

Bericht über die **Jubiläumstagung 05.- 07. April 2019 in Weimar der**

AG Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (ÄRE)

Bereits zum **fünfzehnten Mal** hat die ÄRE in **Weimar** ihre traditionelle Frühjahrs-Arbeitstagung veranstaltet. Das Jubiläumstreffen mit Vorstandswahl fand im historischen Palais Schardt statt. Die ÄRE zählt mittlerweile 92 Mitglieder. Das 16. ÄRE-Wochenende in Weimar wird am 28. März 2020 stattfinden.

Es wurden wieder aktuelle und kontroverse Themen in der Reproduktionsmedizin referiert und diskutiert: **Dr. Angelika Stachl** vom Kinderwunsch Centrum Chiemsee aus Prien berichtete über ihre Erfahrungen mit der Eizellspende an der Klinik Eugin in Barcelona/Spanien, Frau **Dr. Julia Bartley**, Leiterin des eigenständigen Bereiches „Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie“ an der Universitätsfrauenklinik am Universitätsklinikum Magdeburg, referierte über die Erfahrungen mit der Kinderwunschbehandlung bei Single-Frauen und Frau **Prof. Elisabeth Gödde** als Humangenetikerin und Psychotherapeutin vom LADR-Laborverbund aus Recklinghausen über die Präimplantationsdiagnostik. Die Abstracts der Vorträge sind angefügt.

Abstract Dr. Angelika Stachl

Man fragt sich vermutlich wie es kommt, dass spanische Kliniken nach deutschsprachigen Ärzten suchen und warum man als deutsche Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe nach Spanien geht.

Für mich war es hier in Deutschland gar nicht so einfach eine Weiterbildungsstelle für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zu finden. Da kam mir ein Stellengesuch per E-Mail gerade recht, in dem ein Facharzt mit Muttersprache deutsch gesucht wurde.

Das Ziel der spanischen Klinik ist es natürlich, die vielen Patientenpaare, die aus dem Ausland kommen, optimal zu betreuen. Ein jeder ist erleichtert, wenn er seine Sorgen über den unerfüllten Kinderwunsch nicht in einer fremden Sprache vortragen muss.

So kam ich in ein ca. 25-köpfiges Ärzteteam aus Spaniern/Katalanen, Italienern, Franzosen, Ungarn und zwei weiteren Deutschen. Da der Großteil unserer Patienten aus Frankreich kam, hatte ich in den ersten Monaten zusätzlich zum Spanischunterricht auch wöchentlich vier Französischstunden während der Arbeitszeit. Très bien!

Der spanische Arbeitstag beginnt zwar für deutsche Verhältnisse erst relativ spät um neun Uhr, dauert dafür aber auch bis 20 Uhr. Mittagessen gibt es erst zwischen zwei und drei Uhr nachmittags.

Die Klinik ist an 365 Tagen im Jahr geöffnet, es wird täglich punktiert, transferiert und vor allem mit den Patienten per Telefon und E-Mail kommuniziert. Zuständig dafür ein Team von mindestens 20 sogenannte Koordinatorinnen. Das sind sehr sprachbegabte Frauen, deren Aufgabe es ist, zu koordinieren, wann eine Eizellempfängerin (Receptora) mit ihrer Vorbehandlung startet, um dann zum richtigen Zeitpunkt für den Embryotransfer bereit zu sein.

Empfängerinnen: Die Paare kommen einmal zu einem ausführlichen Erstgespräch nach Spanien. Die Anamnese, alle bisherigen Befunde und Vorbehandlungen werden aufgenommen und der Plan für die Therapie wird erstellt, die Verträge werden unterschrieben und die Kosten mit der Abrechnungsstelle geklärt.

In meinen 16 Arbeitsmonaten in Spanien habe ich ca. 885 Erstgespräche geführt. Es kamen vor allem Paare aus Frankreich, aber auch aus den Übersee-Départements Guadeloupe, Martinique, La Réunion und sehr viele Afrikaner, einige Engländer, Schweizer, Österreicher und auch Deutsche.

Hauptgründe für die Eizellspende waren erfolglose IVF/ ICSI- Behandlungen, die Ovarialinsuffizienz, eine vorzeitige Menopause, Alter > 42 und genetische Erkrankungen.

Als gesetzlicher Hintergrund gilt die Gewebe-Richtlinie 2004/23/EG des europäischen Parlaments zur Festlegung von Qualitätssicherung und Sicherheitsstandards für die Spende, Verarbeitung und Konservierung von menschlichen Zellen. Jeder der 28 europäischen Staaten hat innerhalb der Richtlinien die Möglichkeit, eigene Gesetze zu verabschieden. Und die Patientinnen haben wiederum Reisefreiheit.

In einem ESHRE-Fact Sheet von 2013 ist zu lesen, dass in Europa von den circa 500.000 ART-Zyklen jährlich ca. 39.000 Eizellspende-Behandlungen durchgeführt werden. Die Schwangerschaftsrate liegt um die 50%. Die Hälfte aller Eizellspende-Zyklen wird in Spanien durchgeführt.

Der Grundsatz für die Spende in Spanien ist: Die Spende ist freiwillig, anonym und altruistisch.

Die Abstammung des Kindes ist unanfechtbar. Mutter ist die Frau, die es zur Welt bringt.

Um Spenderin und Empfängerin optimal zu "Matchen" haben äußerliche Merkmale, wie Haarfarbe, Augenfarbe und Hautfarbe Priorität, passende Blutgruppe und Rhesusfaktor werden oft von den Paaren gewünscht, sind aber medizinisch nicht notwendig.

Spenderinnen: Das Alter liegt zwischen 18 und 35, es wird eine akribische Anamnese erhoben, es gibt strenge Ausschlusskriterien (jegliche Medikamenteneinnahme, auffällige Familienanamnese bezüglich Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Hypertonie, Endometriose und vieles mehr).

Die Spenderinnen werden mehrmals auf sexuell übertragbare Krankheiten getestet (HIV, Hepatitis B und C, Syphilis, Chlamydien, Gonokokken).

Seit einigen Jahren werden auch alle Spenderinnen mittels eines genetischen Tests auf autosomal-rezessive Erkrankungen untersucht. Es ist für alle Spenderinnen verpflichtend, vor Behandlungsbeginn mit einer Psychologin ein 45-minütiges Gespräch zu führen.

Das Motto für die Spende lautet: einfach, sicher, schnell.

Die Stimulation erfolgt ausschließlich im Antagonisten-Protokoll, wodurch der Zeitraum der Behandlung kurzgehalten wird. Dadurch ist das Auslösen mit GnRH-Agonisten wie Triptorelin möglich und somit das Überstimulationsrisiko gegen Null gesunken.

Die Zufriedenheit der Spenderinnen liegt in Umfragen bei 9 von 10 möglichen Punkten, ca. 52% wiederholen die Spende. Maximal kann 6x gespendet werden.

Warum spenden Frauen? Die Spanier sagen, dass in ihrem Land die Bereitschaft zur Spende, auch anderer Organe, deutlich höher ist als im restlichen Europa. Natürlich darf die Aufwandsentschädigung, die in Spanien derzeit bei 1100€ liegt, nicht vergessen werden. Zusätzlich erhalten die Spenderinnen kostenfreie Sachleistungen wie erweiterte gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen und prädiktive Genanalysen.

Eine ESHRE-Umfrage an 63 Centren in 11 Ländern zur Motivation für eine Eizellspende (Fact Sheet 3.01.2017) zeigte in 47,8% puren Altruismus, in 33,9% eine gemischte Motivation und in 10,8% rein finanzielles Interesse.

Abstract Dr. Julia Bartley

Der Anteil alleinstehender Frauen nimmt in den westlichen Kulturen stetig zu und damit auch die Zahl alleinstehender Frauen, die reproduktionsmedizinische Behandlungsverfahren in Anspruch nehmen, um ihren Kinderwunsch zu erfüllen.

Von den über 175.000 Inseminationen, die in Europa pro Jahr durchgeführt werden, sind mittlerweile über 25 % Inseminationen mit Fremdsperma [De Geyter et al. 2014]. Leider fehlen zuverlässige Erhebungen, wie viele Frauen davon in heterosexueller, lesbischer Partnerschaft leben oder alleinstehend sind.

Die umfangreichste Erhebung über Schwangerschaftsraten nach heterologer Insemination - eine retrospektive Kohortenstudie von 38.974 Erstbehandlungen, die zwischen 1991 und 2012 in Großbritannien erfasst wurden - weist Schwangerschaftsraten von 11.1 % für 18 – 34 und 8.3 % für 35 – 38-jährige Frauen, aber Schwangerschaftsraten von nur 4.7 % bei über 38-jährigen Frauen nach [Guhmann et al. 2016]. Mehrere Single-Center Studien weisen im Vergleich dazu deutlich höhere Schwangerschaftsraten von bis zu 19% bei <35-jährigen Frauen nach, was ein Hinweis auf bedeutsame qualitative Unterschiede in den Behandlungsverfahren sein könnte [Zuzuarregui et al. 2004, Thijssen et al. 2017]. Zu wenig Studien haben die Schwangerschaftsraten nach heterologer Insemination von Frauen in verschiedenen Lebensformen verglichen und die Fallzahlen sind zu gering für eine valide Bewertung [Ferrera et al. 2000].

Obwohl die Inseminationsbehandlung das älteste reproduktionsmedizinische Behandlungsverfahren ist, fehlen standardisierte Verfahrensempfehlungen, so dass die 2010 von der WHO formulierten Empfehlungen eine weit genutzte Referenz sind. Allerdings sprechen Reviews sowie Metaanalyse der letzten Jahre dafür, dass einige der WHO Empfehlungen zu revidieren sind: so sollte die Abstinenzzeit vor Samenabgabe von bisher 2-7 Tagen auf 2 – 3 Tage verkürzt werden und der Aufbereitung mit Dichtegradienten dem swim-up Vorzug gegeben werden (Lemmens et al. 2017). Ob diese Empfehlungen gleiche Gültigkeit für frisches wie kryokonserviertes Sperma haben ist allerdings nicht untersucht. Für die Behandlung mit Kryosperma scheint der Unterschied zwischen der intrauterinen und intrazervikalen Insemination nach neusten Cochrane Reviews und Kohortenstudien weniger bedeutsam zu sein als bisher vermutet (Kop et al. 2015, 2018). Ob zur Insemination gesunder, fertiler lesbischer oder alleinstehender Frauen eine Ovarstimulation zur Verbesserung der Schwangerschaftsraten a priori rechtfertigbar ist, wird kontrovers diskutiert und wegen des erhöhten Mehrlingsrisikos in der NICE Leitlinie davon ausdrücklich abgeraten (NICE Guideline Fertility 2013).

In Deutschland führen bisher nur wenige reproduktionsmedizinischen Zentren eine Behandlung mit Fremdsperma bei lesbischen Paaren und noch seltener bei alleinstehenden Frauen durch. Dabei zeigen sehr umfangreiche soziologische Studien, insbesondere aus Großbritannien, dass die soziopsychologische Entwicklung von Kindern gleichgeschlechtlicher Eltern und alleinerziehender Frauen nach reproduktionsmedizinischer Behandlung ohne erkennbare spezifische Störungen verläuft. Eine frühe Offenlegung der Samenspende scheint allerdings für die Identitätsentwicklung der Kinder von Vorteil zu sein (Freeman et al 2016, Zadeh et al. 2017).

Die deutlich höhere Armutsgefährdung alleinerziehender Eltern sollte wiederum nicht unkritisch auf alleinstehende Frauen mit dem Wunsch einer geplanten Familiengründung mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Behandlung übertragen werden. Es sei hier kritisch angemerkt, dass sicher auch infolge der bisher unklaren rechtlichen Situation

insbesondere bei Frauen vor einer geplanten alleinerziehenden Mutterschaft in Deutschland und den dadurch eher „geduldeten“ als „erlaubten“ Behandlungen es nur wenige Studien zur psychosozialen Situation der Mütter und zur Entwicklung der Kinder nach heterologer Inseminationsbehandlung gibt.

Neben den genannten möglichen Vorbehalten ist aber vor allem die unklare rechtliche Situation in Deutschland die wohl wichtigste Hürde für die Reproduktionsmediziner, eine heterologe Insemination durchzuführen. Die Behandlung mit Fremdsperma wurde bis zur Novellierung der Bundesärztekammerverordnung für Reproduktionsmedizin im vergangenen Jahr lediglich heterosexuellen Paaren zugestanden. In den 2018 überarbeiteten „Richtlinien zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ wurden bewusst auf die Diskussion dieser und anderer gesellschaftspolitischer Frage verzichtet, da hier eine Klärung nur durch den Gesetzgeber erfolgen kann. Die für Reproduktionsmediziner letztendlich bindende Landesärztekammerverordnungen zur Assistierten Reproduktionsmedizin sind äußerst unterschiedlich bzw. fehlen in einigen Ländern (Berlin, Bayern, Brandenburg), was eine deutschlandweit einheitliche Behandlung lesbischer und alleinstehender Frauen verhindert.

Die Einführung des Samenspende-Registers am Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ist ohne Frage eine wichtige Verbesserung, die den Nachkommen ein Recht auf Kenntnis der Abstammung zusichert. Wie auch die BÄK aber kritisch bemerkte, bleiben gesellschaftliche und familienrechtliche Fragen damit aber weiter unbeantwortet. Insbesondere die Sorge vor Unterhaltsforderungen der durch Samenspende gezeugten Kindern von alleinstehenden Frauen hält Reproduktionsmediziner davon ab, alleinstehende Frauen zu behandeln. Ohne Rechtssicherheit wird diese Sorge der Reproduktionsmediziner, trotz mancher juristischer Rückversicherung, nicht weichen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass alleinstehenden Frauen mit Kinderwunsch in Deutschland der Zugang zu reproduktionsmedizinischen Behandlungen infolge der unklaren rechtlichen Situation erschwert ist. Dies zwingt alleinstehende Frauen für eine Behandlung mit Fremdsperma oft weite Wege - entweder innerhalb Deutschlands oder auch ins Ausland – auf sich nehmen zu müssen.

Abstract Prof. Dr. med. habil. Elisabeth Gödde

Zunächst die formalen Rahmenbedingungen: Die Bundesrepublik Deutschland versteht sich als demokratischer Rechtsstaat auf der Basis des Grundgesetzes. Präimplantationsdiagnostik (PID) als ein Verfahren im Rahmen assistierter Reproduktion unterliegt speziellen gesetzlichen Regelungen. Unter den zu respektierenden Gesetzen und Regelungen hat das ESchG eine besondere Bedeutung: es ist ein Strafrecht, das dem Schutz des Lebens gilt und das 1991 unter Berücksichtigung des damaligen Standes der Technik verabschiedet wurde. Insbesondere die sich aus dem ESchG, besonders dem 2011 eingefügten § 3a, der die Ausnahmen zur nach wie vor verbotenen PID regelt, und dem GenDG ergebenden Begrenzungen schränken die technischen Möglichkeiten ein.

Die Techniken zur genetischen Polkörperdiagnostik (PKD) sind rechtlich nicht eingeschränkt, da sie nicht am embryonalen, sondern ausschließlich am maternalen Genom durchgeführt werden. Hierzu zählen die Array-CGH zum Screening auf numerische und auch spontane strukturelle chromosomale Dysbalancen (Aneuploidie-Screening) sowie die gezielte Prüfung auf unbalancierte strukturelle Anomalien bei bekannter Translokation. Molekulargenetisch können die Polkörper auf bekannte maternale Mutationen geprüft werden. Die Gewinnung der Polkörper zur PKD wird vor der Auflösung der beiden Pronuklei durchgeführt.

Zur Untersuchung des embryonalen Genoms stehen grundsätzlich dieselben genetischen Techniken zur Verfügung, die entweder an Zellen der Blastomere, aus der sich sowohl der eigentliche Embryo („das Kind“) als auch wesentliche Teile der Plazenta entwickeln, oder an Zellen der bereits zum Trophoblasten differenzierten Strukturen des Embryos. Die Gewinnung von Zellen zur PID erfolgt ebenfalls vor dem Transfer. Untersucht werden kann auf Abweichungen des embryonalen Genoms egal ob mütterlicher, väterlicher oder spontaner Herkunft. Dementsprechend sind eine zielgerichtete Diagnostik bei bekanntem genetischen Risiko oder ein Screening oder beides grundsätzlich möglich.

Unbestritten ist, dass die Methoden zur assistierten Reproduktion im Auftrage eines Paares oder einzelner Personen die Erfüllung des Wunsches nach einem (und das ist hier nicht anders als bei spontanen Schwangerschaften) möglichst gesunden Kind zum Ziel haben.

Die Indikationen zu IVF bzw. ICSI können grob orientierend drei Gruppen zugeordnet werden: die konstitutionelle Infertilität bzw. eingeschränkte Fertilität aufgrund von Grunderkrankungen bei der Frau und/oder dem Mann, Frauen bzw. Paare, deren Fertilität aufgrund ihres Alters natürlicher Weise eingeschränkt ist („soziale Infertilität“) sowie die sub- bzw. infertilen Frauen und Männer, die in jungen Jahren an Krebs erkrankten und erfolgreich behandelt wurden.

Die bestehenden rechtlichen Rahmenbedingungen sind nicht so flexibel, dass sie kurzfristig auf technische Neuerungen und veränderte gesellschaftliche Rahmenbedingungen reagieren können. Das ist einerseits sicher gut, andererseits führt es immer wieder dazu, dass Paare auf Kinder verzichten oder sich eigene Lösungswege suchen. Doch es bleiben auch die, denen die medizin-technische Versorgung, egal wo auf der Welt, nicht helfen kann, sodass die Frage bzw. Aufgabe auftaucht: „Wer heilt diese Paare von ihrem unerfüllbaren Kinderwunsch?“ Vielleicht würde manchen geholfen, wenn auch diese Frage in der Öffentlichkeit mehr Beachtung bekäme.