

Recurrent implantation failure: Das Gegenteil von gut ist gut gemeint?

In der reproduktionsmedizinischen Sprechstunde sind die Ärztinnen/Ärzte oftmals mit einer vielschichtigen Beratungssituation konfrontiert, wenn mehrere Embryotransfers nicht zum gewünschten Schwangerschaftseintritt geführt haben. Seitens der Paare ist neben dem grundsätzlich bestehenden und nicht zu unterschätzenden psychologischen Druck natürlich auch die in Deutschland vorherrschende limitierte Unterstützung der gesetzlichen Krankenkassen relevant.

Ein zunehmender Austausch in den sozialen Medien ist für die Vernetzung der Paare untereinander vorteilhaft. Andererseits werden über diese Wege auch Details zu den medizinischen Behandlungen preisgegeben. Wird anderweitig ein therapiebegleitendes add-on hinzugenommen und es erfolgt erfreulicherweise der Schwangerschaftseintritt, ist die Eigen- und Fremdwahrnehmung oftmals, dass das hinzugenommene add-on ursächlich für den positiven Zyklusausgang ist. Dieser Sachverhalt, gepaart mit einem oftmals „maschinell-technischem“ Verständnis des hochkomplexen Implantationsvorgangs, veranlasst viele Paare, schon früh im reproduktionsmedizinischen Behandlungsverlauf nicht evidenz-basierte Behandlungszusätze auszuprobieren. Die Liste der möglichen add-ons ist lang (niedermolekulare Heparine, ASS, G-CSF, scratching, Embryoglu®[®], ERA®,...), hier sei bezüglich deren Einordnung auf die Leitlinie der ESHRE (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/RIF>) sowie die Website der HFEA (<https://www.hfea.gov.uk/treatments/treatment-add-ons/>) verwiesen.

Im Juli sind zwei Veröffentlichungen erschienen, die den Themenkomplex weiter beleuchten.

In dem von Pirtea et al [1] in Fertility Sterility publizierten Statement zum recurrent-implantation-failure-Workshop in Lugano, einer Gruppe bestehend aus 27 internationalen Experten, wird ausdrücklich betont, dass die „Diagnose“ eines RIF viel zu häufig gestellt wird. Das Expertenpanel schätzt die Häufigkeit eines RIF auf 2-5%. Stellt man sich nun hier im Kontrast die Häufigkeit der diesbezüglichen Beratungen in der reproduktionsmedizinischen Sprechstunde vor, fällt einem die hohe Diskrepanz schnell ins Auge. Unterstützend hierzu schlagen die Autoren vor, RIF im Falle von drei nicht erfolgreichen Transfers einer euploiden Blastozyste zu definieren. Grundlage hierfür sind Daten aus den USA, die mit genetisch getesteten Embryonen (PGT-A-Zyklen) bei <35-jährigen Patientinnen Implantationsraten von 62,5% pro Transfer erreichen. Selbst bei Patientinnen ≥43 Jahren liegt die Implantationsrate den Angaben der Autoren zufolge noch bei 48,3%. Diese Definition ist jedoch für Länder, in denen die PGT-A nicht flächendeckend eingesetzt wird/eingesetzt werden darf, wenig hilfreich. Für diese Situation hat das Expertenpanel geschätzte Anhaltspunkte veröffentlicht. Um eine insgesamt 95%-ige Einnistungswahrscheinlichkeit zu erreichen, was dem Transfer von 3 euploiden Embryonen entspricht, müssten altersabhängig 4 (bei >35jährigen Frauen mit einer angenommenen Aneuploidierate von 20%), 5 (35-37 Jahre, Aneuploidierate 30%), 7 (38-40y Jahre, Aneuploidierate 50%), 13 (41-42 Jahre, Aneuploidierate 70%), oder 27 Embryonen (≥43y, Aneuploidierate 85%) transferiert werden, um ein „wirkliches“ Implantationsversagen festzustellen.

Es stellt sich die Frage, ob mit einer vorgezogenen Diagnostik neben den anfallenden Kosten auch medizinische Nachteile entstehen. Dies kann zumindest nicht ausgeschlossen werden, hier setzt der zweite ausführliche Kommentar/ mini-review, der zu diesem Thema veröffentlicht wurde, an. In Human Reproduction kommentieren Richter und Richter [2] die aktuelle Datenlage zum „personalized embryo transfer“/endometrial receptivity array (ERA). Dieser Test gibt vor, das Einnistungsfenster („window of implantation“ (WOI)) zu detektieren, um im Falle eines verschobenen Zeitfensters den nächsten Embryotransfer angepasst durchzuführen. Seit mehr als 10 Jahren ist der Test in Anwendung, hat bisher aber eine wissenschaftlich anerkannte Bestätigung seines Einsatzes nicht erreicht [3,4], sodass die Verwendung bis zuletzt kontrovers diskutiert wurde. In vielen Analysen fehlt jedoch die wichtigste Kontrollgruppe. Es sollte untersucht werden, ob Paare, bei denen der Test ein verschobenes WOI anzeigt, wirklich besser schwanger werden, wenn der nachfolgende ET angepasst wird, dies aber verglichen zu den Paaren, bei denen mit anscheinend verschobenem WOI der ET zum normalen Zeitpunkt erfolgt. Hier zeigen die neuesten Studien eher besorgniserregende Resultate [5-7]: die Paare

mit „personalized embryo transfer“ wurden zum Teil sogar schlechter schwanger. Die Autoren des Kommentars schließen daraus, dass der ERA die Chancen eines erfolgreichen Behandlungsausgangs eventuell sogar verschlechtert.

Wie die Kontroversität und die Anzahl der Publikationen zeigt, bleibt RIF ein „hot topic“ in der reproduktionsmedizinischen Sprechstunde. Die Näherungen des Expertenpanels bezüglich der Anzahl zu übertragender Embryonen in nicht-PGT-A-Zyklen kann den Ärztinnen/Ärzten in der Beratung wertvolle Assistenz bieten. Zudem muss gemeinsam mit dem Paar eine sorgfältige Abwägung der add-ons bezüglich der Faktoren Zeitpunkt, Kosten und Nutzen/Risiken vorgenommen werden. Denn wie die neuen Daten zum ERA zeigen, ist auch ein negativer Effekt von Maßnahmen, die Kernelemente der Behandlung, wie z.B. den Zeitpunkt des Embryotransfers verändern, nicht ausgeschlossen.

Dementsprechend kann diese anspruchsvolle Beratungssituation nur gemeinsam mit dem Paar gelöst werden. Eventuell sinnvolle Diagnostik kann und sollte nicht zu spät angewendet werden, allerdings muss die Datenlage immer kritisch geprüft und bewertet werden. Ansonsten besteht die Gefahr, dass trotz guter Absichten unter Einsatz großer finanzieller Ressourcen seitens der Paare die Erfolgchancen der Behandlung nicht verbessert oder sogar reduziert werden.

LITERATUR

1. Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, Sun L, Zhan Y, Ayoubi JM, et al.
Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers.
Fertil Steril 2021;115:45–53.4.
2. Richter KS and Richter ML.
Personalized embryo transfer reduces success rates because endometrial receptivity analysis fails to accurately identify the window of implantation.
Human Reproduction, 2023, 38(7), 1239–1244
3. Arian SE, Hessami K, Khatibi A, To AK, Shamshirsaz AA, Gibbons W.
Endometrial receptivity array before frozen embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis.
Fertil Steril 2023; 119:229–238.
4. Glujovski D, Lattes K, Miguens M, Pesce R, Ciapponi A.
Personalized embryo transfer guided by endometrial receptivity analysis: a systematic review with meta-analysis.
Human Reproduction, Volume 38, Issue 7, July 2023, Pages 1305–1317
5. Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N.
Use of the endometrial receptivity array to guide personalized embryo transfer after a failed transfer attempt was associated with a lower cumulative and per transfer live birth rate during donor and autologous cycles.
Fertil Steril 2022;118:724–736.
6. Raff M, Jacobs E, Voorhis BV.
End of an endometrial receptivity array?
Fertil Steril 2022;118:737
7. Bosch A, Hipp HS.
No endometrial receptivity assay of enlightenment for recurrent implantation failure.
Fertil Steril 2023;119: 239–240.

AUTOR | KONTAKT

PD Dr. med. Alexander Freis

Medicus Bergen - Fertilitetsklinikk og gynekologer

Bredalsmarken 15, 5006 Bergen, Norwegen | E-Mail: alexander.freis@posteo.eu

Seite -2-

HERAUSGEBER

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie
und Fortpflanzungsmedizin e.V.

Präsident: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

GESCHÄFTSSTELLE

Anne Becker | c/o SoftconsuLt
35041 Marburg | Weißdornweg 17

E-Mail: info@dggef.de