

Das Problem der Mehrlingsschwangerschaften

Am 25. November 2005 fand auf Einladung der Bertarelli Foundation eine Expertentagung* zum Thema Mehrlingsschwangerschaften statt. Das Schweizerische Fortpflanzungsmedizingesetz verbietet die Auswahl von Embryonen, was die Erfolgsrate bei einer In-vitro-Fertilisation (IVF) vermindert. Eine weitere Senkung der IVF-bedingten Mehrlingsschwangerschaftsrate lässt sich unter der heutigen Gesetzgebung deshalb kaum erreichen. Die Ärzteschaft, die betroffenen Paare und die Stimmbevölkerung sollten über die Folgen dieser restriktiven Gesetzgebung besser aufgeklärt werden. Wenig bekannt ist, dass eine beachtliche Zahl der Mehrlingsschwangerschaften auf das Konto der einfachen Ovulationsinduktion geht.

Theres Lüthi**

* Redner und Diskussionsteilnehmer: Professor Hans Ulrich Bucher, Klinik für Neonatologie, Universitätsspital, Zürich; Dr. Peter Fehr, Rheinweg 7/Euro-Haus, Schaffhausen; Professor Michael K. Hohl, Chefarzt Frauenklinik, Kantonsspital, Baden; Professor Bruno Imthurn, Klinik für Endokrinologie, Universitätsspital, Zürich; PD Marinella Rosselli, Centro Endomed, Bellinzona; Dr. Alfred Senn, Centre de Procréation Médicalement Assistée, Lausanne; Dr. Dorothea Wunder, IVF/Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Bern; Conrad Engler, Sekretär der Betroffenen- und Patientenorganisation «Verein Kinderwunsch», Basel; Dr. Marysa Emery, Centre de Procréation Médicalement Assistée, Lausanne; Dr. Judit Pók, Universitätsspital, Zürich; Dr. Jean Cohen, Mitglied des Stiftungsrates, Bertarelli Foundation, Kehrsatz; Prof. Dr. Marc Germond, Vizepräsident, Bertarelli Foundation, Kehrsatz.

** Theres Lüthi, PhD, ist Redaktorin im Ressort Wissen der «Weltwoche».

Korrespondenz:
Bertarelli Foundation
Postfach 119
CH-3122 Kehrsatz
secretary@bertarelli.edu

Mehrlingsschwangerschaften gehen mit einer Reihe von Komplikationen einher – für die Mutter wie für die Kinder. So ist das Sterberisiko der Mutter bei der Geburt von Zwillingen zwei- bis dreimal so hoch wie bei der Geburt eines einzelnen Kindes. Zwillinge werden zudem viermal häufiger zu früh geboren, müssen sechzehnmal häufiger in die Intensivstation und leiden fünf- bis zehnmal öfter an Zerebrallähmung. Die Mortalitätsrate ist bei Zwillingen dreimal, bei Drillingsen viermal so hoch wie bei Einlingen. Darüber hinaus sind Mehrlingsschwangerschaften auch ökonomisch relevant. So zeigte eine Studie, dass Mehrlinge in den USA jedes Jahr 640 Millionen Dollar zusätzliche Krankenhauskosten verursachen [1]. Ferner können sie Familien, die knapp bei Kasse sind, finanziell in Bedrängnis bringen.

Trotz dieser Faktenlage geniessen Mehrlinge, insbesondere Zwillinge, in der Bevölkerung einen guten Ruf. Paare, die lange auf den Nachwuchs warten mussten und sich in eine Fruchtbarkeitsbehandlung begeben, nehmen die Nachricht über eine Mehrlingsschwangerschaft oftmals positiv auf: «Wenn wir Zwillinge haben, brauchen wir für die gewünschte Zwei-Kind-Familie keine Behandlungen mehr», «Mehrlinge machen die verlorene Zeit wett» oder «Zwei Kinder für den Preis von einem» sind Aussagen, die man häufig hört. Diese positive Einstellung lässt sich unter anderem damit erklären, dass die Paare gar nicht oder nicht genügend über die gesundheitlichen Risiken aufgeklärt werden. Kommt hinzu, dass für diese Elternschaft andere Interessen im Vordergrund stehen. «Für viele, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen», schrieb ein

Autor, «ist das Hauptproblem ein Scheitern der Behandlung und nicht in weiter Ferne liegende Gesundheitsprobleme des Kindes. Zwillinge bieten vielen einen kostengünstigen Weg, ihre Familie zu ergänzen, und viele Paare sind bereit, Risiken einzugehen, um eine Schwangerschaft zu erzielen.» [2].

Der Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften hängt eng mit der Einführung der In-vitro-Fertilisation (IVF) im Jahre 1978 zusammen. Die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft ist nach einer IVF bedeutend höher als nach einer Spontanschwangerschaft. In den USA etwa kam es in 53 Prozent aller IVF-Behandlungen zu einer Mehrlingsschwangerschaft [3]. Bei den Spontanschwangerschaften beträgt ihr Anteil knapp zwei Prozent.

Die Mehrlingsschwangerschaftsrate korreliert mit der Zahl der transferierten Embryonen. In Europa werden nur in 6,7 Prozent der IVF mehr als drei Embryonen transferiert, in den USA dagegen in 33 Prozent der Fälle. Entsprechend weist Europa eine bedeutend niedrigere Mehrlingsschwangerschaftsrate auf als die USA. Aber auch innerhalb von Europa gibt es Unterschiede. In Deutschland etwa werden noch immer in fast 50 Prozent der Fälle drei Embryonen übertragen, und entsprechend findet man hier die höchste Drillingsrate Europas: Drillinge machen in Deutschland 2,4 Prozent aller Entbindungen nach einer IVF aus. Finnland weist mit einem Anteil von 0,2 Prozent die niedrigste Drillingsrate Europas auf. In der Schweiz betrug der Anteil der Drillinge im Jahr 2001 1,5 Prozent. In den meisten Ländern Europas werden heute zwei Embryonen pro Zyklus transferiert. Die

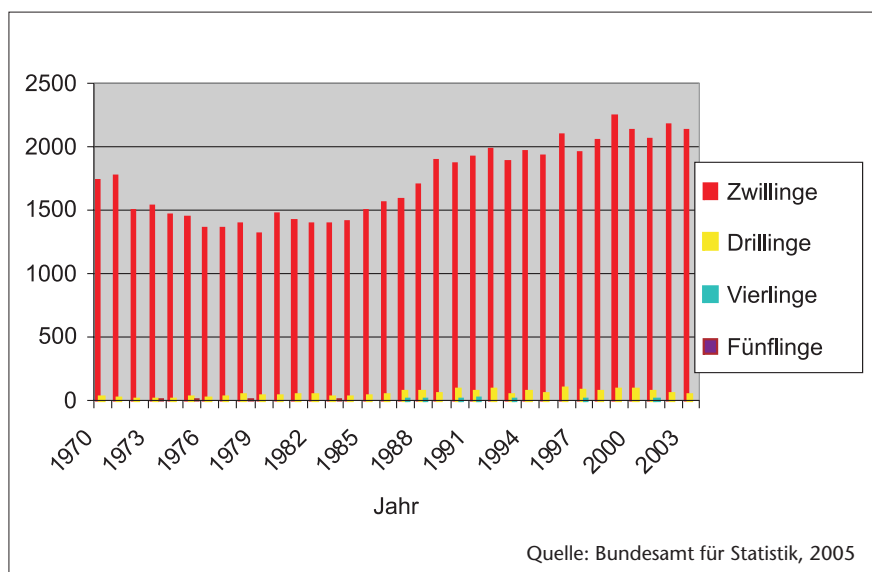
Schweiz steht bezüglich Zwillingsrate im europäischen Durchschnitt gut da: 2002 führten etwa 20 Prozent aller IVF-Behandlungen zur Geburt von Zwillingen. Der gesamteuropäische Durchschnitt liegt bei 26 Prozent.

Doch die absolute Zahl der Mehrlinge hat in den letzten Jahrzehnten in der Schweiz stetig zugenommen. Seit der Geburt des ersten Retortenbabys im Jahre 1983 erfreut sich die ärztlich assistierte Fortpflanzung auch in der Schweiz zunehmender Beliebtheit. Die Zahl der IVF-Zyklen wächst von Jahr zu Jahr; seit 1993 wurden in der Schweiz über 50 000 Zyklen durchgeführt (ICSI-Zyklen mitgezählt, bei denen ein Spermium direkt in eine Eizelle gespritzt wird). Im Jahr 2003 kamen in der Schweiz etwa 1000 Kinder mit Hilfe der ärztlich unterstützten Reproduktion zur Welt.

Ebenfalls zugenommen hat das Alter der Patientinnen, die eine IVF-Behandlung durchführen: Lag dieses 1993 durchschnittlich noch bei knapp 34 Jahren, beträgt es heute fast 36. Schweizer Frauen, die sich in eine IVF-Behandlung begeben, sind damit durchschnittlich ein bis zwei Jahre älter als amerikanische Frauen. Mit zunehmendem Alter der Frau sinkt zwar die Erfolgsrate einer IVF-Behandlung. Trotzdem ist das Mehrlingsrisiko auch bei älteren Frauen beachtlich. So kommt es bei den 20- bis 29-jährigen Frauen nach dem Transfer von drei Embryonen in 46 Prozent der Fälle zu einer Mehrlingsschwangerschaft, bei den 35- bis 39-jährigen immerhin in 29 Prozent der Fälle [4].

Abbildung 1

Lebendgeborene Kinder in der Schweiz: Vergleich Zwillinge zu Drillingen, Vierlingen und Fünflingen.



Restriktives Fortpflanzungsmedizinengesetz

Das Ziel jedes Reproduktionsmediziners sollte es sein, gute Schwangerschaftsraten bei gleichzeitig niedriger Komplikationsrate zu erzielen. Im Idealfall resultiert aus dem Transfer eines einzigen Embryos eine Schwangerschaft. Diesem Ziel steht in der Schweiz das seit 2001 geltende Fortpflanzungsmedizinengesetz (FMedG) erschwerend im Weg, da keine Embryonen, sondern nur Zygoten kryokonserviert werden dürfen. Das FMedG ist eines der restriktivsten der Welt und lässt sich vereinfachend mit der «Dreierregel» umschreiben. Diese besagt, dass man maximal drei befruchtete Eizellen zu Embryonen entwickeln darf und diese in die Gebärmutter der Frau übertragen muss. Doch es entwickeln sich längst nicht alle befruchteten Eizellen zu lebensfähigen Embryonen. Die in der Schweiz notwendige Entscheidung am ersten Tag nach der Befruchtung, welche Zygoten zu Embryonen entwickelt werden und welche eingefroren werden sollen, ist schwieriger als am zweiten oder dritten Tag, wenn es klarer ersichtlich ist, welche Embryonen sich schneller und regelmässiger entwickeln. In anderen Ländern können mehr Eizellen auf einmal befruchtet werden, um anschliessend am fünften Tag jene Embryonen mit dem besten Entwicklungspotenzial auszuwählen und in die Gebärmutter zu übertragen. Doch just dieses Vorgehen ist in der Schweiz nicht möglich.

Ferner verbietet das Schweizer Fortpflanzungsmedizinengesetz die Präimplantationsdiagnostik (PID). Bei diesem Verfahren können Embryonen genetisch getestet werden, ob sie eine Erbkrankheit haben oder über Eigenschaften verfügen, die ein Einnisten in der Gebärmutter oder eine Entwicklung in utero erschweren oder verhindern. In der Schweiz ist die Gendiagnostik auf schwere, unheilbare Krankheiten in utero erlaubt. Ende 2005 haben die eidgenössischen Räte den Bundesrat mit einer Motion beauftragt, das PID-Verbot zu lockern. Die PID ist in vielen Ländern erlaubt. Ob sie die Erfolgsquote einer IVF erhöht, ist allerdings noch nicht zweifelsfrei bewiesen.

Vor der Einführung des FMedG im Jahr 2001 war es jedem Arzt selber überlassen, wie viele Embryonen er transferieren wollte. Der Höchststand wurde 1995 verzeichnet, als durchschnittlich 2,6 Embryonen pro Zyklus übertragen wurden. Entsprechend erreichte in jenem Jahr auch die Mehrlingsschwangerschaftsrate ihr Maximum, als Zwillinge 23 Prozent und Drillinge 5 Prozent aller Schwangerschaften nach einer IVF ausmachten. Der plötzliche Anstieg der

Mehrlingsschwangerschaften und die damit einhergehende Zunahme von Frühgeburten stellten insbesondere die Neonatologen vor grössere Probleme. Denn Drillinge werden in der Regel um die 32. Schwangerschaftswoche geboren und sind fast zwei Monate auf der Intensivstation. «Mehrlingsgeburten, die nach einer IVF entstehen, blockieren unsere Intensivstationen», lautete der Vorwurf der Neonatologen. «Es gibt keinen Platz mehr für andere Babys, die unsere Hilfe

benötigen.» Nicht zuletzt unter dem Druck der Neonatologen wurde deshalb die «Dreierregel» im Gesetz festgeschrieben. In den letzten Jahren hat sich die Situation zwar stark verbessert, doch selbst mit 75 Drillingsgeburten pro Jahr sind die Kapazitäten der Neonatologieabteilungen noch immer überlastet.

Diese Zahlen dürften sich aber kaum ändern, solange das FMedG die Auswahl von Embryonen verbietet. Denn grundsätzlich gilt: Um die Mehrlingsschwangerschaftsrate zu senken, muss man weniger Embryonen transferieren. Doch weniger Embryonen können – bei gleicher Erfolgsrate – nur dann transferiert werden, wenn man diejenigen mit dem besten Entwicklungspotential auswählt.

Da die Selektion von Embryonen untersagt ist, bleibt den Schweizer Ärzten nichts anderes übrig, als die Oozyten und Vorkernstadien auf ihre Entwicklungsfähigkeit zu bewerten. Dazu werden vor allem die Lage und Form der Pronuklei beurteilt. Diese Kriterien sind nützlich, haben aber letztlich nur beschränkt Einfluss auf die Schwangerschaftsraten.

Das belgische Modell

Die Erfahrung zeigt: Wird die ärztlich assistierte Fortpflanzung von der Krankenkasse übernommen, werden weniger Embryonen transferiert. Während zum Beispiel in Schweden die Krankenkassen sämtliche Kosten einer IVF übernehmen, bezahlen Schweizer Kassen nur die Sterilitätsabklärungen und die konservative Sterilitätsbehandlung. Die IVF/ICSI-Behandlung, die mehrere Tausend Franken kostet, müssen in der Schweiz die Versicherten selber zahlen. Im Extremfall weigern sich die Kassen sogar, die Vorabklärung für eine IVF-Behandlung zu bezahlen, da IVF eine Nichtpflichtleistung der Krankenkasse darstellt.

Der *Homo oeconomicus* toleriert geringere Erfolgsraten, die mit dem Transfer eines einzigen Embryos einhergehen – sofern er die Behandlung nicht selber bezahlen muss. Muss er hingegen für die Kosten selber aufkommen und kann er sich nur einen Zyklus leisten, oder höchstens zwei, dann interessieren ihn primär die Erfolgchancen beim ersten Transfer, und er freut sich auch über Zwillinge. Die allfälligen Mehrkosten bei den Zwillingen werden im übrigen voll von der Krankenkasse übernommen.

Eine sehr effektive Art, die Mehrlingsschwangerschaftsrate zu senken, ist das «belgische Rückersatzmodell», das 2003 eingeführt wurde. Dabei wird bei den ersten zwei Zyklen nur jeweils ein Embryo transferiert, sofern die Patientin jünger als 37 Jahre alt ist. Ist die Frau älter als 37 oder

Abbildung 2

Lebendgeborene Kinder in der Schweiz: Vergleich Drillinge zu Vierlingen und Fünflingen.

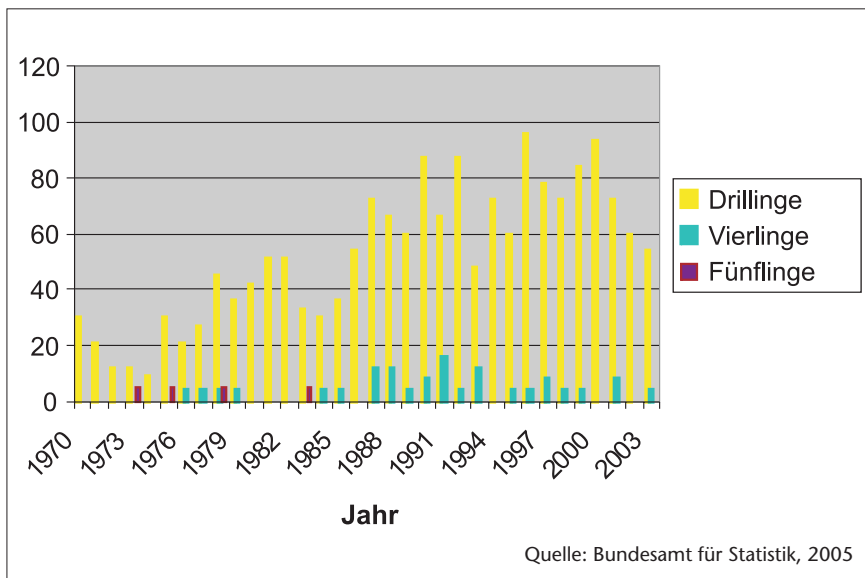
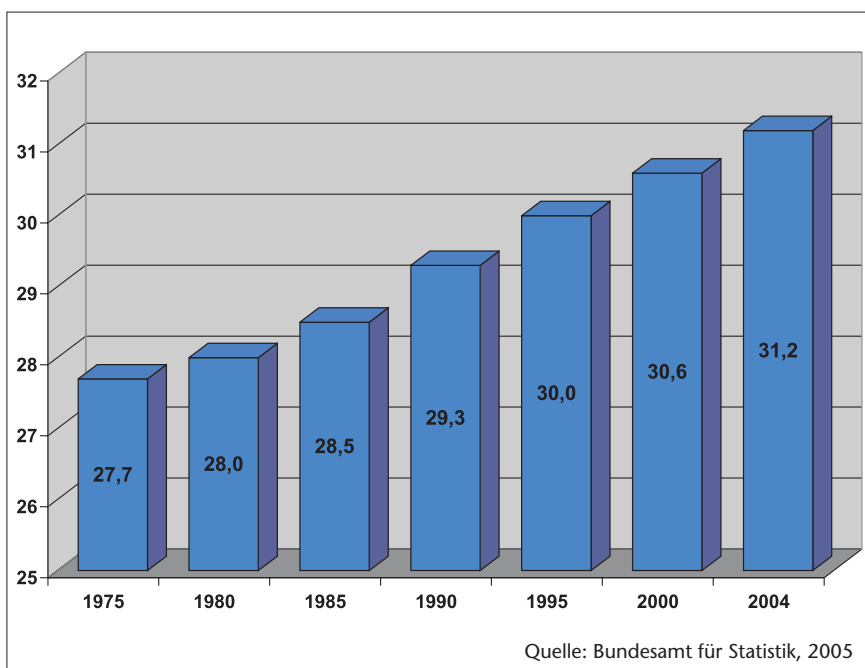


Abbildung 3

Durchschnittsalter der Frauen in der Schweiz bei der Geburt des ersten Kindes.



verliefen bereits zwei Versuche erfolglos, transferiert man zwei Embryonen. Die Krankenkasse übernimmt insgesamt sechs Versuche pro Patientin. Mit dieser Methode gelang es, die Mehrlingschwangerschaftsrate zu senken. Mehr noch: Das Geld, das dabei gespart wird, reicht aus, um alle IVF/ICSI-Behandlungen in einem Jahr zu finanzieren. Doch für die Schweiz kommt dieses Modell nicht in Frage, da dies die Embryonen-selektion voraussetzt.

Ist es ökonomisch sinnvoll, einen Embryo statt zwei zu transferieren? Tatsächlich macht es keinen grossen Unterschied, so das Resultat einer Analyse [5]. Die Kosten pro geborenes Kind liegen im ähnlichen Bereich. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass beim Transfer von zwei Embryonen vor und nach der Geburt zwar mehr Kosten anfallen – bedingt durch die höhere Zwillingsrate. Doch diese Mehrkosten werden kompensiert durch die grössere Zahl von Zyklen, die beim Transfer von einem einzigen Embryo nötig sind, um die gleiche Anzahl Kinder zu erzielen.

Richtlinien für die einfache Ovulationsinduktion?

Der Anstieg der Mehrlingschwangerschaften hängt eindeutig mit der Einführung der IVF zusammen – sie ist aber nicht die alleinige Ursache. Auch das zunehmende Alter der Mütter trägt zum Problem bei, nimmt doch das Mehr-

lingsrisiko bei den Spontanschwangerschaften mit dem Alter zu. In nur einer Generation erhöhte sich in der Schweiz das Alter der Frau zur Zeit ihrer ersten Geburt um fast drei Jahre. War eine Frau 1975 bei der Geburt ihres ersten Kindes noch durchschnittlich 27,7 Jahre alt, war sie im Jahr 2000 bereits 30,6 Jahre alt. Oder anders ausgedrückt: Der Anteil der Frauen, die bei der ersten Geburt über 35 Jahre alt sind, erhöhte sich innerhalb einer Generation von 2,8 Prozent (1975) auf 12,0 Prozent (2000). Die Zunahme von Mehrlingschwangerschaften, so wird geschätzt, ist zu einem Viertel auf das steigende Alter der Mütter zurückzuführen [6].

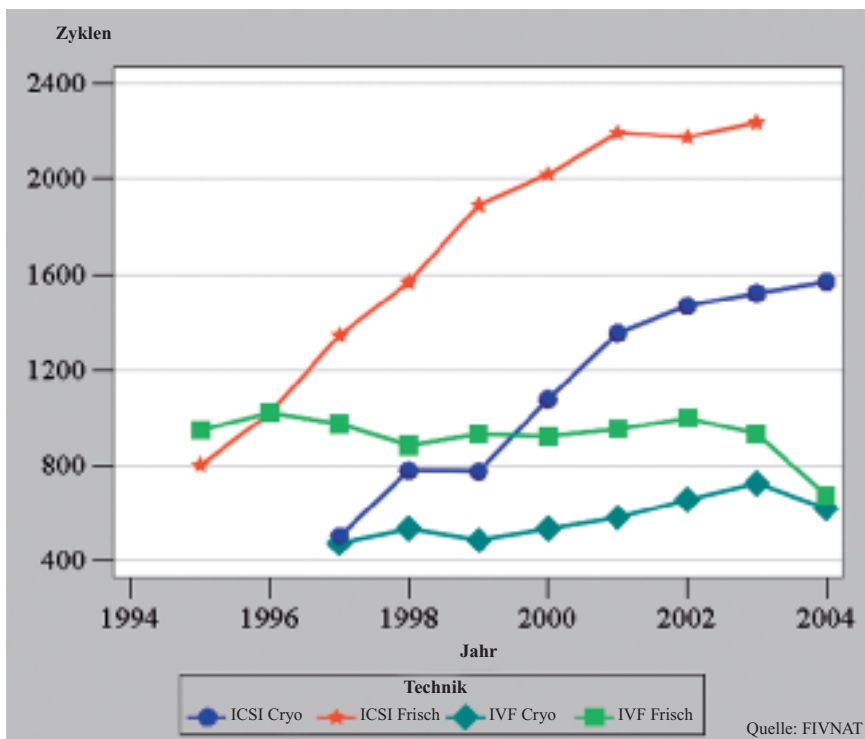
Einen weit wichtigeren Einfluss auf die Mehrlingsproblematik aber hat die einfache hormonelle Ovulationsinduktion (OI), eine Tatsache, der bisher kaum Beachtung geschenkt wurde. Bleibt der Nachwuchs aus, sucht ein Paar in der Regel zunächst beim Hausarzt oder bei der Frauenärztin Rat. Häufig wird in einem ersten Schritt eine Hormonbehandlung verordnet. Dass die OI das Mehrlingsrisiko erhöht, ist zwar bekannt, ihr Anteil an den Mehrlingschwangerschaften bleibt indessen unklar. Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 1994 kam zum Schluss, dass die künstliche Befruchtung und die OI zu etwa gleichen Teilen zur Mehrlingsproblematik beitragen [7]. Bei den höhergradigen Mehrlingen dürfte der OI eine noch wichtigere Rolle zukommen, da die Zahl der transferierten Embryonen bei einer IVF in der Schweiz gesetzlich geregelt ist.

Während die Zahl der IVF-bedingten Mehrlinge in verschiedenen Registern festgehalten wird, fehlen entsprechende Daten für die OI. Kein Arzt und keine Ärztin muss in der Schweiz Rechenschaft ablegen über die Zahl und Art der verordneten Hormonbehandlungen, eine Expertise im Bereich der Unfruchtbarkeitsbehandlung wird nicht vorausgesetzt. Will man die Zahl der Mehrlingsgeburten weiter senken, gilt es, den Umgang mit der OI besser zu regeln. Im Unterschied zur IVF werden diese Medikamente von der Krankenkasse bezahlt. Zum einen könnte man Ausbildungsprogramme für Ärzte anbieten, zum anderen ein Fähigkeitszeugnis verlangen: Die Medikamente werden nur dann von der Krankenkasse gedeckt, wenn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin genügend Expertise vorweisen kann.

Zusammenfassung

1. In der Schweiz kommt es in etwa 20 Prozent aller IVF-Behandlungen zu einer Mehrlingschwangerschaft. Im internationalen Vergleich steht die Schweiz gut da.

Abbildung 4
Entwicklung der Zyklen pro Technik.



2. Eine weitere Senkung der Mehrlingsschwangerschaftsrate ist unter der heutigen Gesetzgebung kaum möglich. Denn diese verbietet die Auswahl von Embryonen. Diese Auswahl ist aber nötig, ansonsten ist die Erfolgsrate einer IVF vermindert. Mehrlingsschwangerschaften sind darum als unerwünschtes, aber schwierig zu vermeidendes Resultat einer ärztlich assistierten Fortpflanzung zu betrachten.
3. Nicht alle Mehrlingsschwangerschaften gehen auf das Konto der IVF. Auch die herkömmliche Hormonbehandlung, die häufig am Anfang einer Unfruchtbarkeitsbehandlung steht, trägt in beträchtlichem Ausmass zum Mehrlingsrisiko bei. Doch Richtlinien für diese Behandlungsmethode gibt es zurzeit keine.
4. Die Qualität eines IVF-Zentrums sollte nicht nur an der Schwangerschaftsrate gemessen werden, sondern auch an der Komplikationsrate. Das Ziel sollte ein einzelnes, gesundes Kind sein. Strebte man früher noch «Die beste Schwangerschaftsrate mit einer angemessenen Komplikationsrate» an, lautet das Ziel heute: «Keine Komplikationen mit einer angemessenen Schwangerschaftsrate.»

Literatur

- 1 Adamson D, Baker V. Multiple births from assisted reproductive technologies: a challenge that must be met. *Fertil Steril* 2004;81(3):517-22.
- 2 Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003;18(6):1234-43.
- 3 Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA, Jeng G. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-24.
- 4 Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM, Wilcox LS. Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization. *JAMA*. 1999;282(19):1832-8.
- 5 Gerris et al. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2004;19:917-23.
- 6 Blondel B, Kaminsky M. The increase in multiple births and its consequences on perinatal health. *J Gynecol Obstet Bio Reprod* 2002;31(8):724-40.
- 7 Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994;331:244-9.