

Assistierte Reproduktion

Wege zum Wunschkind

STEFAN DIETERLE

Gelingt es einem Paar auf natürlichem Wege nicht, schwanger zu werden, kommen reproduktionsmedizinische Methoden zum Einsatz. Auf welche Weise betroffenen Männern und Frauen doch noch zu einem eigenen Kind verholfen werden kann, ist im folgenden Beitrag zusammengefasst.

Eine Sterilität liegt vor, wenn innerhalb eines Jahres bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt. Nach Schätzung der WHO sind aktuell weltweit zwischen 8 % und 12 % der Paare im entsprechenden Alter davon betroffen. Männliche und weibliche Ursachen sind gleich häufig. Bei 20 % aller Paare ist die Ursache unbekannt.

Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ist vor allem abhängig vom Alter der Frau (**Abbildung 1**). Bei unerfülltem Kinderwunsch über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr ist eine diagnostische Abklärung des Paares indiziert. Unter Berücksichtigung der Ursachen, des Alters und der Dauer des Kinderwunsches wird das Vorgehen gemeinsam mit dem Paar geplant. Bei andrologischer Subfertilität ist eine urologische Untersuchung notwendig. Für den betroffenen Mann ist bei der Beratung wichtig, ob eine medikamentöse Therapie möglich ist, welche Auswirkungen beispielsweise Nikotinkonsum haben kann und welche Chancen die Reproduktionsmedizin bietet.

Um den Kinderwunsch zu erfüllen, stehen folgende homologe therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung:

Hormonelle Stimulation

Indikationen: Unregelmäßige und/oder verlängerte Zyklen mit einer Dauer von 35 und mehr Tagen können auf eine gestörte Follikelreifung hinweisen. Dann ist eine medikamentöse Behandlung der Frau mit Clomifen oder einem Gonado-

tropin angezeigt. Eine Hormonanalyse zwischen drittem und fünftem Zyklustag ermöglicht die Differenzialdiagnose.

Durchführung: Durch ein Zyklusmonitoring mit Vaginalsonografie und Bestimmung von Östradiol, luteinisierendem Hormon (LH) und Progesteron im Serum wird die Follikelreifung beobachtet. Die Ovulation kann durch humanes Choriongonadotropin (hCG) ausgelöst werden. Das Paar sollte auf das Konzeptionsoptimum zum Zeitpunkt der Ovulation hingewiesen werden.

Insemination

Indikationen: In der (Muster-)Richtlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur Durchführung der assistierten Reproduktion von 2006 werden männliche Fertilitätsstörungen, eine nicht erfolgreiche hormonelle Stimulationsbehandlung, somatische Ursachen (z.B. Hypospadie, retrograde Ejakulation, Zervikalstenose),

immunologisch bedingte Sterilität sowie idiopathische Unfruchtbarkeit als Indikationen für die homologe Insemination aufgeführt. Für gesetzlich Krankenversicherte gelten die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“; zuletzt geändert 12/2012). Darin wird zwischen einer Insemination im Spontanzyklus (einschließlich Stimulation mit Clomifen) und einer Insemination nach hormoneller Stimulation mit Gonadotropinen unterschieden (**Tabelle 1**).

Durchführung: Sowohl für die Durchführung der Insemination als auch für die Präparation der Spermien ist eine Genehmigung nach § 20b AMG (Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, für die zur Gewinnung von Gewebe erforderlichen Laboruntersuchungen, die Befoder Verarbeitung von Gewebe) erforderlich.

Nach einem Zyklusmonitoring wird die Ovulation durch hCG ausgelöst. Inseminiert wird zum Zeitpunkt der Ovulation. Nach Präparation durch Zentrifugation und „swim-up“ oder Resuspension beziehungsweise durch eine Gradi-

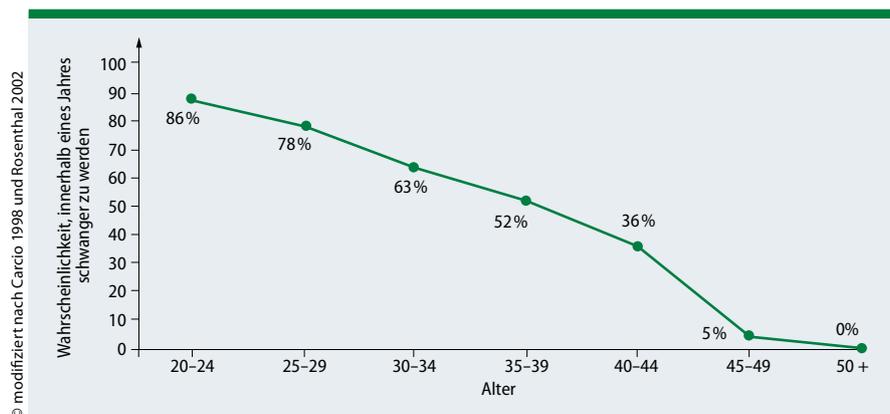


Abbildung 1: Altersabhängigkeit der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit

Tabelle 1

Indikationen für eine Insemination oder IVF

Insemination im Spontanzklus (Nr. 10.1)	Insemination nach hormoneller Stimulation mit Gonadotropinen (Nr. 10.2)	In-vitro-Fertilisation (Nr. 10.3)
<ul style="list-style-type: none"> – somatische Ursachen (zum Beispiel erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation, Hypospadie, Zervikalkanalstenose, Dyspareunie) – gestörte Spermatozoen-Mukos-Interaktion – Subfertilität des Mannes – immunologisch bedingte Sterilität 	<ul style="list-style-type: none"> – Subfertilität des Mannes – immunologisch bedingte Sterilität 	<ul style="list-style-type: none"> – Zustand nach Tubenamputation – anders (auch mikrochirurgisch) nicht behandelbarer Tubenverschluss – anders nicht behandelbarer tubarer Funktionsverlust, auch bei Endometriose – idiopathische (unerklärbare) Sterilität, sofern – einschließlich einer psychologischen Exploration – alle diagnostischen und sonstigen therapeutischen Möglichkeiten der Sterilitätsbehandlung ausgeschöpft sind – Subfertilität des Mannes oder immunologisch bedingte Sterilität, sofern Behandlungsversuche nach Nr. 10.2 keinen Erfolg versprechen oder erfolglos geblieben sind

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (2012)

entenzentrifugation werden die progressiv motilen Spermien aus dem Ejakulat mit einem Katheter intrauterin eingeführt (Abbildung 2). Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ist vom Alter der Frau abhängig und beträgt zwischen 14% (unter 25 Jahren) und 6% (über 40 Jahren) [Gomez et al. 2012]. 80% aller klinischen Schwangerschaften nach Inseminationen treten während der ersten drei Behandlungszyklen ein [Merviel 2010]. Die Gesamtzahl der motilen Spermien für eine Insemination sollte über 10 Millionen betragen [Tijani 2010].

In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Indikationen: Als uneingeschränkte Indikationen für die In-vitro-Fertilisation (IVF) gelten laut BÄK-Richtlinie ein Tubenverschluss beziehungsweise eine tubare Insuffizienz sowie eine männliche Fertilitätsstörung nach erfolgloser Insemination. Eingeschränkte Indikationen

sind eine Endometriose von „hinreichender Bedeutung“ sowie eine idiopathische Unfruchtbarkeit. In **Tabelle 1** sind die Indikationen für eine IVF gemäß den „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ aufgeführt.

Für die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gelten nach der BÄK-Richtlinie die Indikationen schwere Formen männlicher Fertilitätsstörung sowie eine fehlende oder unzureichende Befruchtung bei einem IVF-Versuch. In den „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ (2012) für gesetzlich Krankenversicherte gelten nur totales Fertilisationsversagen nach dem ersten Versuch einer IVF und die in **Tabelle 2** aufgeführten Grenzwerte bei einer männlichen Fertilitätsstörung als Indikation zur ICSI (Nr. 10.5). Diese Grenzwerte müssen von zwei aktuellen Spermioogrammen im Abstand von mindestens zwölf Wochen, unabhängig von der Gewinnung des Spermias, nach identischer Aufbereitung (nativ oder

„swim-up“) unterschritten werden, damit die gesetzlichen Krankenkassen Kosten übernehmen. Wenn nicht alle Kriterien gleichzeitig erfüllt sind, entscheidet die Progressivmotilität. Liegt diese unter 15% im Nativsperma oder unter 30% im „swim-up“, besteht eine Indikation für eine ICSI.

Die „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ für gesetzlich Krankenversicherte beziehen sich auf die Beurteilung des Spermioogramms nach WHO vor 2010, nicht auf die aktuell gültigen Referenzwerte. Deshalb stehen neue Indikationsbefunde für die assistierte Reproduktion aus. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine männliche Fertilitätsstörung nicht allein durch die Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie definiert wird. Auch bei Normozoospermie nach WHO kann die Fertilität reduziert sein (Abbildung 3) [Gnoth et al. 2012]. Laut Kommentar zur BÄK-Richtlinie lässt sich keine eindeutige Grenze im Spermioogramm ziehen, ob eine Insemination, IVF oder ICSI indiziert ist.

Bei Azoospermie können Spermien aus Hodengewebe verwendet werden. Dazu werden multilokuläre Hodenbiopsien entnommen und kryokonserviert. Wenn im Hodengewebe Spermien nachweisbar sind, können eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) und ICSI durchgeführt werden. Für die Gewebentnahme sind eine Genehmigung nach § 20 b Abs. 1 AMG und ein Verantwortungsabgrenzungsvertrag zwischen reproduktionsmedizinischer und urologischer Einrichtung notwendig.

Bei einer Oligozoospermie mit weniger als 5 Millionen Spermien/ml und bei einer nicht obstruktiven Azoospermie

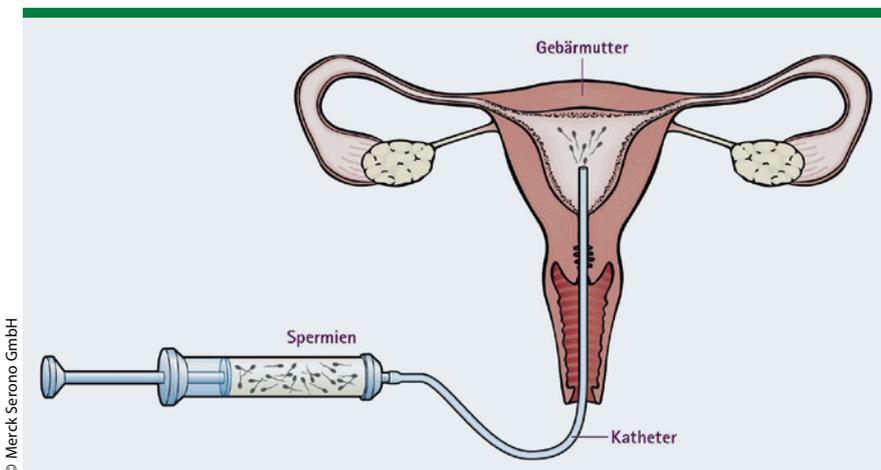
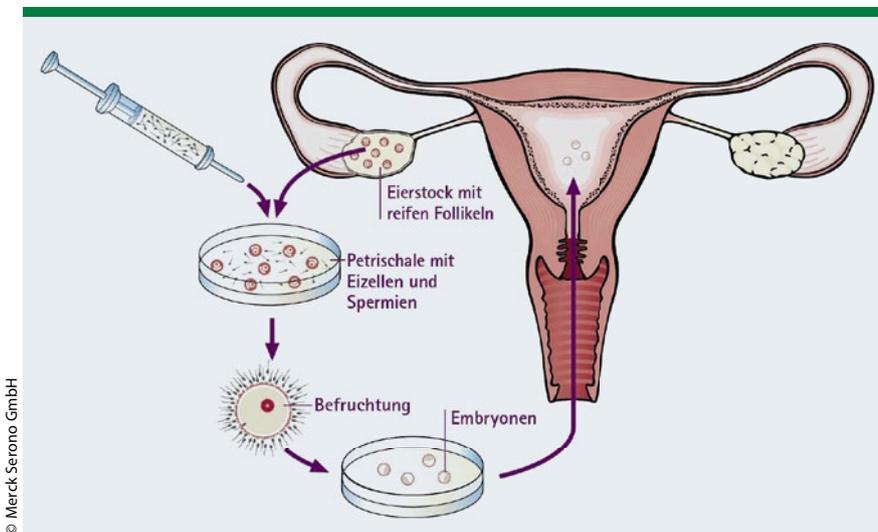


Abbildung 2: intrauterine Insemination

© Merck Serono GmbH



© Merck Serono GmbH

Abbildung 4: In-vitro-Fertilisation

Alter der Frau zwischen 22 % (unter 30 Jahre) und 15 % (über 39 Jahre).

Risiken: Vor Beginn der Behandlung müssen die Paare über mögliche Risiken wie Überstimulationsreaktion und Mehrlingsschwangerschaft aufgeklärt werden. Ein schweres Überstimulationssyndrom tritt mit einer Häufigkeit von 0,3 % auf [DIR Jahrbuch 2011]. Das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft soll laut BÄK-Richtlinie dadurch reduziert werden, dass bei Frauen unter 38 Jahren im ersten und zweiten IVF- und/oder ICSI-Versuch höchstens zwei Embryonen transferiert werden.

Bei Geburten nach einer IVF beträgt die Zwillingrate insgesamt 23 %, nach einer ICSI 20 %. Zu Drillingsen kam es bei 0,44 % aller Geburten nach IVF und bei 0,7 % aller Geburten nach ICSI. Nach jetzigem Wissen ist nicht vollständig

auszuschließen, dass das Risiko für Auffälligkeiten bei Kindern nach IVF oder ICSI um den Faktor 1,3 erhöht ist. Die Ursachen sind unbekannt. Das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen ist nach assistierter Reproduktion erhöht.

Kostenübernahme

Nach der BÄK-Richtlinie können Methoden der assistierten Reproduktion auch bei einem nicht verheirateten Paar angewandt werden, wenn eine fest gefügte Partnerschaft vorliegt und der Mann die Vaterschaft anerkennen wird. Private Krankenversicherungen übernehmen die Kosten bei verheirateten und unverheirateten Paaren nach dem Verursacherprinzip. Bei einer andrologischen Subfertilität übernimmt beispielsweise die private Krankenversicherung des Mannes sämtliche Kosten für die künstliche Befruchtung, einschließlich der Behandlung der Frau in diesem Zusammenhang.

Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen bei Ehepaaren 50 % der Kosten für eine künstliche Befruchtung, sofern beide Ehepartner das 25. Lebensjahr vollendet haben. Frauen dürfen für eine Kostenübernahme nicht älter als 39 Jahre, Männer nicht älter als 49 Jahre alt sein. Neuerdings erstatten einige gesetzliche Krankenkassen einen höheren Anteil der Kosten. Die Höchstzahl der durch die gesetzlichen Krankenkassen getragenen Behandlungen ist festgelegt: So werden eine Insemination im Spontanzyklus (Nr. 10.1) bis zu achtmal, eine Insemination nach hormoneller Stimulation (Nr. 10.2) bis zu dreimal und eine IVF oder ICSI bis zu dreimal zur Hälfte erstattet. Nach der Geburt eines Kindes besteht ein erneuter Anspruch.

Der Eigenanteil für gesetzlich Krankenversicherte beträgt einschließlich Medikamenten pro Behandlung durchschnittlich 80 Euro für eine Insemination im Spontanzyklus (Nr. 10.1), 450 Euro für eine Insemination nach hormoneller Stimulation (Nr. 10.2), 1.220 Euro für eine IVF und 1.400 Euro für eine ICSI.

Embryonenschutzgesetz

Ziel der Kinderwunschbehandlung ist die Geburt eines gesunden Kindes. Um eine Mehrlingsschwangerschaft und die damit verbundenen gesundheitlichen Risiken für Mutter und Kinder zu vermeiden, dürfte nur ein Embryo transferiert werden. Nach strenger Auslegung des Embryonenschutzgesetzes dürfte dazu nur eine Eizelle befruchtet werden. Da aber diese befruchtete Eizelle nicht immer entwicklungsfähig ist, wäre die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit reduziert. Um die Schwangerschaftschance zu erhöhen, werden in Deutschland regelmäßig zwei oder drei Eizellen befruchtet. Die dabei entstehenden Embryonen müssen nach strenger Auslegung des Embryonenschutzgesetzes übertragen werden. Dadurch erhöht sich das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft. Dürfte man mehrere Eizellen befruchten und nach Beobachtung nur den entwicklungsfähigsten Embryo übertragen, könnten Mehrlingsschwangerschaften verhindert werden ohne die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit wesentlich zu reduzieren. Um die Gesundheit von Mutter und Kind zu schützen und Rechtssicherheit herzustellen, sollte das Embryonenschutzgesetz von 1991 durch ein neues Fortpflanzungsmedizinengesetz an die aktuelle Entwicklung der Reproduktionsmedizin angepasst werden.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Stefan Dieterle
 Kinderwunschzentren Dortmund,
 Siegen, Dorsten
 Olpe 19, 44135 Dortmund
 E-Mail: dieterle@ivf-dortmund.de
 Internet: www.kinderwunschzentrum.org

Grenzwerte bei einer männlichen Fertilitätsstörung | **Tabelle 2**

Merkmal	Indikationsbefund alternativ	
	nativ	swim-up
Konzentration (Mio/ml)	< 10	< 5
Gesamtmotilität in %	< 30	< 50
Progressivmotilität (WHO A) in %	< 25	< 40
Normalformen in %	< 20	< 20

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (2012)