

Indikationsstellungen und Rahmenbedingungen bei assistierter Reproduktion

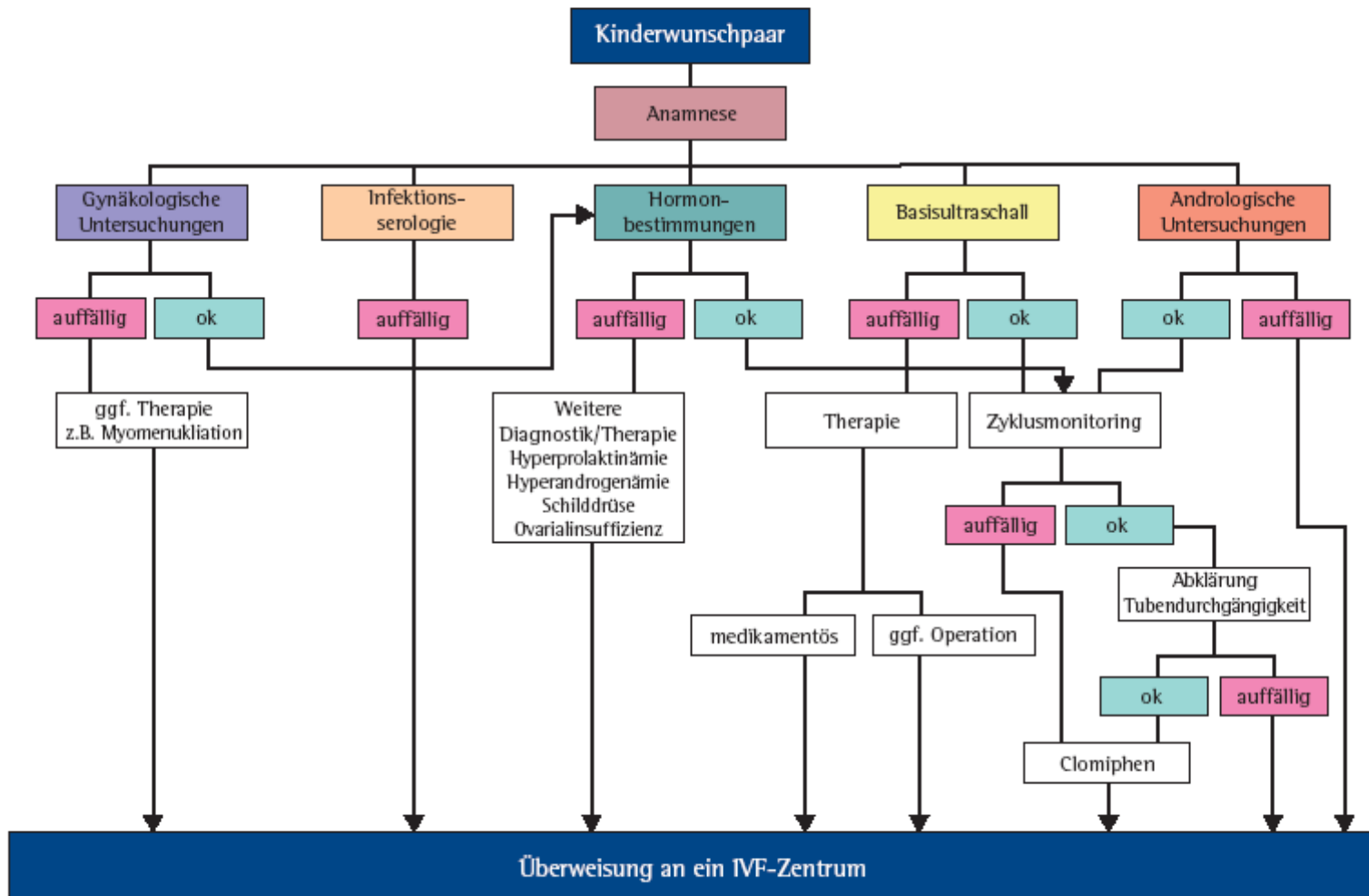
Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel
Koordinator UniKiD

UniKiD

Universitäres Interdisziplinäres
Kinderwunschzentrum Düsseldorf

Indikationsstellungen

Flussdiagramm zum Kompendium Kinderwunsch



Würfel, Krüssel: Gemeinsam für die Patienten. Fa. Organon

Rahmenbedingungen

Kostenübernahme durch GKV

- Seit 01.01.2004 geänderter §27a SGB V
- Alter der Frau >24 und <40 LJ
- Alter des Mannes <50 LJ
- Verheiratet (miteinander)
- Beide Partner HIV-negativ
- Lediglich 50% der Kosten für ärztliche Leistungen und Medikamente werden übernommen → Eigenbeteiligung ca. € 1.200/IVF-Versuch bzw. €1.500/ICSI-Versuch
- Nur noch maximal 3 (falls in den ersten beiden Versuchen eine Befruchtung eingetreten ist) statt bisher 4 Versuche



**Bleiben Sie gesund.
Anders wär' nämlich schlecht!**



Baby take-home – rate nach IVF oder ICSI

Deutschland¹:

15,7%

U.S.A.²:

31,9%

1: Deutsches IVF-Register 2003

2: SART, Fertility and Sterility 2004, 81(5), 1207-1220

**Dear
Dalai Lama...**



Mögliche Ursachen:

- Transfer von mehr Embryonen
→ Mehrlingsschwangerschaften
- Blastozystentransfer
- Präimplantationsdiagnostik (Aneuploidie-Screening)
→ Selektion

Transfer von mehr Embryonen:

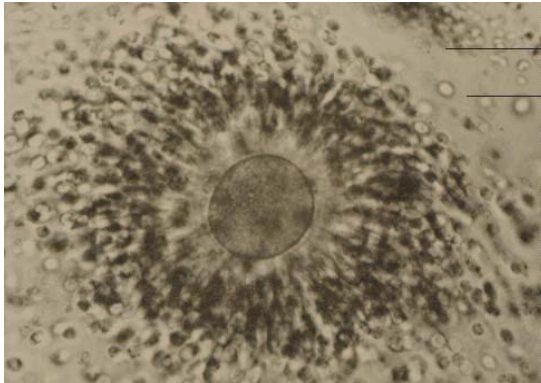
- Deutschland: **2,17** Embryonen / ET (2,11 – 2,30)
- U.S.A.: **3,11** Embryonen / ET (2,88 – 3,61)

- Deutschland: **24,1%** Mehrlingsschwangerschaften
- U.S.A.: **34,9%** Mehrlingsschwangerschaften

1: Deutsches IVF-Register 2003

2: SART, Fertility and Sterility 2004, 81(5), 1207-1220

Oozyte



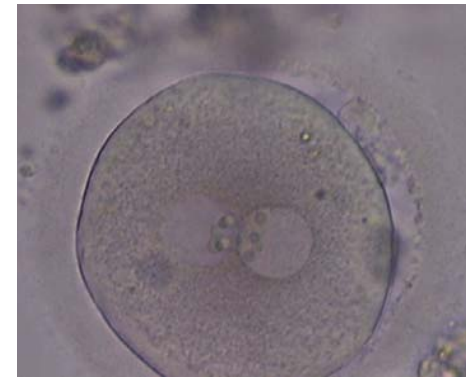
Spermium



+

=

Pronukleus-Stadium



16 - 18 h

2-Zell Embryo



24 - 36 h

4-Zell Embryo



Tag 2

8-Zell Embryo



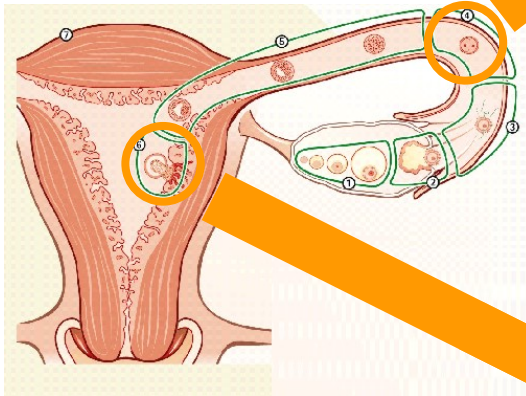
Tag 3

Blastozyste



Tag 5 - 6

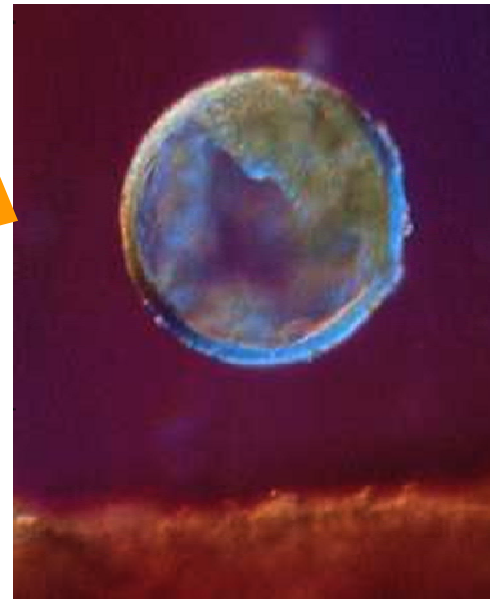
Blastozystentransfer:



Pyruvat

Lactat

Glukose



Pyruvat

Lactat

Glukose

Blastozystentransfer:

- Entwicklung sequenzieller Kulturmedien (Tag 1+2: Pyruvat + Laktat, Tag 3-5: Glukose¹) ermöglicht erstmals in vitro Kultur bis ins Blastozystenstadium
- ➔ Selektion von Embryonen mit dem höchsten Entwicklungspotential (Darwinismus), dadurch Möglichkeit des elektiven SET
- ➔ Bessere Synchronisation zwischen Embryo und Endometrium?
- ➔ Durch mögliche Kombination mit PGD Selektion euploider Embryonen für den Transfer

Blastozystentransfer:

- Verlängerung der in-vitro Kultur könnte schädliche Einflüsse haben:
 - ➔ Veränderung der Expressionsprofile verschiedener Gene
 - ➔ Imprinting-Defekte (10x höheres Risiko für Beckwith-Wiedemann-Syndrom bei IVF-Kindern)¹
 - ➔ Kumulation negativer Einflüsse (Kultur, „handling“)
 - ➔ **Metaanalyse (14 Studien): keine signifikanten Unterschiede bei Schwangerschaftsraten und „baby-take-home“-Raten²**

1: Halliday et al., Am J Hum Genet 2004 (75); 526

2: Blake et al., Hum Reprod 2004 (19); 795 - 807

Blastozystentransfer:

- Der in einigen Studien beobachtete Anstieg der Implantationsraten lässt sich nur in einem selektierten Patientinnenkollektiv („good responder“) und der Möglichkeit der **Embryoselektion** reproduzieren

Legale „Alternative“ in Deutschland:

- Kryokonservierung von überzähligen Vorkernstadien
- Sukzessiver Transfer
- Erhöhung der kumulativen Schwangerschaftsrate pro Eizellentnahme

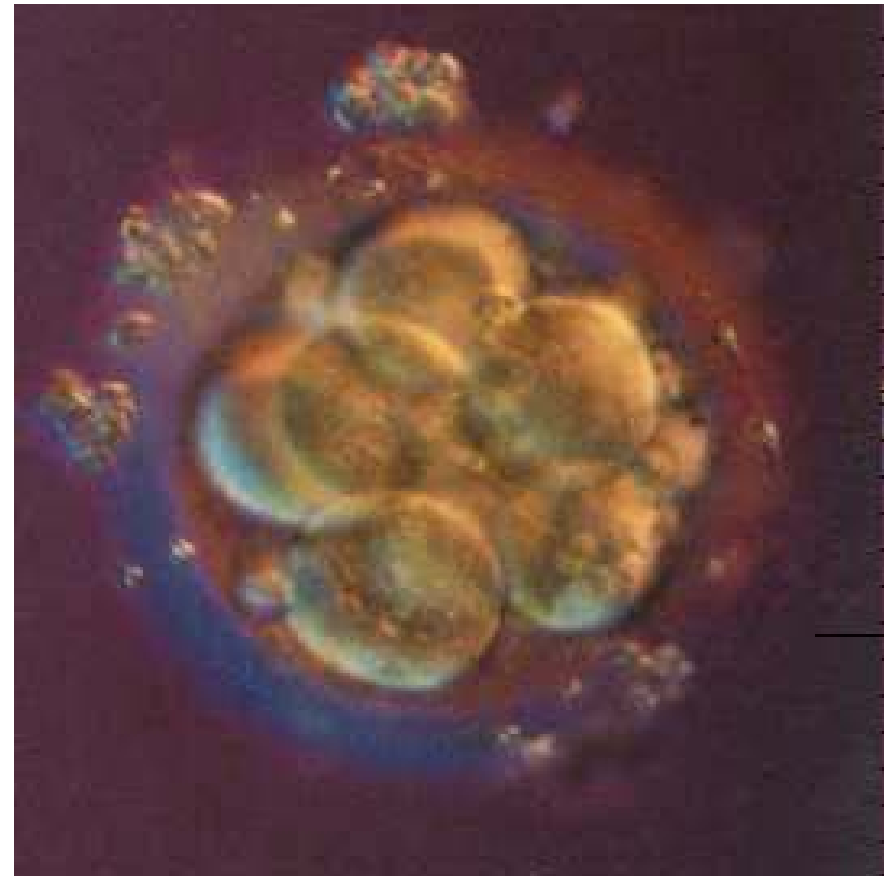
Präimplantationsdiagnostik

- bei nachgewiesenem hohem genetischen Risiko
- zur Aneuploidiediagnostik
- zur Erforschung der Implantation

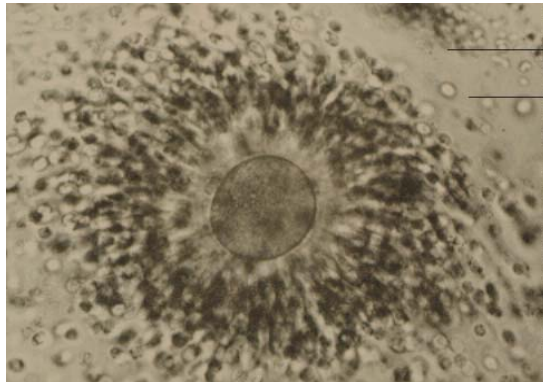
Präimplantationsdiagnostik

- Durch Diagnostik einzelner Zellen oder Zellbestandteile von Embryonen kann gezielt ein nicht betroffener Embryo transferiert werden
- Spätere Schwangerschaftsabbrüche und die damit verbundenen körperlichen und seelischen Belastungen können vermieden werden
- Erhöhung der Einnistungsraten und der "baby-take-home-rate"

Konsequenz:



Oozyte



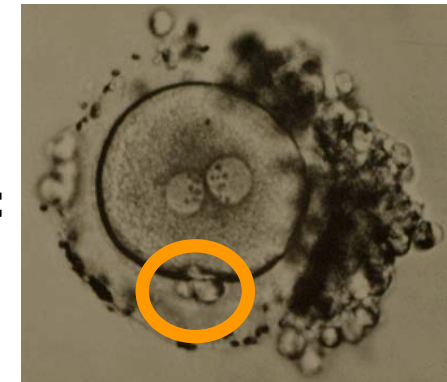
Spermium



+

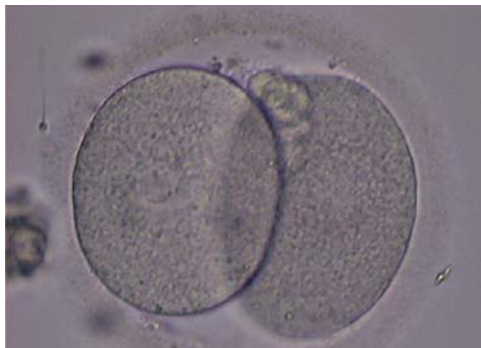
=

Pronukleus-Stadium



16 - 18 h

2-Zell Embryo



24 - 36 h

4-Zell Embryo



Tag 2

8-Zell Embryo



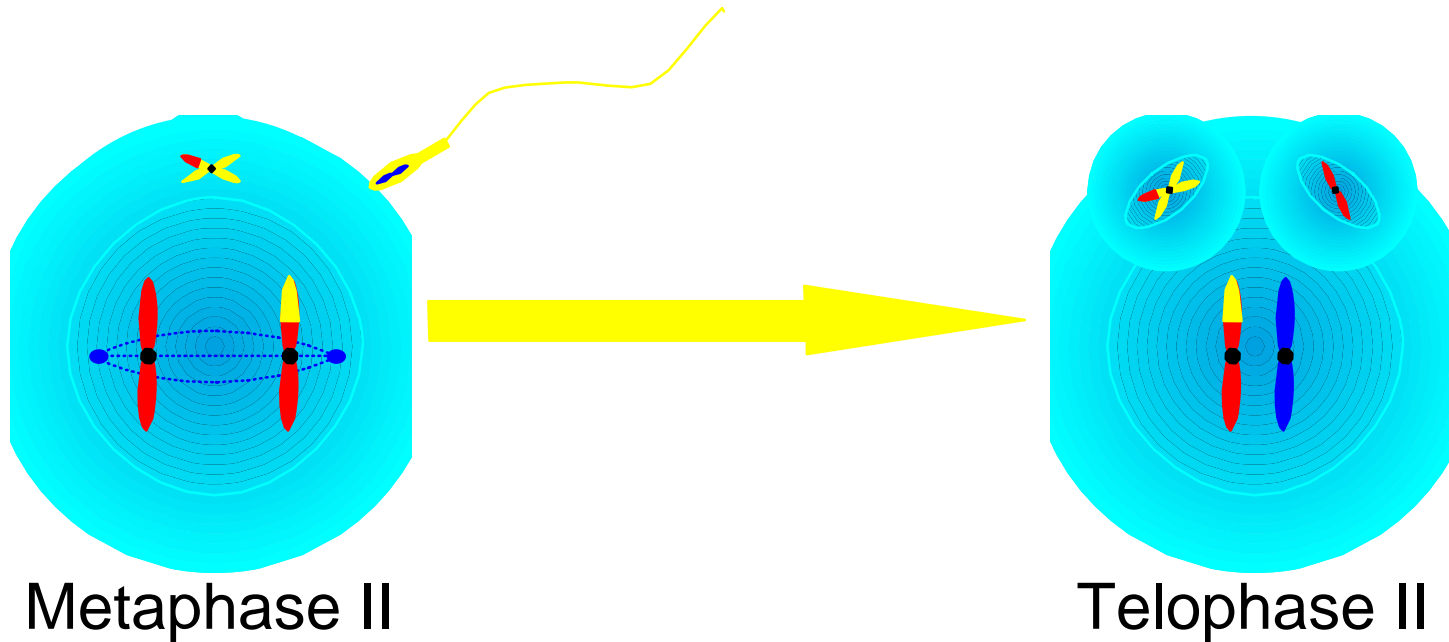
Tag 3

Blastozyste

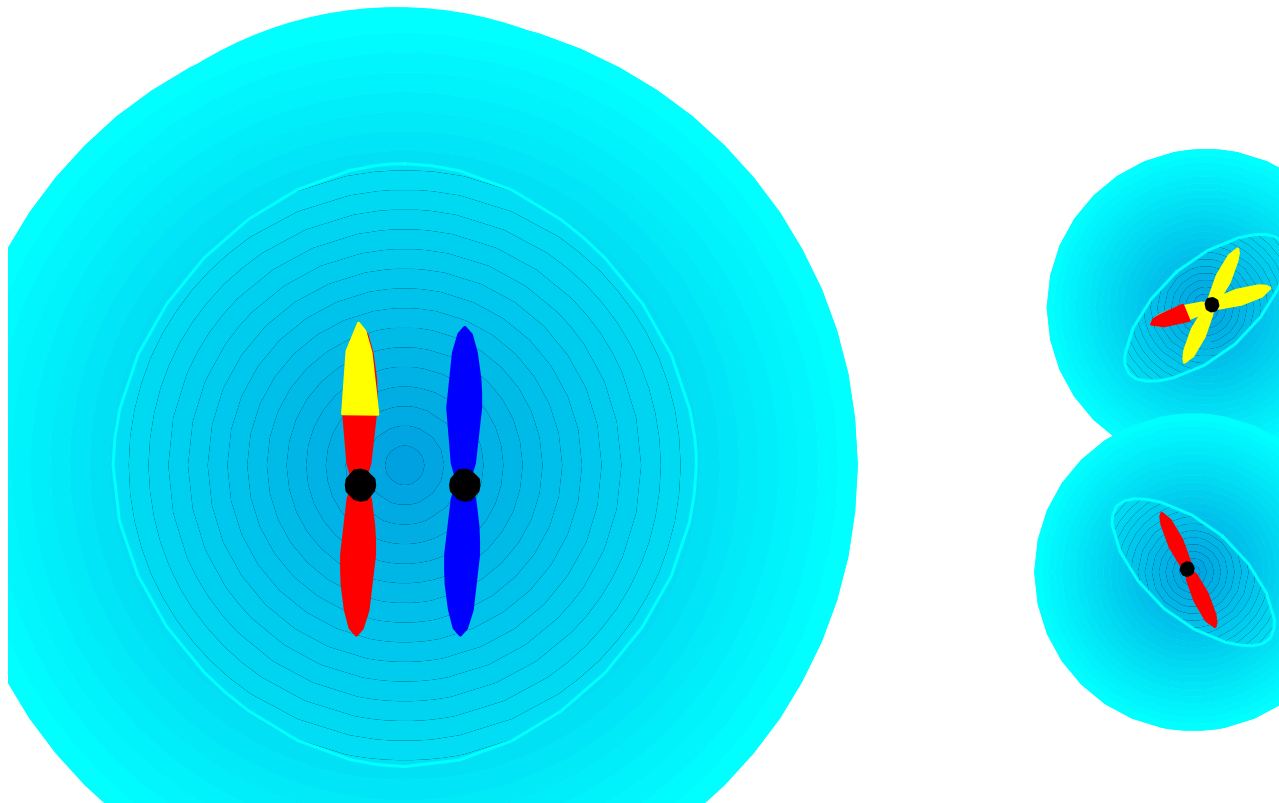


Tag 5 - 6

Polkörperbiopsie



Polkörperbiopsie

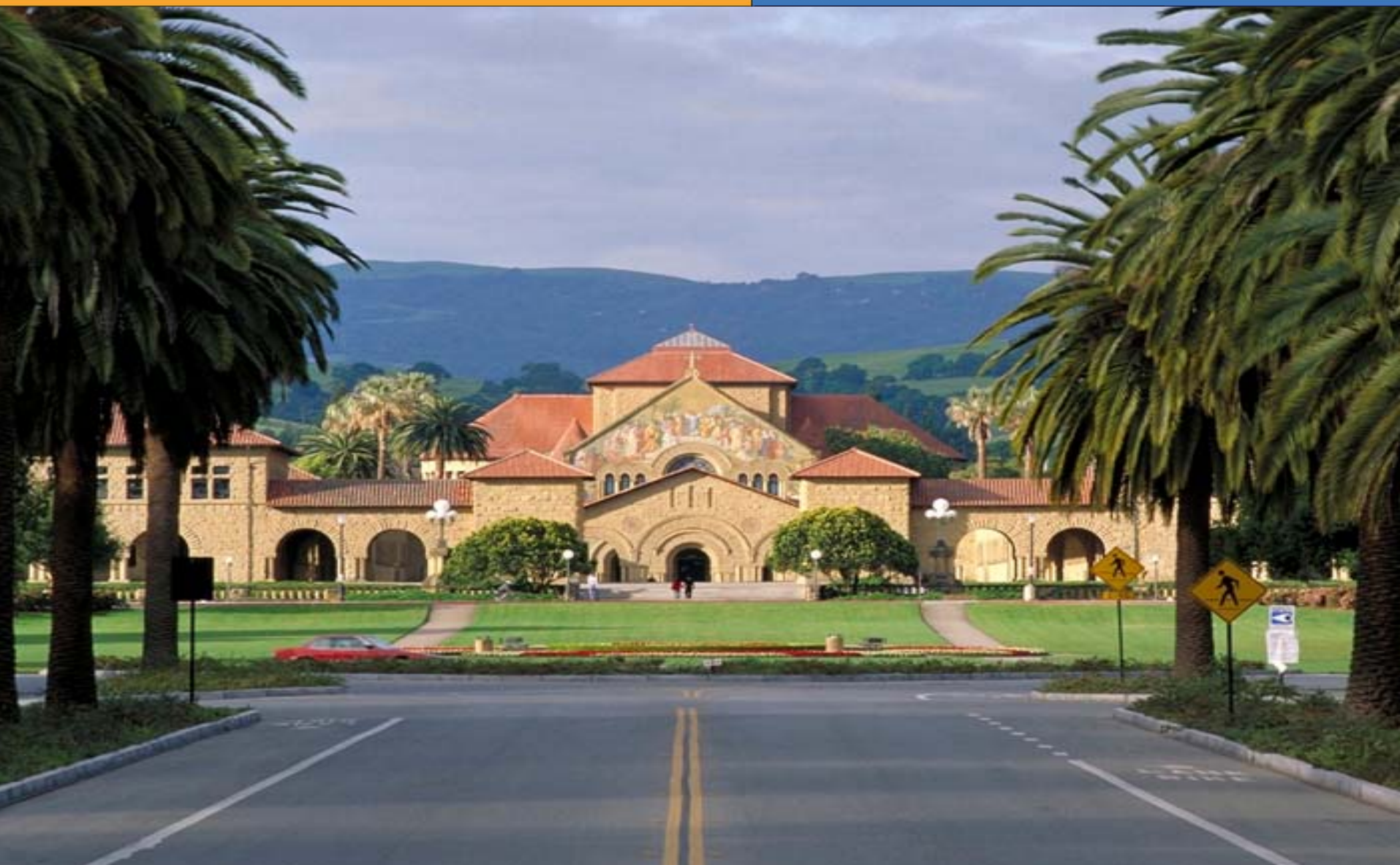


Polkörperbiopsie

- Entfernung der Polkörper schadet nicht der weiteren Embryonalentwicklung ("Abfallprodukt" der Meiose)
- Untersuchung der Polkörper lässt lediglich Rückschlüsse auf Chromosomenfehlverteilung innerhalb der Eizelle zu. Kein Rückschluss auf die väterliche Komponente möglich

UniKiD

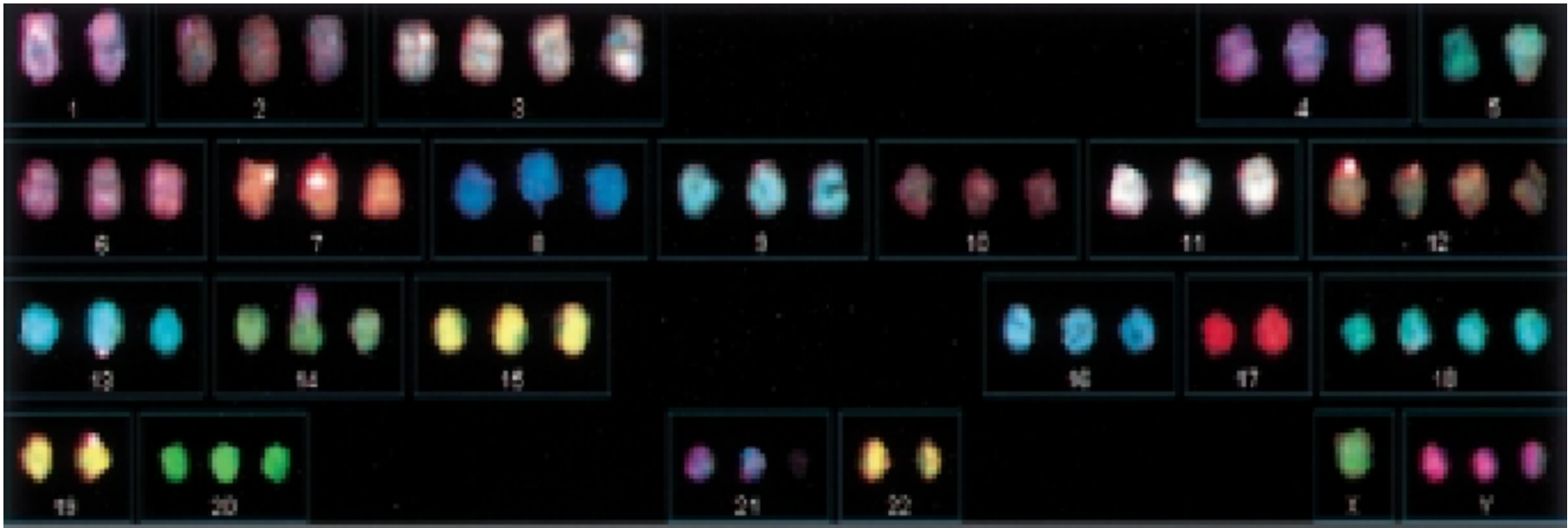
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Blastomerbiopsie



Multicolor FISH und spectral karyotyping (SKY)

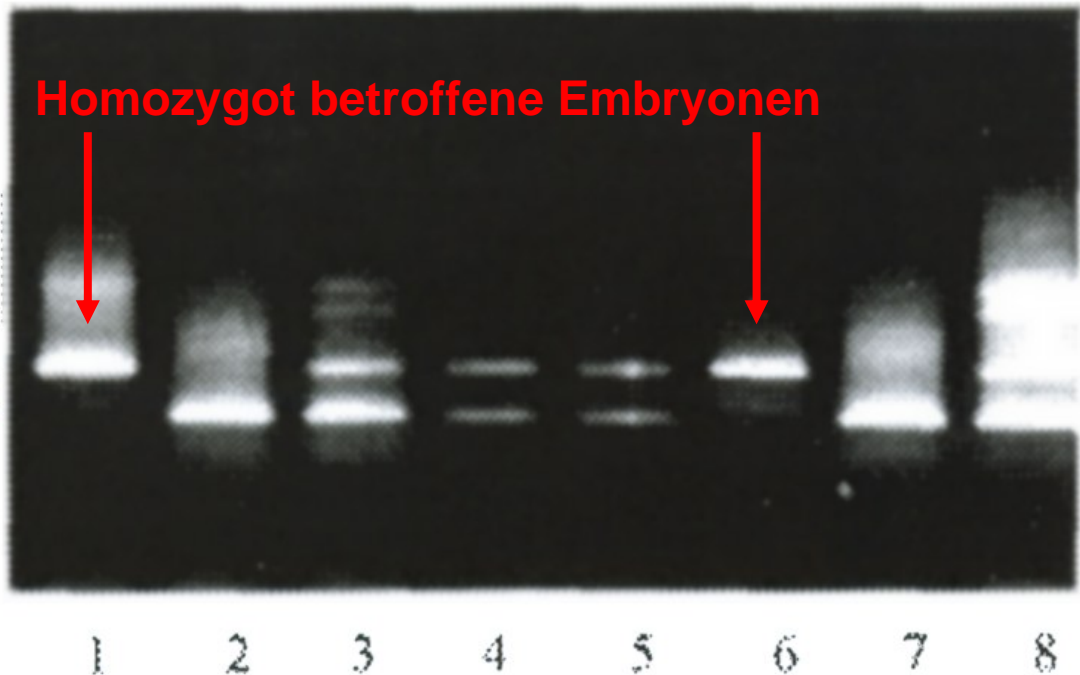


„Chaotische“ Chromosomenverteilung
einer Zelle einer Blastozyste
(Sandalinas et al., Hum Reprod. 16 (2001) 1954-1958)

Blastomerbiopsie

N = normales Allel
M = mutiertes Allel

Hh
Hm M →
N →

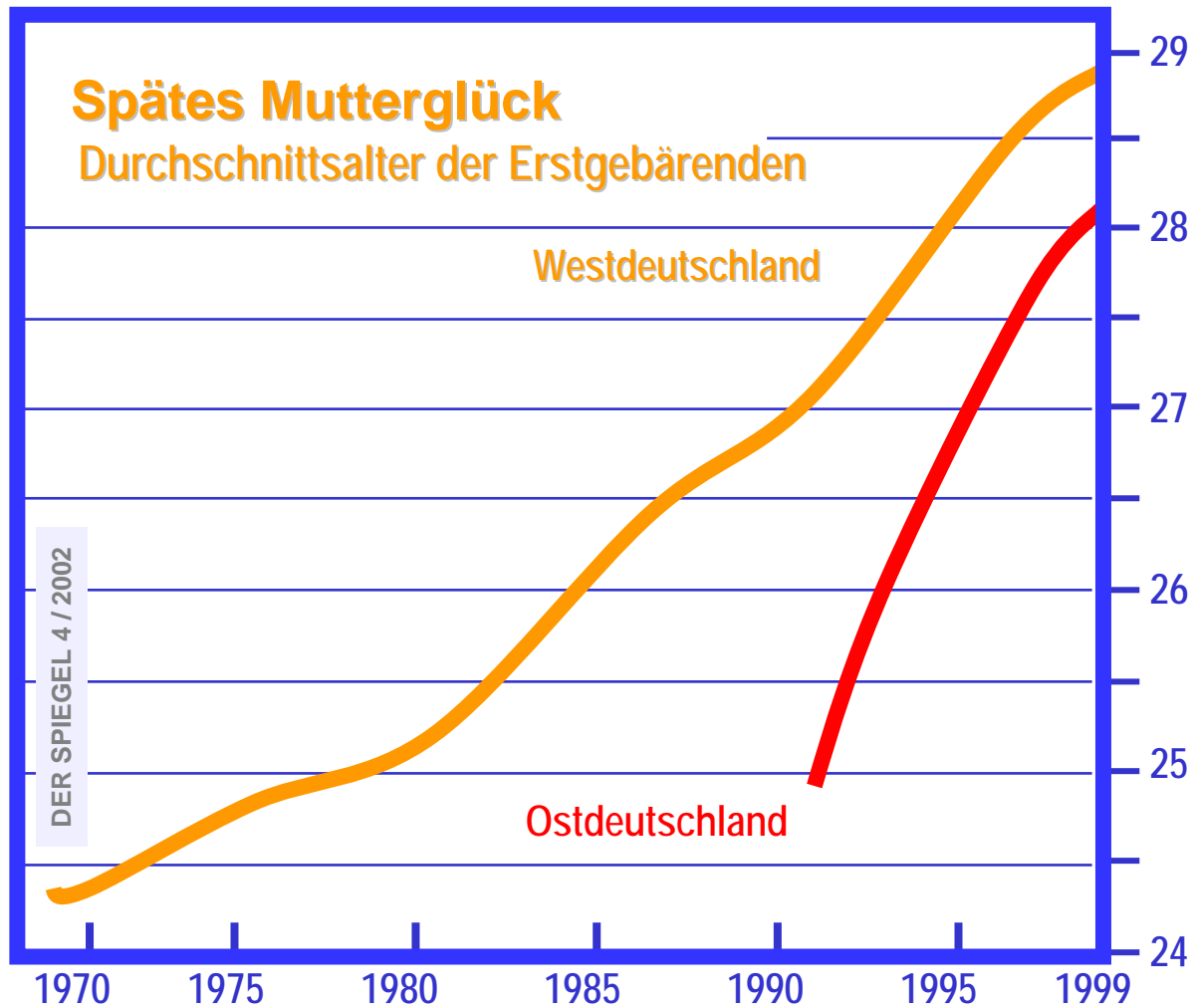


Gründe für PGD:

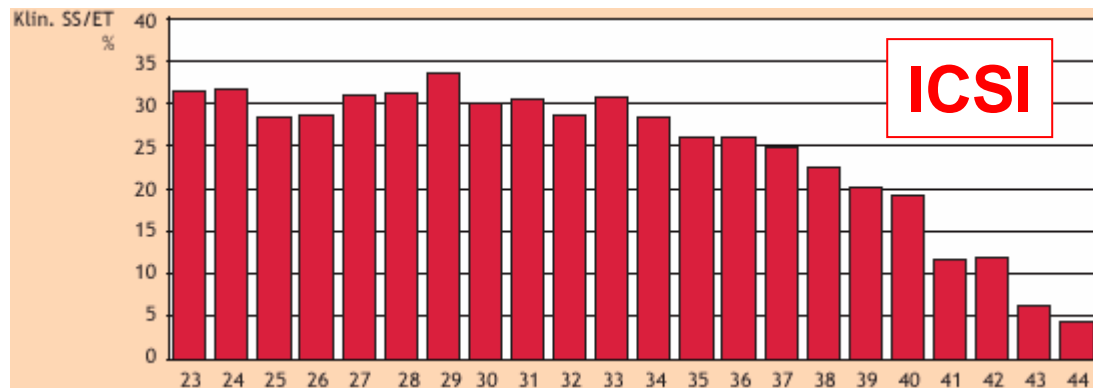
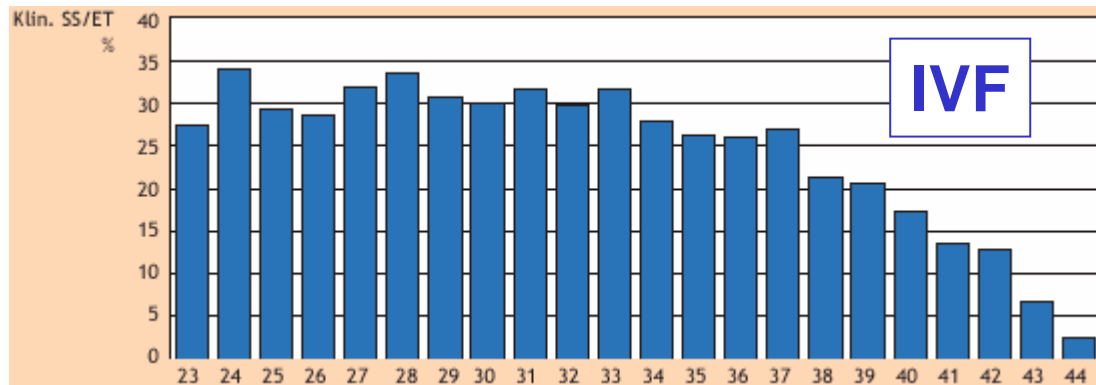
Aneuploidie (Alter der Frau, habituelle Aborte):	799	FISH
Geschlechtsbestimmung bei X-chromosomalen Erkrankungen (DMD, Hämophilie, fra-X):	294	FISH + PCR
Mukoviszidose (meist $\Delta F508$ -Mutation):	109	PCR
Translokationen:	368	FISH
Autosomal-dominante Erkrankungen:	254	PCR
Autosomal-rezessive Erkrankungen:	290	PCR
„social sexing“:	78	FISH

Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter (spontan):

Lebensalter	Konzeptions- erwartung
• 20 Jahre	• 60 %
• 25 Jahre	• 55 %
• 30 Jahre	• 30 %
• 35 Jahre	• 10 %
• 40 Jahre	• 3 %
• 45 Jahre	• 0.5 %



Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter (ART):



Aneuploidiescreening

- Die Schwangerschaftsrate bei der IVF-Therapie nimmt mit zunehmendem Alter der Frau deutlich ab, die Abortrate nimmt zu
- Mögliche Ursache hierfür:
erhöhte Rate an Trisomien maternalen Ursprungs, bzw. erhöhte Rate an Aneuploidien in Oozyten und in Präimplantationsembryonen

Fisher et al. 1995, Am. J. Hum. Genet. 56, 669-675; Hassold et al. 1985, Hum. Genet. 70, 11-17

Dailey et al. 1996, Am. J. Hum. Genet. 59, 176-184

Munne et al. 1995, Fertil. Steril. 64, 382-391

Aneuploidiescreening

	PGD-Gruppe (n = 117)	Kontrollgruppe (n = 117)
Klinische Schwangerschaften (pos. HA / transferierter Embryo)	17,8%	13,7%
Abortrate (keine HA / pos. HA)	9,6%*	24,2%*
Weiterlaufende Schwangerschaft und geborene Kinder / transferierte Embryonen	16,1%** (57/354)	10,5%** (43/408)

*, **: p < 0,05

ESchG

- **ESchG: Bestraft wird, wer...**
 - §1 Abs.1 Nr.3: es unternimmt, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen
 - §1 Abs.1 Nr.5: es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen
 - §2 Abs.2: Ebenso wird bestraft, wer zu einem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft bewirkt, dass sich ein menschlicher Embryo extrakorporal weiterentwickelt

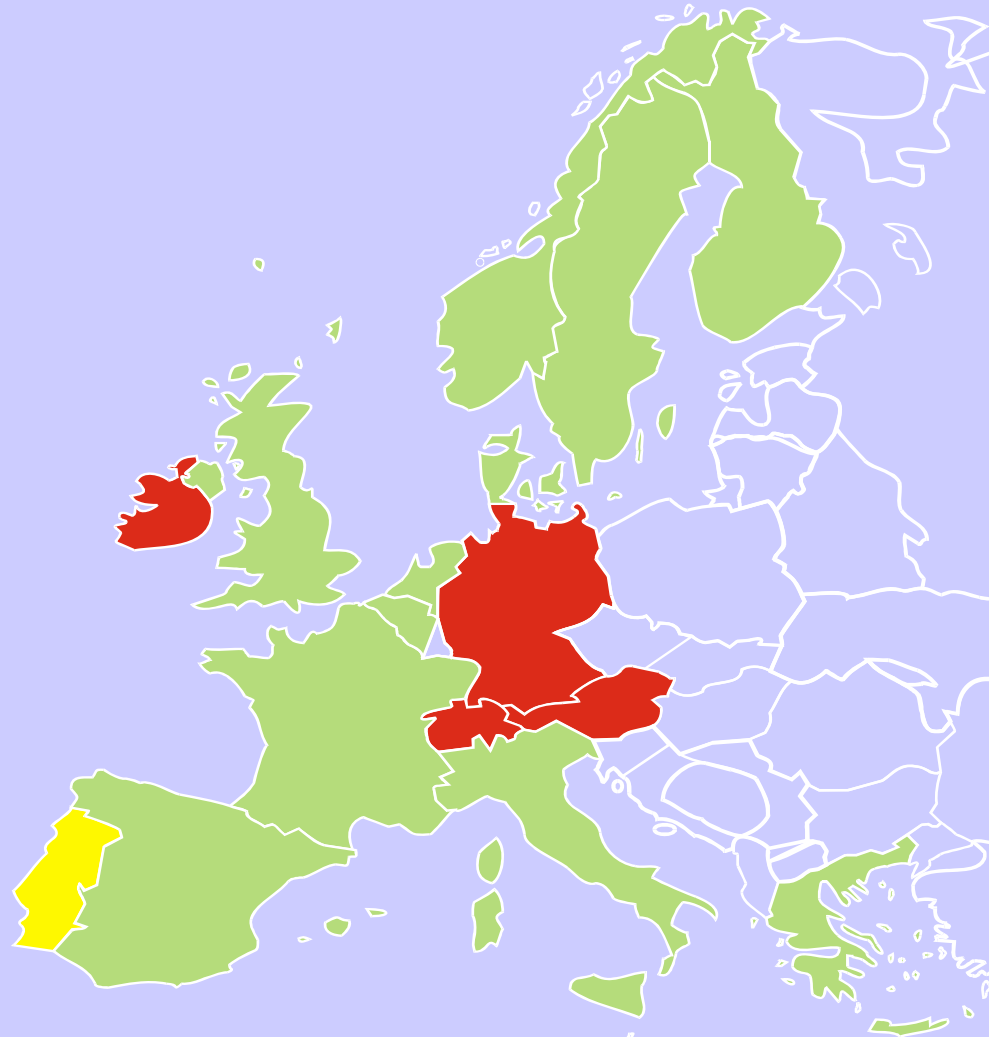
- Unter Androhung von Freiheitsstrafe **Verbot** von:
 - „Verbrauchender“ Forschung an Embryonen
 - Untersuchung von vom Embryo entnommenen, noch totipotenten Zellen
 - Auswahl von Embryonen
 - Erzeugung überzähliger Embryonen (maximal 3)
- Unter Androhung von Freiheitsstrafe **Zwang** zu:
 - Übertragung aller erzeugten Embryonen

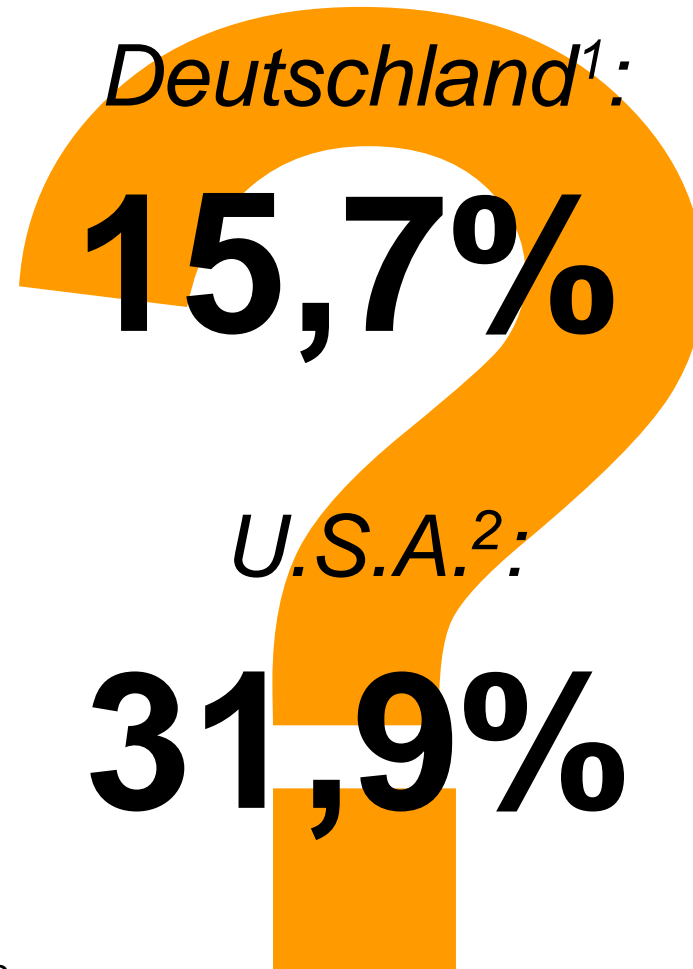
- Transfer von mehr Embryonen
 - Blastozystentransfer
- Präimplantationsdiagnostik (bis auf PKD)

→ Sind in Deutschland unter den gegebenen Gesetzen nicht sinnvoll einsetzbar

PGD in Europa

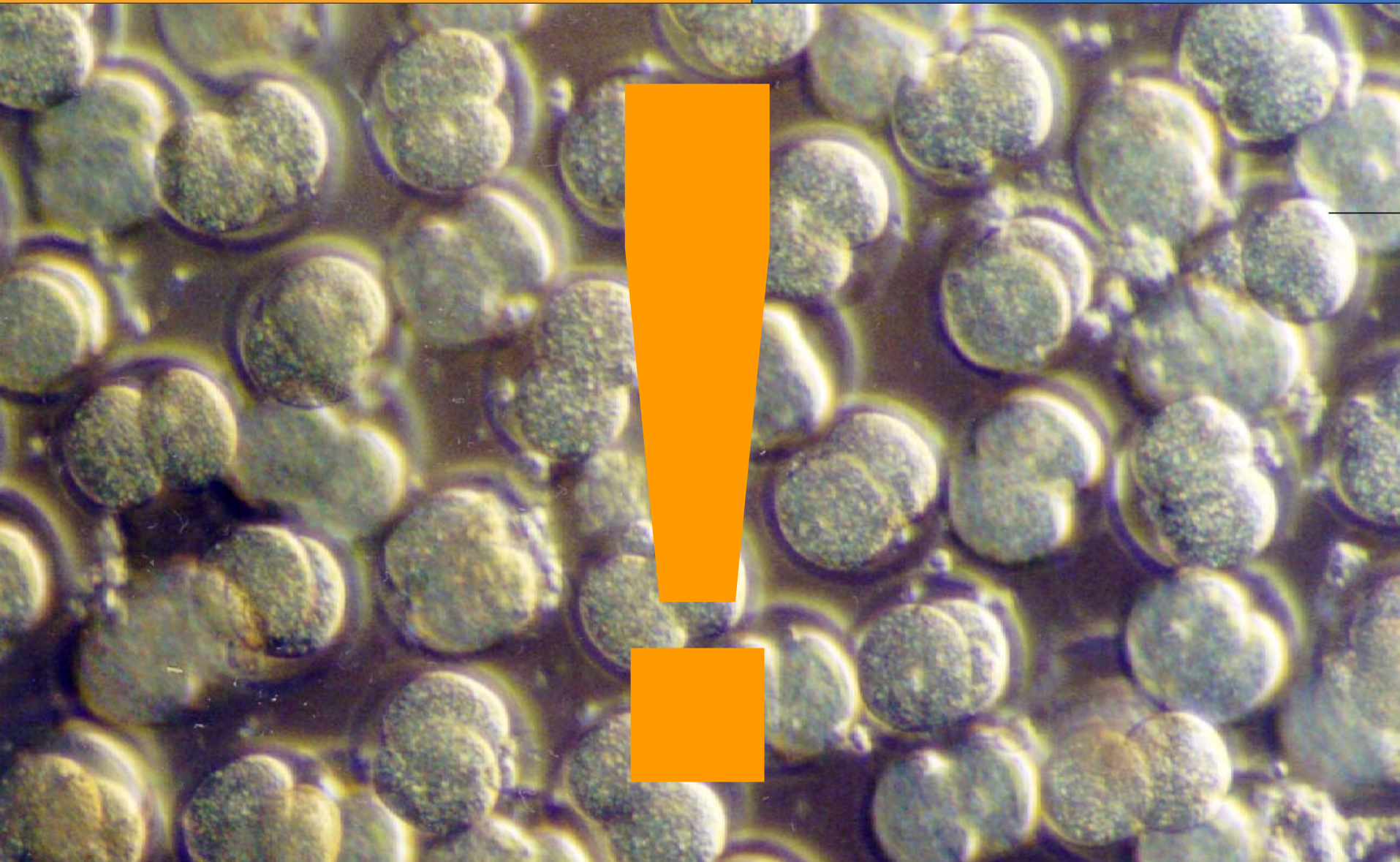
- PGD erlaubt
- PGD in der Diskussion
- PGD verboten
- Keine Information





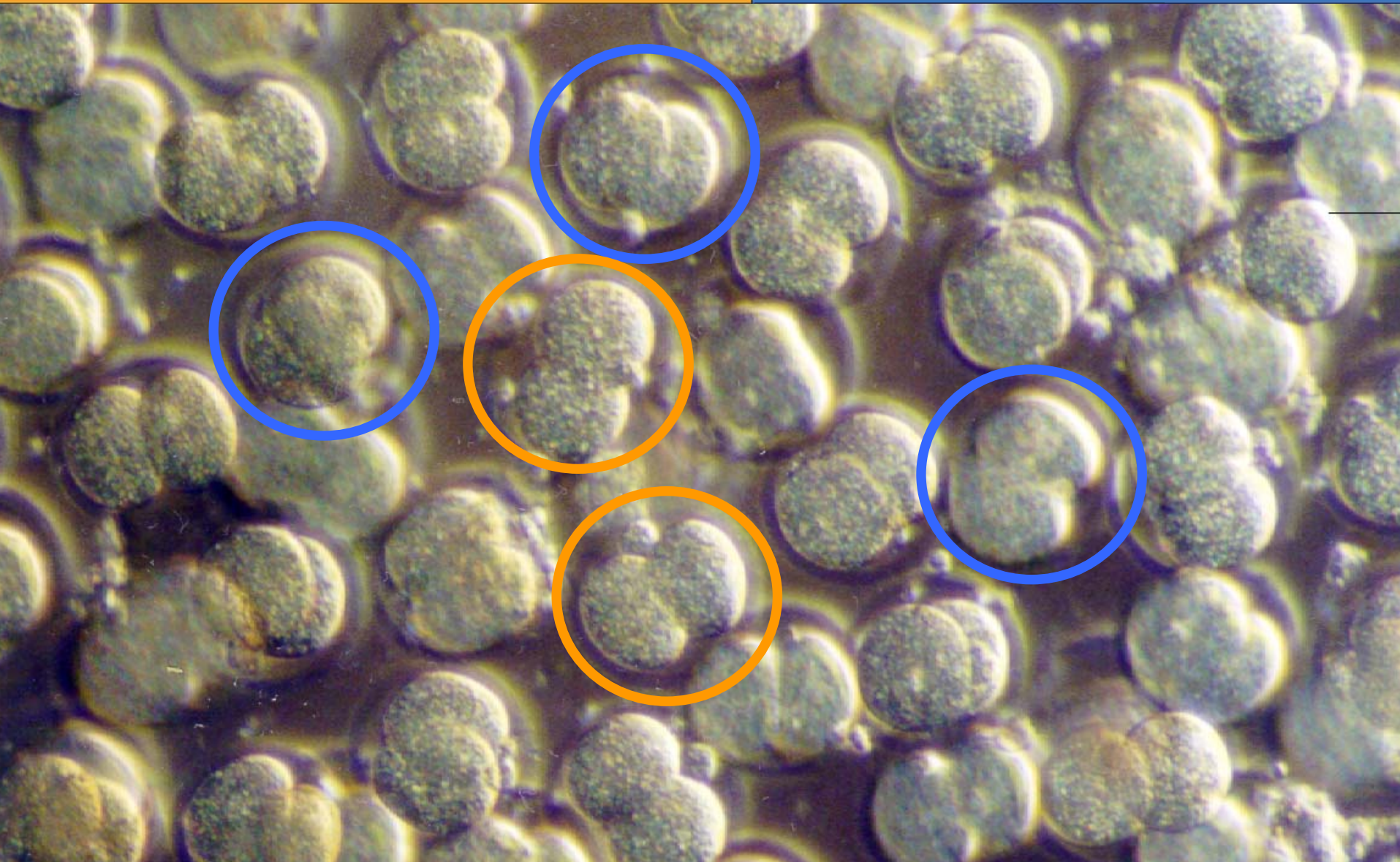
1: Deutsches IVF-Register 2003

2: SART, Fertility and Sterility 2004, 81(5), 1207-1220



UniKid

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Die Entwicklung des Präimplantationsembryos, der maternal-fetale Dialog und die embryonale Implantation werden, zumindest teilweise, von **Zytokinen** und **Wachstumsfaktoren** beeinflusst





Wer profitiert von diesen Methoden?

- Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Aneuploidien:
 - Alter der Frau > 35J
 - Habituelle Aborte
- hauptsächlich Patientinnen mit einer ausreichenden Anzahl von
 - Eizellen
 - Embryonen

→ „good responder“

Ausschließlich im Ausland möglich:

- Eizellspende:
 - Premature ovarian failure, Klimakterium praecox
 - Nach Ovariectomie
 - Nach CHT und/oder Radiatio (ohne prophylaktische Kryokonservierung von Ovargewebe)
 - Swyer-Syndrom
- Leihmutterschaft:
 - Nach Hysterektomie
 - bei MRK-Syndrom
- PGD bei genetischer Prädisposition (Duchenne, Mukoviszidose etc.)

Was spricht gegen Behandlung im Ausland?

- Aufwand:
 - Räumliche Entfernung
 - Sprachschwierigkeiten
- Stigmatisierung
- Kosten:
 - In Deutschland Kosten für 1 Zyklus ICSI (Eigenbeteiligung bei GKV-Patientinnen) ca. 1300-1500€, Kryo ca. 500€
 - Im Ausland meist Selbstzahlerstatus, ca. 3000-5000€, PGD ca. 3000-5000€, Eizellspende ca. 5000-10000€
 - Reisekosten

Sind Paare bei Behandlung in Deutschland benachteiligt?

- Nach Änderung des §27a SGB V sind die Kosten für Kinderwunschbehandlung in Deutschland zwar deutlich gestiegen, im Vergleich zum Ausland aber immer noch moderat
- Benachteiligt sind Patientinnen, die Leihmutterschaft, Eizellspende oder PGD benötigen
- Benachteiligt sind nicht (miteinander) verheiratete Paare
- Blastozystenkultur und Aneuploidiescreening sind eventuell bei einem selektierten Kollektiv sinnvoll

Fazit

Es ist vieles möglich
Es ist manches sinnvoll
Es ist meistens verboten

Was kann man tun?



UniKiD

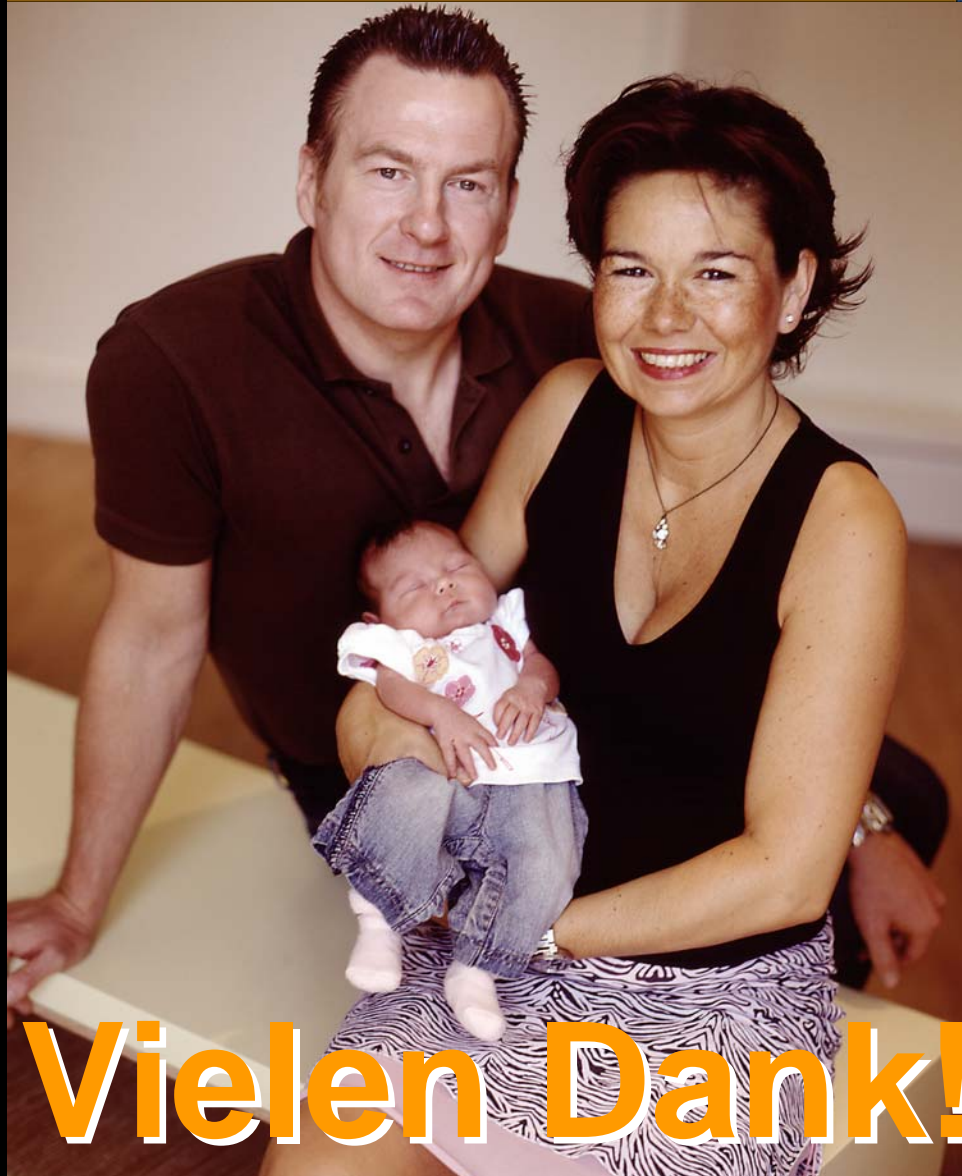
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



DAS ist unser Job!

UniKiD

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Vielen Dank!

