

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Das Machbare erwägen - aber das Vertretbare tun: Zur Problematik des Reproduktionstourismus

Michelmann HW, Himmel W

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2007; 4 (3), 118-123

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Das Machbare erwägen – aber das Vertretbare tun: Zur Problematik des Reproduktionstourismus

H. W. Michelmann¹, W. Himmel²

In Deutschland hat sich, parallel zur steigenden Kinderlosigkeit, die Reproduktionsmedizin etabliert, die mittlerweile zu 2,6 % aller Geburten beiträgt. Ihre Anwendung ist durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) seit 1991 limitiert, so daß unter der bisherigen Auslegung – anders als im Ausland – Labormethoden wie die selektive Embryokultur nicht erlaubt sind. Zu fragen ist, ob diese bisher streng praktizierten Einschränkungen zu rechtfertigen sind und wie der daraus resultierende „Reproduktionstourismus“ zu bewerten ist. Ein entscheidender Faktor für den Erfolg einer IVF/ICSI-Behandlung ist die Qualität der transferierten Embryonen, die besonders effektiv im Rahmen der selektiven Embryokultur bewertet werden kann. Alternativen zu diesem Verfahren sind bisher nur bedingt verfügbar und auch nur bedingt aussagefähig. Allerdings ist bisher auch nicht überzeugend nachgewiesen worden, daß ein Embryotransfer nach Blastozystenkultur dem üblichen Embryotransfer am Tag 2 oder 3 hinsichtlich der folgenden Schwangerschaftsrate überlegen ist. In Deutschland werden durch die Einhaltung hoher Qualitätsstandards auch ohne die selektive Embryokultur im Durchschnitt Schwangerschaftsraten von 34 % in der Altersgruppe bis 36 Jahren und sogar 37–41 % bei den unter 30jährigen erzielt. Daher ist das Angebot einer selektiven Embryokultur und des Blastozystentransfers im Ausland, derzeit zumindest, keine empfehlenswerte Alternative. Hinzu kommt, daß im Ausland die Qualität medizinischer Betreuung nicht immer gewährleistet und objektiv überprüfbar sowie die finanzielle Belastung für die Paare hoch ist. Auch könnte die Berechnung der Erfolgsquoten einer Kinderwunschbehandlung, sowohl im Ausland als auch in Deutschland, zu einem falschen Bild der Qualität der Behandlung beitragen. „Erfolg“ sollte in Zukunft als Rate geborener Einlinge pro Behandlungsserie bzw. pro therapeutischem Zeitfenster ausgedrückt werden. Dieses Kriterium sollte Patienten und Paaren als Maßstab für die Auswahl eines Kinderwunschzentrums vermittelt werden. Parallel dazu müßten zumindest wissenschaftliche Untersuchungen zur selektiven Embryokultur auch in Deutschland gestattet werden, um durch den Single-Embryo-Transfer (SET) nicht nur die Mehrlingsrate signifikant zu senken, sondern auch um zu prüfen, ob dadurch die „Baby take home“-Rate zu steigern ist.

Schlüsselwörter: Assistierte Reproduktion, Kinderwunschbehandlung, Reproduktionsmedizin, selektive Embryokultur, Blastozystentransfer, Ausland

Considering the Possible and Choosing the Justifiable – The Problem of “Tourism” in Infertility Treatment. Parallel to the increasing rate of childlessness in Germany, techniques used in reproductive medicine have been widely established and contribute 2.6 % of the birth rate. However, their use has been greatly limited by the Embryo Protection Act since 1991 which in Germany, in contrast to other countries, does not permit laboratory methods such as selective embryo culture. Therefore, the question arises whether these restrictions are justifiable and how one should assess and judge tourism in infertility treatment. One decisive factor for the success of an IVF/ICSI treatment is the quality of the transferred embryos, which can be evaluated particularly well by a selective embryo culture. Currently, alternatives are only suitable to a limited extent and provide not much significant information. However, until now, it has not been possible to prove convincingly that embryo transfer after blastocyst transfer is superior to conventional embryo transfer on day two or three, in terms of resulting pregnancy rates. Even without selective embryo culture in Germany, on average, a pregnancy rate of 34 % has been achieved in women up to 36 years of age. This result is even better in women below 30 years of age (37–41 %). Therefore, at least at present, proposals from abroad for selective embryo culture with blastocyst transfer do not appear as suitable alternatives. In addition, couples should consider that, in foreign countries, the quality of medical care is not always guaranteed and subject to control, and that the associated overhead costs can be substantial. Furthermore, restricting the judgement of success for Germany and other countries to the criterion of pregnancy rate alone results in a false impression of the quality of treatment. In the future, “success” should be defined as the rate of born singletons during a series of treatments or within a certain time frame of therapeutic actions. Therefore, it will be important to inform patients about these criteria so that they may make up their mind for an objective choice of a medical centre for treatment. At the same time, clinical investigations of selective embryo cultures should also be permitted in Germany to assess that the rate of multiples could be reduced significantly by single embryo transfer (SET), and to determine whether it would be possible, as well, to increase the baby take home rate. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2007; 4 (3): 118–23.**

Key words: assisted reproduction, infertility treatment, reproductive medicine, selective embryo culture, blastocyst transfer, foreign countries

Das Vertretbare vom Machbaren zu unterscheiden und dann auch umzusetzen, ist eine Kunst, die in immer stärkerem Maße nicht nur von der Reproduktionsmedizin verlangt wird. Diese Kunst ist besonders gefordert, wenn körperliches und/oder seelisches Leiden so stark sind, daß nahezu jede Art medizinischer Hilfe gesucht und akzeptiert wird. Einschränkungen oder Barrieren gegenüber Hilfsangeboten – seien es rechtliche, ethische oder soziale Einschränkungen – wirken dann oft willkürlich und ungerecht.

Ein gutes Beispiel dafür ist die Kinderwunschbehandlung. Parallel zur steigenden Kinderlosigkeit in Deutschland hat sich die Reproduktionsmedizin etabliert, die mittlerweile zu knapp 2,6 % aller Geburten beiträgt. Sie verfügt über eine große Bandbreite von Labortechniken und The-

rapieformen. Ihre Anwendung ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) seit 1991 geregelt, welches Ärzten in der bisher praktizierten Lesart ein Arbeiten nur in streng limitierten Rahmenbedingungen gestattet. Dies hat zwar den Vorteil, daß sich in den vergangenen 16 Jahren die öffentliche Kritik an der Reproduktionsmedizin in Deutschland in Grenzen hielt, daß aber, im Vergleich zum Ausland, reproduktionsmedizinische Labortechniken, wie die selektive Embryokultur, nicht durchgeführt werden dürfen.

Exemplarisch stellt sich hier die Frage, ob diese Einschränkungen zu rechtfertigen sind, und wie der in solcher Situation fast zwangsläufig einsetzende „Reproduktionstourismus“ zu bewerten ist. Im folgenden soll daher noch einmal in Kürze die selektive Embryokultur skizziert und die Situation im Ausland beleuchtet werden. Als mögliche Auswege aus dieser Situation werden die Notwendigkeit einer verantwortungsbewußten selektiven Embryokultur sowie ein entspannterer Blick auf das Thema „Erfolg“ in der Kinderwunschbehandlung zur Diskussion gestellt. Dies dürfte den betroffenen Paaren, den beteiligten Berufsgruppen in der Reproduktionsmedizin und ethischen sowie gesetzgeberischen Zielvorstellungen gerecht werden.

Eingegangen: 06.02.2007; akzeptiert nach Revision: 23.07.2007

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik, Arbeitsgruppe Reproduktionsmedizin und der ²Abteilung Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. H. W. Michelmann, Universitäts-Frauenklinik, Georg-August-Universität Göttingen, D-37099 Göttingen, Robert-Koch-Straße 40; E-Mail: hwmichel@med.uni-goettingen.de

Selektive Embryokultur und andere Behandlungsoptionen

Ein entscheidender Faktor für den Erfolg einer IVF/ICSI-Behandlung ist die biologische Qualität der transferierten Embryonen. Diese hängt wiederum von der Qualität, insbesondere von der Befruchtungsfähigkeit der Oozyten ab (Abb. 1). Auf der Basis einer Auswertung von 44.236 IVF-Zyklen konnten Templeton und Morris [2] nachweisen, daß eine gute Schwangerschaftsprognose allein aufgrund der Zahl gewonnener und befruchteter Oozyten sowie der Entwicklungsgeschwindigkeit und der Morphologie der einzelnen Embryonalstadien, wie Furchungsstadien (Abb. 2) und Blastozysten (Abb. 3), möglich ist. Das in zahlreichen Ländern routinemäßig praktizierte Laborverfahren ist deshalb die selektive Embryokultur: Aus der Gesamtheit aller über 3–6 Tage kultivierten Embryonen wird der am weitesten entwickelte und morphologisch am unauffälligsten aussehende Embryo selektiert und transferiert (Single-Embryo-Transfer, SET). Als günstigstes Entwicklungsstadium wird die nach einer Kulturdauer von 5–6 Tagen entstandene expandierte Blastozyste angesehen, die, nach dem heutigen Stand der Wissenschaft beurteilt, eine gute Chance hat, sich zu implantieren [3] (Abb. 4). Am Tag 2–3 der frühembryonalen Entwicklung ist solch eine Prognose nicht möglich (Abb. 2). Es besteht zwar eine Korrelation zwischen der Wachstumsge-



Abbildung 1: Diese Aufnahme mit differentiellem Interferenzkontrast (Nomarski) zeigt eine menschliche Eizelle mit zwei Vorkernen, die sich sehr dicht aneinander gelagert haben. In diesem Pronukleusstadium steht die Auflösung der Kernmembranen der Vorkerne unmittelbar bevor, sodaß es sehr bald zur Vereinigung der beiden väterlichen und mütterlichen Chromosomensätze kommt. In dieser lichtmikroskopischen Darstellung sind die unterschiedlichen Nukleoli und ihre variable Anordnung in den beiden Vorkernen sehr deutlich zu erkennen. Eine sorgfältige Diagnostik in diesem Stadium der sogenannten 2PN-Zellen wäre für eine Entscheidung über die Weiterentwicklung in vitro im Sinne einer verbesserten Erfolgsaussicht in der IVF-Therapie äußerst wichtig, ist aber zur Zeit nicht verlässlich möglich. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Lennart Nilsson und Lars Hamberger, Göteborg, aus [1].

windigkeit früher Embryonen und ihrer Fähigkeit, bis zur Blastozyste weiterzuwachsen, nicht aber zwischen der mikroskopisch beurteilten Morphologie eines Furchungsstadiums und seinem späteren Erreichen des Blastozystenstadiums [4].

Die selektive Embryokultur kann man von der elektiven Embryokultur (*electivus* = die Wahl lassend) unterscheiden. So tauchen in der Literatur sowohl die Begriffe sSET (selektiver Single-Embryo-Transfer) als auch eSET (elektiver Single-Embryo-Transfer) auf. Unter „selektiver Embryokultur“ versteht man die Möglichkeit, nach ausreichend langer Beobachtung bis zum Erreichen eines Blastozystenstadiums die biologische Qualität der kultivierten Embryonen beurteilen zu können, um daraufhin mit verantwortungsvoller Abwägung einen oder zwei Embryonen zu transferieren (SET – Single-Embryo-Transfer oder DET – Double-Embryo-Transfer). Im Ausland wird der sSET mit dem Ziel praktiziert, einen einzelnen Embryo mit der „höchsten Entwicklungsfähigkeit“ zu übertragen, wobei die anderen Embryonen, unabhängig von ihrer Entwicklungsfähigkeit, als „überzählig“ betrachtet werden. Eine derartige planmäßige Auswahl mit einer abstuften Einschätzung der Entwicklungsprognosen von mehreren Embryonen einer Kultur ist nach dem ESchG in Deutschland nicht zulässig. Wiederholte Gutachten und ministerielle Interpretationen des ESchG mündeten stets in der limitierenden Aussage, daß in Deutschland nur eine Auswahl von „entwicklungsfähigen“ gegenüber „nicht entwicklungsfähigen“ Embryonen erlaubt sei, keinesfalls aber die planmäßige Auswahl aus unterschiedlich „entwicklungsfähig“ eingestuften Embryonen. Dies ist der rechtliche Hintergrund für das deutsche Verbot dessen, was international unter einer „selektiven Embryokultur“ verstanden wird.

Zur Nomenklatur der „elektiven Embryokultur“ ist zu erklären, daß man darunter die Laborkultur von mehreren Embryonalstadien versteht, bei der man lediglich die von der Natur selbst durch Entwicklungsarrest ausgesonderten Embryonen nicht mehr berücksichtigt, d. h. nicht transferiert und eliminiert. Die Beurteilung der Entwicklungsfähigkeit ist heute besser wissenschaftlich fundiert als je zuvor, dennoch gibt es immer noch Stimmen, die eine klare Diagnose „nicht entwicklungsfähig“ bezweifeln. Indessen sollte jedermann den in der gesamten Medizin zulässigen und üblichen Bezug auf den „Stand des Wissens“ anerkennen. In dieser Übersichtsarbeit werden wir den „elektiven Embryotransfer“ nicht weiter berücksichtigen.

Der wichtigste reproduktionsmedizinische und therapeutische Vorteil des Transfers nur einer Blastozyste ist die Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften. Strittig ist dagegen, ob dieses Verfahren, im Vergleich zum Transfer von 2 oder mehr Embryonen am Tag 2 oder 3, zugleich die Schwangerschaftsrate verbessert. Die Arbeitsgruppen um Gardner [5] und Schwarzler [6] konnten nach Blastozystentransfer höhere Raten klinischer Schwangerschaften als nach herkömmlichen Transfers zeigen. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß es nicht bei allen Patientinnen zu einem Wachstum bis zur Blastozyste gekommen war. Andere Arbeitsgruppen waren nicht in der Lage, diese Ergebnisse zu bestätigen [7]. In ihrem Cochrane Review fanden Blake et al. [8] ebenfalls keinen Beweis, daß ein Transfer am Tag 5 zu einer höheren Rate klinischer Schwangerschaften führt als ein Transfer am Tag 2 oder 3. In gleicher Weise haben sich kürzlich auch die „American Society for Reproductive Medicine“ (ASRM)

und die „Society for Assisted Reproductive Technologies“ (SART) geäußert [9].

Obwohl der „Single Embryo Transfer“ auf alle Fälle die Mehrlingsschwangerschaften signifikant reduzieren würde, ist der planmäßige sSET in Deutschland nicht zulässig. Bei uns ist die Kultur von Furchungsstadien bis zur Blastozyste zwar durchaus erlaubt und wird auch gezielt angewandt, aber nicht im Sinne des international üblichen sSET. Eine prospektive wissenschaftliche Studie eines deutschen IVF-Zentrums hat *lege artis* demonstrieren können, daß die Implantationsrate bei einer Kulturdauer von 4–5 Tagen gegenüber einer von 2–3 Tagen deutlich sinkt, wenn nicht mehr als drei Embryonen bis zum Blastozystenstadium kultiviert werden können und dürfen [10]. Das ESchG untersagt nicht nur einen Transfer von mehr als drei Embryonen, sondern nach bisheriger Lesart auch die Kultur von mehr Embryonen, als „einzeitig“ übertragen werden sollen (sogenannte „Dreierregel“).

Es sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Artikel publiziert worden, die sich mit der Möglichkeit einer auf den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand beruhenden Auslegung des ESchG intensiv auseinandergesetzt haben und zu dem Schluß kommen, daß eine liberalere Auslegung erlaubt sei [11]. Diese legt fest, daß im ESchG ein individueller Spielraum im Rahmen eines austarierten Algorithmus gegeben ist [12]; danach kann z. B. die Induktion einer Drillingsschwangerschaft im Rahmen der Schutzkonzepte des ESchG nahezu vollständig vermieden werden.

Nach bisheriger Lesart des ESchG besteht für die behandelnden Ärzte die Pflicht, aus allen in der Befruchtungskaskade befindlichen Eizellen (Vorkernstadien; siehe Abb. 1) maximal 3 zur Weiterkultur auszuwählen und alle anderen zu kryokonservieren oder zu verwerfen. Da es bei der Beurteilung von Oozyten im Vorkernstadium (s. Abb. 1) nicht möglich ist, zuverlässig zu erkennen, welche die Entwicklungsfähigkeit besitzen, sich zu implantieren und eine Schwangerschaft zu initiieren, werden fast immer nach 2- bis 3tägiger Kultur mindestens 2 Embryonen in der Hoffnung übertragen, daß wenigstens einer sich implantieren und zu einer Schwangerschaft bis zur Geburt führen wird. Als Alternative wurden in den vergangenen Jahren von deutschen Zentren Verfahren eingesetzt, um im Rahmen des ESchG solche Vorkernstadien zu erkennen, die das größte Entwicklungspotential besitzen. Leider hat die Vorkernanalyse die in sie gesetzten Erwartungen, trotz anders lautender Aussagen in der Literatur [13], nicht erfüllt.

Eine noch frühere, auch in Deutschland erlaubte Qualitätsklassifikation ist die Beurteilung der Eizellqualität. Unter den Begriff „Eizellqualität“ fallen so viele Einzel-faktoren, daß es unmöglich ist, alle aufzuführen und zu bewerten. An erster Stelle steht sicher der Reifezustand der Zelle, der aber wieder in chromosomale und zytoplasmatische Reife unterteilt werden muß. Die genetische Kompetenz sowie die Zahl und Verteilung der Bindungsrezeptoren auf der Oberfläche der Zona pellucida spielen ebenfalls eine große Rolle. Es bleibt im IVF-Verfahren nur die mikroskopische Kontrolle der Morphologie des Eizell-Kumuluskomplexes, deren Aussagekraft aber äußerst gering ist. Die ICSI-Technik erlaubt eine etwas genauere Analyse der Eizellqualität. Die chromosomale Reife (Metaphase II) wird durch das Vorhandensein des ersten Polkörperchens sichtbar, und die Struktur des Zytoplasmas gibt Hinweise auf die zytoplasmatische Reife. Wäh-

rend die Morphologie des Polkörperchens ein Qualitätskriterium ist, trifft dies weder auf den Durchmesser der Oozyte noch auf die Dicke der Zona pellucida zu. Neuere, nicht-invasive Verfahren mit der Polarisationsmikroskopie an der Zona pellucida sowie Untersuchungen der meiotischen Spindel im Rahmen des IVF-Verfahrens geben allerdings wichtige Zusatzinformationen zur Identifizierung entwicklungsfähiger Eizellen und führen zu einer Steigerung der Schwangerschaftsrate [14]. Zusammenfassend bleibt aber festzuhalten, daß sichere Klassifikations-schemata zur Beurteilung der Eizellqualität und ihrer Entwicklungsfähigkeit im Rahmen der IVF/ICSI bis heute fehlen.

Die Behandlung im Ausland – eine Alternative?

Das Verbot einer selektiven Embryokultur hat dazu geführt, daß immer mehr Patienten die Behandlung in solchen Ländern suchen, die die selektive Kultur praktizieren dürfen („Reproduktionstourismus“) [15]. Dies mag man als Ausdruck von Patientenpräferenzen bzw. Patientenautonomie akzeptieren, zugleich sollte man aber diesen „Tourismus“, allein schon im Sinne einer Nutzenbewertung, kritisch überprüfen. Hierfür bieten sich 4 Kriterien an: (1) der Nutzen eines Blastozystentransfers, (2) die Kosten einer Behandlung im Ausland, (3) das Mehrlingsrisiko sowie (4) die Qualität der Behandlung.

1. Nutzen des Blastozystentransfers

Die anfängliche Euphorie über den „sensationellen Erfolg“ des Blastozystentransfers ist einer realistischeren Betrachtungsweise gewichen. So ist, wie bereits aufgeführt, bisher nicht überzeugend nachgewiesen worden,

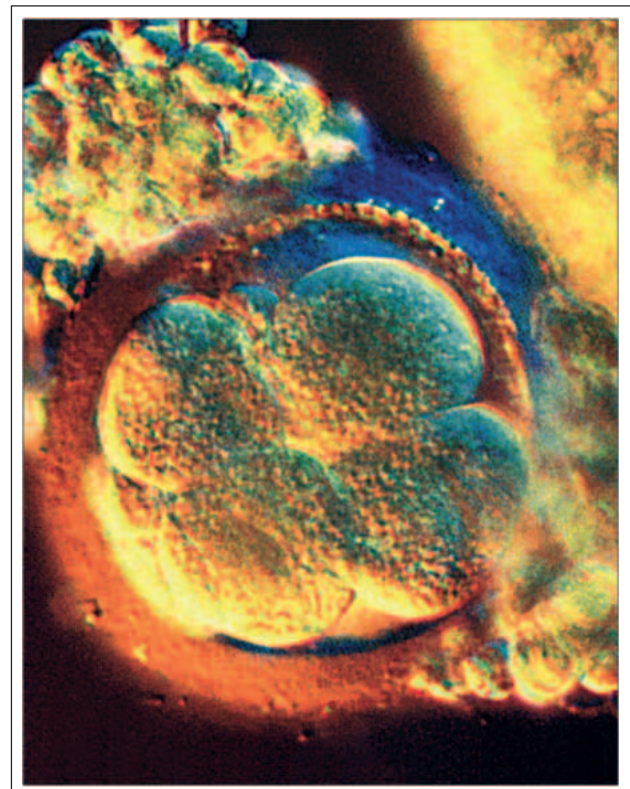


Abbildung 2: Frühes Furchungsstadium der menschlichen Entwicklung. Es sind 4 Blastomeren zu sehen, zusätzlich die Polkörperchen. Zwei anhängende Cluster von Kumuluszellen sind ebenfalls erkennbar. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Lennart Nilsson und Lars Hamberg, Göteborg, aus [1].

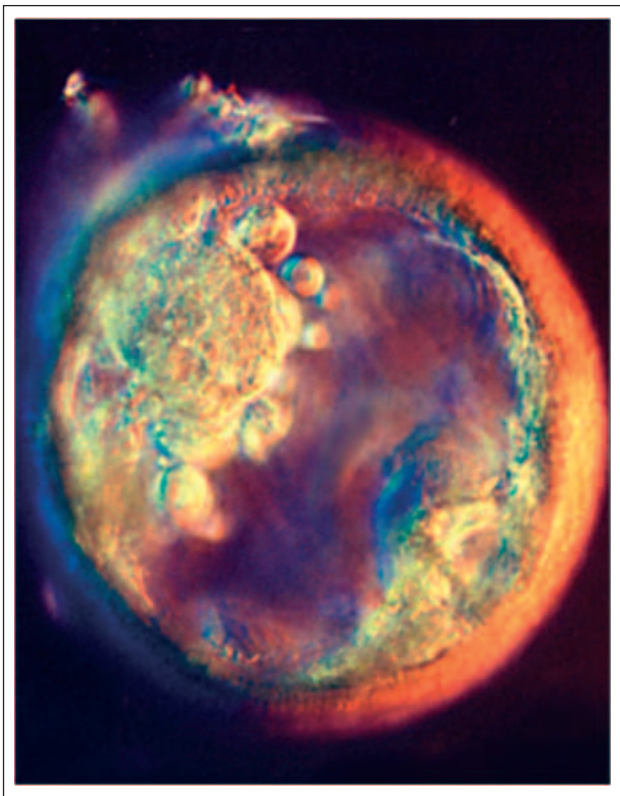


Abbildung 3: Eine menschliche Blastozyste im Alter von 5 Tagen. Links oben liegt die „Inner Cell Mass“ (englischer Sprachgebrauch), in der klassischen Embryologie als „Embryoblast“ bezeichnet. Die übrigen Zellen, welche die Blastozystenhöhle umgeben, bilden den Trophoblasten („Trophectoderm“ im englischen Sprachgebrauch). Zu diesem Entwicklungszeitpunkt hat die erste Differenzierung in zwei Zellpopulationen mit unterschiedlichen Determinationen stattgefunden: Aus dem Embryoblasten wird der Embryo, aus dem Trophoblasten entwickelt sich der fetale Anteil der Plazenta. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Lennart Nilsson und Lars Hamberger, Göteborg, aus [1].

daß die Laborkultur bis zum Blastozystenstadium dem üblichen kürzeren Kulturverfahren mit dem Embryotransfer am Tag 2 oder 3 hinsichtlich der erzielten Schwangerschaftsraten überlegen ist. Es wäre deshalb wünschenswert, sich in Deutschland die liberale Auslegung des ESchG allgemein zu eigen zu machen. Gleichzeitig sollten legitime, umfangreiche Studien überprüfen, inwieweit der internationale „Stand des Wissens“ auch in Deutschland überzeugen könnte, daß der selektive Embryotransfer Vorteile für die Patienten bringt. Da gegenwärtig jedoch juristisch zweifelsfrei nur die Unterscheidung zwischen „entwicklungsfähig“ und „nicht entwicklungsfähig“ erlaubt ist, müßte eine Änderung des ESchG erfolgen. Auch wenn dies im Augenblick noch nicht absehbar ist, sollten die Patienten realisieren, daß derzeit keinerlei meßbarer Vorteil erkennbar ist, sich im Ausland behandeln zu lassen.

2. Kosten

Von den bisher widersprüchlichen Erfolgsraten abgesehen, wird ein Vorteil einer Behandlung im Ausland mit dem Hinweis auf günstigere Kosten begründet. Die Behandlung kann jedoch durch Nebenkosten für Konsultationen, für Ultraschall- sowie Blutuntersuchungen, für die Blastozystenkultur sowie unterstützende Präparate häufig teurer werden als der Eigenanteil gesetzlich Versicherter in Deutschland. Auch ist das Verhalten der gesetzlichen und privaten Krankenkassen bei der Kostenerstat-

tung von IVF/ICSI-Behandlungen im Ausland nicht einheitlich. Nach der geltenden Rechtslage dürfen deutsche Krankenversicherungen Behandlungsmethoden, die in Deutschland strafbar sind und im Ausland durchgeführt werden, nicht erstatten, was die überwiegende Mehrheit der gesetzlichen Krankenkassen auch respektiert. Manche privaten Krankenversicherungen bezahlen dennoch mit der Begründung, im Ausland würden höhere Schwangerschaftsraten erzielt.

So ist es nach vorliegenden Daten für deutsche Paare ökonomisch nicht vorteilhaft, für eine IVF/ICSI-Behandlung ins Ausland zu gehen. Dies gilt besonders für ältere Frauen mit nahezu erschöpfter ovarieller Reserve. Von den nur noch wenigen vorhandenen Eizellen wird in der Regel nur ein geringer Teil befruchtet und häufig erreicht kein Embryo das Blastozystenstadium [4]. In der Mehrzahl der Fälle sind chromosomale Aberrationen (Aneuploidien) die Ursache. Deshalb ist immer zu empfehlen, daß sich an eine Gewinnung von nur wenigen Oozyten eine möglichst kurze Embryokultur und ein früher Transfer anschließen. Bisher scheint nur der Uterus optimale Kulturbedingungen während der frühembryonalen Phase bereitzustellen.

3. Mehrlingsrisiko

Das Mehrlingsrisiko wird durch eine Behandlung im Ausland nicht ausgeschlossen. Dies trifft vor allen Dingen für Kinderwunschzentren in Ost- und Südeuropa zu. Der Grund dafür ist, daß zur Erzielung einer befriedigenden Schwangerschaftsraten weiterhin oft 3 oder mehr Embryonen transferiert werden [16]. So wurden nach den Daten des „ESHRE European IVF Monitoring“ (EIM) in Litauen 3 oder 4 Embryonen bei 80,4 % der Transfers übertragen. In Ungarn findet das bei 71,8 % der Transfers statt, in Bulgarien bei 68,6 %, in Griechenland bei 67,0 %, in der Ukraine bei 61,1 %, in Serbien/Montenegro bei 58,8 % und in Italien bei 52,4 %. Die Konsequenzen sind Mehrlingsschwangerschaften mit Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht.

4. Qualität der Therapie

Eine generelle Aussage zur Qualität der Therapie im Ausland verbietet sich, schon aufgrund des Fehlens verlässlicher Informationen. Aber genau dieser Informationsmangel ist das Problem, wenn man die Option „Ausland“ objektiv bewerten will. Zunächst einmal fehlt, im Gegensatz zu Deutschland mit seinem IVF-Register (DIR), ein unabhängiges und verlässliches Kontrollinstrument. Es gibt zwar in Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Ungarn, Island, den Niederlanden, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden und Großbritannien nationale Register, doch werden deren Daten nicht, wie in Deutschland, prospektiv erhoben und grundsätzlich publiziert. So sind angegebene Schwangerschaftsraten nicht kontrollierbar und deshalb wohl auch manchmal „geschönt“. Bekannt ist, daß es im Ausland nicht wenige Kliniken mit deutlich schlechteren Erfolgsraten als in Deutschland gibt. Auch entspricht die medizinische Praxis einiger osteuropäischer Zentren trotz ISO-Zertifizierung keineswegs den deutschen Standardbedingungen. Die Stimulationsbehandlung wird zum Teil unzureichend überwacht, so daß durch dieses Versäumnis die Gefahr eines ovariellen Überstimulationssyndroms entsteht. Im Labor werden zur Embryokultur auch Medien

und Materialien eingesetzt, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Ähnlich ist die Situation bei den Medikamenten. Dazu kommt die fehlende Nachbetreuung nach Entnahme der Eizellen.

Für eine Kinderwunschbehandlung im Ausland gibt es nur drei stichhaltige Gründe: eine Eizellspende, eine Embryonenspende oder der Wunsch nach Präimplantationsdiagnostik (PID) wegen einer bekannten Erbkrankheit der Eltern. Alle anderen Argumente greifen, unter heutigen Gesichtspunkten, nicht und zeugen allenfalls von gutem Marketing ausländischer Zentren. So kann eine Behandlung im Ausland nur solchen Paaren empfohlen werden, die aufgrund des Verbotes einer Eizellspende (ESchG) Hilfe im Ausland suchen. Es sind dies in der Mehrzahl der Fälle Paare, bei denen die Frau aufgrund des Alters bereits am Ende ihrer reproduktiven Phase steht. Die Kosten für eine Kinderwunschbehandlung mit Eizellspende in Tschechien und Polen liegen zwischen € 7000,- und € 15.000,-, wobei in der Regel ein „Paket“ angeboten wird, das auch das Einfrieren und den Kryotransfer von verbliebenen Embryonen umfaßt.

Als eine begrenzte Alternative zur PID bietet sich in Deutschland die Polkörperdiagnostik zum Ausschluß numerischer Aberrationen in den Eizellen an [17].

Erfolg als Kriterium

Die Attraktivität einer Kinderwunschbehandlung im Ausland wurde möglicherweise durch die deutsche Reproduktionsmedizin selbst ein Stück weit gefördert – und zwar dadurch, daß sie sich auf den „technischen Erfolg“ der verschiedenen Verfahren fixierte. Als Erfolg dieser Behandlungen gelten üblicherweise „eingetretene klinische Schwangerschaften“ (= positive Herzaktion im Ultraschallbild). Diese Erfolgsrate liegt derzeit bei 28,0 % (ICSI) bzw. 30,1 % (IVF) [18]. Nach Daten des EIM steht Deutschland damit in Konkurrenz zu Ländern wie Spanien (34,8 %), den Niederlanden (33,6 %) und Polen (31,4 %). Ein Vergleich der durchschnittlichen Schwangerschaftsraten ist aber nur dann aussagefähig, wenn gleichzeitig Aussagen zum Alter der behandelten Patientinnen gemacht werden. So kann eine Patientin in Deutschland, die jünger als 36 Jahre ist, pro Transfer laut IVF-Register (DIR) zu über 34 % damit rechnen, schwanger zu werden. Frauen unter 30 Jahren haben sogar eine Chance von 37–41 %.

Das alles sind zunächst – vor allem für die Patienten – theoretische oder abstrakte Zahlen. Für Patienten relevant dagegen ist die Wahrscheinlichkeit einer Geburt pro Behandlungszyklus („Baby take home“-Rate). Sie liegt mit unter 20 % deutlich niedriger als die klinische Schwangerschaftsrate [19]. Anders formuliert: Entscheiden sich Mann und Frau für eine IVF- oder ICSI-Behandlung, müssen sie wissen, daß sie mit über 80 % Wahrscheinlichkeit beim ersten Versuch keinen Erfolg haben werden und sie eine Serie von Behandlungszyklen erwarten – und auch dann ohne Erfolgsgarantie.

In den vergangenen Jahren hat die Diskussion über den Erfolg der Kinderwunschbehandlung international eine neue Richtung genommen. Als patientenbezogenes „Outcome“ propagieren Min et al. [20] den gesunden, das heißt vor allem nicht frühzeitig geborenen Einling. Unter strikter Anwendung dieses Kriteriums wird der Erfolg einer

reproduktionsmedizinischen Behandlung noch einmal deutlich auf ca. 10 % pro Behandlungszyklus geschmälert. Diese Berechnung wird von der holländischen Arbeitsgruppe um Heijnen [21] akzeptiert, aber der Ansatz dahingehend modifiziert, daß die Bezugsgröße für die Berechnung der Erfolgsquote nicht mehr der einzelne Behandlungszyklus ist, sondern eine Serie von Behandlungen (wie sie Paare üblicherweise durchlaufen) oder ein vorab definiertes Zeitfenster (mit ggf. mehreren Behandlungszyklen) [22]. Dieser Vorschlag zielt weniger darauf ab, die Erfolgsraten „schönzurechnen“, als vielmehr den Druck von Klinikern zu nehmen, pro Behandlungszyklus gute Erfolge zu haben und daher häufig „aggressiv“ zu stimulieren, mit erheblichen Nebenwirkungen für die Frau und häufigen Behandlungsabbrüchen [22, 23].

Schlußfolgerung

Ein eher entspannter Blick auf Ziel und Erfolg der Kinderwunschbehandlung könnte eine Chance für eine qualitativ noch hochwertigere Patientenbetreuung sein. Patienten würden sicherlich verstehen, daß die Qualität der Reproduktionsmedizin in einem Land oder einer Klinik nicht (allein) durch eine technische Erfolgsquote definiert ist. Es sollte deutlich werden, daß (zukünftige) Eltern und Ärzte gemeinsam ein gesundes Kind wünschen und dies unter emotional günstigen Umständen und ohne finanziellen Druck. Genau darum sollte sich die Reproduktionsmedizin in Deutschland weiterhin und verstärkt bemühen.

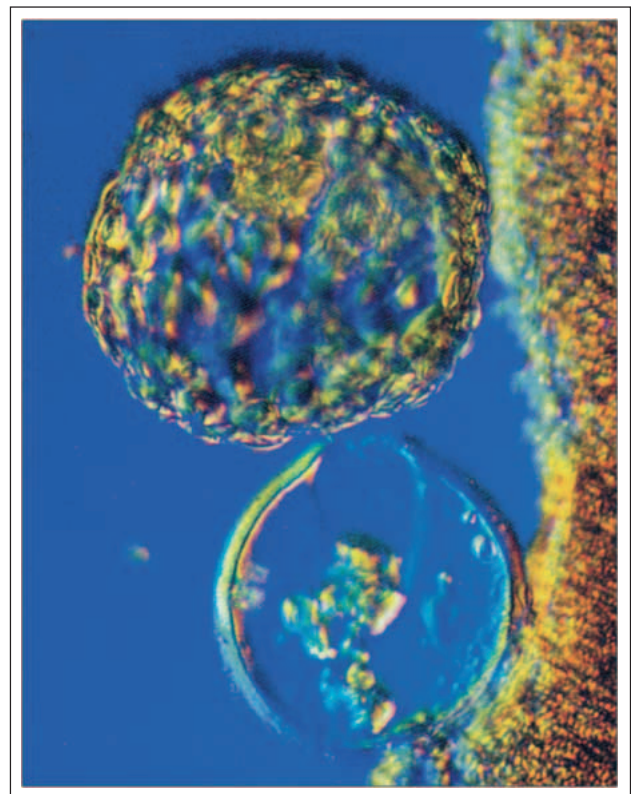


Abbildung 4: Menschliche Blastozyste beim Ausschlüpfen aus der Zona pellucida am 6. Tag der nach in vitro erfolgten Befruchtung. Die Aufnahme stammt aus einer In-vitro-Kultur von menschlichen Blastozysten auf endometrialen Zellen. Diese Zellkulturbeobachtungen sind in Schweden als wissenschaftliche Untersuchungen im Rahmen eines genehmigten Forschungsprojektes erlaubt, indessen in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz strafrechtlich untersagt. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Lennart Nilsson und Lars Hamberger, Göteborg, aus [1].

Zusätzlich aber ist eine offene Information und Diskussion darüber notwendig, ob eine andere Interpretation des ESchG und eine wissenschaftliche Untersuchung der selektiven Embryokultur nicht längst überfällig sind. Dies wäre gerade angesichts der vielen Paare wichtig, die eine manchmal fragwürdige und kostenintensive Behandlung im Ausland als letzte Chance suchen. Ärzte und Patienten in Deutschland haben das Recht zu wissen, ob die genannte Alternative durch eine Reduzierung der Anzahl transferierter Embryonen nicht nur die Mehrlingsrate signifikant senkt, sondern auch die „Baby take home“-Rate konstant hält oder gar steigert [24]. Statt sich hinter ein mittlerweile über 16 Jahre altes Gesetz zu stellen, sind vom Gesetzgeber, und nicht nur von den professionell beteiligten Berufsgruppen, Lösungen für die deutsche Reproduktionsmedizin gefragt. Hierbei geht es nicht nur um Fragen der Behandlungs- und Betreuungsqualität. Wenn Patienten mit den gesetzlichen Restriktionen eines Landes unzufrieden sind, sollte man nicht die gesetzlichen Schlupflöcher eines anderen Landes „ausbeuten“, sondern in Zusammenarbeit mit den entsprechenden Gremien des eigenen Landes diese Situation verändern [25].

Literatur:

1. Nilsson L, Hamberger L. Ein Kind entsteht. Wilhelm Goldmann Verlag, München, sowie In Vitro Research AB und Albert Bonniers Förlag AB, Stockholm, 1. Aufl., 2003.
2. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998; 339: 573–7.
3. Vidaeff AC, Racowsky C, Rayburn WF. Blastocyst transfer in human in vitro fertilization. A solution to the multiple pregnancy epidemic. *J Reprod Med* 2000; 45: 529–39.
4. Rijnders PM, Jansen CA. The predictive value of day 3 embryo morphology regarding blastocyst formation, pregnancy and implantation rate after day 5 transfer following in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 2869–73.
5. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004; 81: 551–5.
6. Schwarzer P, Zech H, Auer M, Pfau K, Gobel G, Vanderzwalmen P, Zech N. Pregnancy outcome after blastocyst transfer as compared to early cleavage stage embryo transfer. *Hum Reprod* 2004; 19: 2097–102.
7. Emiliani S, Delbaere A, Vannin AS, Biramane J, Verdoodt M, Englert Y, Devreker F. Similar delivery rates in a selected group of patients, for day 2 and day 5 embryos both cultured in sequential medium: a randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18: 2145–50.
8. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002118.
9. ASRM and SART. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl): S89–S92.
10. Montag M, van der Ven K, Dorn C, van der Ven H. Extended embryo culture reduces the implantation rate on day 4 and day 5 when only a maximum of three embryos are cultured beyond the pronuclear stage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 65–9.
11. Frommel M. Deutscher Mittelweg in der Anwendung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) mit einer an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand orientierten Auslegung der für die Reproduktionsmedizin zentralen Vorschrift des § 1, Abs. 1, Nr. 5 ESchG. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2007; 4: 27–33.
12. Geithövel F, Beier HM, Ochsner A, Frommel M, Taupitz J. A novel algorithm of ART in Germany based on an adequate interpretation of the German Embryo Protection Act (Deutsches Embryonenschutzgesetz, ESchG). *Human Reprod* 2007; 22 (Suppl 1): P-505.
13. Scott L, Ruben A, Leondires M, Miller B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Hum Reprod* 2000; 15: 2394–403.
14. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Tews G. Die Bedeutung der Analyse der Metaphase-II Spindel in der assistierten Reproduktion. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2: 278–83.
15. Pennings G. Legal harmonization and reproductive tourism in Europe. *Hum Reprod* 2004; 19: 2689–94.
16. Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. The European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2006; 21: 1680–97.
17. Buchholz T, Clement-Sengewald A. Möglichkeiten und Grenzen der Polkörperdiagnostik. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 343–53.
18. Felberbaum RE, Bühler K, van der Ven H. Das deutsche IVF-Register 1996–2006. Springer Verlag, Heidelberg, 2007.
19. Felberbaum RE. Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit in Deutschland. Gute Erfolge, aber noch Optimierungspotenzial. *Gesellschaftspolitische Kommentare* 2003; Sdr-Nr. 3/2003: 11–4.
20. Min JK, Breheny SA, MacLachlan V, Healy DL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod* 2004; 19: 3–7.
21. Heijnen EM, Macklon NS, Fauser BC. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment. *Hum Reprod* 2004; 19: 1936–8.
22. Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1005–9.
23. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 258–61.
24. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (eds). Medical, ethical and social aspects of assisted reproduction, current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. WHO Publications, Genf 2002; 381–96 (Recommendations); <http://www.who.int/reproductive-health/infertility/36.pdf> (last accessed 2007/01/31).
25. Heng BC. 'Reproductive tourism': should locally registered fertility doctors be held accountable for channelling patients to foreign medical establishments? (Letter) *Hum Reprod* 2006; 21: 840–2.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)