94,4% resp. 51,0%–85,4% (30).

PD Dr. med. Dorothea Wunder

Médecin-chef, Unité de Médecine de Reproduction
Avenue Pierre-Decker 2, 1011 Lausanne
Dorothea.Wunder@chuv.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das biologische Alter der Frau ist wohl der wichtigste prädiktive Faktor für eine erfolgreiche Sterilitätsbehandlung. Weitere wichtige Faktoren sind eine erniedrigte ovarielle Reserve, uterine Faktoren, genetische Faktoren, allgemeiner Gesundheitszustand, männlicher Faktor, erhöhtes väterliches Alter, etc.
- ◆ Zudem müssen im Vorfeld einer Sterilitätsbehandlung unbedingt Lifestyle-Faktoren (Rauchen, Alkohol, Drogen, Adipositas oder Untergewicht, etc.) berücksichtigt werden
- ◆ Eine Erhöhung der Chancen auf eine Geburt nach IVF-Behandlungen findet sich bei Frauen <31 Jahren, Patientinnen mit PCOS, rein männlicher Infertilität, Transfer im Blastozystenstadium sowie nach Eizellspende (aktuell in der Schweiz nicht zugelassen)

Message à retenir

- ◆ L'âge biologique de la femme représente le facteur prédictif le plus significatif pour la réussite d'un traitement pour infertilité. D'autres facteurs, également importants, sont une réserve ovarienne diminuée, une pathologie utérine, des facteurs génétiques, l'état général de santé, l'âge avancé du partenaire, etc.
- ◆ Dans l'appréciation globale avant le traitement d'infertilité, des facteurs de style de vie (tabagisme, alcool, drogues, obésité ou sous-poids, etc.) doivent également être pris en compte chez les deux partenaires
- ◆ Les meilleures chances de réussite se rencontrent chez les femmes de moins de 31 ans, chez des patientes souffrant d'un syndrome des ovaires poly-kystiques, en cas d'infertilité d'origine masculine, lors de transfert au stade de blastocyste et après don d'ovocyte (pour l'instant interdit en Suisse)

Literatur:

1. Heffner LJ. Advanced maternal age - how old is too old? *N Engl J Med* 2004;351:1927-1929.
2. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981;3:249-264.
3. 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.
4. 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.
5. Tsafirir 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.
6. Clark AM, Thomley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505.
7. Scott S, Duncan CJ. Nutrition, fertility and steady-state population dynamics in a pre-industrial community in Penrith, Northern England. *J Biosocial Sci* 199;31:505-523.
8. Choy CM, Lam CW, Cheung LT, Britton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study. *BJOG* 2002;109:1121-1125.
9. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr* 2007;85:231-237.
10. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-9.
11. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17:3220-3223.
12. Mattison DR, Plowchalk DR, Meadows MJ, Miller MM, Malek A, London S. The effect of smoking on oogenesis, fertilization and implantation. *Semin Reprod Endocrinol* 1989;7:291-304.
13. Adena MA, Gallagher HG. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol* 1982;9:121-130.
14. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year-period. *Fertil Steril* 2004;81:379-383.
15. Revonta M, Raitanen J, Sihvo S, Koponen P, Klemetti R, Mannisto S, Luoto R. Health and life style among infertile men and women. *Sex Reprod Health* 2010;1:91-198.
16. Windham GC, Fenster L, Swan SH. Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1992;3:364-370.
17. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990;1:195-200.
18. Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function. A review. *J Psychoactive Drugs* 2001;33:223-232.
19. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol* 1997;15:324-334.
20. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril* 2012;97:1136,42e1-1136,42e4.
21. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;103:51-56.
22. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012;488:471-475.
23. D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, Kuja-Halkola R, Almqvist C, Sjölander A, Larsson H, Lichtenstein P. Paternal Age at Childbearing and Offspring Psychiatric and Academic Morbidity. *JAMA Psychiatry* 2014 Feb 26 doi:10.1001/ [Epub ahead of print].
24. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863-870.
25. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90:2222-2225.
26. Martini AC, Tissera A, Estofán D, Molina RI, Mangeaud A, de Cuneo MF, Ruiz RD. Overweight and seminal quality : a study of 794 patientes. *Fertil Steril* 2010;94:1739-1743.
27. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93:2222-2231.
28. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27:450-452.
29. Mitra A, Chakraborty B, Mukhopadhyay D, Pal M, Mukherjee S, Banerjee S, Chaudhuri K. Effect of smoking on semen quality, FSH, testosterone level, and CAG repeat length in androgen receptor gene of infertile men in an indian city. *Syst Biol Reprod Med* 2012;58:255-262.
30. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009;360:236-243.