

Kinderwunschbehandlung – verbesserte Chancen durch neue Entwicklungen

In Deutschland gibt es im Vergleich zu anderen Ländern eine relativ strenge Gesetzgebung im Bereich der Kinderwunschbehandlung. Die Erfolgschancen gegenüber einer Behandlung im Ausland unterscheiden sich dennoch nur gering.

Das Embryonenschutzgesetz regelt den ethischen Umgang in vielen Bereichen

Während in einigen europäischen Ländern beispielsweise eine Eizellspende möglich ist, zählt in Deutschland die genetische Einheit von Mutter und Kind, so dass beispielsweise nur eine Samenspende erlaubt ist – nicht jedoch die Eizellspende. Das Deutsche IVF-Register (DIR) (www.deutsches-ivf-register.de) dokumentiert seit 31 Jahren alle Behandlungen der künstlichen Befruchtung in Deutschland. Es bietet dabei auch eine Übersicht über die Sicherheit der Behandlungen (Mehrlingsschwangerschaften, Überstimulation) und zeigt die Erfolgsquoten auf.

Anders als in anderen Ländern darf das DIR jedoch dabei keine zentrumbezogenen Daten publizieren. Das wäre u.a. Werbung. In Deutschland gibt es rund 125 IVF-Zentren, deren durchschnittliche Schwangerschaftsraten – wie bei natürlichen Schwangerschaften – bei ca. 30% liegt.

Auch auf europäischer Ebene gibt es ein solches Register. Der Jahresbericht 2010 zu reproduktionsmedizinischen Behandlungen von über 30 Ländern wird gerade veröffentlicht. Über 5 Millionen Behandlungszyklen wurden hier seit 1997 zusammengefasst (<http://www.eshre.eu/Data-collection-and-trials/Consortia/EIM/Publications.aspx>).

Höhere Erstattung der künstlichen Befruchtung durch GKV und Bundesländer

Seit 2004 erstatten die gesetzlichen Krankensicherungen üblicherweise 50 Prozent der Behandlungskosten im Kinderwunschzentrum. Seit 2013 stehen jedoch weitere zusätzliche Satzungsleistungen zur Verfügung, so dass derzeit vier Krankenkassen (darunter u.a. einzelne AOKs, Knappschaft, BKKs) bis zu 100% der Kosten für eine Befruchtung außerhalb des Körpers (in vitro Fertilisation) und für das Verfahren der Mikroinjektion (intrazytoplasmatische Spermieninjektion, ICSI) übernehmen.

Darüber hinaus haben fünf Bundesländer eigene Unterstützungsprogramme initiiert. Die Förderprogramme von Sachsen, Sachsen-Anhalt, Niedersachsen,



Thüringen und Mecklenburg-Vorpommern können auf Antrag beim jeweiligen Landesamt gewährt werden. In der Regel gehen diese Angebote aber nicht bis an die 100 % Grenze. Oftmals werden hier jedoch auch ein vierter und fünfter Versuch von IVF und ICSI bezuschusst. Die Voraussetzungen für die Förderprogramme des Bundeslandes sind häufig weiter gefasst als bei den Krankenkassen (bspw. Alter, Familienstatus).

Fruchtbarkeitsstörungen bei Mann und Frau sind gut behandelbar

Ungewollte Kinderlosigkeit liegt bei rund 15% der Deutschen (2 Mio. Paare) vor, wobei ein großer Teil auf das Alter der Frau zurückzuführen ist. Bereits mit 30 Jahren sinkt die Fruchtbarkeit der Frau (ovarielle Reserve). Faktoren, die sich negativ auf die Fruchtbarkeit von Frau und Mann auswirken können sind Rauchen und Über-/Untergewicht. Dazu kommen andere Störungen wie beispielsweise Schilddrüsenerkrankungen, Endometriose, Eierstockzysten, Myome, PCO-Syndrom (Syndrom der polyzystischen Ovarien) und auch Folgen von Entzündungen im Unterbauch.

Seit 1978 wurden weltweit schon über 5 Mio. Babies mit Hilfe der künstlichen Befruchtung geboren (Angaben der Europäischen Gesellschaft für humane Reproduktion und Embryologie, European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE).

Der internationale Trend steigender Schwangerschaftsraten bei älter werdenden Frauen ist unter anderem möglich, weil neue medizinische und technologische Entwicklungen Paaren mit unerfülltem



Prof. Dr. med. Markus S. Kupka

Zentral bei der In-vitro-Fertilisation ist die Auswahl jenes Embryos, der am wahrscheinlichsten zu einem gesunden Baby heranreift. Nun hilft ein neuer Test Embryologen bei der Embryonenauswahl – und verbessert die Aussichten auf Erfolg.

Bei dem bisherigen Standardverfahren wurden Embryonen zu festgesetzten Zeiten über mehrere Tage verteilt aus dem Standardinkubator genommen, um ihre Morphologie unter dem Mikroskop zu prüfen.

Aus diesen Untersuchungen und subjektiven Einschätzungen ergab sich die Embryo-Auswahl. Im Prinzip wurde eine gute oder schlechte Embryonenqualität aus

der guten oder schlechten Morphologie des Embryos hergeleitet.

Um die Beurteilung der Embryonen vornehmen zu können, mussten sie während der Kultur mehrmals aus dem Inkubator genommen und unter das Mikroskop gelegt werden. Dieses Verfahren birgt die Gefahr, dass die Embryonenentwicklung gestört wird.

Dank Eeva™ aber können die Embryonen nun in der geschützten Umgebung des Inkubators bleiben und direkt über ein Digitalmikroskop im Inneren des Inkubators beobachtet werden.

Die so gewonnenen Daten und eine Bildverarbeitungssoftware ermöglichen den Embryologen, die Kinetik der Embryonenentwicklung zu analysieren, und sorgen für eine objektive Einschätzung.



Kinderwunsch helfen. Durchschnittlich werden 70% der Paare nach 3-4 Behandlungen schwanger.

Medizinischer Fortschritt führt zu hohen Schwangerschaftsraten

Ist eine Schwangerschaft auf natürlichem Wege nicht möglich, so liegt die Ursache in 30 Prozent der Fälle bei der Frau, zu 30% beim Mann und zu 30% bei beiden. Bei 10% können keine Ursachen festgestellt werden. Die genaue Diagnose stellt ein Facharzt (Gynäkologe, Urologe, Androloge, Reproduktionsmediziner): mit Tast-, Ultraschall-, Blut- und Hormonuntersuchungen oder einer Bauchspiegelung sowie dem sogenannten Zyklus-Monitoring. Hierbei werden Eierstöcke, Eizellreifung und Hormonspiegel analysiert. Mit einem Spermogramm kann die Qualität, Beweglichkeit und Anzahl der Samenzellen bestimmt werden.

Die Therapiemöglichkeiten in einem Kinderwunschzentrum umfassen dabei in der Regel die IVF-Behandlung (in vitro Fertilisation), die ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion), die IUI (intrauterine Insemination) und ggf. auch die sogenannte TESE (testikuläre Spermienextraktion). Dabei werden Samenzellen durch eine Gewebeentnahme am Hoden gewonnen.

Meist wird die Frau hormonell stimuliert, damit

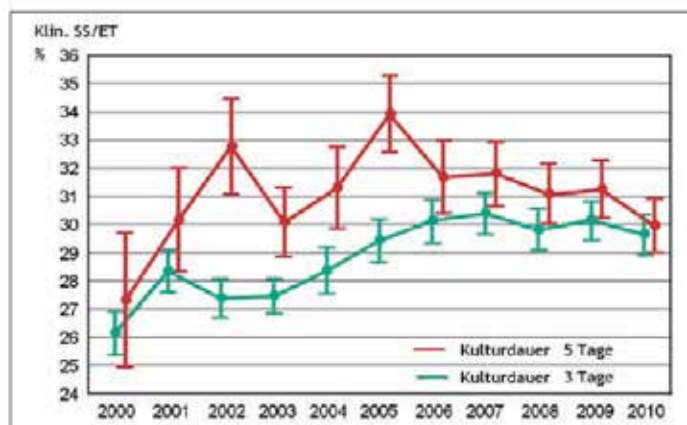
sich genügend Eibläschen bilden und mehrere Eizellen heranreifen können. Der Mann gibt eine Spermprobe ab, die mit Hilfe eines Katheters direkt injiziert oder außerhalb des Körpers der Frau direkt mit der Eizelle zusammengebracht wird. Nach der erfolgreichen Befruchtung wird der Embryo wieder in die Gebärmutter eingesetzt. Die heutige Reproduktionsmedizin bietet gut verträgliche Medikamente zur sicheren und wirksamen Anwendung an. Die Patientin kann mit Hilfe moderner Applikationshilfen die Hormone bspw. selbst spritzen und muss dafür nicht mehr zum Arzt, ähnlich wie bei Diabetikern, die ihren Insulin-Pen benutzen. Seit 40 Jahren werden urinaire Präparate eingesetzt, die aus dem Urin von Frauen in den Wechseljahren weltweit gewonnen wurde. Diese aus dem Urin aufbereiteten Gondadotropine wiesen zunächst Verunreinigungen (z.B. Prionen, die mit der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit im Zusammenhang stehen) und Fremdproteine auf. Inzwischen werden die Proben intensiv gereinigt und die Verunreinigungen dadurch deutlich reduziert.

Seit ca. 10 Jahren werden darüber hinaus Medikamente zur Eizellreifung eingesetzt, die aus biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen (bspw. rekombinantes FSH) bestehen. Diese sogenannten Biologicals sind rein und weisen immer die gleiche Zusammensetzung auf. Es stehen bequeme Injektionshilfen (FSH-Pen) zur Verfügung, mit denen die Patientin die Hormone selbst schmerzfrei in das Unterfettgewebe spritzt. Wird die Eizellreifung stimuliert, werden meist mehrere Eizellen reif. Um Mehrlingsgeburten zu vermeiden, werden üblicherweise bis zu zwei Embryonen in die Gebärmutter eingesetzt. Auch Krebspatienten bietet die künstliche Befruchtung Vorteile: vor einer Chemotherapie oder Bestrahlung können Eizellen entnommen und eingefroren werden, um sie zu einem späteren Zeitpunkt für eine mögliche Befruchtung einzusetzen (Kryokonservierung).

Technologischer Fortschritt im IVF-Zentrum verbessert die Eizellqualität

Ein großer technologischer Fortschritt betrifft die Verbesserungen im Labor der Kinderwunschpraxen, speziell beim Brutschrank. Kommt es zu einer Zusammenführung von Ei- und Samenzelle außerhalb des Körpers der Frau, so wächst die befruchtete Ei-

Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer nach 3 und 5 Tagen Kulturdauer, 2000-2010 (h = 245.017 ET)



Kulturschale

- Gruppenkultur in einem gemeinsamen Tropfen Kulturmedium
- Bildaufnahme von bis zu 20 Embryonen

Bildaufnahmesystem

- Passt in einen Standardinkubator
- Dunkelfeldbeleuchtung
- Bildaufnahme im 5 Minutenintervall

Software

- Automatische Computeranalyse der Zellteilung
- v. 1.x



zelle zunächst im Inkubator heran bis sie wieder in die Gebärmutter eingepflanzt wird und dort zur Schwangerschaft führen soll. Um die Entwicklung der Eizelle im Brutschrank zu fördern, wird ein bestimmtes Luftgemisch eingesetzt. Obwohl sich die befruchtete Eizelle in einem optimalen Milieu befindet, entwickeln sich die Zellen unterschiedlich. Um die Zellentwicklung und -teilung zu beobachten und das Einsetzen des Embryos zu planen, nimmt der Biologe („Embryologe“) die Eizellen aus dem Brutschrank und analysiert sie. Sicherer und verlässlicher in der Prognose ist die Analyse über ein Videosystem, das nicht nur Momentaufnahmen, sondern einen ganzen Zeitraum beobachtet. Dieses ist zudem von außen an dem Brutschrank angebracht, ohne das dieser geöffnet werden muss. Die Bilder, die alle 5-10 Minuten erstellt werden, zeigen im Zeitraffer die Entwicklung der Embryonen von mehreren Tagen. Man nennt dieses Verfahren „Time Lapse System“ (Zeitraffer).

Objektive Daten dank Early Embryo Viability Assessment

Die Geschwindigkeit und die Art der Entwicklung der Eizellen können einem erfahrenen Embryologen wichtige Hinweise geben. Es ist bekannt, dass Embryonen, die für die Teilung von ein zu zwei Zellen und von zwei zu vier Zellen einem bestimmten Zeitfenster folgen, eine höhere Überlebensrate und mehr Potenzial für die Einpflanzung haben. Bisher war die Technik der time-lapse-Systeme jedoch mit einem sehr hohen personellen Aufwand verbunden, denn die Zeitraffer-Filme mußten für jeden Embryo einzeln angeschaut und analysiert werden. Es gibt bisher lediglich ein validiertes System, das die Auswertung automatisiert und per Software steuert, das sogenannte Eeva-System® von Auxogyn®. Der Eeva-Test ist ein nicht-invasiver Diagnostest, der unterstützend zu herkömmlichen, morphologischen Untersuchungen eingesetzt wird. Der Test nutzt Videoaufnahmen im Zeitrafferformat und eine Software zur Auswertung und Vorhersage der Embryonenentwicklung. Auxogyn erhielt 2012 die sogenannte CE-Kennzeichnung für das Eeva-System, das aktuell in der Europäischen Union und in Kanada zugelassen ist. Merck Serono® erhält die Vermarktungsrechte des Eeva-Tests in Europa und Kanada mit einer Erweiterungsoption auf ausgewählte Länder und Regionen. Die Software wird fortlaufend mit „real-time“-Daten aktualisiert, um die Genauigkeit des Tests zu verbessern. Das Eeva-System soll dem IVF-Zentrum objektive Daten zur Lebensfähigkeit von Embryonen liefern und dabei helfen, die Therapieergebnisse für Patienten zu verbessern und die Implantationsrate zu erhöhen.

Künstliche Befruchtung ab sofort auch für HIV-infizierte Paare

Eine weitere Verbesserung der Betreuung von Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit stellt die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 16. September 2010 dar. Entschieden wurde, dass auch HIV-erkrankte Ehepaare Zugang zu Maßnahmen der assistierten Reproduktion erhalten. Der GBA legt unter anderem fest, welche Leistungen für gesetzlich Versicherte in Deutschland über die Krankenkasse finanziert wird. Ist ein Partner mit dem Aidsvirus infiziert, so soll durch die künstliche Befruchtung vermieden werden, dass der andere Partner und das Baby infiziert werden. Es ist bekannt, dass HIV durch Ejakulat (Samenflüssigkeit) übertragen werden kann. Dagegen wurde über viele Jahre intensiv die Frage diskutiert, ob auch Spermien als Virusträger in Frage kommen. Den aktuellen Stand der Diskussion kann man dahingehend zusammenfassen, dass eine Assoziation von HIV mit reifen, vitalen Spermien zwar nicht mit endgültiger Sicherheit auszuschließen, auf der Basis der neueren Befunde aber außerordentlich unwahrscheinlich ist. Ist der Mann HIV-infiziert, können z.B. Verfahren der assistierten Reproduktion mit aufbereiteten, virusfreien Spermien das Infektionsrisiko für die Partnerin minimieren. Spermioogramme HIV-positiver Männer weisen oft qualitative Einschränkungen auf. Die Aufarbeitung, Testung und Kryokonservierung von Spermaproben bedeuten per se ebenfalls eine Qualitätsminderung, so dass sich das Therapieverfahren der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) durchgesetzt hat. Wichtig bei der Kinderwunschbehandlung von Paaren mit Infektionen ist es, nach standardisierten Verfahrensabläufen zu arbeiten, um das Risiko der Übertragung zu senken bzw. zu eliminieren. EU-Vorgaben schreiben außerdem vor, dass nicht nur vor dem erstmaligem Beginn des Reproduktionsfalles, sondern auch max. sieben Tage vor der Eizell-Entnahme eine Testung bei beiden Partnern (Anti-HIV-1,2, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab) durchzuführen ist. Ein europäisches Register soll helfen die Daten dieser speziellen Behandlungen auszuwerten und wissenschaftlich zu nutzen (CREAThE registry, Centres for reproductive assistance techniques in hiv infected individuals in Europe <http://www.creathe.org>).

Die dargestellten Entwicklungen zeigen, dass im Bereich der humanen Reproduktionsmedizin ständig neue Erkenntnisse in praktische Lösungsansätze umgesetzt werden und dass durch dieses faszinierende Fachgebiet am Anfang des Lebens vielen Paaren zu Nachwuchs verholfen werden kann.

Praxisteam
Kinderwunschzentrum
Altonaer Strasse

Kontakt

■ Prof. Dr. med. Markus S. Kupka
Kinderwunschzentrum
Altonaer Strasse
im Gynaecologicum Hamburg
Medizinisches
Versorgungszentrum GbR
Altonaer Str. 59
D - 20357 Hamburg
Phone: +49 (0) 40 - 30 68 36 - 0
Fax: +49 (0) 40 - 30 68 36 - 69
Web :www.ivf-hamburg.de
www.prof-kupka.de

■ Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt
Gebührenfreie Telefon-Hotline
0800 046253
www.fertinet.de
www.merckserono.de
www.wunschkind.de

■ Patientenbroschüre:

