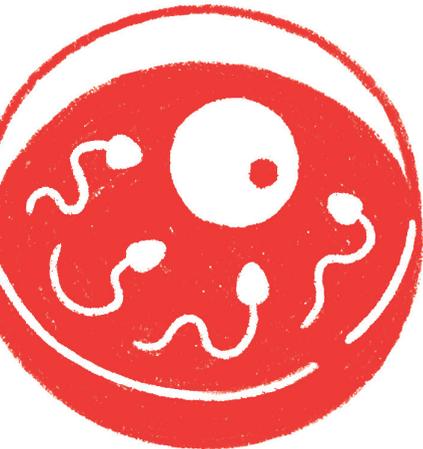




biorespect
Wir hinterfragen Biotechnik

Medizinische Risiken der Eizellspende



Fortpflanzungstechnologien



Gen-ethisches
Netzwerk e.V.



biorespect

Wir hinterfragen Biotechnik

Impressum

Von Dr. Isabelle Bartram, Molekularbiologin
und Taleo Stüwe, Mediziner*in



**Gen-ethisches
Netzwerk e.V.**

Stephanstr. 13 | 10559 Berlin

Tel: +49 (0)30 685 70 73

Fax: +49 (0)30 684 11 83

gen@gen-ethisches-netzwerk.de

www.gen-ethisches-netzwerk.de

 @GeNetzwerk

Erstellt im Auftrag von



biorespect

Wir hinterfragen Biotechnik

Murbacherstrasse 34 | 4056 Basel

Tel: +41 (0)61 692 01 01

info@biorespect.ch

www.biorespect.ch

www.gen-test.info

 @biorespect

Inhalt

Ergänzende Hinweise zur Datenlage in der Schweiz	4
Medizinische Risiken der «Eizellspende». Einführung	6
1. Indikationen	8
2. Ablauf für die Spenderinnen	8
2.1 Auswahl der Spenderinnen	8
2.2 Hormonelle Stimulation	9
2.2.1 Akute Nebenwirkungen	10
2.2.2 Langzeitfolgen.....	11
2.3 Eizellentnahme	12
2.3.1 Akute Nebenwirkungen	12
2.3.2 Langzeitfolgen.....	13
2.4 Psychosoziale Belastung.....	13
3. Ablauf für die Empfängerinnen der Eizellen	14
3.1 Embryotransfer	14
3.2 Schwangerschaft und Geburt.....	14
3.2.1 Schwangerschaftsraten.....	14
3.2.2 Schwangerschaftskomplikationen.....	15
3.3 Elternschaft nach Eizellspende	17
3.3.1 Gesundheitliche Risiken für Föten und Kinder.....	17
4. Fazit	19
Referenzen	20



Ergänzende Hinweise zur Datenlage in der Schweiz

Einige Daten des Gutachtens beziehen sich auf das Deutsche IVF-Register (S. 5f).

Für die Schweiz stellt die Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin SGRM im sogenannten FIVNAT-Register statistische Daten der praktizierenden reproduktionsmedizinischen Zentren in der Schweiz zur Verfügung. Die Zahlen und Daten werden durch das Bundesamt für Statistik veröffentlicht.

Die aktuell verfügbaren Daten zur In-vitro-Fertilisation (IVF) beziehen sich auf das Jahr 2020.

Ein Auszug

Behandelte Frauen: 6'237

Initiierte Behandlungszyklen: 11'982

Entnommene Eizellen: 50'459

Schwangerschaftsrate: 24,4 %

Geburtenrate: 34 %

Mehrlingsgeburten: 4,3 %

Lebend geborene Kinder: 2'207

Im Gegensatz zum Deutschen IVF-Register sind dem FIVNAT-Register keine weiteren Einzelheiten über die Behandlungen zu entnehmen.

So sind nähere Angaben über Risiken oder Probleme, die bei den Behandlungen auftreten können, nicht öffentlich zugänglich.

Es fehlen daher Angaben, wie häufig beispielsweise das Ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) im Rahmen der Hormonbehandlungen auftritt. Auch zu möglichen Komplikationen bei der Follikelpunktion konnten keine weiteren Informationen abgerufen werden.

Weitere Anmerkung

Die Autor*innen begreifen Geschlecht als sozial konstruierte Kategorie und gehen davon aus, dass nicht nur Frauen, sondern auch beispielsweise trans männliche und nicht-binäre Personen schwanger werden können und somit auch eine «Eizellspende» zur Realisierung des eigenen Kinderwunsches in Betracht ziehen könnten.

Da weitere Daten zur Thematik noch fehlen, verzichtet biorespect auf die Einbeziehung und Benennung weiterer Personen als potenzielle Spender*innen. Mit Eizellspenderin oder -Empfängerin ist daher immer «Frau» gemeint.

Basel, April 2022
biorespect



Medizinische Risiken der «Eizellspende»

Von Dr. Isabelle Bartram, Molekularbiologin
und Taleo Stüwe, Mediziner*in
vom Gen-ethischen Netzwerk e.V.

In der Schweiz und in Deutschland ist die medizinisch assistierte Reproduktion mit Eizellen Dritter verboten. Seit November 2021 wird das Thema Eizell«spende»¹ aufgrund von Legalisierungsbestrebungen in beiden Ländern politisch und medial wieder verstärkt diskutiert.

In der Schweiz legte die Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur des Nationalrates (WBK-N) eine Motion vor, die den Bundesrat beauftragt, gesetzliche Grundlagen und Rahmenbedingungen für die Eizellspende zu schaffen, um den Eingriff zu legalisieren. Der Nationalrat nahm diesen Vorstoss im März 2022 mehrheitlich an.

¹ Die Begriffe «Spende» und «Spenderinnen» sind im Kontext der Eizellabgabe unseres Erachtens irreführend. Das Wort «Spende» suggeriert einen harmlosen, individuellen Akt, der mit keinerlei Nachteilen für die spendende Person einhergeht. Er blendet u.a. den Kontext der Transaktion und die ökonomischen Interessenlagen innerhalb des reproduktionsmedizinischen Marktes aus. (Vgl. Schultz (2021), Spenderkinder e.V.) [1, 2]. Für eine bessere Verständlichkeit und auch, weil die zitierten Studien von «Spenden» und «Spenderinnen» sprechen, haben wir uns entschieden, diese Begriffe in diesem Text ohne weitere Kennzeichnung zu verwenden.

Der Koalitionsvertrag der deutschen Regierung sieht eine Kommission zur reproduktiven Selbstbestimmung und Fortpflanzungsmedizin vor, die neben der Regulierung des Schwangerschaftsabbruchs ausserhalb des Strafgesetzbuchs auch «Möglichkeiten zur Legalisierung der Eizellspende (...) prüfen» soll.

Als eines der Hauptargumente für die Legalisierung wird in beiden Ländern die Abgabe von Eizellen als Äquivalent zu sog. Samenspende dargestellt. Da die Abgabe von Samen erlaubt ist, sei das Verbot der Eizellabgabe eine nicht zu rechtfertigende Ungleichbehandlung, die es abzuschaffen gelte.

Diese Argumentation lässt die gesundheitlichen Risiken, die mit der Kinderwunscherfüllung via Eizellspende einhergehen, völlig ausser Acht. Mit diesem Papier möchten wir diese Lücke in der Auseinandersetzung mit dem Thema aufzeigen und mit Informationen zum medizinischen Ablauf sowie möglichen Komplikationen des Verfahrens füllen. Dafür beziehen wir uns auf aktuelle Fachliteratur und die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien zum Thema. Um dem medizinischen Fortschritt gerecht zu werden, versuchen wir uns – wo vorhanden – auf möglichst aktuelle Studien zu beschränken.

Zur Einordnung der Relevanz gehen wir zunächst sehr kurz auf die Indikationen für die Eizellspende ein. Anschliessend folgt das Papier dem Ablauf des mehrschrittigen Prozederes einer Kinderwunschbehandlung mit Eizellspende. Dabei werden die medizinischen Risiken für die verschiedenen Parteien nach dem aktuellen Forschungsstand erläutert.



1. Indikationen

Eizellspenden werden von Personen in Anspruch genommen, bei denen die Chancen, spontan oder durch eine In-Vitro-Fertilisation (IVF) mit eigenen Eizellen schwanger zu werden, gering oder nicht vorhanden ist. Einerseits sind das Frauen mit einer vorzeitigen Menopause, Fehlanlagen der Ovarien, oder deren Kinderwunsch aus genetischen Gründen nicht erfüllbar ist. Hinzu kommen Frauen mit einer Altersindikation, d.h. Frauen mit Kinderwunsch ab 40 Jahren, bei denen die Chance gering ist, auf anderem Wege schwanger zu werden.

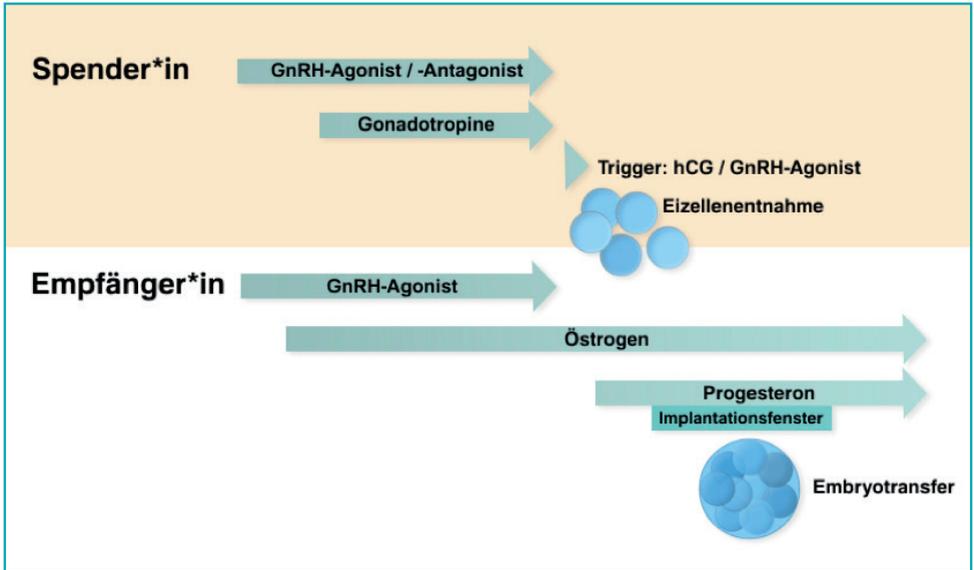
2. Ablauf für die Spenderinnen

2.1 Auswahl der Spenderinnen

Während altruistische Spenderinnen ihre Eizellen meist an ihnen bekannte Verwandte oder Freundinnen abgeben, wird bei der kommerziellen Spende vor allem, vermittelt durch Kliniken, anonym an Unbekannte gespendet. Eine Differenzierung zwischen diesen beiden Formen ist jedoch nicht immer eindeutig, da «altruistische» Spenden auch mit «Aufwandsentschädigungen» oder der Vergünstigung eigener Fruchtbarkeitsbehandlungen einhergehen können und

daher auch hier eine finanzielle Motivation im Vordergrund stehen kann. In allen Fällen werden potenzielle Spenderinnen zunächst auf bestimmte Auswahlkriterien untersucht. Diese können Spenderinnen-zentriert sein (gesundheitlicher Zustand zur Risikominimierung) oder Empfängerinnen-zentriert (Infektionsgefahr, Eizellqualität, genetische Anlageträgerinnentests, physische und soziale Merkmale) [3, 4].

Wie die Eizellspende nach einer Legalisierung in der Schweiz und Deutschland umgesetzt werden würde, ist unklar. Zur Orientierung können jedoch Informationen aus anderen europäischen Ländern, z.B. Österreich, herangezogen werden. Dort wurde 2015 das Gesetz zur Fortpflanzungsmedizin geändert, sodass die altruistische, nicht-anonyme Eizellspende nun erlaubt ist. Auf der Webseite von österreichischen Kliniken finden sich Informationen zur Auswahl von potenziellen Spenderinnen: In der Klinik Next Fertility in Salzburg findet beispielsweise eine hormonelle und gynäkologische Untersuchung statt und die betroffene Person wird auf Infektionen getestet (z.B. HIV, Hepatitis B und C, Syphilis und Chlamydien), sowie der Karyotyp (Chromosomen) festgestellt und Zystische Fibrose (Mukoviszidose) ausgeschlossen. Auch toxikologische Untersuchungen werden durchgeführt. Hinzu kommt, dass wie bei einer Samenspende, äussere Merkmale, wie Haut-, Haar- und Augenfarbe, Grösse und Gewicht eine Rolle spielen. Es scheinen jedoch z.T. zusätzliche Kriterien für die Auswahl von Eizellspenderinnen zu gelten, um



Schematische Darstellung eines Eizellspendezyklus nach Klein & Sauer [3]
 GnRH: Gonadoliberin, hCG: humanem Choriongonadotropin

sich «ein Gesamtbild der Spenderin machen zu können» [5]. Die gleichen Kliniken, die angeben, die «persönlichen und familiären Umstände» oder Nationalität und Ausbildungsstatus von Eizellspenderinnen zu erfassen [5, 6], scheinen diese Kriterien bei Samenspendern nicht für relevant zu halten [7, 8].

2.2 Hormonelle Stimulation

Um die Übertragung von Eizellen von der Spenderin auf die Empfängerin möglich zu machen,

müssen deren hormonelle Zyklen künstlich synchronisiert werden. Heutzutage ist es möglich, diese beiden Schritte mittels Kryokonservierung zu entkoppeln. Eizellen können somit entnommen, aufbewahrt und erst später verwendet werden. Bei einer IVF mit eigenen Eizellen sind die Schwangerschaftsraten nach Kryokonservierung etwas niedriger, aber vergleichbar mit einem Frischtransfer [9].

Damit bei der eizellabgebenden Frau mehrere Eizellen gleichzeitig heranreifen, muss mit einer Hormonstimulationstherapie in deren Zyklus eingegriffen werden. Diese Behandlung dauert



mehrere Wochen und geht mit gesundheitlichen Risiken einher. Die eingesetzten Medikamente variieren je nach Klinik, die Spenderinnen spritzen sich diese täglich selbst.

Grundsätzlich muss zunächst die Hypothalamus-Hypophysen-Achse der eizellabgebenden Person herunterreguliert werden – in der Vergangenheit vor allem durch die Gabe eines Gonadoliberin (GnRH)-Agonisten, heutzutage auch durch GnRH-Antagonisten [3]. Dies stellt die Eierstöcke ruhig, die dann durch die Gabe eines Gonadotropins wie rekombinantes² follikelstimulierendes Hormon (rFSH) oder Menotropin (ein Gemisch aus rFSH und Luteinisierungshormon) hyperstimuliert werden [3].

2.2.1 Akute Nebenwirkungen

Als leichte Nebenwirkungen der Hormontherapie zur Stimulation der Eizellreifung werden Kopfschmerzen, Müdigkeit und temporäre Menopausen-ähnliche Symptome wie Hitzewallungen beschrieben, deren Ausprägung individuell schwanken kann. Dazu kann es zu Blutergüssen an den Injektionsstellen kommen. Als besonders problematische Nebenwirkung ist das **Ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS)** zu nennen. Bei schwerer Ausprägung (Grad III) kann es eine stationäre Behandlung erfordern und lebensbedrohlich sein. Symptome sind u.a. Flüssigkeitsansammlungen im Brust- und

Bauchraum und eine starke Vergrößerung der Eierstöcke [10]. Die Pathophysiologie von OHSS ist bis heute nicht vollständig geklärt, es gibt keine verlässlichen Tests, um es vorherzusagen und keine Möglichkeit, es vollständig zu verhindern [11]. Seit der ersten Eizellspende wurden Behandlungsprotokolle weiter verfeinert, um das Risiko für das Auftreten des OHSS zu minimieren. Die Verwendung eines GnRH-Agonisten statt humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Auslösung der Eizellreifung konnte das Risiko für OHSS beispielweise stark senken. Bisher ist es jedoch nicht gelungen, es ganz auszuschliessen, bzw. eine Verringerung des Risikos geht mit einer Verminderung der Erfolgsrate, also mit weniger reifen Eizellen pro Behandlungszyklus, einher [11].

Im Jahr 2020 verzeichnete das Deutsche IVF-Register 187 Fälle schwerer OHSS (Grad III), das entspricht 0,3% der durchgeführten Zyklen. Leichte und mittelschwere Fälle wurden nicht erfasst.

Die Zahlen aus IVF-Behandlungen zur Befruchtung mit eigenen Eizellen sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da erstens das Interesse, möglichst viele reife Eizellen aus einem Behandlungszyklus zu gewinnen, grösser ist. So nennt die Wissenschaftsakademie Leopoldina in einer Stellungnahme zur Eizellspende einen Zielwert von 10 bis 15 Eizellen pro Zyklus [12]. Der Durchschnittswert gewonnener Eizellen pro Zyklus bei IVF-Behandlungen in Deutschland lag im Jahr 2020 dagegen nur bei

² Rekombinante Proteine sind biotechnologisch hergestellte Proteine.

knapp 9,2 Eizellen [9]. Zweitens wird durch die Auswahlkriterien von Spenderinnen eine Population ausgewählt, deren Risiko für OHSS besonders erhöht ist – jüngere Personen mit guter ovarieller Reserve³ [13, 14]. Laut eines Berichts der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin liegt die Gefahr für ein OHSS bei einer zur Eizellspende durchgeführten Hormonbehandlung bei 1 bis 2% pro Zyklus [15]. Bei wiederholter Spende wächst dieses Risiko, bei sechs Zyklen liegt es bei 8 bis 13% [15]. In einer Umfrage unter US-amerikanischen Eizellspenderinnen gaben 30% der Befragten an, eine milde bis schwere Form von OHSS erlebt zu haben, bei 11,6% war ein Krankenhausaufenthalt und/oder ein Einschnitt in die Bauchwand zur Drainierung von Flüssigkeitsansammlungen (Parazentese) notwendig [16]. Die befragten Spenderinnen hatten durchschnittlich 2,9 Behandlungszyklen durchlaufen.

2.2.2 Langzeitfolgen

Die Studienlage ist insbesondere bezüglich möglicher Langzeitfolgen durch die Hormonstimulation unzureichend, sodass keine validen Aussagen getroffen werden können. In der unter 2.2.1 angeführten Umfrage unter Eizellspenderinnen berichteten 26,4% von einer neu entwickelten **Unfruchtbarkeit** oder Veränderungen im Monatszyklus nach einer Eizellspen-

de – von diesen Personen versuchten 15 nach der Eizellspende schwanger zu werden – nur vier schafften es [16]. In einer weiteren Befragung ehemaliger Eizellspenderinnen berichteten 11,5% von erfolglosen Versuchen, selbst schwanger zu werden [17]. Im Vergleich wird die durchschnittliche Infertilitätsrate bei Frauen international auf 9% geschätzt [18].

Ob das Risiko für **hormonabhängige Tumore** durch die Stimulationstherapie zunimmt, ist ebenfalls nicht ausreichend untersucht. Auch zur Wirkung von Hormonbehandlungen muss vor allem auf wissenschaftliche Daten für IVF zurückgegriffen werden, die jedoch, wie unter 2.2.1 beschrieben, nur bedingt vergleichbar sind. Und auch hier fehlen Langzeitstudien – Autor*innen einer Meta-Analyse von 2013 bemerkten, dass ihre Literaturrecherche nur eine einzige Studie ergeben hatte, in denen Nebenwirkungen mehr als zehn Jahre beobachtet wurden [19]. Ihre Synthese des Forschungsstandes ergab keinen Beleg für ein erhöhtes Krebsrisiko, wenn unfruchtbare hormonbehandelte mit unfruchtbaren nicht behandelten Frauen verglichen wurden. Eine neue Zusammenfassung von Daten von 4.684.724 Frauen aus 37 Studien von 2019 zeigte dagegen Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs nach Behandlung mit Medikamenten, die bei IVF eingesetzt werden [20]. Doch die Autor*innen stufen die Qualität der Evidenz als gering ein, da einerseits nur wenige Studien durchgeführt wurden und andererseits die Dokumentation der Dosis und

³ Die ovarielle Reserve beschreibt den Anteil der entwicklungsfähigen Primordialfollikel im Ovar.



Art der eingesetzten Medikamente in diesen Untersuchungen mangelhaft ist. Die Autor*innen einer weitere Studie kamen zum Schluss, dass das erhöhte Krebsrisiko nach Fruchtbarkeitsbehandlungen in Zusammenhang mit der Kinderlosigkeit und nicht der Hormongabe steht [21]. In einzelnen Studien wurde jedoch für bestimmte Krebsformen, wie z.B. Schilddrüsenkrebs, ein statistischer Zusammenhang zwischen Fruchtbarkeitsbehandlungen und Krebsrisiko gefunden [22]. Doch auch hier wurden Daten von Frauen, die Behandlungen zur Erfüllung des eigenen Kinderwunsches erhielten, ausgewertet, und nicht Daten von Eizellspenderinnen – deren spezifische Behandlungsprotokolle und Eigenschaften wie jüngeres durchschnittliches Alter werden in Studien dieser Art nicht berücksichtigt. Während einige Expert*innen die spärliche Datengrundlage so interpretieren, dass sich nach «bisherigem Wissenstand [...] keine negativen gesundheitlichen Spätfolgen» für Spenderinnen ergeben, kommen andere zum Schluss, dass es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist, dieses Risiko auszuschliessen [12, 23].

2.3 Eizellentnahme

Die Entnahme der herangereiften Eizellen erfolgt unter Anästhesie und ist ein invasiver Eingriff, der ebenfalls risikobehaftet ist. Bei der sog. Follikelpunktion werden nach Kontrolle des Rei-

figrads der Eizellen folliculäre Flüssigkeit und Eizellen mit einer Hohlneedle durch die Scheidenwand aus dem Eierstock abgesaugt [24]. Nach einer mikroskopischen Untersuchung können die reifen Eizellen der Spenderin entweder eingefroren oder frisch verwendet werden.

2.3.1 Akute Nebenwirkungen

In einer Befragung von US-amerikanischen Spenderinnen berichteten 45% von Schmerzen durch Injektionen oder durch die Punktion [25]. Als schwerere Nebenwirkungen kann es bei der Punktion zu **Verletzung von Blase, Darm und Blutgefäßen** kommen. Das Deutsche IVF-Register vermeldete für 2020 bei 0,8% der insgesamt 62.199 vorgenommenen Follikelpunktionen Komplikationen: bei 289 Patientinnen traten vaginale Blutungen auf, in 52 Fällen gab es Blutungen im Bauchraum. Bei vier Patientinnen kam es zu Darmverletzungen und bei 21 Personen zu einer Entzündung des Bauchfells (Peritonitis). Für 77 Patientinnen ist die Art der Komplikation nicht benannt. Auch was Nebenwirkungen der Eizellentnahme bei Eizellspenderinnen angeht, sind wissenschaftliche Untersuchungen rar gesät. In einer Umfrage von knapp 450 Spenderinnen an einer finnischen Klinik berichteten sechs (1,6%) von Blutungen im Bauchraum, drei (0,7%) von Infektionen und eine Frau (0,7%) berichtet von einer Verletzung der Blase [17].

2.3.2 Langzeitfolgen

Dass die **Fruchtbarkeit** der Spenderinnen nicht nur als Folge eines komplizierten Verlaufs nach der Punktion (Entzündung), sondern auch aufgrund ‚natürlicher‘ Narbenbildung an den Eierstöcken – gerade nach wiederholten Eizellabgaben – später eingeschränkt sein könnte, ist wahrscheinlich [13]. Während Spermien ab der Pubertät kontinuierlich produziert werden können (Spermatogenese), erfolgt die Anlage aller Eizellen (Oogenese) bereits vor der Geburt. Durchschnittlich werden 400 bis 500 reife Eizellen im Laufe des Lebens von den Ovarien freigesetzt [26]. Es ist also möglich, dass eine Eizellspende auf diesem Weg die Fruchtbarkeit reduziert, doch Langzeitstudien hierzu liegen bisher nicht vor.

2.4 Psychosoziale Belastung

Während diverse Befragungen von Eizellspenderinnen ergeben, dass die allermeisten Spenderinnen den Eingriff nicht bereuen, wird die Auswirkung der Prozedur auf ihre **psychische Gesundheit** selten untersucht. Ausnahmen sind einzelne Forschungsarbeiten mit meist kleinen Kohorten. Die Autor*innen einer Übersichtsarbeit von 2021 identifizierten sieben Studien, die psychologische Folgen einer Eizellspende untersucht hatten [27]. In diesen Untersuchungen traten psychische Symptome sofort nach der Spende oder erst Jahre später auf. In einer

Studie im Iran wurden z.B. Personen, die eine Eizellenentnahme für die eigene IVF durchliefen, und Personen, die Eizellen spendeten, verglichen. Die Abfrage nach psychiatrischen Symptomen ergab eine signifikante Zunahme von Anzeichen auf Angststörungen und Hypochondrie nach der Hormonbehandlung und Eizellentnahme bei den Spenderinnen – nicht aber bei den IVF-Patientinnen [28]. Die Untersuchungsgruppen der Studie sind jedoch durch die starken sozioökonomischen Unterschiede nur bedingt vergleichbar. In einer kleinen US-amerikanischen Kohorte, die zwei bis zehn Jahre nach einer Eizellspende kontaktiert wurde, gaben 66,7% der befragten Personen an, in ihrem Leben bereits an Depressionen, Angststörungen oder anderen psychischen Erkrankungen erkrankt zu sein [29]. Die Autor*innen weisen jedoch darauf hin, dass es unklar sei, inwieweit diese auffällige Häufung tatsächlich im Zusammenhang mit den Eizellspenden stehe und betonen den grossen Forschungsbedarf in diesem Bereich. Als Faktor für die psychologischen Auswirkungen identifizieren Studien u.a. die medizinische Prozedur der Eizellspende mit ihren potenziellen Risiken [30]. Zudem scheinen Aspekte wie Anonymität, Verwendung der abgegebenen Eizellen sowie Informations- und Beratungsangebote das psychische Wohlergehen der Spenderinnen zu beeinflussen [27].



3. Ablauf für die Empfängerinnen der Eizellen

3.1 Embryotransfer

Die erfolgreiche Einnistung eines IVF-Embryos nach einer Eizellspende hängt einerseits von einer empfänglichen Gebärmutter schleimhaut (Endometrium) der Empfängerin ab, andererseits von der Synchronisation der embryonalen mit der endometrialen Entwicklung [24]. Ist die Hypothalamus-Hypophysen-Achse bei der eizellempfangenden Person funktional, muss diese herunterreguliert werden – dieser Schritt entfällt bei postmenopausalen Personen oder bei einer Ovarialinsuffizienz. Die Behandlung zur Vorbereitung des Endometriums gleicht der einer gewöhnlichen IVF, es existieren eine Vielzahl an Behandlungsprotokollen. Rund 14 Tage vor dem Embryotransfer wird die eizellempfangende Person täglich mit Östradiol oder Östrogen behandelt. Ab vier bis fünf Tage vor dem Embryotransfer wird ihr transvaginal oder intramuskulär Progesteron verabreicht [24]. Einige Kliniken bieten darüber hinaus zusätzliche Massnahmen an, deren Nutzen medizinisch z.T. umstritten ist. So ist beispielsweise der Effekt von endometrialen Verletzungen (endometrial scratching) auf Schwangerschaftsraten unklar,

die auch von einigen deutschen Kinderwunsch-Kliniken bei IVF angeboten werden [31–33].

Der Embryotransfer selbst ist eine minimale Prozedur, die in der Regel keine Vollnarkose oder Lokalanästhesie benötigt. Das Ziel ist es, einen oder mehrere Embryonen durch einen Katheter transvaginal in den mittleren Teil des Uterus zu transferieren, damit diese/r sich dort einnistet/n.

3.2 Schwangerschaft und Geburt

Schwangerschaften, die aus einer Eizellspende entstehen, sind mit einem höheren Risiko für die austragende Person sowie für die potenziell entstehenden Kinder verbunden.

3.2.1 Schwangerschaftsraten

Laut Daten von 2017 bis 2019 des Deutschen IVF-Registers lag die Schwangerschaftsrate nach einer IVF und einem Embryotransfer bei 34,5%, die Geburtenrate lag durchschnittlich bei 24,5% [9]. Es zeigt sich eine grosse Altersabhängigkeit der Erfolgsrate: bei Schwangeren unter 29 Jahren lag die Geburtenrate bei 34,4%, bei 40-jährigen Schwangeren nur noch bei 12,5% und bei Schwangeren ab 45 Jahren bei 0% [9]. Embryotransfers nach Eizellspenden sind vor allem bei älteren Eizellempfängerinnen deutlich erfolgreicher als IVF mit autologen Eizellen. Nach Zahlen des European IVF Monitoring Consortium von insgesamt 40.576 IVF-Zyklen mit Eizellspende im Jahr 2017 endeten

21.137 mit Geburten (52,1%) – unabhängig vom Alter [34]. Die Autor*innen weisen jedoch auf eine hohe Variabilität zwischen Ländern hin, die von 0% bis 61,6% für Frisch- und 23,1% bis 62,2% bei Kryozyklen schwankte [34].

3.2.2 Schwangerschafts-komplikationen

Verschiedene bekannte Risikofaktoren, die auch bei anderen Schwangerschaften eine Rolle spielen, wirken bei Schwangerschaften nach Eizellspende zusammen. Der grösste ist das durchschnittliche **höhere Alter** der schwangeren Person [35]. In einer Auswertung von 115 Schwangerschaften, die nach einer Eizellspende im Ausland am Universitätsklinikum Charité Berlin medizinisch versorgt wurden, war das mittlere Alter der Schwangeren 44 Jahre, 68% der Schwangeren waren dabei zwischen 40 und 50 Jahren, die älteste Frau 65 Jahre alt [36]. In einer Umfrage unter Paaren aus verschiedenen europäischen Ländern, die eine Eizellspende in Spanien in Anspruch nahmen, war das durchschnittliche Alter der befragten Frauen mit 41,3 Jahren etwas niedriger [37]. Unabhängig vom Alter sind sowohl IVF an sich als auch Fruchtbarkeitsprobleme statistisch mit erhöhten Risiken für Komplikationen verbunden [38, 39]. Bei IVF-Schwangerschaften treten zudem vermehrt **Mehrlingsgeburten** auf, die mit Komplikationen wie Bluthochdruckerkrankungen, Frühgeburten und einem geringen Geburtsgewicht der Kinder einhergehen können.

Inzwischen zeigen jedoch viele Studien, dass eine Eizellspende darüber hinaus mit inhärenten Risiken einhergeht, die sich nicht allein durch die genannten Faktoren erklären lassen. Eine Meta-Analyse von 2019 fasst 23 Studien zusammen, die insgesamt Daten von 58.597 Eizellspende-Zyklen mit denen von 351.766 autologen IVF-Zyklen vergleichen [40]. In ihrer Analyse stellten die Autor*innen für alle Formen von **Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft** (wie Gestationshypertonie und Präeklampsie) ein erhöhtes Risiko nach einer Eizellspende fest. Die Ergebnisse bestätigen frühere Synthesen der Datenlage zu Schwangerschaftskomplikationen nach Eizellspende [41–43]. Ein Übersichtsartikel von 2010 nennt dabei ein Auftreten von Bluthochdruckerkrankungen bei 16 bis 40% der Schwangerschaften nach Eizellspende [44]. Auch Frühgeburten und geringes Geburtsgewicht treten durchschnittlich häufiger auf, wobei dies vermutlich in Zusammenhang mit dem erhöhten Risiko für **Präeklampsie** steht [40]. Präeklampsie ist eine gefährliche Erkrankung, deren zur Zeit einzige mögliche Therapie die Beendigung der Schwangerschaft ist. Es können jedoch bei der schwangeren Person gesundheitliche Folgen bestehen bleiben, die erst 15 Jahre später auftreten können. Sie umfassen chronischen Bluthochdruck, Herzkrankungen, Schlaganfälle, Nierenerkrankungen und Tod durch Herz-Kreislauf-Probleme [45].



In der genannten Meta-Analyse von 2019 war auch das Risiko von Schwangerschaftsdiabetes, Kaiserschnittgeburten und starken Blutungen nach der Geburt (**postpartale Hämmorrhagie**) für Eizellempfängerinnen erhöht [40]. Kein Unterschied zeigte sich dagegen für die Grösse der geborenen Kinder und placentale Anomalien wie Placenta praevia⁴ oder Plazentaablösung. In einer jüngeren Studie aus Schweden mit Daten aus den Jahren 2007 bis 2014 traten Blutdruckerkrankungen bei 18,4% (21,8% bei Kryozyklen) der Schwangerschaften nach Eizellspende auf. Bei ähnlich alten Frauen mit vergleichbarem Grundgesundheitszustand, die nach einer autologen IVF schwanger waren, traten sie dagegen nur bei 5,3% (7,7% bei Kryozyklen) auf [46]. In der oben zitierten Untersuchung von Schwangerschaften nach Eizellspende an der Charité Berlin stellen die Autor*innen eine erhöhte Frequenz von **plazentalen Pathologien** fest. Obwohl nur wenige der Schwangere Vorerkrankungen hatte, verzeichneten sie zudem eine überdurchschnittlich hohe Präeklampsierate von 16% bei Ein-Kind-Schwangerschaften, 23% bei Zwillingsschwangerschaften und 22% bei Drillings- oder Vierlingsschwangerschaften [36]. Zudem kam es zu einem Blutverlust von mehr als 500ml bei 39% der Geburten.

⁴ Plazenta praevia beschreibt den Sitz der Plazenta vor dem Geburtskanal und stellt eine Kontraindikation für die vaginale Geburt da.

Die Datenlage ist bezüglich der Gesundheit von Eizellempfängerinnen deutlich besser als der Forschungsstand zu den Risiken für Eizellspenderinnen. Jedoch besteht auch hier Forschungsbedarf bezüglich der kausalen Zusammenhänge zwischen der Eizellspende und den Risiken für den Schwangerschaftsverlauf. Ein Erklärungsansatz sind **immunologischen Unterschiede** zwischen dem Fötus und der schwangeren Frau. Bei einer regulären Schwangerschaft ist die aus dem Spermium stammende Hälfte des genetischen Materials – und der sich auf dieser Grundlage bildende Körper des Fötus – für den Körper der schwangeren Frau „fremd“. Bei einer Eizellspende ist dagegen das gesamte Genom des Fötus „fremd“. Dies könnte erklären, warum das Risiko einer Präeklampsie bei Eizellspende erhöht ist. Die Ursache von Präeklampsie, auch Schwangerschaftsvergiftung genannt, ist nicht vollständig geklärt, es wird jedoch vermutet, dass die Erkrankung durch eine maternale Immunreaktion auf fötale Antigene, die von der paternalen Seite stammen, ausgelöst wird [47]. Tatsächlich zeigt eine Studie von niederländischen Mediziner*innen einen Zusammenhang zwischen (nicht-)Übereinstimmung bestimmter Immunmarker (humane Leukozytenantigene, HLA) zwischen der schwangeren Frau und dem Fötus und Präeklampsie [48]. Auch die in einigen Studien gehäuft beobachteten plazentalen Pathologien sind möglicherweise ein Ergebnis einer Abstoßungsreaktion (Graft-versus-Host-Reaktion) des schwangeren Körpers [44].

Mögliche Langzeitauswirkungen des immunologischen Mismatches zwischen Fötus und der schwangeren Person sind für beide Parteien kaum erforscht. Es ist z.B. bekannt, dass fötale Zellen in den Blutkreislauf der austragenden Frau gelangen und noch Jahrzehnte später nachweisbar sind [49]. Einige Studien legen einen Zusammenhang zwischen dem sog. Mikrochimerismus und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen oder Krebs nahe [50]. Es ist jedoch unklar, ob es sich tatsächlich um einen pathologischen Vorgang handelt. Tatsächlich besteht hier selbst für reguläre Schwangerschaften eine grosse wissenschaftliche Wissenslücke.

3.3 Elternschaft nach Eizellspende

3.3.1 Gesundheitliche Risiken für Föten und Kinder

Wie unter 3.2.2. beschrieben, gehen Schwangerschaften nach Eizellspende mit einem erhöhten Risiko für die Gesundheit der schwangeren Person, aber auch für die so erzeugten Föten und Kinder einher. In der beschriebenen Untersuchung von 115 Schwangerschaften nach Eizellspende im Ausland an einem deutschen Krankenhaus kam es bei zwei Einlings-, vier Zwillings- und einer Drillingschwangerschaft zum **intrauterinen Fruchttod (IUFT)** eines Fötus [36]. 3,2% der einzelnen Kinder, 4,5% der Zwillinge und 33,3% der Drillinge oder Vierlinge wa-

ren **Totgeburten** [36] – in Deutschland lag 2020 die durchschnittliche Rate bei vier Totgeburten pro 1.000 Geburten [51]. 21% der Einlings-, 24% der Zwillings- und 67% der Drillings- und Vierlingsschwangerschaften wurden bereits vor der 34. Woche beendet. Insgesamt lag die Rate an **Frühgeburten**, d.h. vor der 37. Schwangerschaftswoche, bei 35% Prozent der Einlingschwangerschaften – normalerweise treten sie in Deutschland nur bei rund 6% der geborenen Kinder auf [52]. Aufgrund von extremen Frühgeburten verstarben fünf Kinder in der Kohorte. Wie die Autor*innen der Studie zusammenfassen, war das Überleben bei den sieben erfassten Drillings- und zwei Vierlingsschwangerschaften insgesamt sehr niedrig – nur 18 von 29 Föten überlebten [36]. Die hohe Rate an **Mehrlingschwangerschaften** mit drei oder mehr Föten in der Kohorte mag an anderen Praxen in Kliniken im Ausland liegen, in Deutschland wird bei IVF-Behandlungen zunehmend darauf geachtet, nur maximal zwei Embryonen pro Zyklus zu transferieren um Mehrlingschwangerschaften zu verhindern. Doch laut IVF-Register ist die Rate an Zwillingen (22,9%) und Drillingsen auch heute deutlich höher als bei spontan gezeugten Schwangerschaften (1,2%). Der Anteil an Frühgeburten lag bei den im IVF-Register erfassten Zwillingsschwangerschaften bei 50,7% und bei Drillingschwangerschaften bei 100% [9].

Das erhöhte Präeklampsie-Risiko bei Schwangerschaften nach Eizellspende kann langfristige Konsequenzen für die Gesundheit



der Kinder haben [45]. In einer Auswertung der Daten von 53.029 Probandinnen aus 36 Studien zeigte sich ein **höherer systolischer und diastolischen Blutdruck** bei Kindern, die nach einer Präeklampsie-Schwangerschaft geboren wurden [53].

Zusätzlich scheint bereits der Einsatz von Reproduktionstechnologien wie IVF und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) gesundheitliche Auswirkungen auf das werdende Kind zu haben. Verschiedene Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von grösseren **Fehlbildungen** der durch IVF allein oder kombiniert mit ICSI gezeugten Föten [54–57]. In einer Zusammenfassung von 35 Studien hatten beispielsweise 1,3% der 25.856 IVF/ICSI-gezeugten Kinder einen angeborenen Herzfehler, während es bei den 287.995 natürlich gezeugten Kindern 0,68% waren [58]. Der kausale Zusammenhang ist noch nicht abschliessend geklärt, in einer aktuellen chinesischen Studie wurden der Einsatz von GnRH-Antagonisten, die Infertilitätsdiagnosen der Schwangeren und Zwillingschwangerschaften als statistisch assoziierte Faktoren identifiziert [57].

4. Fazit

Die Eizellspende stellt für Paare eine Möglichkeit zur Erfüllung eines Kinderwunsches dar, wenn dieser weder mittels spontaner Empfängnis, noch durch eine IVF mit eigenen Keimzellen erfolgversprechend ist. Wie wir anhand des aktuellen Forschungsstandes dargestellt haben, ist die Eizellspende – im Unterschied zur Samenspende – jedoch nicht nur ein fremdnütziger, sondern ein langfristigerer, körperlich invasiver und potenziell gesundheitsgefährdender Eingriff.

Die Technologie birgt dabei gesundheitliche Risiken für alle involvierten Parteien – Eizellspenderinnen, Eizellempfängerinnen und werdende Kinder. Der Grad der Evidenz schwankt zwischen diesen verschiedenen Stakeholdern auffällig. Obwohl die Eizellspende in vielen Ländern inzwischen ein etabliertes Behandlungsangebot darstellt, ist der Forschungsstand zur gesundheitlichen Belastung für Eizellspenderinnen vergleichsweise gering. Es gibt weltweit keine systematische Erfassung mit einer Langzeitbeobachtung und durch den Mangel an objektiven Daten erscheint es uns nahezu unmöglich, von einer informierten Einwilligung der Spenderinnen zu reden. Es muss zudem beachtet werden, dass Spenderinnen das Risiko nicht für die Erfüllung des eigenen Kinderwunsches eingehen, sondern ihre Gesundheit für das Interesse anderer potenziell gefährdet wird, ohne dass sie selbst einen Vorteil davon haben.

Eine weitere Leerstelle sowohl in der gesellschaftlichen Debatte als auch in der Datenlage stellen die langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen von Schwangerschaften nach Eizellspende auf die so gezeugten Kinder dar. Eine Samenspende erhöht nicht das Risiko auf z.B. eine Präeklampsie und eine Frühgeburt. Doch durch eine Eizellspende nehmen Wunscheltern (wissentlich oder unwissentlich) ein erhöhtes Risiko von langfristigen gesundheitlichen Folgen für ihren nicht-einwilligungsfähigen Nachwuchs in Kauf.

Aus medizinischer Sicht kann die Eizellabgabe daher in diversen Aspekten nicht mit der Samenspende gleichgesetzt werden. Zwar handelt es sich in beiden Fällen um die Abgabe menschlicher Geschlechtszellen, jedoch sind die Voraussetzungen für diese Abgabe und somit die Auswirkungen auf die sog. Spenderinnen so unterschiedlich, dass ein Vergleich unangemessen ist.



Referenzen

- [1] Schultz S. Stellungnahme von Dr. habil. Susanne Schultz, Institut für Soziologie der Goethe Universität Frankfurt am Main. ; 2021.
- [2] Spendenkinder e.V. Was ist problematisch am Begriff der „Spende“? [cited 21 Feb 2022]. Available from: <http://www.spenderkinder.de/was-ist-problematisch-am-begriff-der-spende/>.
- [3] Klein JU, Sauer MV. Oocyte Donation. In: Ginsburg ES, Racowsky C, editors. *In Vitro Fertilization*. New York, NY: Springer New York; 2012. pp. 161–75.
- [4] Perler L. Selektive assistierte Reproduktion. Genetische Träger*innentests im Rahmen der „Eizellspende“ in Spanien. *Gen-ethischer Informationsdienst*. 2021;34–6. Available from: <https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/4347>.
- [5] IVF Zentren Prof. Zech - Salzburg GmbH. Kinderwunschbehandlung mit Eizellspende in Österreich [cited 1 Feb 2022]. Available from: <https://www.kinderwunsch-salzburg.at/kinderwunsch.php?c=eizellspende-in-oesterreich#eizellspende-ablauf-spenderin>.
- [6] TFP Fertility. Eizellspende in Österreich [cited 16 Feb 2022]. Available from: <https://tfp-fertility.com/de-at/kinderwunschbehandlung/eizellspende>.
- [7] TFP Fertility. Samenspende/ Samenbank [cited 16 Feb 2022]. Available from: <https://tfp-fertility.com/de-at/kinderwunschbehandlung/samenspende-samenbank>.
- [8] IVF Zentren Prof. Zech - Salzburg GmbH. Kinderwunschbehandlung mit Samenspende in Österreich [cited 1 Feb 2022]. Available from: <https://www.kinderwunsch-salzburg.at/kinderwunsch.php?c=samenspende-in-oesterreich>.
- [9] Deutsches IVF-Register. Jahrbuch 2020. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*. 2021; 18. Available from: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020de.pdf>.
- [10] Wallach EE, Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*. 1992; 58:249–61. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55188-7.
- [11] Orvieto R. Ovarian hyperstimulation syndrome – an optimal solution for an unresolved enigma. *J Ovarian Res*. 2013; 6:77. Epub 2013/11/05. doi: 10.1186/1757-2215-6-77 PMID: 24191960.
- [12] Westermann S, Steinicke H, Mengel J, Diekmann L, editors. *Fortpflanzungsmedizin in Deutschland - für eine zeitgemäße Gesetzgebung. Kurzfassung der Stellungnahme*. 2019th ed. Halle (Saale): Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V; 2019.
- [13] Graumann S. Eizellspende – Beitrag zur Selbstbestimmung Eizellspende – Beitrag zur Selbstbestimmung oder Ausbeutung von Frauen. In: Woopen C, editor. *Fortpflanzungsmedizin in Deutschland. Entwicklungen, Fragen, Kontroversen*. Bonn: Bundeszentrale für politische Bildung; 2016. p. 66.
- [14] Melnick AP, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertil Steril*. 2018; 110:988–93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.021 PMID: 30396566.

- [15] Repetitive oocyte donation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020; 113:1150–3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.030 PMID: 32482251.
- [16] Kramer W, Schneider J, Schultz N. US oocyte donors: a retrospective study of medical and psychosocial issues. *Hum Reprod.* 2009; 24:3144–9. Epub 2009/09/03. doi: 10.1093/humrep/dep309 PMID: 19729378.
- [17] Söderström-Anttila V, Miettinen A, Rotkirch A, Nuojua-Huttunen S, Poranen A-K, Sälevaara M, et al. Short- and long-term health consequences and current satisfaction levels for altruistic anonymous, identity-release and known oocyte donors. *Hum Reprod.* 2016; 31:597–606. Epub 2016/01/02. doi: 10.1093/humrep/dev324 PMID: 26724795.
- [18] Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007; 22:1506–12. Epub 2007/03/21. doi: 10.1093/humrep/dem046 PMID: 17376819.
- [19] Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013; 19:105–23. Epub 2012/12/18. doi: 10.1093/humupd/dms051 PMID: 23255514.
- [20] Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 6:CD008215. Epub 2019/06/18. doi: 10.1002/14651858.CD008215.pub3 PMID: 31207666.
- [21] Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Lambalk CB, van Boven HH, Schats R, Kortman M, et al. Long-Term Risk of Ovarian Cancer and Borderline Tumors After Assisted Reproductive Technology. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113:699–709. doi: 10.1093/jnci/djaa163 PMID: 33769500.
- [22] Yu Q, Lv X, Liu K, Ma D, Wu Y, Dai W, et al. Fertility Drugs Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:7191704. Epub 2018/05/10. doi: 10.1155/2018/7191704 PMID: 29862285.
- [23] Schneider J, Lahl J, Kramer W. Long-term breast cancer risk following ovarian stimulation in young egg donors: a call for follow-up, research and informed consent. *Reprod Biomed Online.* 2017; 34:480–5. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.02.003 PMID: 28473127.
- [24] Barton SE, Ginsburg ES. Oocyte Retrieval and Embryo Transfer. In: Ginsburg ES, Racowsky C, editors. *In Vitro Fertilization*. New York, NY: Springer New York; 2012. pp. 55–74.
- [25] Kenney NJ, McGowan ML. Looking back: egg donors' retrospective evaluations of their motivations, expectations, and experiences during their first donation cycle. *Fertil Steril.* 2010; 93:455–66. Epub 2008/11/19. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.081 PMID: 19022427.
- [26] Focus on Reproduction. Fertility Education. International fertility education initiative steps up its activity. 2022 [updated 31 Mar 2022; cited 14 Apr 2022]. Available from: <https://www.focusonreproduction.eu/article/ESHRE-News-Fertility-education-2>.



- [27] Adib Moghaddam E, Kazemi A, Kheirabadi G, Ahmadi SM. Psychosocial consequences of oocyte donation in donors: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 267:28–35. Epub 2021/10/16. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.009 PMID: 34689024.
- [28] Kazemi A, Delavar MZ, Kheirabadi G. Psychiatric Symptoms Associated with Oocyte-Donation. *Psychiatr Q.* 2016; 87:749–54. doi: 10.1007/s11126-016-9424-4 PMID: 26886875.
- [29] Blakemore JK, Voigt P, Schiffman MR, Lee S, Besser AG, Fino ME. Experiences and psychological outcomes of the oocyte donor: a survey of donors post-donation from one center. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36:1999–2005. Epub 2019/07/13. doi: 10.1007/s10815-019-01527-5 PMID: 31300913.
- [30] Jordan CB, Belar CD, Williams RS. Anonymous oocyte donation: a follow-up analysis of donors' experiences. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2004; 25:145–51. doi: 10.1080/1674820400002261 PMID: 15715037.
- [31] Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 6:CD009517. Epub 2021/06/10. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub4 PMID: 34110001.
- [32] Kinderwunsch Berlin. Behandlungsmethoden [updated 16 Feb 2022]. Available from: <https://www.kinder-wunsch.org/diagnostik/behandlungsmethoden/#1547480789185-cc4b9f94-f87a1548879068827>.
- [33] Dain L, Ojha K, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Walster S, et al. Effect of local endometrial injury on pregnancy outcomes in ovum donation cycles. *Fertil Steril.* 2014; 102:1048–54. Epub 2014/07/23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.044 PMID: 25064410.
- [34] Wyns C, Geyter C de, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2021; 2021:hoab026. Epub 2021/08/05. doi: 10.1093/hropen/hoab026 PMID: 34377841.
- [35] Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019; 32:219–26. Epub 2019/03/29. doi: 10.20344/amp.11057 PMID: 30946794.
- [36] Altmann J, Kummer J, Herse F, Hellmeyer L, Schlembach D, Henrich W, et al. Lifting the veil of secrecy: maternal and neonatal outcome of oocyte donation pregnancies in Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2021. Epub 2021/10/04. doi: 10.1007/s00404-021-06264-8 PMID: 34605992.
- [37] Madero S, Gameiro S, Garcia D, Cirera D, Vassena R, Rodriguez A. Quality of life, anxiety and depression of German, Italian and French couples undergoing cross-border oocyte donation in Spain. *Hum Reprod.* 2017; 32:1862–70. doi: 10.1093/humrep/dex247 PMID: 28854722.
- [38] Goisis A, Remes H, Martikainen P, Klemetti R, Myrskylä M. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *The Lancet.* 2019; 393:1225–32. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31863-4.

- [39] Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19:87–104. Epub 2012/11/14. doi: 10.1093/humupd/dms044 PMID: 23154145.
- [40] Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36:2017–37. Epub 2019/08/22. doi: 10.1007/s10815-019-01552-4 PMID: 31440959.
- [41] Masoudian P, Nasr A, Nanassy J de, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214:328–39. Epub 2015/11/25. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.020 PMID: 26627731.
- [42] Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33:855–63. Epub 2016/03/23. doi: 10.1007/s10815-016-0701-9 PMID: 27007875.
- [43] Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016; 123:1471–80. Epub 2016/02/08. doi: 10.1111/1471-0528.13910 PMID: 26854328.
- [44] van der Hoorn MLP, Lashley EELO, Bianchi DW, Claas FHJ, Schonkeren CMC, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:704–12. Epub 2010/06/12. doi: 10.1093/humupd/dmq017 PMID: 20543201.
- [45] Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020; 318:F1315-F1326. Epub 2020/04/06. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020 PMID: 32249616.
- [46] Rodriguez-Wallberg KA, Berger A-S, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman-Pukk C, Lindqvist PG, et al. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35:314–9. Epub 2019/01/09. doi: 10.1080/09513590.2018.1528577 PMID: 30626251.
- [47] Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211:383.e1-5. Epub 2014/03/19. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.044 PMID: 24657130.
- [48] van Bentem K, Bos M, van der Keur C, Brand-Schaaf SH, Haasnoot GW, Roelen DL, et al. The development of preeclampsia in oocyte donation pregnancies is related to the number of fetal-maternal HLA class II mismatches. *J Reprod Immunol*. 2020; 137:103074. Epub 2019/12/05. doi: 10.1016/j.jri.2019.103074 PMID: 31864034.



- [49] Cómite-Mariano B, Martínez-García M, García-Gálvez B, Paternina-Die M, Desco M, Carmona S, et al. Feto-maternal microchimerism: Memories from pregnancy. *iScience*. 2022; 25:103664. Epub 2021/12/29. doi: 10.1016/j.isci.2021.103664 PMID: 35072002.
- [50] Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism as an explanation of disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:89–97. Epub 2010/12/21. doi: 10.1038/nrendo.2010.216 PMID: 21178998.
- [51] DeStatis. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [updated 1 Jul 2021; cited 14 Apr 2022]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
- [52] Deutsches Ärzteblatt. Anteil der Frühgeborenen in diesem Jahr stark zurückgegangen. 2020 [cited 14 Apr 2022]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/118398/Anteil-der-Fruehgeborenen-in-diesem-Jahr-stark-zurueckgegangen>.
- [53] Andraweera PH, Lassi ZS. Cardiovascular Risk Factors in Offspring of Preeclamptic Pregnancies-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2019; 208:104-113. e6. Epub 2019/03/12. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.008 PMID: 30876753.
- [54] 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. doi: 10.1007/s10815-004-8760-8 PMID: 15704519.
- [55] Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N de, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod*. 2005; 20:328–38. Epub 2004/11/26. doi: 10.1093/humrep/deh593 PMID: 15567881.
- [56] Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012; 97:1331-7.e1-4. Epub 2012/04/03. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.053 PMID: 22480819.
- [57] Lv H, Diao F, Du J, Chen T, Meng Q, Ling X, et al. Assisted reproductive technology and birth defects in a Chinese birth cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021; 7:100090. Epub 2021/01/22. doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100090 PMID: 34327418.
- [58] Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51:33–42. doi: 10.1002/uog.18932 PMID: 29164811.