

ORIGINALARBEIT

Fehlbildungsrisiko bei extrakorporaler Befruchtung

Hilke Bertelsmann, Helena de Carvalho Gomes, Monika Mund, Susanne Bauer, Katja Matthias

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist derzeit die am häufigsten verwendete Methode der künstlichen Befruchtung in Deutschland. 2002 wurde die ICSI durch den Bundesausschuss als Routinemethode in der gesetzlichen Krankenversicherung mit der Auflage eingeführt, die Fehlbildungsraten innerhalb von 3 Jahren erneut zu überprüfen. Es wurde der Frage nachgegangen, ob durch ICSI gezeugte Kinder ein höheres Fehlbildungsrisiko aufweisen im Vergleich zu Kindern, die durch In-vitro-Fertilisation (IVF) oder natürlich gezeugt wurden.

Methoden: Systematische Literaturübersicht.

Ergebnisse: Von 929 recherchierten Studien erfüllten 3 Metaanalysen, 15 Studien zum Fehlbildungsrisiko und 12 Studien zu Imprinting-Erkrankungen die Einschlusskriterien. Insgesamt 9 Publikationen verglichen ICSI versus IVF. Die Fehlbildungsraten waren nicht signifikant unterschiedlich. 2 Metaanalysen ergaben signifikant mehr große Fehlbildungen nach künstlicher Befruchtung im Vergleich zur natürlichen Konzeption. Dies bestätigten auch 3 von 8 epidemiologischen Studien, wohingegen die verbleibenden 5 Studien keine Signifikanz ergaben. Die aktuelle Datenlage zeigt kein höheres Risiko für große Fehlbildungen bei Kindern nach einer ICSI-Zeugung im Vergleich zu Kindern nach einer IVF-Zeugung. Es liegen jedoch vorläufige Hinweise für eine Risikoerhöhung bei Kindern beider künstlichen Zeugungsmethoden im Vergleich zur natürlichen Empfängnis vor. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Die Validität der Ergebnisse ist durch die Heterogenität der Studienergebnisse und die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Kohorten innerhalb der Studien gering.

Dtsch Arztebl 2008; 105(1–2): 11–7
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0011

Schlüsselwörter: künstliche Befruchtung, kongenitale Fehlbildung, intrazytoplasmatische Spermieninjektion, In-vitro-Fertilisation, Literaturrecherche

Gemeinsamer Bundesausschuss, Siegburg: Prof. Dr. rer. nat. Bertelsmann
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin: Dr. med. de Carvalho Gomes,
Dr. med. Mund

Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen, Essen:
Dr. med. Bauer

AOK-Bundesverband, Bonn: Dr. med. Matthias

Nach Schätzungen sind circa 10 bis 15 % aller Paare in Europa ungewollt kinderlos (1). Bei einem Teil dieser Paare kann eine Schwangerschaft nur mit einer künstlichen Befruchtung erreicht werden. Seit Anfang der 1990er-Jahre wird in Deutschland die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) angewandt, die insbesondere bei Sterilität des Mannes die Chancen auf ein eigenes Kind wesentlich verbessert. Bei dieser Methode wird ein einzelnes Spermium mittels einer Nadel in die Eizelle injiziert.

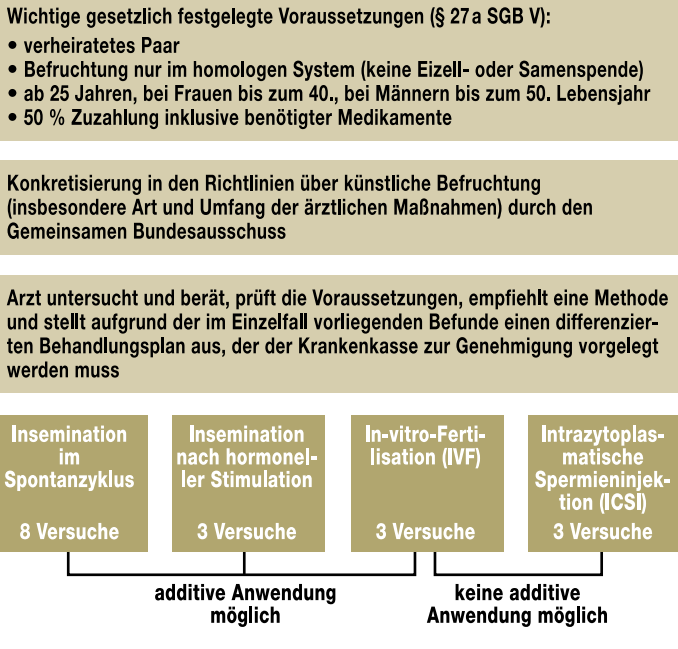
Maßnahmen der künstlichen Befruchtung sind in Deutschland seit 1990 Bestandteil des Leistungskatalogs für gesetzlich Versicherte. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Aufgabe, die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen in Richtlinien festzulegen. Die ICSI wurde 2002 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aufgenommen (*Grafik 1*).

Nach der Einführung wurde die ICSI schnell zur häufigsten Methode der künstlichen Befruchtung, wozu auch die Insemination und die In-vitro-Fertilisation (IVF) gehören. Seit 2004 müssen Paare die Hälfte der entstehenden Kosten für die künstliche Befruchtung selber übernehmen. *Grafik 2* zeigt den Rückgang der Fallzahlen nach Einführung der 50-prozentigen Zuzahlungsregelung. Die Einführung der ICSI war begleitet von der Sorge, dass das Fehlbildungsrisiko im Vergleich zu natürlich gezeugten oder mit IVF-gezeugten Kindern erhöht sein könnte. Im Verlauf einer Behandlung mit Methoden der assistierten Reproduktion können 3 prinzipielle Risiken die resultierende Fehlbildungsrate beeinflussen:

- chromosomale Anomalien der beteiligten Gameten
- die zur Stimulation eingesetzte Medikation
- die Injektion in die Eizelle bei ICSI. Hier wird die natürliche Selektion an der Eizellmembran umgangen, die Eizelle beschädigt, und Fremdstoffe, zum Beispiel Kulturmedium, dringt in die Zelle ein.

Während man über potenziell schädigende Wirkungen der Stimulationsmedikation auf reifende Eizellen nur gelegentlich Hinweise in der Literatur findet, ist der Zusammenhang zwischen Spermioigrammparametern und dem Auftreten chromosomaler Anomalien besser belegt (2). In den letzten Jahren wurde bei einzelnen ICSI-Kindern eine Reihe von sogenannten Imprinting-Fehlern diagnostiziert. Imprinting-Fehler entstehen auf-

GRAFIK 1



Behandlungsmöglichkeiten bei Unfruchtbarkeit in der GKV

grund von Störungen epigenetischer Prozesse während der Gametogenese und/oder während der Präimplantationsphase der befruchteten Eizelle (3).

Fehlbildungen sind angeborene morphologische oder funktionelle Veränderungen. Sie können mono- oder polygenen Ursprungs sein und auf äußere Einwirkungen, beispielsweise teratogene Medikation oder ionisierende Strahlung, zurückgehen. Fehlbildungen können auch durch eine multifaktorielle Genese hervorgerufen werden, wobei genetische und äußere Faktoren wirksam sind. In den meisten Fällen bleibt die Ursache unbekannt. International verwendete Klassifikationen unterscheiden große von kleinen Fehlbildungen. Problematisch erscheint allerdings, dass die Definitionen derzeit nicht ein-

heitlich verwendet werden. Hier bietet sich das Erfassungsprogramm des European Register of Congenital Anomalies (EUROCAT) als Lösung an. In diesem Klassifikationssystem werden große Fehlbildungen als körperliche Abweichungen, die mit dem Leben nicht vereinbar sind, einer operativen Korrektur bedürfen und/oder zu funktioneller Behinderung führen, definiert. Diese können die betroffenen Kinder und Eltern erheblich belasten. Ein Viertel aller kindlichen Todesfälle stehen im Zusammenhang mit großen Fehlbildungen (6).

Der G-BA hielt bei der Einführung der ICSI daher fest, dass Fehlbildungsraten bei den mit dieser Methode gezeugten Kindern nach Ablauf von 3 Jahren überprüft werden sollten. Der Fragestellung, ob durch ICSI gezeugte Kinder gegenüber solchen, die mit IVF beziehungsweise auf natürlichem Wege gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen haben, wurde daher mit einer systematischen Bewertung der aktuellen Datenlage nachgegangen.

Methode

Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche im Oktober 2005 und einer Aktualisierung im Mai 2006, wurden wissenschaftliche Veröffentlichungen in den Datenbanken PubMed, Cancerlit und Embase gesucht. Die Recherchestrategie enthielt Suchbegriffe zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion oder In-vitro-Fertilisation und zu großen Fehlbildungen. Eine besondere Herausforderung dieser Fragestellung zur Risikoeinschätzung einer Behandlungsmethode liegt in der Unmöglichkeit, randomisiert kontrollierte Studien durchzuführen. Deswegen wurde die Suche auf Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien an Menschen eingeschränkt.

Die gefundenen Publikationen wurden in einem zweistufigen Verfahren durch 2 voneinander unabhängige Bewerter – alle Autorinnen waren an der Evaluation beteiligt – nach relevanten Studien durchsucht und nach vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Eingeschlossen wurden Studien, die die Rate großer Fehlbildungen in einer Kohorte von ICSI-Kindern mit der einer Kohorte von IVF- oder natürlich gezeugten Kindern verglichen. Die Odds Ratio (OR) der großen Fehlbildungen musste entweder angegeben oder nachträglich berechenbar sein. Unabhängig von diesen Kriterien wurden Studien eingeschlossen, die über Imprinting-Fehler berichten.

Die auf diese Weise selektierten Quellen wurden systematisch extrahiert (Extraktionsbögen unter: www.g-ba.de/informationen/abschlussberichte). Um systematische Verzerrungen in den Publikationen zu identifizieren, wurde nach Aussagen zum Einsatz von Pränataldiagnostik, selektiven und spontanen Aborten sowie Totgeburten gesucht und die Vergleichbarkeit der betrachteten Kohorten bewertet (Grafik 3).

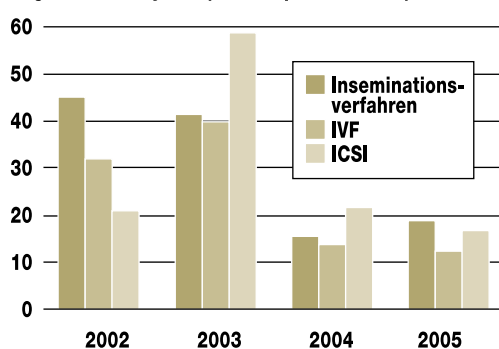
Ergebnisse der systematischen Auswertung

Die Literaturrecherche erbrachte 3 Metaanalysen (5–7) und 15 Primärstudien (8–22), aus denen die OR und die 95%-Konfidenzintervalle (KI) (Kasten 1) für den Vergleich ICSI versus IVF beziehungsweise ICSI zu natür-

Anzahl der Behandlungen im Zeitraum 2002–2005 durch die gesetzliche Krankenversicherung mit Inseminationsverfahren, In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion. Seit dem Jahr 2004 müssen die Paare 50 % der Behandlung selbst zahlen.

GRAFIK 2

Abgerechnete Zyklen (aus Frequenzstatistik) x 1 000



licher Zeugung entnommen oder nachträglich berechnet werden konnten. Es handelte sich durchgehend um Kohortenstudien. 12 weitere Primärstudien (e1–e12) behandelten das Thema Imprinting-Erkrankungen.

Metaanalysen

In den 3 gefundenen Metaanalysen vergleichen lediglich Lie et al. (5) ICSI- mit IVF-Kindern, während Rimm et al. (6) (7 eingeschlossene Studien) und Hansen et al. (7) (25 eingeschlossene Studien) die Fehlbildungsraten von IVF- und ICSI-Kindern den Fehlbildungsraten natürlich gezeugter Kinder gegenüberstellen. In beiden waren die Fehlbildungsraten der IVF- und ICSI-Kinder im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern mit einer OR von 1,4 (95%-KI: 1,28–1,53) (7) und 1,29 (95%-KI: 1,01–1,67) (6) signifikant erhöht. Bei der Arbeit von Lie et al. (5) handelt es sich um eine Metaanalyse von Studien, die ICSI- und IVF-Kohorten hinsichtlich der Rate von großen Fehlbildungen verglichen. Lie und Mitarbeiter schlossen 4 systematisch ausgewählte klinische Vergleichsstudien ein, die insgesamt 5 395 ICSI-Kinder und 13 085 IVF-Kinder beobachtet hatten. Eine signifikante Risikoerhöhung für ICSI gegenüber IVF ließ sich mit einem relativen Risiko (RR) von 1,12 (95%-KI: 0,97–1,28) nicht zeigen.

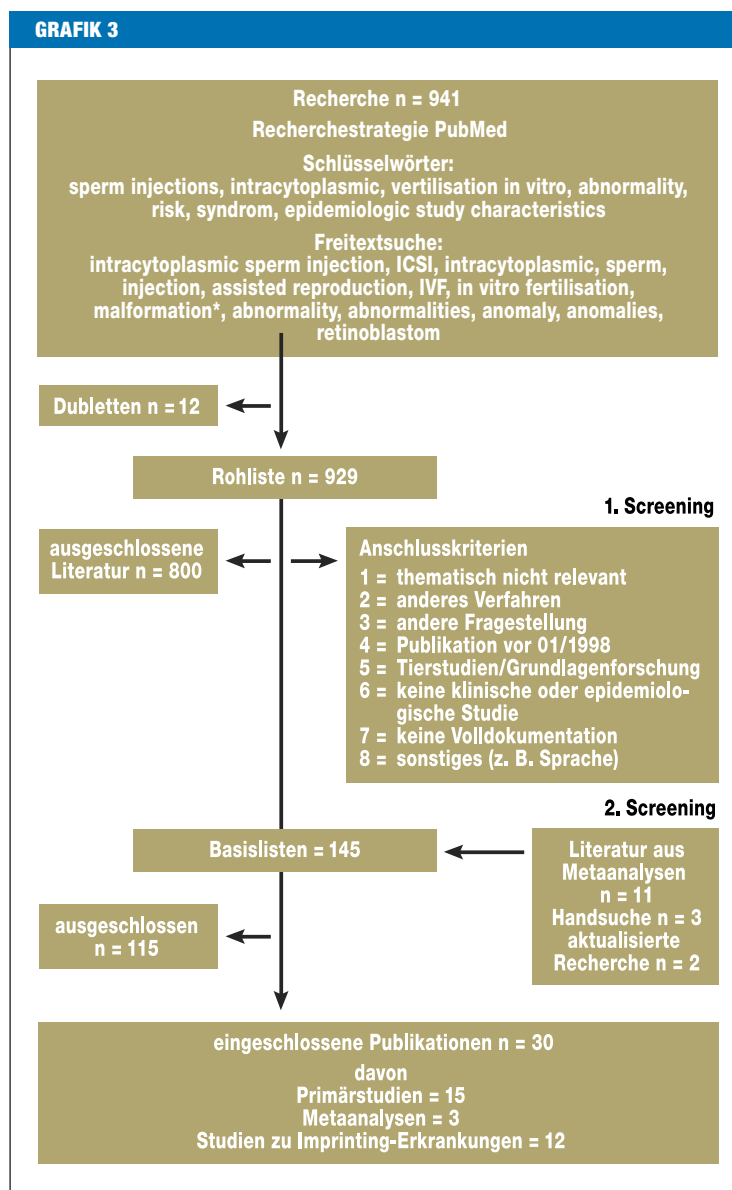
Eine Schwäche aller 3 Metaanalysen ist die mangelnde Darstellung der in den eingeschlossenen Studien verwendeten Fehlbildungsklassifikationen und des Untersuchungsmodus. Die bei Hansen et al. (7) und Rimm et al. (6) einbezogenen Einzelstudien waren in Bezug auf den Studienaufbau und die Ergebnisse sehr heterogen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Fehlerquellen der Einzelstudien auch zu Verzerrungen der gemeinsamen Auswertungen geführt haben.

Weil die dargestellten Metaanalysen die Fragestellung nicht ausreichend beantworten, wurde, unabhängig von diesen Arbeiten, eine eigene Auswertung der relevanten Primärstudien vorgenommen. Insgesamt 6 der ausgewählten Studien waren auch in einer der Metaanalysen eingeschlossen.

Primärstudien

Studiencharakteristika und Evidenzbewertung

Insgesamt wurden 15 Studien identifiziert, aus deren Ergebnissen das Verhältnis der großen Fehlbildungen in einer Kohorte von ICSI-gezeugten Kindern im Verhältnis zu einer Vergleichskohorte dargestellt wurde. In 9 dieser Studien waren die Kinder der Vergleichskohorte mit IVF, in 8 Publikationen natürlich gezeugt. Aus 2 Quellen ließen sich beide Vergleiche ableiten. Die kleine Studie von Kuwata et al. (14) erfolgte als einzige ausschließlich an Zwillingen und wird deswegen nicht im Vergleich mit den anderen Studien grafisch dargestellt (*Tabelle*). Sowohl in den Kohorten der IVF- und ICSI-Kinder als auch in denen der natürlich gezeugten Kinder fiel die große Variabilität der erhobenen Fehlbildungsraten auf. Für die ICSI-Kohorte betrug die Fehlbildungsrate 1 bis 13 %, für die IVF-Kohorte 2 bis 9 % und für die der natürlich gezeugten Kinder 2 bis 13 %. Das Grundrisiko in der Kohorte der natürlich gezeugten Kinder lag im Mittel bei 4,9 % (Standard-



Methode der Literaturrecherche

abweichung $\pm 2,9$ %). Die Fehlbildungsraten in den einzelnen Studien sind aus der *Tabelle* zu entnehmen. Aufgrund der großen Heterogenität, sowohl im Studiendesign als auch in den Ergebnissen, wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine Metaanalyse verzichtet. Stattdessen wurden die ORs deskriptiv miteinander verglichen.

Fehlbildungsrisiko bei mit ICSI gezeugten versus mit IVF gezeugten Kindern

Insgesamt beantworteten 9 der 15 eingeschlossenen Studien diese Fragestellung. Bei 4 Untersuchungen zur Fehlbildungsrate von ICSI gegenüber IVF waren sowohl die ICSI- als auch die Vergleichskohorten prospektiv angelegt, 2 weitere Arbeiten verglichen eine prospektive ICSI-Kohorte mit einer retrospektiven Kontrolle. 6 Studien waren rein retrospektive Kohortenstudien. 3 Studien wurden ausschließlich mit Register-

KASTEN 1

Statistische Definitionen

- Relatives Risiko (RR): Fehlbildungswahrscheinlichkeit der ICSI-Kohorte bezogen auf die Fehlbildungswahrscheinlichkeit der Vergleichskohorte
- Odds (Chance): Fehlbildungswahrscheinlichkeit einer Kohorte bezogen auf die Gegenwahrscheinlichkeit „keine Fehlbildung“ dieser Kohorte
- Odds Ratio (OR): Verhältnis des Fehlbildungs-Odds der ICSI-Kohorte bezogen auf das Fehlbildungs-Odd der Vergleichskohorte
 - OR = 1: Fehlbildungs-Odd in der ICSI-Kohorte und in der Vergleichskohorte sind gleich
 - OR < 1: Fehlbildungs-Odd in der ICSI-Kohorte ist kleiner als in der Vergleichskohorte
 - OR > 1: Fehlbildungs-Odd in der ICSI-Kohorte ist größer als in der Vergleichskohorte
- Konfidenzintervall (KI): Zahlenbereich, in dem der „wahre Wert“ der Grundpopulation, für die die Stichprobe der Studie repräsentativ ist, mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit liegt

daten durchgeführt und aus diesem Grunde als retrospektive Studien mit Sekundärdaten eingestuft. Die Aussagekraft wird vermindert durch die überwiegend kleinen Studienkollektive, die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Kohorten und das multiple Testen. In *Grafik 4* werden die OR und KI in Abhängigkeit von der Größe der Kohorte (logarithmierte Skala) dargestellt. Die Nummerierung der Studien erfolgt beginnend mit der Studie der größten Kohorte (*Grafik 4*).

Die *Grafik 4* zeigt, dass in allen Studien die Konfidenzintervalle der OR die 1 einschließen und die Ergebnisse damit nicht signifikant sind. 6 Studien zeigen ein OR < 1

KASTEN 2

Kurzbeschreibung einiger mit Imprinting-Fehlern assoziierten Syndrome und Erkrankungen

- Beckwith-Wiedemann-Syndrom: Störung auf dem Chromosom 11 Riesenwuchs, Makroglossie, Fehlbildungen der Bauchwand, Tumoren (zum Beispiel Wilms-Tumor)
- Angelman-Syndrom: Störung auf dem Chromosom 15, neurologische und kognitive Behinderungen (auch Happy-puppet-Syndrom genannt)
- Prader-Willi-Syndrom: Störung auf dem Chromosom 15, geistige und motorische Entwicklungsverzögerungen, -behinderungen, im Verlauf häufig Polyphagie und Fettleibigkeit
- Retinoblastom: Störung auf dem Chromosom 13, bösartiger Tumor der Augennetzhaut, häufig vor dem 5. Lebensjahr

und damit ein niedrigeres Fehlbildungsrisiko von ICSI-gegenüber IVF-Kindern. In 3 Arbeiten hingegen besteht ein OR > 1, was ein höheres Fehlbildungsrisiko der ICSI-gegenüber IVF-Kindern bedeutet. Die beiden mit Abstand größten Studien mit mehr als 1 000 ICSI-Kindern gehörten zur erstgenannten Gruppe und zeigen mit den OR 0,84 und 0,89 übereinstimmende Ergebnisse, die nah an 1 liegen und somit auf keinen Unterschied deuten. Es ergibt sich damit kein Hinweis, dass ICSI ein höheres Fehlbildungsrisiko für die gezeugten Kinder birgt als IVF.

Fehlbildungsrisiko bei mit ICSI gezeugten im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern

Diese Fragestellung beantworteten 8 eingeschlossene Studien. Die *Grafik 5* zeigt die maximal adjustierten OR mit ihren 95%-KI in Abhängigkeit von der Größe der ICSI-Kohorte (logarithmierte Skala). Während die ICSI-Kohorten in der Regel prospektiv angelegt waren, wurden die natürlich gezeugten Kohorten häufig retrospektiv, zum Teil aus Sekundärdatenquellen erhoben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschieden sich die Kohorten nicht nur in der Art der Zeugung, sondern auch in weiteren relevanten Risikofaktoren für große Fehlbildungen. Eine Kontrolle für bekannte Einflussfaktoren wie Alter der Mutter, Fehlbildungen bei Geschwistern oder Alkoholgenuß der Mutter konnte aufgrund fehlender Daten nur in einigen Studien erfolgen (*Tabelle*). Die Validität der Ergebnisse ist deswegen deutlich eingeschränkt (*Grafik 5*). Die Ergebnisse zu dieser Fragestellung sind deutlich heterogener als die zum Vergleich ICSI zu IVF. Dies deutet auf größere Verzerrungen durch weitere Risikofaktoren für Fehlbildungen hin, die zwischen normal zeugungsfähigen Paaren und Kinderwunschpaaren ungleich verteilt sind.

3 der 8 Studien beobachten ein signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen bei den ICSI-Kindern im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern. Dazu gehört die mit Abstand größte prospektive Kohortenstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe (13). Die Fehlbildungsrate betrug 8,7 % in der ICSI-Kohorte und 6,1 % in der Kontrollgruppe. Hieraus ergab sich ein adjustiertes OR von 1,24 (95%-KI: 1,02 bis 1,5). In 3 der 5 nicht signifikanten Studien war das Fehlbildungsrisiko der ICSI-Kinder größer als das der natürlich gezeugten Kinder und in 2 Studien kleiner. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf ein erhöhtes Risiko in der Gruppe der durch ICSI gezeugten Kinder hin. Die hohe Wahrscheinlichkeit für Verzerrungen durch Selektion und Confounding (Störvariablen) und die Heterogenität der Ergebnisse lassen aber keinen endgültigen Schluss zu.

Imprinting-Fehler

Imprinting bezeichnet den Prozess der Aktivierung und Deaktivierung elterlicher Gene bei der Entwicklung und Verschmelzung von Keimzellen. In den letzten Jahren erschienen die ersten Veröffentlichungen, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und einer Zunahme bestimmter seltener Erkrankungen aufmerksam machten, die möglicherweise auf Imprinting-Fehler zurückzuführen sind.

TABELLE

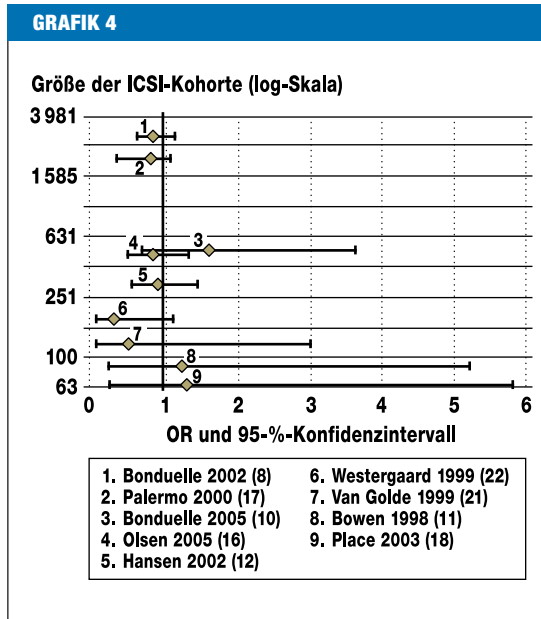
Studien, aus denen ein OR für den Vergleich ICSI versus IVF oder ICSI versus natürliche Zeugung errechnet werden kann

Literatur	Land	Größe der ICSI-Kohorte	Herkunft der Daten	Fehlbildungsrate	Rohes OR (95%-KI)	adjustiertes OR (95%-KI) wie in der Studie angegeben
(8) Bonduelle et al. (2002)	Belgien	ICSI: 2 840 IVF: 2 955	prospektive Kohorte	ICSI: 0,034 IVF: 0,038	ICSI/IVF: 0,89 (0,67–1,17)	
(9) Bonduelle et al. (2004)	Belgien Schweden USA	ICSI: 300 K: 266	ICSI: prospektive Kohorten K: retrospektive Vergleichsgruppe	ICSI: 0,063 K: 0,03	ICSI/K: 2,18 (0,9–5,1) *1, *4, *5	ICSI/K: 2,53 (1,07–5,98) *10
(10) Bonduelle et al. (2005)	Belgien UK Schweden Dänemark Griechenland	ICSI: 504 IVF: 437 K: 538	prospektive Kohorten, teilweise Registerdaten	nach Geburt: ICSI: 0,03 IVF: 0,02 K: 0,02 nach 5 Jahren: ICSI: 0,061 IVF: 0,041 K: 0,022	nach Geburt: ICSI/IVF: 1,64 (0,73–3,69) ICSI/K: 1,82 (0,83–3,98) nach 5 Jahren: ICSI/IVF: 1,52 (0,84–2,73) ICSI/K: 3,44 (1,68–7,05) *1, *4, *5	ICSI/K: 254, (1,13–5,71) *1, *4, *6, *7, *8, *11
(11) Bowen et al. (1998)	Australien	ICSI: 89 IVF: 84 K: 80	prospektive Kohorte	ICSI: 0,045 IVF: 0,036 K: 0,05	ICSI/IVF: 1,27 (0,28–5,85) ICSI/K: 0,89 (0,22–3,7) *1, *2, *3	
(12) Hansen et al. (2002)	Australien	ICSI: 301 IVF: 837 K: 4 000	Registerdaten	ICSI: 0,086 IVF: 0,09 K: 0,042	ICSI/IVF: 0,94 (0,59–1,50) ICSI/K: 2,2 (1,3–3,3)	ICSI/K: 2,0 (1,0–3,2) *1, *3, *5, *9
(13) Katalinic et al. (2004)	Deutschland	ICSI: 3372 K: 8016	ICSI: prospektive Kohorte K: Registerdaten	ICSI: 0,088 K: 0,061	ICSI/K: 1,48 (1,27–1,72)	ICSI/K: 1,24 (1,02–1,5) *1, *13, *14
(14) Kuwata et al. (2004)	Japan	ICSI: 84 IVF: 148 K: 188	prospektive Kohorte, nur Zwillinge	ICSI: 0,13 IVF: 0,074 K: 0,021	ICSI/IVF: 1,88 (0,78–4,54) ICSI/K: 6,93 (2,1–22,5)	ICSI/K: 6,7 (2,1–21,9) *1
(15) Ludwig/Katalinic (2002)	Deutschland	IICSI: 3 372 K: 30 940	ICSI: prospektive Kohorte K: Registerdaten	ICSI: 0,086 K: 0,069	ICSI/K: 1,29 (1,13–1,46) *10	
(16) Olson (2005)	USA	ICSI: 476 IVF: 986 K: 6 374	IVF- und ICSI-Registerdaten	IVF + ICSI: 0,062 K: 0,044		ICSI/IVF: 0,86 (0,54–1,38) *1, *2, *3
(17) Palermo et al. (2000)	USA	ICSI: 2 059 IVF: 1 796	prospektive Kohorte eines Instituts	ICSI: 0,011 IVF: 0,017	ICSI/IVF: 0,84 (0,37–1,11)	
(18) Place et al. (2003)	Belgien	ICSI: 66 IVF: 52 K: 59	für Endpunkt Fehlbildungen: retrospektive Kohorten	ICSI: 0,076 IVF: 0,058 K: 0,051	ICSI/IVF: 1,34 (0,3–5,88) ICSI/K: 1,53 (0,35–6,7) *1, *2, *3, *4, *5, *7, *8, *12	
(19) Sutcliffe et al. (2001)	UK	ICSI: 208 K: 221	ICSI und K: retrospektive Kohorte, gematched	ICSI: 0,048 K: 0,045	ICSI/K: 1,07 (0,43–2,62)	
(20) Sutcliffe et al. (2003)	Australien	ICSI: 56 K: 39	retrospektive Kohorte	ICSI: 0,09 K: 0,128	ICSI/K: 0,69 (0,18–2,55) *1, *4, *5, *6, *7, *8	
(21) Van Golde et al. (1999)	Spanien (Daten)/ Niederlande (Auswertung)	ICSI: 120 IVF: 132	retrospektive Kohorten	ICSI: 0,017 IVF: 0,03	ICSI/IVF: 0,54 (0,1–3,02)	
(22) Westergaard et al. (1999)	Dänemark	ICSI: 177 IVF: 1 913 K: 2 228	Registerdaten	ICSI: 0,017 IVF: 0,049 K: 0,046	ICSI/IVF: 0,33 (0,11–1,06) ICSI/K: 0,36 (0,11–1,14) *1, *2, *3, *4	

Das Ergebnis wurde in einer logistischen Regression kontrolliert für folgende Variablen:

- *1 Alter der Mutter; *2 Mehrlingsschwangerschaft; *3 Parität; *4 Alter des Kindes;
 - *5 Geschlecht des Kindes; *6 Bildungsgrad der Mutter; *7 soziale Klasse; *8 geografische Region;
 - *9 Korrelation bei Zwillingen; *10 Zentrumseffekt; *11 Raucher und Alkoholeinnahme der Mutter; *12 Ethnie;
 - *13 Fehlbildungen der Eltern; *14 frühere Schwangerschaft mit fehlgebildetem Kind.
- ICSI, intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-vitro-Fertilisation; K, Kontrolle (natürliche Zeugung)

Vergleich zwischen ICSI und IVF in Abhängigkeit von der Studiengröße



Am häufigsten werden das Beckwith-Wiedemann (BWS)- und das Angelman-Syndrom (AS) genannt, seltener das Prader-Willi-Syndrom und das Retinoblastom sowie einige andere seltene Syndrome wie zum Beispiel das Silver-Russel-Syndrom (Kasten 2).

Bei den 12 gefundenen Veröffentlichungen (e1–e12) zu Imprinting-Fehlern handelt es sich in der Regel um nicht kontrollierte, retrospektive Untersuchungen und Einzelfallstudien beziehungsweise Fallserien. Diese Studientypen sind aufgrund ihrer kleinen Fallzahl und ihrer Anfälligkeit für Verzerrungen aller Art nicht geeignet, Kausalitäten nachzuweisen, können aber Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern und zur Bildung von Hypothesen beitragen. Es lassen sich keine Rückschlüsse auf Unterschiede zwischen ICSI und IVF zie-

hen. Die gefundenen Studien begründen den Verdacht auf einen möglichen Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und den untersuchten Krankheiten BWS, AS und Retinoblastom, dem durch Untersuchungen weiter nachgegangen werden muss.

Diskussion

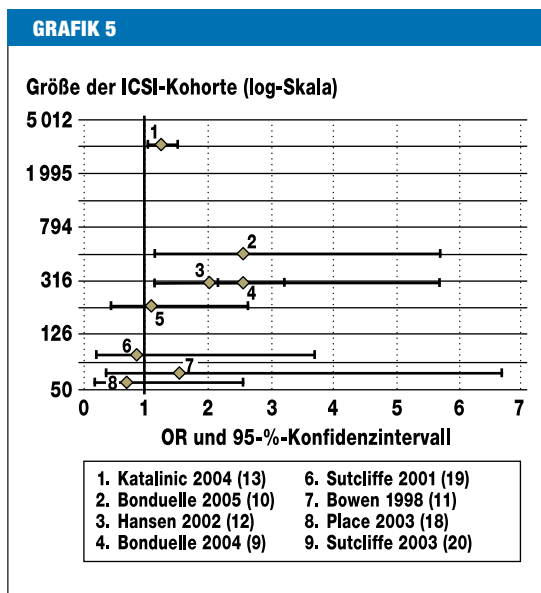
Auffällig war die große Varianz der in den Publikationen berichteten Fehlbildungsraten. Neben der verwendeten Klassifikation sind Fehlbildungsraten abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung der Kinder, von den verwendeten Methoden (klinisch, apparativ) und der Untersucherqualifikation. Die Studienergebnisse hängen wesentlich davon ab, wie sorgfältig über selektions-sensible Prozeduren berichtet wird, wie Definitionen angewandt und nach welchen Berechnungen die ermittelten Fehlbildungsfälle quantifiziert werden. Hier unterscheiden sich die Quellen erheblich. Eine Möglichkeit, Fehlbildungsraten zu beeinflussen, besteht zum Beispiel in der Selektion vor dem Embryotransfer sowie in der Abortinduktion bei pathologischen Befunden in der Pränataldiagnostik.

Die Fehlbildungsraten nach assistierter Befruchtung sind stets gering. Deshalb kann eine unterschiedliche Zuordnung zu großen oder kleinen Fehlbildungen die resultierenden Ergebnisse ausschlaggebend verändern. Hinzu kommt, dass sich die Ermittlung der Fehlbildungsraten in den meisten Studien nur auf die lebendgeborenen Kinder bezieht und nicht, wie von EUROCAT gefordert, auch die Missbildungen bei Totgeborenen und induzierten Aborten berücksichtigt. Eine abschließende Aussage über das Fehlbildungsrisiko bei künstlicher Befruchtung setzt daher voraus, dass große prospektive Kohortenstudien mit transparenter Darstellung der Prozeduren und Definitionen durchgeführt werden.

Fazit

Vor dem Hintergrund der aktuellen Aufarbeitung erscheint es unwahrscheinlich, dass die Zeugung durch ICSI das Fehlbildungsrisiko der Kinder im Vergleich zur IVF deutlich erhöht. Dies relativiert auch die Sorge eines methodenimmanenten Risikos der ICSI zur Induktion von Fehlbildungen durch Manipulationen an der Eizelle. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die ICSI das Risiko für große Fehlbildungen gegenüber der natürlichen Zeugung erhöht. Dies gilt jedoch in gleichem Maße auch für die IVF. Die Auswertung der Metaanalysen zu dieser Frage ergaben eine relative Risikoerhöhung um circa 30 % (OR 1,4 [95%-KI: 1,28 bis 1,53] [7] und 1,29 [95%-KI: 1,01 bis 1,67] [6]). Diese Angaben sollte mit Vorsicht interpretiert werden, weil Verzerrungen innerhalb der Primärstudien nicht ausgeschlossen werden können. Zwischen dem primären Risiko der Elternpaare und dem methodenimmanenten Risiko durch die Gameten-Manipulation kann bei diesen Ergebnissen nicht differenziert werden. Hier besteht weiterhin Forschungsbedarf. Die Beratung des Ehepaares sollte sich daher nicht ausschließlich auf die Möglichkeit vermehrter Fehlbildungen bei der ICSI

Vergleich zwischen ICSI und natürliche Zeugung in Abhängigkeit von der Studiengröße



beschränken, sondern das höhere Fehlbildungsrisiko bei IVF und ICSI insgesamt berücksichtigen.

Über die Frage eines Zusammenhangs zwischen ICSI beziehungsweise IVF und einigen seltenen Erkrankungen, deren Ursache in sogenannten Imprinting-Fehlern vermutet wird, kann anhand der hierzu erst in den letzten Jahren publizierten spärlichen Literatur keine abschließende Aussage getroffen werden. Eine Risikoerhöhung durch Methoden der künstlichen Befruchtung kann gegenwärtig jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Auftreten dieser Imprinting-Fehler sollte daher weiter beobachtet werden. Der HTA-Bericht „Fehlbildungsrisiko der mit der Methode ICSI gezeugten Kinder im Vergleich zu IVF- beziehungsweise natürlich konzipierten Kindern“ ist, nach Freigabe durch den G-BA, abrufbar unter www.g-ba.de/informationen/abschlussberichte.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 5. 4. 2007; revidierte Fassung angenommen: 9. 10. 2007

LITERATUR

1. Schirren C et al.: Unerfüllter Kinderwunsch – Leitfaden Reproduktionsmedizin für die Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2003; 3. Auflage.
2. Seifer I, Amat S, Delgado-Viscogliosi P, Boucher D, Bignon YJ: Screening for microdeletions on the long arm of chromosome Y in 53 infertile men. *Int J Androl.* 1999; 22:148–54.
3. De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem A: Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2002; 17: 2487–94.
4. Queißer-Luft A, Spranger J: Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(38): A 2464–71.
5. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T: Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 696–701.
6. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP: A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004 ; 21: 437–43.
7. Hansen M, Bower C, Milne E, de KN, Kurinczuk JJ: Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – A systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328–38.
8. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V et al.: Neonatal data on a cohort of 2 889 infants born after (1991–1999) and of 2 995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod* 2002; 17: 671–94.
9. Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB: Medical follow-up study of 5-year-old children. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 91–101.
10. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A et al.: A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 413–9.
11. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM: Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351: 1529–34.
12. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725–30.
13. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M: Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604–16.

14. Kuwata T, Matsubara S, Ohkuchi A et al.: The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res* 2004; 7: 223–7.
15. Ludwig M, Katalinic A: Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 171–8.
16. Olson CK: In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005; 84: 1308–15.
17. Palermo GD, Neri QV, Hariprashad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z: ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 161–9.
18. Place I, Englert Y: A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80: 1388–97.
19. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG: Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001; 357: 2080–4.
20. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R et al.: A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril* 2003; 79: 512–6.
21. Van Golde R, Boada M, Veiga A, Evers J, Geraedts J, Barri P: A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 227–32.
22. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN: Danish national in-vitro fertilization registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14: 1896–902

Anschrift für die Verfasserinnen

Gemeinsamer Bundesausschuss
 Prof. Dr. rer. nat. Hilke Bertelsmann
 Auf dem Seidenberg 3a, 53721 Siegburg
 E-Mail: hilke.bertelsmann@g-ba.de

SUMMARY

The Risk of Malformation Following Assisted Reproduction

Introduction: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is currently the most frequently used human reproductive technology in Germany. ICSI was introduced as routine, insurance-funded medical care in 2002 by the Federal Joint Committee. A re-evaluation of published literature on malformation rates in children born of ICSI pregnancies within a period of 3 years formed part of the committee’s decision. The analysis investigated whether ICSI increases the risk of malformation in the offspring, compared to in vitro fertilization (IVF) and natural conception. **Methods:** Systematic literature review. **Results:** 929 studies were identified. 3 meta-analyses, 15 studies investigating malformations, and 12 studies analyzing imprinting disorders were included. The risk of malformation was not significantly different in 9 studies comparing ICSI versus IVF. 2 meta-analyses and 3 of 8 cohort studies and retrospective analysis showed significantly more severe malformations after assisted reproduction than after natural conception. The remaining 5 studies displayed no significant results. Current evidence does not show a higher risk of major malformations in the offspring resulting from the use of ICSI compared to IVF. However, there is evidence that both techniques increase the risk for major malformations considerably, compared to natural conception, and further research is needed. The validity of the results is low since the studies were heterogeneous and the cohorts used in the studies had limited comparability. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(1–2): 11–7
 DOI: 10.3238/arztebl.2008.0011

Key words: assisted reproduction, congenital malformation, intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization, literature review



The English version of this article is available online:

www.aerzteblatt-international.de

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:

www.aerzteblatt.de/it0108

ORIGINALARBEIT

Fehlbildungsrisiko bei extrakorporaler Befruchtung

Hilke Bertelsmann, Helena de Carvalho Gomes, Monika Mund, Susanne Bauer, Katja Matthias

eLITERATUR

- e1. Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, Debaun MR: Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 349–54.
- e2. Cox GF, Bürger J, Lip V et al.: Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 162–4.
- e3. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP: Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156–60.
- e4. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y: In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCNQ10T gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1338–40.
- e5. Halliday J, Oki K, Breheny S, Algar E, Amor DJ: Beckwith-Wiedemann-syndrome and IVF: A case control study. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 526–8.
- e6. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN: Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum Reprod* 2005; 20: 950–4.
- e7. Ludwig M, Katalinic A, Groß S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B: Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42: 289–91.
- e8. Maher ER, Afnan M, Barratt CL: Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod* 2003; 18: 2508–11.
- e9. Manning M, Lissens W, Bonduelle M et al.: Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1049–53.
- e10. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schouten-van Meeteren AYN, Boers M, Van Leeuwen FE: Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361: 309–10.
- e11. Orstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB et al.: Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 218–9.
- e12. Yoon G, Beischel LS, Johnson JP, Jones MC: Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monozygotic placentation. *J Pediatr* 2005; 146: 565–7.