

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
REPRODUKTIONSMEZIZIN
(DGRM)

DGRM-ÄRZTINNEN IN DER
REPRODUKTIONSMEZIZIN
UND ENDOKRINOLOGIE E.V.

www.repromed.de

Historische Entwicklung, aktuelle Weiterentwicklungen und nationale Beschränkungen der IVF-Behandlung in Deutschland

Wissenschaftliche Sitzung der DGRM-AG Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

Gemeinschaftstagung Deutsche für Reproduktionsmedizin und Deutsche Gesellschaft für Andrologie, München, 12.09.2003

Am 12. September 2003 hielt die DGRM-Arbeitsgemeinschaft „Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin und Endokrinologie“ (ARE) im Rahmen der Gemeinschaftstagung der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Andrologie in München ihre I. Wissenschaftliche Sitzung unter dem Vorsitz von Frau Professor Cosima Brucker (Ulm) und Frau Privatdozentin Monika Bals-Pratsch (Regensburg) ab. Frau Professor Liselotte Mettler (Kiel) als zuvor ernanntes neues Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin hielt als national und international bekannte Pionierin in der *in vitro* Fertilisation (IVF) den Eröffnungsvortrag über Geschichte und Zukunft der IVF. Diese Methode ist in der Kinderwunschbehandlung heutzutage weltweit eine etablierte Technik zur Sterilitätsbehandlung bei Tubenverschlüssen, Endometriose, ungeklärter Infertilität, aber auch zur Behandlung der männlichen Infertilität. Im Gegensatz zum Ausland wird in Deutschland die IVF-Behandlung mit Spender-Samenzellen selten angewendet. Die Behandlung mit Spender-Eizellen ist verboten.

1976 berichteten Patrick Steptoe und Robert Edwards erstmals über eine Schwangerschaft nach IVF, die allerdings in einer Eileiterschwangerschaft endete. Diesem „Erfolg“ ging mindestens eine 10-jährige Forschung voraus. Dabei sind neben Robert Edwards und Patrick Steptoe international besonders zu benennen Howard und Georgeana Jones, Carl Wood, Alexander Lopata, Alan Trounson und im deutschen Sprachraum Dieter Krebs, Kurt Semm, Carl-Georg Schirren, Klaus-Georg Bregula, Siegfried Trotnow, Liselotte Mettler, Frank Lehmann, Klaus Diedrich, Henning Beier und sicher noch viele mehr. 1976 fand die erste Human-Veterinärmedizinische Gemeinschaftstagung unter Hahn, Krause, Leidel, Stolla und Semm zu diesem Thema in Hannover statt. Diese Tagung ergab einen guten Wissensaustausch zwischen Veterinärmedizinern und Humanmedizinern und hat bei Anwesenheit der englischen Kollegen aus Cambridge vielleicht auch zu deren Erfolg beigetragen. 1978 wurde die Geburt von Louis Brown in England gemeldet. Die Zeit danach diente der Etablierung und Optimierung der IVF-Technik: Patientenselektion, ovarielle Stimulation oder Spontan-

zyklus, Oozytengewinnung per pelviskopiam, Spermienpräparation, Insemination der Eizellen, Fertilisationsbestimmung, embryonale Entwicklung und zeitgerechte Rückführung der Präembryonen in den Uterus, Zahl der Embryonen und Kryokonservierung von Pronucleusstadien. 1980 fand der 1. Weltkongress für IVF/ET in Kiel und 1981 der 3. Weltkongress für Menschliche Reproduktion in Berlin unter Semm und Mettler statt.

Die erste Schwangerschaft in Deutschland wurde 1982 unter der Führung von Siegfried Trotnow in Erlangen gemeldet. Dem folgten Erfolgsmeldungen aus Lübeck, Kiel und bald aus vielen anderen Zentren. Die Reproduktionsmedizin nahm einen stürmischen Verlauf. Seit der Einführung der vaginalen Follikelpunktion 1985 als ambulantes Verfahren hat diese die laparoskopische Eizellgewinnung in wenigen Jahren verdrängt. Das Jahr 1993 stellt mit der Einführung der intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI-Technik) einen weiteren Meilenstein in der Weiterentwicklung der IVF-Technik dar. ICSI kann bei fast allen Paaren mit männlicher Infertilität eingesetzt werden, die zuvor nicht oder nur mit ge-

ringen Erfolgsaussichten behandelt werden konnten. Als Maßnahme zur Qualitätssicherung in der Reproduktionsmedizin gibt es seit Jahren in Deutschland eine Datenbank für die durchgeführten IVF-Behandlungen, das Deutsche IVF Register (DIR).

Nach 30 Jahren IVF konzentriert sich heute die Forschung auf die Verbesserung der Schwangerschaftsraten bei gleichzeitiger Reduktion von Mehrlingsgeburten. Methodisch arbeitet man an der Optimierung der Auswahlkriterien für entwicklungsfähige Blastozysten. Darüber hinaus werden die Kryokonservierung von Oozyten und in vitro Maturation von Eizellen ein Forschungsschwerpunkt sein. Frau Professor Mettler beendete ihren Vortrag mit ihren Erwartungen und Hoffnungen für eine baldige zeitgemäße Anpassung des Embryonenschutzgesetzes von 1990 im Interesse der Behandlung von Paaren in Deutschland nach internationalen Standards. Eine vermehrte Förderung der Wissenschaft in der Reproduktionsmedizin und -biologie wäre sehr wünschenswert. Dieses wird nicht ohne eine breitere Akzeptanz der Reproduktionsmedizin in der Öffentlichkeit gelingen.

Frau Dr. Ute Hehr, Fachärztin für Humangenetik aus Regensburg, berichtete über den aktuellen Stand der Polkörperchendiagnostik (PKD) zum Nachweis von Aneuploidien aus Sicht der Humangenetik (i). Ausgehend von der hohen Häufigkeit von numerischen Chromosomenstörungen bei Spontanaborten werden insbesondere in den deutschen IVF-Zentren weiterhin hohe Erwartungen in die PKD gesetzt.

Kürzlich konnten erstmals verlässliche Zahlen zur Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in frühen Aborten publiziert werden (2). Die Karyotypisierung von fetalem Gewebe nach einem „missed abortion“ bis zur vollendeten 8. Schwangerschaftswoche nach Embryoskopie mit gezielter Probenentnahme bestätigt das Vorliegen von numerischen Chromosomenaberration in 157 von 221 untersuchten Aborten (71%).

Umfangreiche Daten zum Benefit einer Aneuploidiediagnostik an Blastomeren nach klassischer Präimplantationsdiagnostik (PID) im Rahmen der assistierten Reproduktion existieren bereits in

zahlreichen Zentren im Ausland. Nach Indikationen sortiert sind die bisher vorliegenden Daten zu den hiermit erzielten Schwangerschaftsraten jedoch eher ernüchternd. Im letzten abgeschlossenen Dokumentationszeitraum (Data collection III, Mai 2001; 3) wurden in 334 erfassten Zyklen mit der Fragestellung Aneuploidiediagnostik insgesamt 568 Embryonen transferiert mit einer Rate klinischer Schwangerschaften von ca. 20%. Wurde die Untersuchung mit der Fragestellung des „Altersrisikos“ durchgeführt, lag die klinische Schwangerschaftsrate in 101 Zyklen mit insgesamt 250 transferierten Embryonen immerhin bei 28%. Kaum zu profitieren scheint dagegen die Gruppe der Frauen mit wiederholtem „IVF-Versagen“. Hier wurden in insgesamt 117 Zyklen nur 142 Embryonen transferiert mit einer Rate klinischer Schwangerschaften von gerade 7%.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass der in diesen Zentren fast ausschließlich eingesetzte FISH-Test (Fluoreszenz-In situ-Hybridisierung) an maximal 2 Interphasekernen üblicherweise nur 5 der insgesamt 24 Chromosomen in der befruchteten Eizelle hinsichtlich ihrer Zahl beurteilen kann. Mit den beiden heute vorwiegend eingesetzten kommerziellen Testsystemen der Firma Vysis/Abbott können nach Blastomerenbiopsie nur ca. 46% (Multivision PGT: analysiert Chromosomen i3,i8,2i,X,Y) bzw. 42% (Multivision

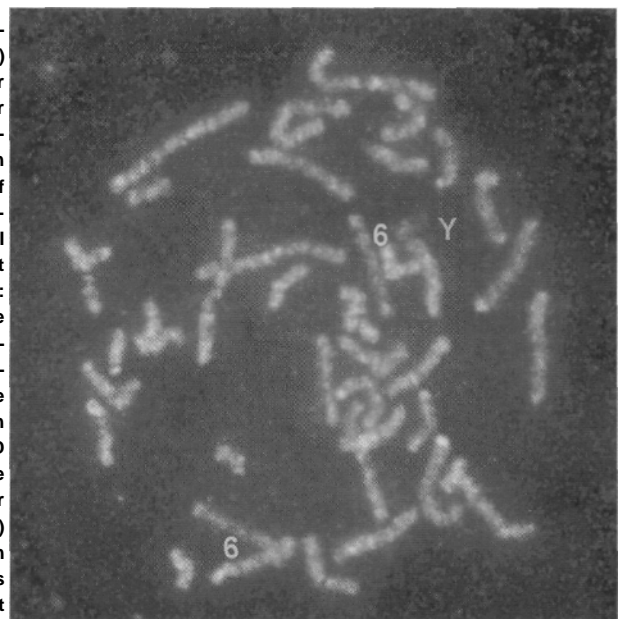
PB: analysiert Chromosomen 13,16,18,21,22) der Embryonen mit einer Chromosomenaberration erkannt werden. Zusätzlich besteht eine hohe methodisch bedingte Fehlerrate von 5-10%.

Der Einsatz der FISH-Technik bei der PKD im Vergleich zur PID ist noch problematischer, da ein bestimmter Anteil der Aneuploidien aufgrund der paternalen Herkunft im Polkörper nicht nachweisbar ist (z.B. ca. 10% bei Trisomie 21). Da zusätzlich ein nicht unerheblicher Anteil der chromosomalen Fehlverteilungen erst in der Meiose II auftritt (z.B. ca. 20% bei Trisomie 21), muss das 2. Polkörperchen unbedingt in die Analyse einbezogen werden.

Die bisher veröffentlichten PKD-Daten (z.B. Übersicht 4) sind erwartungsgemäß enttäuschend. Die Zentren in Chicago (über 2400 Zyklen) und Bonn (ca. 160 Zyklen) berichten bei Fluoreszenz-Detektion von 3 bis 5 Chromosomen Schwangerschaftsraten zwischen 14,8 und 30,9%. In einem Teil der Untersuchungen wurde nur das i. Polkörperchen untersucht.

Eine erfolgversprechende alternative Strategie zur Aneuploidiediagnostik von Polkörperchen und Blastomeren könnte zukünftig die vergleichende Genomhybridisierung (CGH) darstellen, welche Fehlverteilungen aller Chromosomen des Genoms bei einer recht hohen Zuverlässigkeit nachweisen kann und inzwischen auch am Regensburger Zentrum für re-

Abb. 1 > Vergleichende Genomhybridisierung (CGH) zwischen einem Polkörper (DNA rot markiert) und einer mononukleären Blutzelle einer weiblichen Kontrollperson (DNA grün markiert) auf Metaphasen einer männlichen Kontrollperson (DAPI gefärbt). Im Polkörper fehlt das Chromosom 6 (Karyotyp: 22,X,-6), wodurch für beide Chromosomen 6 in der Metaphase die grüne Fluoreszenzfärbung der Kontrollzelle überwiegt. Mit den üblichen FISH-Systemen für die PID oder PKD wäre die zugehörige Eizelle als euploid (normaler Chromosomenbefund) diagnostiziert worden, da in diesen keine Sonde für das Chromosom 6 enthalten ist



Gesellschaftsmitteilung

trospektive Fragestellungen etabliert wurde (O Abb. 1).

Frau Dr. Leeanda Wilton, Embryologin aus Melbourne/Australien, konnte als Leiterin der auf diesem Gebiet weltweit führenden Arbeitsgruppe für einen aktuellen Bericht zu dieser Thematik gewonnen werden. Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes für dieses Verfahren kann die CGH-Analyse bisher nur im Kryozylus bzw. retrospektiv eingesetzt werden. Retrospektive Untersuchungen in der Gruppe von Leeanda Wilton an zunächst 46 Embryonen belegten die zuvor bereits mittels FISH nach PID gewonnenen Daten zur hohen Häufigkeit einer erst postzygotisch aufgetretenen Chromosomenfehlverteilung. Nur in 15 der untersuchten 46 aneuploiden Embryonen war die Fehlverteilung während der Meiose aufgetreten und wäre somit durch eine PKD überhaupt nachweisbar.

In der ersten klinischen Studie konnte in Melbourne bei 80 der mit CGH analysierten 139 Embryonen eine numerische Chromosomenaberration nachgewiesen werden. In etwa 50% der als aneuploid diagnostizierten Zellen betraf die Chromosomenfehlverteilung 3 oder mehr Chromosomen (sog. chaotische Mosaik). Wären diese aneuploiden Embryonen dagegen nach Blastomerenbiopsie mittels FISH untersucht worden, dann wären bei Verwendung des üblichen 5-Farb-Systems ca. 60% fälschlich als normal beurteilt worden. Denn die fehlverteilten Chromosomen wären nicht vom Testsystem erfasst worden. Leeanda Wilton konnte bereits über die Geburt der ersten 3 gesunden Kinder nach Einsatz der CGH im Kryozyklus für Paare mit wiederholtem „IVF-Versagen“ berichten (5). Nach Analyse einer kleinen Gruppe von zunächst 141 Embryonen konnte für dieses problematische Patientenkollektiv eine Rate an Lebendgeburten pro Transfer von 21% bei einer Implantationsrate von 15% pro Embryo erzielt werden.

Frau Dr. Amparo Ruiz, Embryologin aus Valencia, präsentierte die aktuellen Daten aus ihrem Zentrum „Instituto Valenciano De Infertilidad“ (IVI) in Valencia / Spanien. Das IVI gehört zu den größten und führenden Zentren in Europa auf dem Gebiet von PID und Eizellspende. Das Team besteht aus 30 Gynäkologen

und 27 Embryologen. Speziell zur Betreuung von ausländischen Patientinnen gibt es das „Oocyte Donation & International Department“ mit mehreren mehrsprachigen Assistentinnen. Die Schwangerschaftsraten nach PID entsprechen auf Grund der großen Erfahrung seit 1996 inzwischen mit einer Schwangerschaftsrate von 36,5% in 423 Zyklen im Jahr 2002 den hohen Erfolgsraten nach einer IVF-Behandlung. Außerdem informierte Amparo Ruiz über die bekanntermaßen hohen Schwangerschaftsraten bei der Eizellspende. Diese wird weltweit bei Frauen mit fehlender Ovarialfunktion oder bei Frauen mit eingeschränkter ovarieller Reservefunktion meist auf Grund von Alter, schwerer Endometriose, wiederholten Aborten oder Implantationsversagen durchgeführt. Die Schwangerschaftsrate liegt in ihrem Zentrum bei fast 55% pro Transferzyklus und die „baby-take-home“-Rate bei maximal vier Versuchen bei 90%. Pro Monat werden in Valencia im Durchschnitt 60-75 Eizellspende-Zyklen durchgeführt, wobei die meisten Paare inzwischen aus Deutschland kommen.

Frau Dr. Gabriele du Bois, Ärztin für Humangenetik aus Böblingen, Mitglied im Ethikausschuss sowie Beisitzerin im Vorstand des Deutschen Ärztinnenbundes (DÄB) vertrat die kontroverse Sichtweise des DÄB zur PID. Als Gründe gegen die PID bei genetischen Erkrankungen führte sie gesundheitliche und seelische Risiken für die meist fertilen Frauen im Rahmen der IVF-Behandlung an. Sie äußerte die Befürchtung, dass durch die Inanspruchnahme von „Hochtechnologie“ Frauen auf ein Lebensziel „Fruchtbarkeit“ unnötig fixiert würden. Außerdem vertrat sie die Hypothese, dass die PID psychisch ebenso belastend sein könnte wie die herkömmliche Pränataldiagnostik (PND) mit nachfolgender Abortio. Zudem beurteilte sie die Gesundheitsrisiken, die im Rahmen einer IVF-Behandlung bekannt sind, als ethisch problematisch. Denn die Frau mit einem genetischen Risiko sei in der Regel fertilitätsgesund und könnte ohne die für die PID erforderliche IVF-Behandlung schwanger werden. Frau du Bois beendete ihren Vortrag mit der Befürchtung, die mögliche breite Anwendung der PID könnte dahin führen, dass von den Frau-

en erwartet wird, nur noch genetisch gesunde Schwangerschaften einzugehen.

Die rege Diskussion nach den verschiedenen Sachbeiträgen unterstrich das große Interesse der Zuhörerschaft an der Gesundheit und dem Wohl der Frauen in Deutschland und unterstützt insbesondere auch die ARE und den DÄB in ihren Erwartungen, dass der begonnene Dialog und der fachliche Austausch nur den Anfang einer gemeinsamen Arbeit für die Frauengesundheit in Deutschland darstellt.

Korrespondierender Autor

PD Dr. M. Bals-Pratsch

Hemauer Straße 1,93047 Regensburg

E-Mail: PDBals-Pratsch@aol.com

Danksagung

Die ARE bedankt sich bei den Firmen Organon und Ferring für die großzügige Reisekostenunterstützung der ausländischen Referentinnen.

Literatur

1. Wieacker P, Hehr U, Schwinger E (2003) Überlegungen zur Polkörperchendiagnostik von Aneuploidien. *Reproduktionsmedizin* 19:135-136
2. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK (2003) Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 18:1724-1732
3. ESHRE PGD Consortium Steering Committee (2002) ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 17: 233-246
4. Montag Stellungnahme
5. Wilton L, Voullaire L, Sargeant P, Williamson R, McBain J, (2003) Preimplantation aneuploidy screening using comparative genomic hybridization or fluorescence in situ hybridization of embryos from patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 80:860-868