

Sonderexemplar

Originalarbeit

Einzelner oder doppelter Embryonentransfer bei unerfülltem Kinderwunsch

Registerauswertung von über 22 000 Behandlungszyklen

Jan-Steffen Krüssel, Markus Kimmel, Ute Czeromin,
Verona Blumenauer, Sylvia Bartnitzky, Nicole Sängler, Daniel Fehr,
Christoph Grewe, Markus Simon Kupka,
Sascha Tauchert, Holger Aust, Andreas Tandler-Schneider

Originalarbeit

Einzelner oder doppelter Embryonentransfer bei unerfülltem Kinderwunsch

Registerauswertung von über 22 000 Behandlungszyklen

Jan-Steffen Krüssel, Markus Kimmel, Ute Czeromin, Verona Blumenauer, Sylvia Bartnitzky, Nicole Sängler, Daniel Fehr, Christoph Grewe, Markus Simon Kupka, Sascha Tauchert, Holger Aust, Andreas Tandler-Schneider

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD), Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel

Deutsches IVF-Register D-I-R, Düsseldorf: Markus Kimmel

Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen, Gelsenkirchen: Dr. med. Ute Czeromin

Kinderwunschzentrum Leipzig-Chemnitz, Leipzig: Dipl.-Biol. Verona Blumenauer

Kinderwunschzentrum im Prinzenpark, Düsseldorf: Dr. med. Sylvia Bartnitzky

Universitätsklinikum Bonn – Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – VenusKIND am UKB, Bonn: Prof. Dr. med. Nicole Sängler

green-ivf, Grevenbroich: Dr. med. Daniel Fehr

Kinderwunsch Bremen, Bremen: Dr. med. Christoph Grewe

Universitäts-Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München: Prof. Dr. med. Markus Simon Kupka

IVF-SAAR Saarbrücken-Kaiserslautern, Saarbrücken: Dr. med. Sascha Tauchert

DATABRAINEO Dr. Holger Aust, Bonn: Dr. rer. nat. Holger Aust

MVZ Fertility Center Berlin, Berlin: Dr. med. Andreas Tandler-Schneider

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Single-Embryo-Transfer (SET) gilt als die wirksamste Methode zur Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften bei assistierter Reproduktion. Dennoch entscheiden sich Paare in Deutschland häufig für den Double-Embryo-Transfer (DET), da sie sich eine höhere Erfolgsrate erhoffen. Ziel dieser Studie war es, die Effektivität von zwei aufeinanderfolgenden SET im Vergleich zu einem DET zu bewerten.

Methode: Retrospektive Analyse aus 133 deutschen Kinderwunschzentren. Analysiert wurden Behandlungszyklen zwischen Januar 2017 und Dezember 2022. Untersuchte Parameter waren die klinische Schwangerschaftsrate (Clinical Pregnancy Rate, CPR) und die Lebendgeburtenrate (Live Birth Rate, LBR), Art der Geburt (Einlings- oder Mehrlingsgeburt), Anzahl der geborenen Kinder, Anteil an Frühgeburten sowie Geburtsgewichte.

Ergebnisse: In der DET-Gruppe zeigten sich höhere CPR- und LBR-Werte pro Frischtransfer (49,2 % versus 45,1 % beziehungsweise 38,4 % versus 35,2 %), jedoch erzielten über zwei SET hinweg mehr Frauen eine Lebendgeburt: 5 111 von 11 205 (45,6 %) gegenüber 4 304 von 11 205 (38,4 %) nach DET. Die Zahl geborener Kinder pro 1 000 Frauen war mit 503 nach DET höher als nach zwei Zyklen SET (464), der DET führte jedoch zu deutlich mehr Mehrlingsgeburten (30,3 % versus 1,7 %), weniger Einlingsgebur-

ten (26,8 % versus 37,4 %) sowie mehr Frühgeburten (46,5 % versus 18,1 %), niedrigerem Geburtsgewicht ($2\,924,8 \pm 756,8$ g versus $3\,264,4 \pm 487,0$) und deutlich mehr extrem früher Frühgeborener.

Schlussfolgerung: Durch zwei aufeinanderfolgende SET werden die mit dem DET verbundenen Sicherheitsrisiken reduziert, während die Erfolgsrate in Bezug auf die Anzahl der geborenen Babys vergleichbar bleibt.

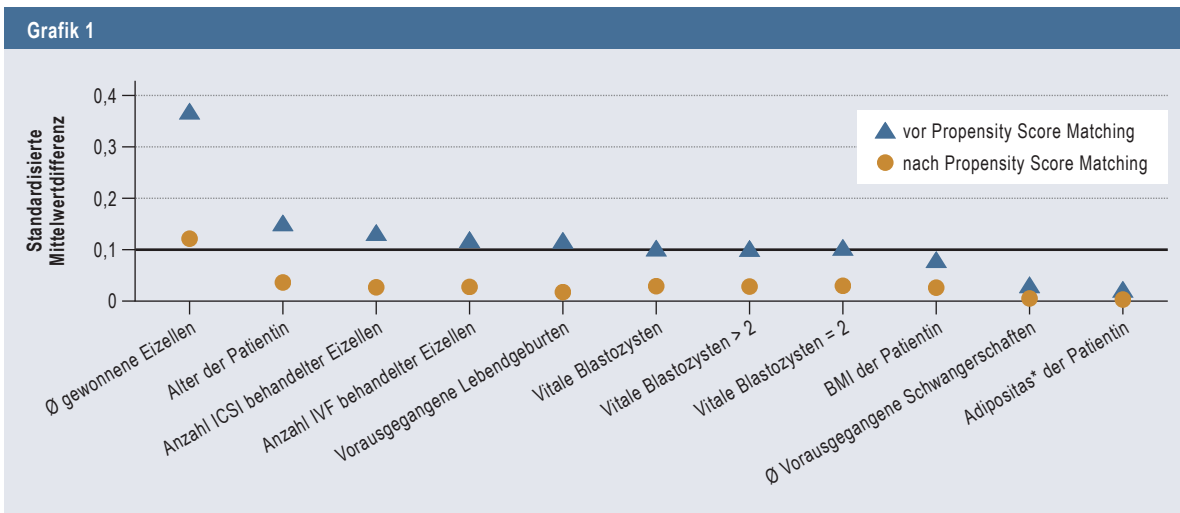
Zitierweise

Krüssel JS, Kimmel M, Czeromin U, Blumenauer V, Bartnitzky S, Sängler N, Fehr D, Grewe C, Kupka MS, Tauchert S, Aust H, Tandler-Schneider A: Single or double embryo transfer for infertility: An evaluation of registry data from over 22 000 treatment cycles. Dtsch Arztebl Int 2026; 123: 263–9. DOI: 10.3238/arztebl.m2026.0025

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Anwendung assistierter Reproduktionstechnologien (ART) weltweit zugenommen. Ein großes Problem im Zusammenhang mit ART ist jedoch das erhöhte Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft. Dieses Risiko lag nach den Daten des Deutschen In-vitro-Fertilisations(IVF)-Registers im Auswertungszeitraum der vorliegenden Untersuchung zwischen 12 % und 19 % (1) und resultiert in erster Linie aus der gängigen Praxis, mehrere Embryonen gleichzeitig zu transferieren. Mehrlingsschwangerschaften sind mit erhöhten Risiken sowohl für die Mutter als auch für die Kinder beziehungsweise das Kind verbunden (2, 3). Eine der wesentlichen Komplikationen bei Mehrlingsschwangerschaften ist die Frühgeburt. Frühgeborene benötigen häufig intensivmedizinische Betreuung und haben ein ge-

steigertes Risiko für langfristige Entwicklungsstörungen (3).

Viele Paare unterschätzen die Wahrscheinlichkeit von Mehrlingen und die damit verbundenen möglichen Komplikationen in der Schwangerschaft unter und nach der Geburt (4). Häufig glauben sie, dass die Implantation mehrerer Embryonen ihre Schwangerschaftschancen deutlich erhöht. Ein Paar, bei dem am Transfertag zwei Embryonen zur Verfügung stehen, muss sich entscheiden, ob beide Embryonen transferiert (Double-Embryo-Transfer [DET]) werden sollen oder ob nur ein Embryo transferiert (Single-Embryo-Transfer [SET]) und der andere Embryo zunächst kryo-



Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) der Variablen vor (blaues Dreieck) und nach Propensity Score Matching (oranger Kreis)
 * Definition für Adipositas für D-I-R-Datensatz = BMI > 30
 BMI, Body-Mass-Index; ICSI, intrazytoplasmatische Spermiuminjektion; IVF, In-vitro-Fertilisation

konserviert werden soll. Der Transfer von kryokonservierten und aufgetauten Embryonen führt dabei zu vergleichbaren Schwangerschafts- und Abortraten wie der Frischtransfer (1). Allerdings haben Termin-Geborene nach Kryokonservierung im Vergleich zu Termin-Geborenen nach einem frischen Embryotransfer ein durchschnittlich etwa 230 g höheres Geburtsgewicht (5). Weiterhin finden sich nach Kryokonservierung häufiger Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile (large-for-gestational-age [LGA]; OR 1,48, 95%-Konfidenzintervall: [1,18; 1,84]) und das Risiko für hypertensive Erkrankungen bei der Mutter in der Schwangerschaft ist erhöht (OR 1,47 [1,19; 1,81]) (6). Diese Effekte scheinen aber zumindest teilweise durch die früher übliche Transferpraxis in einem artifiziell vorbereiteten Zyklus verursacht worden zu sein und können durch eine veränderte Transferstrategie – einem modifiziert-natürlichen Zyklus mit endogenem Corpus luteum – verringert werden (7). Die Kryokonservierung ist jedoch mit zusätzlichen Kosten von circa 750 Euro verbunden, was Paare abschrecken kann – insbesondere, wenn sie glauben, dass der DET bessere Ergebnisse bietet. Sollte das Paar später den Transfer des kryokonservierten Embryos zum Beispiel aufgrund veränderter Lebensumstände nicht mehr wünschen, kann dieser entweder einer anderen Frau zum Transfer gespendet oder vernichtet werden. Dazu hat die Bundesärztekammer bereits 2020 für eine gesetzliche Regulierung der Embryonenspende plädiert (8).

Die international etablierte Empfehlung der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) zum SET (9) könnte wegen der Vorgehensweise, die in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes abweicht, gegebenenfalls anders zu bewerten sein. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Effektivität von zwei aufeinanderfolgenden SET-Verfahren im Vergleich zu einem einzigen DET anhand der Daten aus dem Deutschen IVF-Register (D-I-R) zu analysieren, welches prospektiv Daten von > 97 % der reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland sammelt.

Methoden

Daten aus 133 deutschen Kinderwunschzentren wurden retrospektiv ausgewertet. Hierbei wurden Behandlungszyklen von Patientinnen berücksichtigt, die zwischen dem 1. Januar 2017 und dem 31. Dezember 2022 ihre erste IVF oder intrazytoplasmatische Spermiuminjektion (ICSI) erhalten hatten. Geburten wurden bis zum 31. Dezember 2023 erfasst. Um den Einfluss potenzieller Störfaktoren zu minimieren, wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt (10), wodurch die Homogenität gesteigert wurde, erkennbar als geringere Standardabweichungen (Grafik 1). Eine ausführlichere Beschreibung der Methode befindet sich im eMethodenteil.

Ergebnisse

Vor dem PSM waren insgesamt 25 780 Behandlungszyklen zur Auswertung verfügbar. Der Ansatz mit zwei sequenziellen SET wurde dabei in etwas mehr als der Hälfte der Fälle gewählt (55,3 %), während in 44,7 % der Zyklen ein DET erfolgte.

Nach dem PSM wurden 22 410 Frauen (in jeder Gruppe 11 205 Frauen) in die statistische Auswertung eingeschlossen. Vor dem Matching zeigten sich geringe Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Nach dem PSM konnte die Ungleichverteilung ausgeglichen werden (Grafik 1; vollständige Datenanalyse vor und nach dem PSM in eTabelle 1). Die wichtigsten Baseline-Charakteristika der beiden Patientinnengruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Grafik 2 dargestellt. Insgesamt wurden nach einem DET im Frischzyklus 5 632 Kinder geboren. Demgegenüber stehen im Vergleich 5 196 Kinder in der SET+SET-Gruppe ($p < 0,001$; Pearson's Chi-squared test with Yate's continuity correction). Bezogen auf jeweils 1 000 behandelte Frauen entspricht dies 503 geborenen Kindern nach einem DET und 464 nach einem wiederholten SET. Wie zu erwarten, lagen die klinische Schwangerschaftsrate (CPR) und die Lebendgeburtenrate (LBR) in der DET-Gruppe höher als

nach dem ersten SET (Frischzyklus). Die CPR betrug nach DET 49,2 % [48,3; 50,1] versus 45,1 % [44,1; 46,0] nach SET. Die LBR belief sich auf 38,4 % [37,5; 39,3] nach DET versus 35,2 % [34,3 %; 36,1 %] nach SET. Frauen, die sich für den SET entschieden hatten, konnten zusätzlich einen zweiten SET durchführen lassen. Betrachtet man für den zweiten SET ausschließlich die Frauen, die nach dem ersten SET keine Geburt hatten (n = 7 264), haben von diesen 5 115 den zweiten SET des kryokonservierten Embryos erhalten. In dieser Gruppe betrug die CPR 32,0 % [30,7; 33,3] und die LBR 22,9 % [21,7; 24,0]. Damit hatten von jeweils 11 205 Frauen je Gruppe 4 304 nach DET (38,4 %) und 5 111 nach wiederholtem SET (45,6 %) eine Lebendgeburt (p < 0,001; Pearson's Chi-squared test with Yate's continuity correction). Allerdings hatten von den 7 264 Frauen ohne Geburt nach erstem SET zum Zeitpunkt der Analyse 2 149 Frauen den zweiten kryokonservierten Embryo noch nicht für einen weiteren Transfer genutzt.

Es zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Mehrlingsgeburten nach DET im Vergleich zu SET. So kam es in 30,3 % der Fälle nach DET zu Mehrlingsgeburten – etwa 20-mal häufiger als nach dem ersten SET im Frischzyklus (1,5 %) und etwa 15-mal häufiger als nach dem zweiten SET im Kryozyklus (2,2 %). Konkret wurden nach DET 1 281 Zwillings- und 22 Drillingsgeburten sowie eine Vierlingsgeburt verzeichnet. Demgegenüber führten kumulativ in 85 Fällen sowohl der erste als auch der zweite SET ausschließlich zu Zwillingsgeburten (1,7 %). In der DET-Gruppe war die Wahrscheinlichkeit für eine Einlingsgeburt mit 26,8 % (3 000 Einlingskinder/11 205 Frauen) signifikant geringer als nach zweimaligem SET (37,4 %; 4 196 Einlingskinder/11 205 Frauen; p < 0,001, Pearson's Chi-squared test with Yate's continuity correction).

Frauen, die sich für einen DET anstelle von zwei SET entschieden, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (46,5 % [45,2; 47,8] versus 18,1 % [17,1; 19,2]; *Grafik 3a*). Zudem wiesen die nach DET geborenen Kinder ein geringeres durchschnittliches Geburtsgewicht auf (2,924 g [2,905; 2,945] versus 3,264 g [3,251; 3,278]; p < 0,001; Welch's t-Test, *Grafik 3b*). In der DET-Gruppe wurden 2 619 der 5 632 Kinder (46,5 %) vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) entbunden und galten damit als Frühgeborene; in der SET + SET-Gruppe waren dies etwa 2,8-mal weniger (942 von 5 196 Kindern; 18,1 %). Als frühe Frühgeborene kamen nach DET 984 Kinder vor der 34. SSW zur Welt; das entsprach circa 3,7-mal so viel wie nach einem wiederholten SET (256 Kinder). Die Anzahl der extrem unreifen Frühgeborenen vor der 29. SSW war nach DET mit 213 Kindern mehr als 3,2-mal höher als nach zweimaligem SET mit 66 Kindern (*Tabelle 2*, vollständige Darstellung auch mit Differenzierung in 1. frischen SET und 2. Kryo-SET in *eTabelle 2*). Bezogen auf alle Geburten nach der jeweiligen Transferstrategie liegt der Anteil der frühgeborenen Mehrlinge nach DET mit 2 066 von 5 632 bei 36,7 % mehr als 13-mal so hoch wie nach SET + SET (2,7 %, 138/5 196). Der Anteil der frühgeborenen Einlinge betrug in der DET-Gruppe 9,8 % (553/5 632); in der SET+SET-Gruppe 15,5 % (804/5 196). *Grafik 3c* zeigt eine differenzierte Darstellung des Anteils der extrem frühen, frühen und späten Frühgeburten anhand der Geburtswochen nach gewähltem Embryotransfer.

Tabelle 1

Baseline-Charakteristika nach Propensity Score Matching

Charakteristika	SET	DET
Alter, MW [95-%-KI]	34,2 [34,17; 34,31]	34,4 [34,31; 34,46]
BMI, MW [95-%-KI]	24,0 [23,93; 24,10]	24,1 [24,04; 24,20]
Adipositas*, n (%)	649 (5,8 %)	659 (5,9 %)
Gewonnene Oozyten, MW [95-%-KI]	12,6 [12,49; 12,67]	13,2 [13,11; 13,30]
2PN, MW [95-%-KI]	7,4 [7,35; 7,48]	8,4 [8,37; 8,50]
Kryokonservierte 2PN, MW [95-%-KI]	2,2 [2,11; 2,23]	2,7 [2,67; 2,79]
Vitale Blastozysten, MW [95-%-KI]	3,0 [2,94; 2,98]	3,1 [3,11; 3,16]

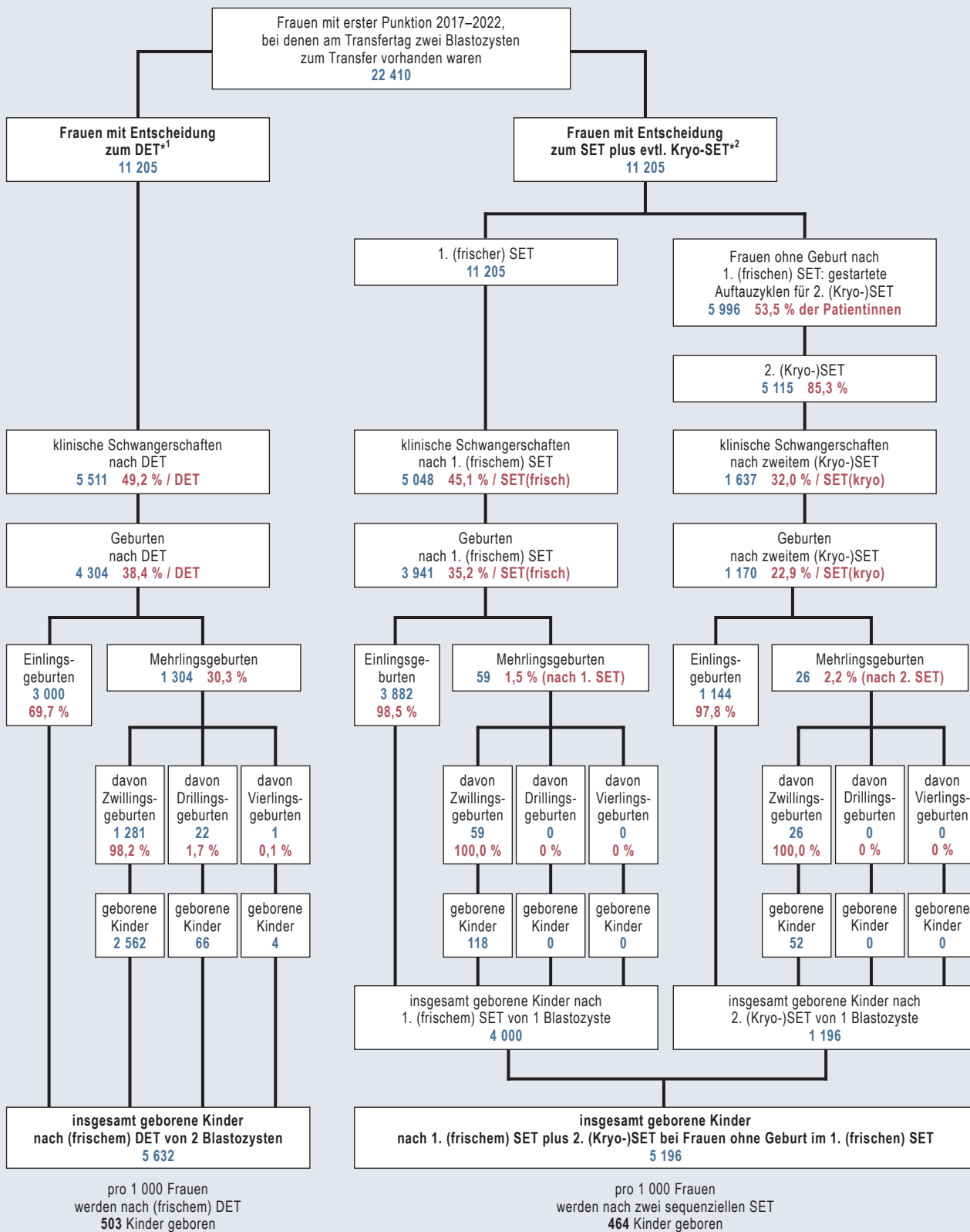
*Adipositas im D-I-R-Datensatz: BMI > 30
 2PN, Vorkernstadien (2 Pronuklei); BMI, Body-Mass-Index; DET, Double-Embryo-Transfer; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl; MW, Mittelwert; SET, Single-Embryo-Transfer

Diskussion

In der DET-Gruppe gab es mit n = 4 304 weniger Lebendgeburten als nach zweimaligem SET (n = 5 111). Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder lag nach einem DET mit 2 924,8 g [2 905,0; 2 944,6] niedriger als nach einem wiederholtem SET (3 264,4 g [3 251,2; 3 277,6]). Die Frühgeburtenrate betrug nach DET mit 46,5 % [45,2; 47,8] etwa das 2,5-fache der Rate nach einem zweimaligen SET (18,1 % [17,1; 19,2]). Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse von Daten der 133 auswertbaren Kinderwunschzentren aus Deutschland zeigen somit, dass zwei sequenzielle SET-Verfahren die Wahrscheinlichkeit einer Einlingsgeburt im Vergleich zu einem DET deutlich erhöhen. Somit wird das Risiko von Mehrlingsgeburten und deren Komplikationen reduziert. Explizite Angaben zu Komplikationen bei Mutter und Kind, welche zum Beispiel zu einer Frühgeburt führen – beispielsweise Wachstumsretardierung, vorzeitige Wehentätigkeit oder vorzeitiger Blasensprung – oder aus der Frühgeburt resultieren – wie zum Beispiel kindliche Unreife oder Hirnblutungen – werden vom D-I-R-Datensatz nicht erfasst. Jedoch lässt die Auswertung der Geburtsgewichte und Schwangerschaftsdauern indirekt auf die Wahrscheinlichkeit von postpartalen kindlichen Einschränkungen schließen. Daten zu den Geburtsmodi (Sectio versus Spontanpartus) finden sich in *eTabelle 3*, solche zur Häufigkeit von intrauterinen Fruchttoden in *eTabelle 4*. CPR und LBR pro frischem IVF-Zyklus sind beim SET niedriger als beim DET; ein Unterschied, der sich auch durch einen zusätzlichen kryokonservierten SET nicht vollständig ausgleichen lässt – die Anzahl geborener Kinder pro 1 000 Frauen liegt nach DET bei 503, nach wiederholtem SET bei 464. Dieser quantitative Unterschied von 3,9 Prozentpunkten wird aber durch das nach SET deutlich verringerte Risiko für eine Frühgeburt aufgewogen.

In der Reproduktionsmedizin wurde traditionell der Transfer mehrerer Embryonen – insbesondere der DET – bevorzugt, um die Chancen auf eine Schwangerschaft und Lebendgeburt zu erhöhen. Diese Praxis geht jedoch mit einem gesteigerten Risiko für Mehrlingsschwangerschaften einher, welche wiederum mit einer höheren Rate an

Grafik 2



Flussdiagramm der Gruppen von Frauen, die entweder einen einmaligen Double-Embryo-Transfer oder zwei aufeinanderfolgende Single-Embryo-Transfers gewählt haben. Für den zweiten SET wurden nur Frauen ausgewertet, welche nach dem ersten SET keine Geburt hatten.

*¹ Frauen DET: Alter 34,4 ± 4,1 J, Ø beurteilte 2PN: 8,4 ± 3,4;

*² Frauen SET: Alter 34,2 ± 3,9 J, Ø beurteilte 2PN: 7,4 ± 3,4

2PN, Vorkernstadien (2 Pronuklei); DET, Double-Embryo-Transfer; J, Jahr; SET, Single-Embryo-Transfer

Tabelle 2

Analyse der geborenen Kinder anhand der Schwangerschaftswochen bei Geburt und der Geburtsgewichte

Geburtswochen*	DET			Summe 1. und 2. SET		
	n	%	g (MW und SD)	n	%	g (MW und SD)
gesamt						
Summe	5 632	100,0 %	–	5 196	100,0 %	–
Woche ≤ 29	213	3,8 %	972,5 ± 328,1	66	1,3 %	964,0 ± 302,3
Woche > 29–34	735	13,1 %	1 865,8 ± 373,7	186	3,6 %	1 970,3 ± 433,0
Woche ≥ 35–37	1 671	29,7 %	2 644,0 ± 410,3	690	13,3 %	2 846,3 ± 455,6
Woche ≥ 38*	3 013	53,5 %	3 343,0 ± 483,2	4 254	81,9 %	3 424,0 ± 451,0
Einlinge						
Summe	3 000	100,0 %	–	5 026	100,0 %	–
Woche ≤ 29	44	1,5 %	969,5 ± 387,2	44	0,9 %	935,2 ± 313,9
Woche > 29–34	110	3,7 %	1 874,6 ± 479,6	148	2,9 %	1 989,0 ± 433,6
Woche ≥ 35–37	399	13,3 %	2 801,5 ± 491,4	612	12,2 %	2 865,8 ± 455,1
Woche ≥ 38*	2 447	81,6 %	3 394,6 ± 460,6	4 222	84,0 %	3 425,8 ± 447,5
Zwillinge						
Summe	2 562	100,0 %	–	170	100,0 %	–
Woche ≤ 29	144	5,6 %	986,2 ± 288,3	22	12,9 %	1 084,5 ± 216,8
Woche > 29–34	586	22,9 %	1 870,6 ± 328,9	38	22,4 %	1 811,2 ± 407,4
Woche ≥ 35–37	1 266	49,4 %	2 546,3 ± 311,4	78	45,9 %	2 529,6 ± 341,9
Woche ≥ 38*	566	22,1 %	2 762,8 ± 327,8	32	18,8 %	2 531,9 ± 1 050,3
Drillinge						
Summe	66	100,0 %	–	–	–	–
Woche ≤ 29	21	31,8 %	889,8 ± 353,7	–	–	–
Woche > 29–34	39	59,1 %	1 682,9 ± 265,1	–	–	–
Woche ≥ 35–37	6	9,1 %	2 133,3 ± 268,7	–	–	–
Woche ≥ 38*	–	0,0 %	–	–	–	–
Vierlinge						
Summe	4	100,0 %	–	–	–	–
Woche ≤ 29	4	100,0 %	694,8 ± 52,29	–	–	–
Woche > 29–34	–	0,0 %	–	–	–	–
Woche ≥ 35–37	–	0,0 %	–	–	–	–
Woche ≥ 38*	–	0,0 %	–	–	–	–

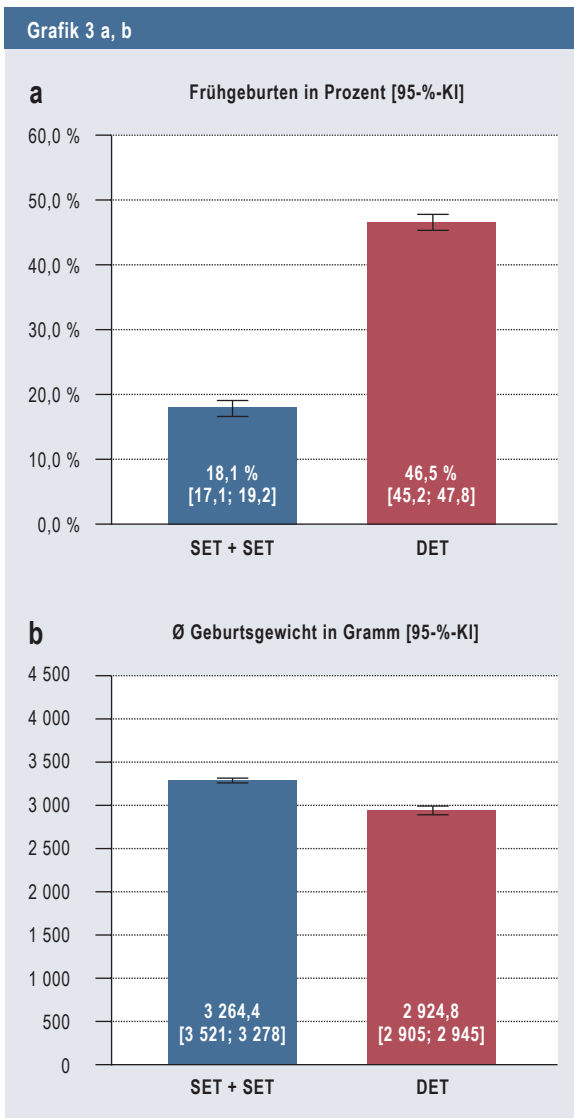
* vollendete Schwangerschaftswoche (SSW), also Geburtswoche ≥ 38 entspricht Geburt ab 37 + 0 SSW
 DET, Double Embryo Transfer; SET, Single Embryo Transfer; n, Anzahl; g, Geburtsgewicht in Gramm; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

mütterlichen und neonatalen Komplikationen verbunden sind (11). Zu diesen Komplikationen zählen

- Präeklampsie (13,6 % versus 6,4 %)
- früher vorzeitiger Blasensprung (12,0 % versus 2,5 %)
- Kaiserschnitt (60,7 % versus 27,4 %)
- Frühgeburt < 37. SSW (46,7 % versus 7,2 %) und
- niedriges Geburtsgewicht < 2 500 g (38,8 % versus 4,6 %) (11).

In Deutschland sind Mehrlingsschwangerschaften der wichtigste Risikofaktor für Frühgeburten (12). Zwar sind Todesfälle im Zusammenhang mit Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion selten, treten je-

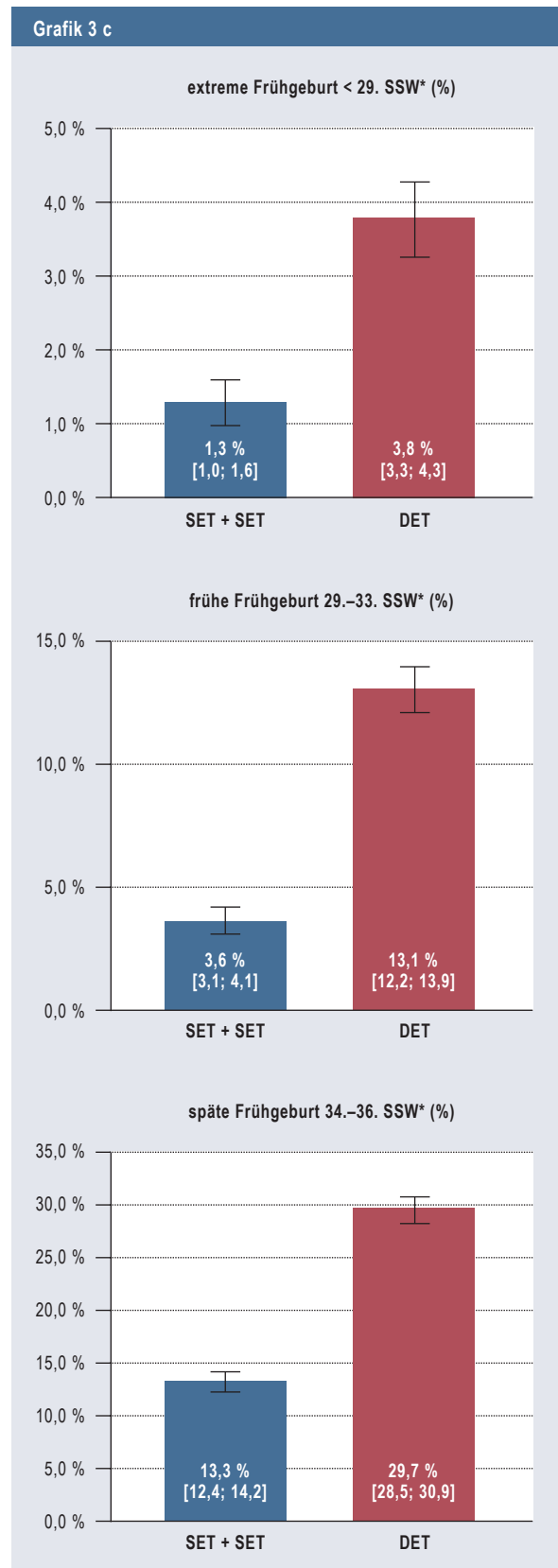
doch häufiger auf als bei Einlingsschwangerschaften (13). Die Risiken, die mit einer Mehrlingsschwangerschaft verbunden sind, erhöhen die Wahrscheinlichkeit langfristiger gesundheitlicher Komplikationen für Mutter und Kind und stellen somit grundsätzlich auch eine Belastung für die Gesundheitssysteme dar. In Ländern wie Schweden und Finnland, die den SET immer häufiger in der ART nutzen, hat sich gezeigt, dass diese Vorgehensweise das Risiko für Frühgeburten deutlich senkt. Die Rate für Frühgeburten betrug in Schweden für den Zeitraum von 1988–1992 23 % versus 13 % in den Jahren 2003–2007; in Finnland beliefen sich die Raten für die Jahre 1988–1992



Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen für
 a) den Anteil der Frühgeburten vor der 37. Schwangerschaftswoche
 b) das Geburtsgewicht in Gramm (g)
 DET, Double-Embryo-Transfer; KI, Konfidenzintervall;
 SET, Single-Embryo-Transfer

auf 26 % versus 18 % von 2003–2007 (14). Zusätzlich sind langfristige gesundheitliche Folgen wie zum Beispiel eine Zerebralparese reduziert (OR DET versus SET 1,27 [1,19; 1,36]) (15). In der vorliegenden Analyse fand sich, dass Mehrlingsschwangerschaften und -lebensgeburten in der DET-Gruppe etwa 15-mal häufiger auftraten als bei Frauen, die sich für SET entschieden hatten (DET: 1 281 Zwillings-, 22 Drillingsgeburten und 1 Vierlingsgeburt; zweimalige SET: 85 Zwillingsgeburten, 0 Drillings-, 0 Vierlingsgeburt) (Tabelle 2). Mit nur 1,6 % Mehrlingsschwangerschaften in der SET+SET-Gruppe entspricht diese Rate in etwa derjenigen nach spontaner Empfängnis (16).

Das Hauptargument gegen die Anwendung von SET ist die Befürchtung, dass dadurch die Chance auf eine Schwangerschaft im Vergleich zum DET sinkt und somit die Wahrscheinlichkeit, ein Baby zu bekommen, verringert wird (17). Unsere Daten konnten diese Sorge wider-



Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen für
 c) die differenzierte Darstellung des Anteils der Frühgeburten anhand Geburtswochen (extreme Frühgeburt < 29 SSW; frühe Frühgeburt < 34 SSW; späte Frühgeburt < 37 SSW) nach gewähltem Embryotransfer. DET, Double-Embryo-Transfer; SET, Single-Embryo-Transfer; SSW, Schwangerschaftswoche

legen: Nach einem zweimaligen SET konnten von jeweils 11 205 Frauen deutlich mehr Frauen eine Lebendgeburt erreichen (5 111 [45,6 %]) als nach einmaligem DET (4 304 [38,4 %]). Es ist zu vermuten, dass nicht alle der 2 149 (19,2 %) Frauen in der Gruppe mit 2 × SET, die den zweiten Embryo noch nicht transferiert bekamen, diesen Transfer auch tatsächlich durchführen lassen. Dennoch sind in dieser Gruppe zusätzliche Geburten zu erwarten. Diese Ergebnisse stimmen mit denen bereits veröffentlichter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), Metaanalysen von RCTs sowie mit denen von retrospektiven Studien überein. Diese Resultate haben gezeigt, dass zwei aufeinanderfolgende SET mindestens genauso wirksam sind wie ein DET (18–23). So kam beispielsweise eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zu dem Ergebnis, dass die Raten für Lebendgeburten und klinische Schwangerschaften nach einem SET im Frischzyklus zwar niedriger waren als nach einem DET. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden SET und einem einzelnen DET-Zyklus bestand jedoch kein Unterschied bei den Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten, aber Mehrlingsschwangerschaften konnten deutlich reduziert werden. Allerdings bezieht sich die meiste Evidenz aus RCTs auf jüngere Frauen mit guter Prognose und die Cochrane-Daten sind heterogen, zum Beispiel im Hinblick auf die Entwicklungsstadien der transferierten Embryonen (Transfers an Tag 2–5) (18). Eine zentrale Stärke der vorliegenden Studie ist die Nutzung prospektiv erhobener Daten des D-I-R und die Nutzung des Propensity Score Matchings zur Eliminierung potenzieller Störfaktoren. Diese Daten bilden die klinische Versorgungssituation in Deutschland realitätsnah ab. Im Gegensatz zu großen klinischen Studien mit engen Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichen Registerdaten die Einbeziehung eines breiteren Spektrums von Patientinnen, das sonst häufig nicht berücksichtigt wird. Allerdings birgt eine Registerauswertung auch potenzielle Risiken, zum Beispiel unvollständige oder selektive Datenerfassung. Durch die umfassende nationale Abdeckung des D-I-R und die Definition der ausgewerteten Datenfelder als sogenannte „Pflichtfelder“ werden diese Risiken weitgehend reduziert.

Ein Grund, sich gegen das Vorgehen mit zweimaligem SET zu entscheiden, wäre die eventuelle Notwendigkeit eines zweiten Transferzyklus mit einer hormonellen Stimulation, die aus Sicht des Paares eventuell als belastend empfunden wird. Allerdings ist bei einem Kryozyklus in den meisten Fällen entweder gar keine hormonelle Stimulation oder lediglich eine für die Patientin wenig belastende Auslösung des Eisprungs erforderlich. Dadurch werden psychische oder physische Nebenwirkungen im Vergleich zu einem Stimulationszyklus mit Eizellentnahme minimiert (7). Mehrlingsschwangerschaften und die damit verbundenen perinatalen Komplikationen könnten deutlich reduziert werden, indem eine gesetzliche Anpassung vorgenommen wird, die auch den elektiven SET ermöglicht sowie eine Vergütungsstruktur eingeführt wird, die sich an bestmöglichen Behandlungsergebnissen orientiert. Anstelle verpflichtender SET-Vorgaben plädieren wir als Autorinnen und Autoren für Aufklärung, wissenschaftliche Evidenz und sachliche Argumentation, um den SET zu fördern.

Ein höheres Bewusstsein für die damit verbundenen gesundheitlichen Gefahren erhöht nachweislich die Präferenz für einen SET (24, 25), insbesondere wenn Erfahrungsberichte von Paaren einbezogen werden (26).

Trotz des robusten Studiendesigns sind gewisse Limitationen zu berücksichtigen. Zwar wurde eine große Fallzahl analysiert und für mehrere relevante Störfaktoren adjustiert, dennoch birgt das retrospektive Design der Registerauswertung ein gewisses Bias-Risiko. Dazu zählen zum Beispiel eine potenziell unvollständige oder selektive Datenerfassung oder unterschiedliche Erfassungspraktiken einzelner Zentren. Weiterhin erlaubt die vorliegende Untersuchung keine vollständigen Rückschlüsse auf die tatsächlichen Komplikationen bei Müttern oder Kindern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere vorliegende Analyse die Ansicht bestätigt, dass der DET mit Sicherheitsrisiken verbunden ist, die durch den SET drastisch reduziert werden, ohne dass sich dies negativ auf die Zahl der Geburten und auf die erfolgreiche Verwirklichung des Kinderwunsches auswirkt.

Danksagung

Wir danken Dr. Maren Klug, KW MEDIPOINT (Köln, Deutschland), für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts (Finanzierung durch Haushaltsmittel des D-I-R e.V.).

Förderung

Die Arbeit wurde finanziell unterstützt durch das Deutsche IVF-Register.

Interessenkonflikt

MK ist Leiter der Geschäftsstelle und des Datenmanagements des Deutschen IVF-Registers e. V.

Die übrigen Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 10.08.2025, revidierte Fassung angenommen: 10.02.2026

Literatur (Kurzfassung)

1. Deutsches IVF-Register: J Reprod Med Endocrinol 2024; 21: 35–7.
2. Lin R, et al.: Eur Heart J 2025; 46: 1219–28.
3. Murray SR, et al.: Semin Fetal Neonatal Med 2014; 19: 222–7.
4. Borkenhagen A, et al.: Hum Reprod 2007; 22: 2883–7.
5. Terho AM, et al.: Hum Reprod 2021; 36: 1083–92.
6. Ernst EG, et al.: Hum Reprod 2019; 34: 2282–89.
7. vonVersen-Höyneck F, et al.: Hum Reprod 2022; 37: 1697–703.
8. Bekanntmachung der Bundesärztekammer: Deutsch Arztebl Int 2020; 37: A1712.
9. Alteri A, et al.: Hum Reprod 2024; 39: 647–57.
10. Rosenbaum PR, et al.: Biometrika 1983; 70: 41–55.
11. Sazonova A, et al.: Fertil Steril 2013; 99: 731–7.
12. Weichert A, et al.: Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75: 819–26.
13. Braat DD, et al.: Hum Reprod 2010; 25: 1782–6.
14. Henningsen AA, et al.: Hum Reprod 2015; 30: 710–6.
15. Spangmose AL, et al.: Hum Reprod 2021; 36: 2358–70.
16. Diamond MP, et al.: Contemp Clin Trials 2011; 32: 902–8.
17. Gleicher N, et al.: BJOG 2017; 124: 755.
18. Kamath MS, et al.: Cochrane Database Syst Rev 2020; 8: CD003416.
19. Thurin A, et al.: N Engl J Med 2004; 351: 2392–402.
20. De Neubourg D, et al.: Hum Reprod 2016; 31: 93–9.
21. López-Regalado ML, et al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 178: 192–8.
22. Wang Z, et al.: Hum Reprod 2024; 39: 2702–10.
23. McLernon DJ, et al.: BMJ 2010; 341: c6945.
24. Griffin D, et al.: Reprod Biomed Online 2012; 25: 204–8.
25. Newton CR, et al.: Fertil Steril 2007; 87: 269–78.
26. Hope N, Rombauts L: Fertil Steril 2010; 94: 489–95.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jan-Steffen Krüssel
jan-steffen.kruessel@med.uni-duesseldorf.de



Zusatzmaterial
vollständige Literatur, eMethodenteil, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/m2026.0025 oder über QR-Code

Englische Version:
www.aerzteblatt-international.de