

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Über-45-Jährigen

Was man bei der Betreuung Spätgebärender beachten muss

Maximilian Franz

Methoden der assistierten Reproduktion und eine veränderte Lebensplanung haben unter anderem dazu geführt, dass viele Frauen die Familienplanung oft erst in höherem Alter angehen. Jedoch müssen hier Besonderheiten bei der Kinderwunschbehandlung und ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen berücksichtigt werden. Nicht zuletzt sind auch Auswirkungen auf die spätere Gesundheit von Mutter und Kind zu diskutieren.

In den letzten Dekaden hat sich die Familienplanung bei vielen Frauen kontinuierlich in höhere Altersstufen verlagert. Besonders bei Über-40-Jährigen ist in Deutschland im relativ kurzen Zeitraum von 2017 bis 2021 eine deutliche Zunahme der Geburten von 40.437 auf 48.939 zu beobachten [1].

Durch Methoden der assistierten Reproduktion (ART) wird das Gefühl ver-

mittelt, sich einen Kinderwunsch auch noch in höherem Alter erfüllen zu können. Ebenso bieten verschiedene Firmen ihren Mitarbeiterinnen mittlerweile ein „social freezing“ an. Diese Methode eignet sich zwar hervorragend für Arbeitgeberinnen und Arbeitgeber, um Angestellte länger von der Mutterschaft abzuhalten und diese damit in ihrer fruchtbarsten Lebensphase an die

Firma zu binden, gleichzeitig wird aber dadurch suggeriert, dass eine Schwangerschaft auch problemlos in späteren Lebensphasen möglich ist.

Dies soll aber keinesfalls bedeuten, dass „social freezing“ keine Berechtigung hätte, es kommt nur darauf an, von wem die Initiative ausgeht. Da gerade junge Akademikerinnen die Mutterschaft oft zunächst auf unbestimmte Zeit aufschieben, sei es aufgrund der Karriere oder des fehlenden Partners, kann „social freezing“ eine gute Alternative zur Kinderlosigkeit oder Eizellspende sein. Insbesondere junge Frauen um die 30 Jahre sollten aktiv über diese Möglichkeit informiert werden, speziell dann, wenn sie keinen Partner, aber prinzipiell Kinderwunsch haben.

Besonderheiten bei der Kinderwunschbehandlung

Mutterschaft bei Über-45-Jährigen wird international „very advanced maternal age“ (VAMA) genannt und ist fast immer das Produkt einer ART, sei es mittels In-vitro-Fertilisation/intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (IVF/ICSI), Eizellspende oder künstlicher Befruchtung mit Eizellen aus vorangegangener „social freezing“.

Die Rate spontaner Konzeption liegt bei 45-Jährigen und darüber bei unter 1 %, sodass jede Form einer konservativen Kinderwunschtherapie hier abgelehnt werden sollte. Nichtsdestoweniger kommen spontane Schwangerschaften über 45 und sogar über 50 Lebensjahren auch spontan vor: In einer niederländischen Kohortenstudie, die Daten des nationalen Registers aus den Jahren 2001 bis 2018 auswertete, betrug bei den insgesamt 157 Schwangeren, die älter als 50 waren, die Konzeptionsrate mittels ART

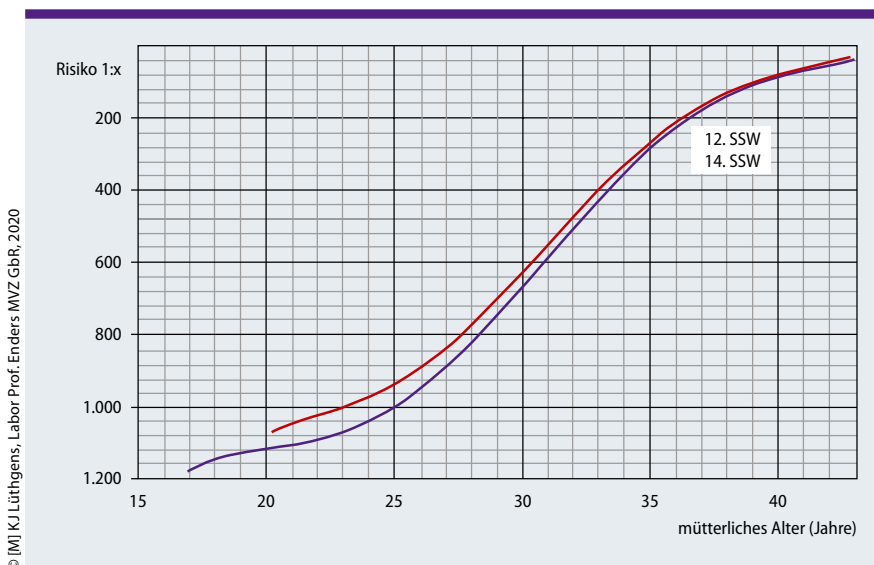


Abb. 1: Risiko für Trisomie 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter und vom Untersuchungszeitpunkt; SSW = Schwangerschaftswoche

64 %, was im Umkehrschluss bedeutet, dass 36 % spontan entstanden sind [2].

Die Schwangerschaftsrate mittels ART ist aber bereits mit 44–45 Jahren sehr gering, wie beispielsweise eine israelische Studie zeigte: Die kumulative Schwangerschaftsrate stieg von 5,6 % (ein Versuch) auf maximal 20 % (vier Versuche) an, allerdings betrug die Lebendgeburtsrate nach ein, zwei oder drei Zyklen nur 1,6 %, 3 % beziehungsweise 7 % und konnte durch weitere Zyklen nicht mehr gesteigert werden [3].

Diesen geringen Schwangerschaftsraten steht eine hohe Anzahl an Fehlgeburten bei Konzeption mit eigenen Eizellen gegenüber. Bei VAMA-Schwangerschaften muss mit Abortraten von 58–90 % gerechnet werden, die hauptsächlich auf chromosomale Aberrationen zurückzuführen sind [4, 5]. Die Abortzahlen bei Eizellspende oder „social freezing“ orientieren sich hingegen am Alter der Spenderin beziehungsweise am Alter bei der Eizellentnahme und sind dementsprechend niedriger. Am Beispiel der Trisomie 21 lässt sich das mit dem maternalen Alter zunehmende Risiko für chromosomale Aberrationen gut nachvollziehen: Zum Zeitpunkt der zwölften Schwangerschaftswoche (SSW) hat eine 20-Jährige etwa ein Risiko von 1:1.100, ein Kind mit Trisomie 21 zu gebären. Bei einer 35-Jährigen respektive einer 40-Jährigen beträgt das Risiko 1:270 beziehungsweise 1:70 (**Abb. 1**) [6]. Friert man also Eizellen mit Ende 20 ein oder ist die Eizellspenderin zwischen 20 und 30 Jahre alt, hat der Fötus auch nur dieses Risiko für eine Trisomie 21 und nicht das des aktuellen Alters der Mutter. Umgelegt auf alle chromosomalen Aberrationen zeigt das, warum bei Eizellspenden und „social freezing“ ein relativ geringes Risiko für Aborte besteht. Alle diese Daten führen dazu, dass man Frauen ab 45 Jahren Kinderwunschbehandlungen letztendlich nur mittels der (in Deutschland verbotenen) Eizellspende oder Eizellen aus „social freezing“ anbieten kann.

Gleichzeitig muss aber auch im Vorfeld über die Risiken einer VAMA-Schwangerschaft aufgeklärt werden, die teilweise deutlich höher sind als bei jüngeren Schwangeren. Nicht vergessen werden darf an dieser Stelle, dass mit zunehmendem Alter auch die Rate an Vorerkrankungen bei den Frauen steigt.

Gerade die oft unterdiagnostizierte Adenomyose oder eine Endometriose erschweren die Kinderwunschbehandlung. Weiterhin sind vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas oder Diabetes mellitus bedeutende mütterliche Risikofaktoren in der Schwangerschaft.

Einfluss demografischer Daten auf VAMA-Schwangerschaften

In den letzten Dekaden haben sich die demografischen Daten der VAMA-Schwangeren deutlich verändert. In Ländern des globalen Nordens haben die VAMA-Schwangeren tendenziell einen höheren sozioökonomischen Status und sind eher Primigravidae [7, 8], wohingegen sie früher eher Multipara mit niedrigem sozioökonomischen Status waren [9, 10]. Aus diesem Grund haben VAMA-Schwangerschaften heute eine wesentlich bessere Prognose als noch vor wenigen Jahren [9].

Ein hoher sozioökonomischer Status ist nicht zuletzt auch ein Prädiktor für unter anderem eine bessere allgemeine Gesundheit, weniger Nikotinabusus und weniger Adipositas. Ebenso führen sowohl niedrige Parität als auch ein hoher sozioökonomischer Status nachgewiesenermaßen zu einer höheren Beschäftigung mit der Schwangerschaft. [11]. Ein hoher sozioökonomischer Status kann darüber hinaus auch dazu beitragen, dass sich die individuelle Schwangerschaftsvorsorge und die Rate an Interventionen verändert. Australische Daten zeigen, dass diese Frauen öfter privat krankenversichert sind und damit leichter Zugang zu Spezialisten haben [12]. Andererseits belegen weitere ebenfalls australische Studien, dass eine Schwangerenvorsorge bei Privatversicherten zu mehr Interventionen wie Sectiones führt im Vergleich zu gesetzlich Krankenversicherten [13, 14]. Untersuchungen aus Dänemark und Schweden, wo alle Bürgerinnen einen ähnlichen Zugang zu einem guten Gesundheitssystem haben, zeigen hingegen niedrige Sectionsraten von etwa 11,5 % und weniger Interventionen auch bei Schwangeren höheren Alters [15].

Schwangerschaftskomplikationen bei Spätgebärenden

In unzähligen Studien zu Schwangeren über 35 beziehungsweise 45 Jahren

finden sich mit dem maternalen Alter steigende Raten von Präeklampsie, Gestationsdiabetes und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen sowie von Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht, Wachstumsretardierung, intrauterinem Fruchttod (IUFT) und von Sectiones hin (**Tab. 1, Tab. 2, Abb. 2**) [16, 17, 18, 19].

Zwei Dinge gehen aus diesen Studien allerdings nicht hervor: der Einfluss von sozioökonomischen und Lifestylefaktoren wie Nikotinabusus oder Adipositas sowie der direkte Zusammenhang des Alters mit diesen Komplikationen. Einerseits haben große Kohortenstudien zum Beispiel für IUFT gezeigt, dass Schwangere ab 35 Jahren auch in Ländern mit hohem sozioökonomischen Status ein deutlich erhöhtes Risiko haben [20], andererseits berichten weitere Untersuchungen, dass die absoluten Zahlen bei älteren Schwangeren geringer sind, als zu erwarten wäre [21]. Zum Teil kann diese Divergenz sicherlich dadurch erklärt werden, dass in älteren Daten, wie oben beschrieben, ein höheres maternales Alter eher mit einer höheren Parität und einem niedrigeren sozioökonomischen Status einhergeht, und diese beiden Faktoren mit einem schlechteren Schwangerschaftsoutcome verbunden sind [22].

Beispiele für die aktuelle Studienlage

Carolan et al. untersuchten in einem Übersichtsartikel Fragestellungen, die sich bei der Betreuung von VAMA ergeben [7]:

- das Risiko für ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome wie Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, IUFT oder perinatalen Tod
- das Risiko für maternale Erkrankungen wie Diabetes oder hypertensive Erkrankungen sowohl in der Schwangerschaft als auch als vorbestehende Erkrankungen
- die analogen Risiken in der Gruppe der extrem Spätgebärenden (50–65 Jahre)

Über alle analysierten Studien hinweg zeigten sich einige generelle Trends: Bei VAMA kam es zu mehr IUFT und Sectiones, ebenso war die perinatale Mortalität, die Frühgeburtlichkeit und die Anzahl der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht

Tab. 1: Risiko für Präeklampsie und Adipositas in Abhängigkeit vom Alter der Schwangeren

Alter	20–24 Jahre	25–29 Jahre	30–34 Jahre	35–39 Jahre	≥ 40 Jahre
Präeklampsie	4,3 %	3,7 %	3,3 %	4,0 %	5,7 %
Adipositas (BMI > 30)	11,3 %	12,0 %	13,3 %	16,1 %	18,6 %
statistische Signifikanz	p < 0,01				

BMI = Body-Mass-Index; modifiziert nach [16]

Tab. 2: Sectoraten in Abhängigkeit vom Alter der Schwangeren und der Parität

Alter	Nullipara		Multipara	
	20–29 Jahre	≥ 40 Jahre	20–29 Jahre	≥ 40 Jahre
Sectorate	22,5 %	47,0 %	17,8 %	29,6 %

modifiziert nach [18]



Abb. 2: Risiko für intrauterinen Fruchttod in Abhängigkeit vom Alter der Mutter und vom Gestationsalter

wicht erhöht. Weiterhin traten deutlich mehr Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes oder hypertensive Erkrankungen auf. Ein deutlich erhöhtes Risiko für IUFT bei VAMA konnte vor allem in großen Kohortenstudien nachgewiesen werden [23, 24, 25]. Betrachtete man die großen krankenhausbasierten Studien, zeigte sich allerdings eine Abweichung von diesen Ergebnissen,

da in diesen so gut wie keine IUFT vorkamen [26, 27, 28]. Insgesamt erbrachten diese Studien bessere Ergebnisse als die Kohortenstudien, was vermuten lässt, dass die Betreuung in großen Perinatalzentren dazu geführt haben dürfte, dass der Ausgang der Schwangerschaft besser war. Das Risiko für eine Geburt vor der 37. SSW oder der 32. SSW war in den analysierten Studien etwa eineinhalb- bis

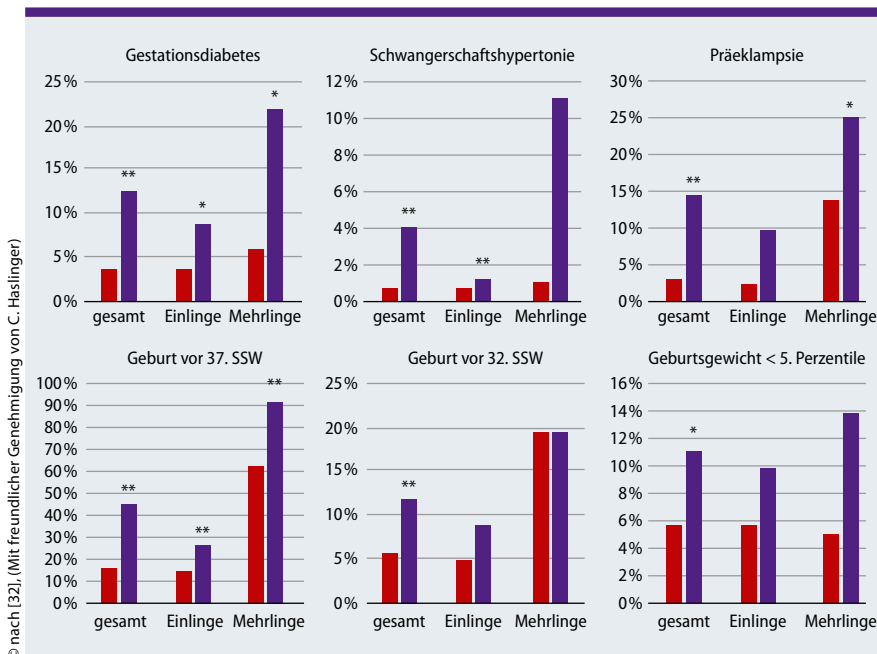
zweimal beziehungsweise zwei- bis dreimal so hoch wie bei jüngeren Schwangeren. In einer israelischen ART-Studie waren die Häufigkeiten der oben genannten Komplikationen am höchsten, am niedrigsten waren sie in einer gesunden Population mit einer relativ hohen Rate an natürlicher Konzeption.

Haslinger et al. untersuchten die Risiken VAMA-Schwangerer anhand von Daten des Universitätsklinikums Zürich aus den Jahren 1996 bis 2012 [29]. Auch hier zeigten sich signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeiten für Gestationsdiabetes, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Präeklampsie sowie für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und höhere Sectoraten verglichen mit einer Gruppe 30-jähriger Schwangerer (Abb. 3). Allerdings wurde die Art der Konzeption (natürlich oder ART) in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Diskussion von Einflussfaktoren

Verschiedene Erklärungsmodelle machen für die hohen Komplikationsraten bei VAMA-Schwangerschaften entweder die schlechtere arterielle Versorgung des Uterus bei älteren Frauen oder vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen verantwortlich [30, 8]. Bekanntermaßen haben aber auch Mehrlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, vorzeitige Wehen und IUFT. Bei älteren Schwangeren ist die Rate an Mehrlingsschwangerschaften sowohl aufgrund der ART als auch spontan deutlich erhöht. Dieses Problem sollte aber zumindest bei ART durch den „single embryo transfer“ (SET), der sich auch bei den Eizellspenden überwiegend durchgesetzt hat, an Bedeutung verloren haben.

Eine andere interessante Frage ist auch, inwieweit iatrogene Effekte der ART einen Einfluss auf maternale und perinatale Mortalität haben. Wie oben beschrieben, entsteht der überwiegende Anteil der VAMA-Schwangerschaften aus ART und diese wiederum sind mit erhöhten Raten an Präeklampsie, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, Mehrlingsschwangerschaften und daraus folgend Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert [7, 31].



© nach [32]. (Mit freundlicher Genehmigung von C. Haslinger)

Abb. 3: Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen bei Spätgebärenden (blau) und 30-jährigen Frauen (rot); **p < 0,01, *p < 0,05; SSW = Schwangerschaftswochen

VAMA-Schwangerschaften und die spätere Gesundheit Mütterliche Gesundheit

Wenig diskutiert wurde bisher auch die Frage, wie sich das steigende Alter auf die spätere Gesundheit von Mutter und Kind auswirkt [32]. Es ist unbestritten, dass eine Schwangerschaft als „Stress“ für das kardiovaskuläre System der Mutter angesehen werden kann. Speziell die Präeklampsie wird als eigener Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen genannt und tritt bei Spätgebärenden deutlich häufiger auf [32]. Ob eine VAMA-Schwangerschaft selbst die kardiovaskuläre Gesundheit der Mutter beeinflussen kann, ist noch nicht abschließend untersucht. Allerdings berichtete zum Beispiel ein Forscherteam, dass Frauen, die zuletzt im Alter über 40 Jahren schwanger waren, ein höheres Risiko für einen hämorrhagischen Insult hatten als Frauen, die bei ihrer letzten Schwangerschaft unter 40 Jahre alt waren [33]. Daten aus einer weiteren Studie zeigten nach später Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, arterielle Hypertonie und erhöhte Nüchternblutglukose [34]. Auch im Tiermodell wurde eine verschlechterte endotheliale Funktion nach Schwanger-

schaften bei älteren Ratten nachgewiesen [35]. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass eine VAMA-Schwangerschaft auch die weitere kardiovaskuläre Gesundheit der Mütter negativ beeinflussen könnte.

Kindergesundheit

Aber auch die Gesundheit des Kindes könnte aufgrund epigenetischer Prägung („fetal programming“) negativ durch späte Schwangerschaften und die damit einhergehenden Komplikationen beeinflusst werden. In einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass Erwachsene, deren Mütter bei der Geburt älter als 35 Jahre waren, über eine schlechtere Gesundheit berichteten und eine höhere Rate an Adipositas hatten [36]. Bezüglich der Epigenetik wiesen aktuelle Studienergebnisse beschleunigte epigenetische Alterungsveränderungen im Nabelschnurblut von Kindern nach, deren Mütter bei Geburt älter als 40 Jahre alt waren. Ebenso zeigten Whincup et al. bereits 1989, dass Kinder von Schwangeren über 30 Jahren einen signifikant höheren Blutdruck hatten als Kinder von jüngeren Müttern [37]. Da es sich hier aber um relativ alte Daten handelt, muss man

einschränkend wiederum bedenken, dass die späte Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Datenerhebung gegebenenfalls eher mit schlechteren sozioökonomischen Bedingungen verbunden war.

Fazit

Eine Kinderwunschbehandlung ab 45 Jahren ist nur mit Eizellspende oder eigenen Eizellen aus „social freezing“ ausreichend erfolgversprechend. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte die Frau allerdings internistisch gut abgeklärt werden, um mögliche Risiken bereits im Vorfeld zu erkennen und zu behandeln.

Eine VAMA-Schwangerschaft ist mit einer erhöhten perinatalen Mortalität verbunden. Ebenso muss mit einem deutlich erhöhten Risiko für

- Präeklampsie
- hypertensive Schwangerschaftserkrankungen
- Gestationsdiabetes
- Wachstumsretardierungen
- Frühgeburtlichkeit
- und IUFT gerechnet werden.

Wie eine späte Schwangerschaft im weiteren Leben die Gesundheit von Mutter und Kind beeinflusst, ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt aber einige Hinweise dafür, dass sich eine VAMA-Schwangerschaft hier negativ auswirken könnte. Eine gute und engmaschige Anbindung – auch an ein Perinatalzentrum – ist daher unbedingt nötig und sollte frühzeitig geplant werden. Besonders kardiovaskuläre Erkrankungen müssen nach einer VAMA-Schwangerschaft im Auge behalten werden.



Literatur als Zusatzmaterial unter:
www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe



PD Dr. med. univ. Maximilian Franz
 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Menzelstraße 4a
 81769 München
 mf@gyn-bogenhausen.de