

Bericht vom 14. Saarbrücker Jubiläums-Symposium, Saarbrücken, 31. März 2017

Mythen, Fakten, Probleme und gewagte Prognosen zur Zukunft der ART

AMH-Analoga könnten die ovarielle Reserve nicht nur bei Krebspatientinnen erhalten, sondern eventuell sogar die physiologische Abnahme des Follikelpools minimieren. Dieser gewagte Blick in die Zukunft der Reproduktionsmedizin war ein Highlight beim Jubiläums-Symposium der IVF Saar. Praktische Probleme mit der Rechts(un)sicherheit in vielen Punkten waren ein zweiter Hauptpunkt. Weitere Highlights bildeten Mythen und Evidenz in der Reproduktionsmedizin.

Die deutschen IVF-Zentren müssen sich mit einer Reihe von Problemen in der Rechts(un)sicherheit befassen, die in Nachbarländern längst gesetzlich geregelt sind. Beim Samenspenderegister besteht erheblicher Regelungsbedarf, bei den Kassenleistungen zur ART gewaltige Inhomogenität bei der länderspezifischen Kostenübernahme, wie Dr. Andreas Giebel beklagte.

Einerseits wurde einer Krankenkasse vom Bundesversicherungsamt untersagt, unverheirateten Paaren per Satzung Kosten zu erstatten, da „höherrangiges Recht des Bundes ... nicht durch die Satzungsänderung einer Krankenkasse unterlaufen werden“ darf. Andererseits unterstützt Niedersachsen als eines von nur sechs Bundesländern, die an der Initiative für IVF/ICSI-Paare teilnehmen (Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Berlin), seit Januar 2016 auch unverheiratete Paare. Bei der Initiative werden 12,5% der Kosten aus Bundesmitteln bezuschusst, wenn das jeweilige Bundesland dieselbe Summe beisteuert. Die heterologe Insemination wiederum ist gesetzlich nicht strafbar. Ausgeschlossen sind derzeit aber Frauen, die nicht in

einer Partnerschaft oder in einer gleichgeschlechtlichen Partnerschaft leben. Dazu kommen „hausgemachte“ Probleme: Im Saarland ist die Quote von Übergewicht und Adipositas deutschlandweit am höchsten.

Kostenübernahme für fertiprotektive Maßnahmen gefordert

Die Präimplantationsdiagnostik ist mit hohen Hürden versehen und zu 100% Eigenleistung. Ebenso wie medizinische Leistungen im Zusammenhang mit der Kryokonservierung von Gameten oder Gewebe vor gonadotoxischer Karzinomtherapie. „Über diese Maßnahmen wird bei nicht-medizinischer Indikation (social Freezing) sehr viel mehr gesprochen als über die spätere Fertilität der jungen Krebs-Patientinnen“, beklagte Dr. Anette Russu.

Verluste von Follikeln zu minimieren?

„Ein Hellseher bin ich nicht“, erklärte Professor Antonio Pellicer unumwunden bei seinem Beitrag zur Zukunft der ART. Er glaubt aber, die Therapie wird sicherer werden durch die Carrier-Tests für Mann und Frau, die Kryoprogramme für Eizellen und Embryonen. Als wichtige Aufgabe sieht der Pionier aus Valencia die Suche nach Verfahren, mit denen sich die Verlustrate an Follikeln im Ovar verzögern oder gar minimieren lässt.

Er setzt dabei große Hoffnungen auf die Protektion der ovariellen Reserve durch die Gabe von Anti-Müller-Hormon als reversibles Prinzip – und potenzielles Kontrazeptivum. Ein Team aus Boston hat bei Mäusen gezeigt, dass das Prinzip funktionieren könnte (Kano M et al, PNAS 2017;114(9):E1688 – E1697, doi: 10.1073/pnas.1620729114).

Chemotherapeutika bewirken normalerweise eine gesteigerte Rekrutierung ruhender Primordialfollikel. Die Gabe von AMH in Form eines rekombinanten Proteins (rhAMH-Analogon) während der Behandlung der Mäuse mit Carboplatin, Doxorubicin oder Cyclophosphamid konnte dies nahezu vollständig verhindern und so die ovarielle Reserve schützen.

30 Jahre IVF SAAR Saarbrücken-Kaiserslautern

Schon bei der Gründung der Frauenarztpraxis 1975 bot Dr. Jens Happel ambulantes Operieren an. Im Februar 1987 kam das erste IVF-Kind zur Welt – Philipp arbeitet inzwischen an seiner Professur. 1991 erhielt die GMP Happel-Thaele-Bühler die erste Genehmigung in Deutschland zur Durchführung der „künstlichen Befruchtung“. Das Symposium zum 30-Jährigen stand unter dem Motto: Der Saarländer schafft. Wir schaffen Saarländer. Und das schon über 12.000 Mal. Das Team zählt inzwischen rund 40 Mitarbeiter. Mitgefeiert haben selbstverständlich die „alten Hasen“ – und rund 170 Gäste. Dr. Ute Czeromin als Vorsitzende des IVF-Registers (DIR) würdigte das ehrenvolle und amtliche Engagement von Dr. Michael Thaele beim Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren. Beim DIR ist die Vernetzung von universitären und niedergelassenen Zentren gelungen, lobte Professor Hans-Christian Schuppe als Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin.

AMH-Analogen wirksamer als GnRH-Protektion?

Da es sich um eine kurzfristige Medikation handeln würde und AMH-Rezeptoren nur auf Follikeln exprimiert werden, dürfte das Nebenwirkungspotenzial gering sein, kommentiert Theresa Woodruff aus Chicago (PNAS 2017;114(9):E2101). Zu klären ist allerdings, ob die Qualität der Eizellen, die nach Absetzen heranreifen, normal ist. Der Nachweis in Form von Verpaarung und Untersuchung der Nachkommen steht noch aus.

Möglicherweise ist AMH damit sogar eine Alternative zu oralen Kontrazeptiva. Alle derzeit verfügbaren Pillen modulieren die Gonadotropine oder Sexualhormone über ihre Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Die Aktivierung von Primordialfollikeln als erster Schritt der Follikulogenese ist jedoch unabhängig von Gonadotropinen oder Sexualsteroiden.

Wenn der Follikelpool durch exogenes AMH tatsächlich zu schützen ist, wäre die Kontrazeption mit AMH – bei Mäusen wirksam und reversibel – die erste medikamentöse Option, mit der sich der Follikelpool junger Jahre ins höhere reproduktive Alter „retten“ ließe.

Der physiologische Jordan für eine erfolgreiche Konzeption

Die Wahrscheinlichkeit, spontan schwanger zu werden, liegt nach drei Menstruationszyklen bei 50 bis 60 %. Frauen zwischen 35 und 40 Jahren haben prinzipiell die gleichen Chancen auf eine Konzeption – benötigen aber etwas mehr Zeit (ttp) als eine 25-Jährige, führte Professor Georg Griesinger aus Lübeck aus.

Bei zweimaligem Verkehr pro Woche werden 83 % der 25- bis 30-Jährigen innerhalb eines Jahres schwanger, von den 35- bis 40-Jährigen 73 %. Allerdings: Da die Menopause im Mittel mit 50 bis 52 Jahren eintritt, hat (nach der Gaußschen Verteilung) eine Frau mit 41 Jahren bereits eine um 50 % reduzierte Chance auf eine Konzeption.

Fekundabilität sinkt zwischen 30 und 40, Fertilität nur gering

„Die Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft pro Zyklus (Fekundabilität) nimmt zwischen 30 und 40 ab, die Fertilität aber nur gering.“ Dieses Fazit des Referenten griff sein Berliner Kollege Professor Heribert Kentenich auf und stufte das Einfrieren von Eizellen als „Fertilitätsversicherung“ deshalb als „guten Fake“ ein. Wenn Frauen mit 35 Jahren schwanger werden wollen, schaffen dies bis zu 88 % im Verlauf eines Jahres (bei wöchentlichem Verkehr). „Es dauert etwas länger als bei

Jüngeren, aber das sind höchstens einstellige Prozentzahlen.“ Als Mythos stufte er die psychogene Sterilität ein. Den "Knoten im Kopf gibt es nicht". Auf der anderen Seite finden sich aber verhaltensbedingte Formen der Sterilität, wie z. B. erhöhter BMI, Nikotinabusus und seltene Sexualität.

Was Mann und Frau noch unterscheidet: Coping

Mit der ungewollten Kinderlosigkeit gehen Frau und Mann ziemlich unterschiedlich um: Männer versuchen die Signifikanz der Infertilität zu minimieren, die Gefühle zu kontrollieren und eine Lösung zu finden.

Frauen dagegen konfrontieren sich mit der Unfruchtbarkeit, sie fühlen sich selbst verantwortlich („schuldig“) und suchen Hilfe. Im praktischen Alltag kann es deshalb hilfreich sein, Situationen zu vermeiden, die an Infertilität erinnern.

RIF: Wer ist schuld – Embryo oder Endometrium?

Ein schwieriges Kapitel sind Paare mit wiederholtem Implantationsversagen (RIF). Hier ist die „Schuld“ wohl eher beim Embryo zu suchen denn beim Endometrium, meinte Professor Griesinger und verwies auf eine retrospektive spanische Studie aus dem Eizellspende-Programm (7.186 Zyklen mit Transfer).

Die kumulativen Schwangerschaftsraten unterschieden sich nach fünf Zyklen nicht signifikant hinsichtlich der Indikationen für die Oozytenspende (RIF eingeschlossen), nach Altersgruppen oder aber Herkunft der Samenzellen. Insgesamt lag die kumulative Rate nach drei Zyklen bei 87 %, nach fünf bei 96,8 % (Budak E et al, Fertil Steril 2007;88(2):342).

Abbau von Stress – kein guter Rat

Kein guter Ansatz ist für den Kliniker der Rat, durch Entspannung zum Erfolg zu kommen: Allein die gut gemeinte Aussage, sich „locker“ zu machen, dürfte die Kinderwunsch-Patientin wie einen Tritt in den Bauch empfinden, da dies indirekt eine Schuldzuweisung darstellt. „Dem Embryo ist es völlig egal, wie die Frau drauf ist“.

Sein Berliner Kollege stuft die Entlastung der Paare als ein wichtiges Ziel ein. „Leben Sie ganz normal weiter“ gilt für ihn als praktischer Rat, wenn die psychologische Situation des Paares geklärt ist und eine ART-Behandlung ansteht.

Mit Schlüsselfragen versucht er, zusammen mit dem Paar einen Plan aufzustellen – für den Fall, dass es klappt (50 % in drei Zyklen), aber auch für den anderen Fall.

Bei adipösen Frauen sind die Schwangerschaftsraten deutlich reduziert, bei einem BMI von 30 kg/m² um 20 %. Mit der Patientin macht der Berliner einen Plan zur Gewichtsreduktion,

Mythen in der Reproduktionsmedizin

Nach erfolgter Adoption steigt die spontane Schwangerschaftsrate nicht statistisch signifikant zu Gunsten derer, die adoptiert haben (Rock J et al., Fertil Steril 1965;16(2):138), betonte Professor Kantenich.

Auch die „psychogene“ Sterilität ist für den Referenten definitiv den Mythen zuzuordnen. Man kann Paare mit psychischer Betreuung zwar so führen, dass für das Paar positive Effekte resultieren und psychische Belastungen vermindert werden – etwa über Fragen zur Zufriedenheit mit der Sexualität. Dadurch entstehen aber nicht zwingend mehr Schwangerschaften.

bei dem der Hausarzt fest eingebunden wird: Prüfen von Insulinresistenz, Diabetes, gegebenenfalls Gabe von Metformin. Aus psychologischer Sicht sieht der Referent keine Kontraindikationen für eine Behandlung mit Gametenspenden bei heterosexuellen oder lesbischen Paaren und auch nicht bei alleinstehenden Frauen. Bei diesen Patientinnen sollte jedoch zwingend darauf geachtet werden, dass bei der Behandlung keine Zwillinge entstehen.

Rechtsunsicherheiten endlich umfassend regeln

Im europäischen Vergleich ist die Situation der ART in Deutschland durch Rechtsunsicherheit gekennzeichnet. Das betrifft nicht nur die Zulässigkeit von bestimmten Behandlungsformen, sondern auch den Zugang zu ART. England und Wales sowie die Niederlande und Österreich haben klare Regelungen zum Zugang und zur Gametenspende geschaffen, für Ärzte und Patienten besteht mehr Rechtssicherheit.

Wie Dr. jur. Philipp Reuß von der LMU München ausführte, entspricht die berufsrechtliche Regelung, in der die Landesärztekammern (LÄK) die Zulässigkeit von Behandlungsformen und den Zugang zu diesen bislang weitgehend festgelegt haben, nicht dem Vorbehalt des Gesetzes: Danach hat der parlamentarische Gesetzgeber alle wesentlichen Angelegenheiten im Staat-Bürger-Verhältnis selbst zu regeln.

Im UK, den Niederlanden und Österreich sind homologe und heterologe IUI, IVF/ICSI sowie Eizell- und Samenspende zulässig. In Österreich ist die Rechtslage zur Embryonenspende unklar, die Mitochondrienspende und Leihmutterschaft (aber Anerkennung im Ausland erfolgreicher Therapie durch die Gerichte im Einzelfall) unzulässig. Gleiches gilt für ART-Maßnahmen bei Einzelpersonen (Abb. 4).

Die Behandlung gleichgeschlechtlicher Paare ist in den drei Nachbarländern grundsätzlich erlaubt, in Österreich nur

Methoden medizinisch-assistierter Reproduktion

Methode/ Verfahren	England & Wales	Niederlande	Österreich
IUI (heterolog/ homolog)	zulässig	zulässig	zulässig
ICSI (heterolog/ homolog)	zulässig	zulässig	zulässig
IVF (heterolog/ homolog)	zulässig	zulässig	zulässig
Samenspende	zulässig	zulässig	zulässig
Eizellenspende	zulässig	zulässig	zulässig (seit 2015)
Embryonen- spende	zulässig	zulässig	unklar
Mitochondrien- spende	zulässig (seit 2015)	zulässig (seit 2002)	unzulässig
Leih-/Ersatz- mutterschaft	zulässig (nicht kommerziell)	LM zulässig (nicht kommerziell)	unzulässig (aber: Aner- kennung v. im Ausland erfolg- ten LM/EM)

Zugang zu medizinisch-assistierter Reproduktion

Zugangs- suchender	England & Wales	Niederlande	Österreich
versch. geschl. Ehepaar	zulässig	zulässig	zulässig
reg. gl. geschl. Lebenspartner- schaft/Ehe (sofern be- kannt)	zulässig	zulässig (mit Ausnahme der LM/EM)	zulässig nur bei weibli- chen Paaren
nichteheliche Lebenspartner- schaft	zulässig	zulässig (LM nur bei versch. geschl. Paaren)	zulässig (bei gl. geschl. Paaren nur bei weiblichen Paarbeziehun- gen)
Einzelpersonen	zulässig	zulässig	zulässig

Abb. 4 und 5: Zulässige Methoden und Zugang zu ART-Maßnahmen im Vergleich

Quelle: Reuß

bei weiblichen Paaren (Abb. 5). In Deutschland ist die ART-Behandlung laut Musterrichtlinie der Bundesärztekammer zwar ausgeschlossen bei gleichgeschlechtlichen Paaren und Alleinstehenden – im Bereich einiger LÄKs aber explizit erlaubt (HH bzw. Berlin).

Weltweit ist Deutschland bislang das einzige Land, in dem die Mitwirkung an genetischen Abstammungsuntersuchungen zur Durchsetzung des Rechts auf Kenntnis der eigenen

Ein wissenschaftlicher Service von Merck



Abstammung (vom Kind) mit Zwang durchgesetzt werden kann. In den übrigen Ländern gibt es eine ähnliche Konstruktion nicht, sie können auch niemanden zwingen, genetische Untersuchungen durchzuführen. Die Richter haben in anderen Ländern die Möglichkeit, ihre beweisrechtlichen Schlüsse aus der Mitwirkungsverweigerung zu ziehen (z. B. Vermutung der Vaterschaft, wenn sich ein Mann weigert, an einer Untersuchung teilzunehmen).

Die Einführung eines Gametenspenderregisters ist in Deutschland derzeit geplant. In den drei Nachbarländern existiert bereits die verpflichtende Aufnahme in ein Gametenspenderregister, bei gleichgeschlechtlichen Paaren sind Instrumentarien zur automatischen Zuordnung der weiblichen Partnerin der

Geburtsmutter als Elternteil geschaffen worden. Und der Samenspender gilt als reiner Lieferant des genetischen Materials, ohne Pflichten. Vater des Kindes ist automatisch der Mann/die Partnerin der Geburtsmutter.

Fazit des Juristen nach internationalem Rechtsvergleich: Deutschland hinkt der Zeit hinterher, betreibt Kleinstaaterei beim Berufsrecht, das in wesentlichen Fragen nicht mit dem Verfassungsrecht in Einklang steht. Eine umfassende Regelung in Form eines Fortpflanzungsmedizingesetzes ist für den Referenten überfällig, um Rechtssicherheit für alle Beteiligten zu schaffen. Angesichts zahlreicher Fragen zur Zuordnung der Eltern, die mit ART einhergehen, sollte das Abstammungsrecht dabei miteinbezogen werden, forderte der Jurist.