



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 3.2. Fortpflanzungsmedizin
- 3.2.1. Stellungnahme der DGGG zur Präimplantationsdiagnostik

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Stellungnahmen der DGGG zur Präimplantationsdiagnostik

Expertenanhörung vor dem Gesundheits- und Rechtsausschuss des Deutschen Bundestages am 23.1.2002

Ende Januar [2002] fand im Deutschen Bundestag in Berlin anlässlich des Gesetzesentwurfes der FDP zur Novellierung des Embryonenschutzgesetzes eine Expertenanhörung zum Thema Präimplantationsdiagnostik statt. Dort gaben auch DGGG-Präsident Prof. Dr. Hans Georg Bender und Prof. Dr. Klaus Diedrich, 1. Vizepräsident der DGGG, ihre Statements ab. Bender erläuterte, warum sich die DGGG für eine Zulassung des Verfahrens bei entsprechender gesetzlicher Regelung und unter strengen Auflagen ausspricht, Diedrich gab einen Überblick über den medizinischen Hintergrund sowie die Grundzüge der ethischen und rechtlichen Bewertung. Beide Stellungnahmen sind im Folgenden wiedergegeben.

Stellungnahme von Prof. Dr. Hans Georg Bender

Die Position der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Präimplantationsdiagnostik (PID) ist gekennzeichnet durch zwei wesentliche Voraussetzungen: zum einen durch die Rolle als primäre Ansprechpartner für Paare mit dem Problem, dass bei ihnen aufgrund eigener Erfahrungen und Erlebnisse eine belastende Realisation einer familiären Disposition aufgrund genetischer Faktoren zu einer schwerwiegenden gesundheitlichen Beeinträchtigung eintreten kann; zum anderen durch das besondere Privileg, die gesamte Spanne menschlichen Lebens von der reproduktionsmedizinischen Förderung der Entstehung, also von der allerersten Phase, über die intrauterine Existenz, die verschiedenen Lebensphasen der Frau bis zur Sterbebegleitung am Lebensende – etwa bei Tumorkranken – ständig vor Augen zu haben. Unter diesen Bedingungen spricht sich die DGGG für eine Zulassung und gesetzliche Regelung der PID in Deutschland unter strengen Auflagen aus.

Diese Position ergibt sich aus vielfältigen und langen Diskussionen unter Einbeziehung des unmittelbaren Fachwissens und der Beiträge aus Rechtswissenschaft, Theologie, Ethik und insbesondere der Betroffenen mit unterschiedlicher Sichtweise. Wir glauben, dass dringender Handlungsbedarf besteht, da nach durchaus relevanter Meinung die PID nach dem Embryonenschutzgesetz (ESchG) aus dem Jahre 1990 nicht grundsätzlich verboten ist und möglicherweise Fakten geschaffen werden könnten, die über maßvolle Regelungen hinausgehen und später schwierig zu korrigieren und zu kontrollieren sein dürften.

Das Diskussionspapier des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, an dem namhafte Vertreter der DGGG mitgewirkt haben, stellt aus unserer Sicht eine ausgewogene Basis dar. Aus ihm geht eindeutig hervor,

- dass das ESchG nicht abgeschafft, sondern an neue Entwicklungen angepasst und Lücken geschlossen werden sollen,
- dass die Priorität der Autonomie des Paares eingeräumt wird,
- dass durch die Vorbedingung der In-vitro-Fertilisation (IVF) keine unterstellte Massenapplication und Eugenik droht und
- dass der betroffenen Frau die physisch und psychisch unvergleichlich größere Belastung einer Schwangerschaft auf Probe und der Abbruch einer weiter fortgeschrittenen Schwangerschaft erspart wird.

Wir erachten eine umfassende Beratung über alle relevanten Zusammenhänge wie psychische und soziale Auswirkung der Alternativen: Verzicht auf Kinder und Adoption, als integralen Bestandteil der Betreuung entsprechender Paare. Die Grundmerkmale der Aufklärung sollten die selben wie bei Beratungsgesprächen im Zusammenhang mit dem Wunsch nach Schwangerschaftsabbruch sein: nicht bevormundend und zum Leben ermutigend. Wir halten es für problematisch, dass Paaren, die eine reife Abwägung zugunsten der PID vorgenommen haben, dieser Weg verwehrt wird, und dass ihnen die Optionen Kinderlosigkeit und Adoption, Schwangerschaft auf Probe und Ausland angeboten werden müssen. Diese Lage ist aus unserer Ansicht auch ein ethisches Dilemma, und es ist für mich eine bizarre Perspektive, dass Embryonen deutscher Eltern in ausländischen Zentren weitergehenden Überprüfungen wie etwa dem genetischen Screening unterzogen werden, die nach dem Diskussionspapier des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer in Deutschland nicht zugelassen würden.

Gestatten Sie mir zum Schluss zwei Bemerkungen zur Schnittstelle zwischen Politik und Frauenheilkunde: Viele Gebiete der Medizin, besonders aber die Frauenheilkunde mit der häufigen Abwägung zwischen Schwangerer und Embryo bzw. Fet sind ohne ethische Konflikte und auch Schuld nicht vorstellbar. Wir nehmen diese Last auf uns und versuchen, damit bestmöglich umzugehen. Eine Suche nach der ethisch idealen, konfliktfreien Lösung wird nicht erfolgreich sein.

Damit hängt der andere Punkt zusammen: Wir denken, dass genügend diskutiert worden ist. Man kann ein Problem nicht nur aussitzen, sondern durch Diskussion ohne neue Gesichtspunkte auch ersticken. Wir müssen in Deutschland in Anbetracht fast ständig zu erwartender technologischer Innovationen ein Konzept entwickeln, nach dem neue Herausforderungen aus der biotechnologischen Forschung sinnvoll in den gesellschaftlichen Entwicklungsprozess integriert werden können.

Stellungnahme von Prof. Dr. Klaus Diedrich

Die Präimplantationsdiagnostik bietet die Möglichkeit, bei einem hohen Risiko für eine schwere genetische Erkrankung, die nicht therapierbar ist und das Leben des Kindes deutlich beeinflussen und verkürzen kann, die Krankheit bereits vor einem Schwangerschaftseintritt festzustellen und damit zum einen den Eltern mit einem

3.2.1. Stellungnahmen der DGGG zur Präimplantationsdiagnostik

Wunsch nach einem eigenen Kind neues Leid zu ersparen und einen möglichen Schwangerschaftsabbruch nach pränataler Diagnostik zu verhindern.

Es ist die Pflicht des Arztes, die Eltern bei einem hohen Risiko für eine genetische Erkrankung (je nach Erbgang 25–50 %) über die Möglichkeiten zu beraten, eine erneute schwierige Situation, wie sie meist bereits bei diesen Eltern vorgelegen hat, zu verhindern und Hilfen anzubieten. Es gibt verschiedene Möglichkeiten und Ziele bei dieser Beratung:

- Pränataldiagnostik (z.B. Ultraschall, Amniozentese),
- Verzicht auf ein Kind,
- Eingehen des Risikos,
- Adoption und
- Präimplantationsdiagnostik.

Die Präimplantationsdiagnostik setzt voraus, dass Eizellen nach hormoneller Stimulation und Follikelpunktion der Patientin entnommen werden und durch In-vitro-Fertilisation befruchtet werden. Es werden dem

Embryo am dritten Tag der In-vitro-Kultivierung nach dem 8-Zellstadium zwei Einzelzellen entnommen, die zur weiteren Diagnostik zur Verfügung stehen. Die beiden Blastomeren werden dann molekulargenetisch untersucht. Dazu bedient man sich der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder der Fluoreszenzinsitu-Hybridisierung (FISH). Die PCR dient dabei insbesondere dem Nachweis von definierten Einzelzelldefekten (z.B. Muskeldystrophie M. Duchenne oder Mukoviszidose), während die FISH-Technik zur Chromosomendarstellung dient und bei chromosomal vererbten Erkrankungen eingesetzt werden kann. Es geht also nicht um das „Kind nach Maß“ oder das „Designerkind“, sondern lediglich um den Ausschluss einer genetischen Erkrankung bei hoher familiärer Belastung. Ebenso geht es nicht um das Recht der Eltern auf ein gesundes Kind. Dieses Recht kann auch die Präimplantationsdiagnostik nicht erfüllen. Es kann lediglich den berechtigten Wunsch der Eltern nach einem gesunden und nicht erbkranken Kind unterstützen. Nach Daten aus Tierexperimenten sowie aus den Erfahrungen der ersten Jahre der klinischen Anwendung der Präimplantationsdiagnostik am Menschen im Ausland konnte ein deutig gezeigt werden, dass durch die Entnahme von zwei Blastomeren in diesem Stadium keine negativen Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos zu erwarten sind. Darüber hinaus ist wichtig festzustellen, dass nach allen derzeitigen Erkenntnissen die Blastomeren nach dem 8-Zellstadium nicht mehr totipotent sind, d.h. dass aus diesen Einzelzellen kein vollständiger Embryo mehr entstehen kann. Die entnommenen Zellen sind lediglich pluripotent. Da die Einzelzellen durch die molekulargenetische Untersuchung abgetötet werden, ist sie somit keine embryonenverbrauchende Untersuchung.

Im Richtlinienentwurf des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer zur PID wurde festgestellt, dass es keinen Indikationskatalog geben kann, sondern dass es genetische Erkrankungen gibt, bei denen die Präimplantationsdiagnostik lediglich eine Möglichkeit in der Beratung ist. Es handelt sich dabei um nichttherapierbare Erkrankungen wie z.B. die Muskeldystrophie M. Duchenne, von der jeder zweite

Junge in einer derart belasteten Familie betroffen wäre. Es besteht somit ein hohes Risiko für diese Erkrankung, die oft zum frühen Tod des Kindes führt.

Obwohl die PID seit zehn Jahren durchgeführt wird, wurden weltweit erst 3.100 Behandlungen im umliegenden Ausland mit PID gemacht (Stand Mai 2001). Diese eher geringe Zahl zeigt, wie verantwortungsbewusst mit dieser Methode in anderen Ländern umgegangen wird und dass auch nur sehr wenige Paare zu diesem mühsamen Weg der In-vitro-Fertilisation bereit sind. In den europäischen Zentren wurde die Indikation für die PID streng gestellt: monogenetische und chromosomale Erkrankungen. Es sind bis Mai 2001 693 Kinder nach PID geboren. Dies entspricht einer Geburtenrate pro Behandlungszyklus von 18 %, wobei berücksichtigt werden muss, dass die Geburtenrate pro Zyklus nach normaler Befruchtung ca. 22 % beträgt. In vier Fällen kam es zu einer Fehldiagnose bei der PID.

Der entscheidende Vorteil der PID ist, dass eine schwere Erbkrankheit vor einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann und damit bei bestehendem Kinderwunsch der physisch und psychisch belastende Schwangerschaftsabbruch vermieden werden kann. Eine Zeugung auf Probe in vitro ist für die Patientin deutlich weniger belastend als eine Schwangerschaft auf Probe mit einem möglichen Schwangerschaftsabbruch.

Allerdings dürfen auch die Nachteile der PID nicht unerwähnt bleiben: Es ist die hohe Belastung durch die hormonelle Stimulation zur Eizellgewinnung und die nach wie vor geringe Chance, durch diese Methode zu einer Schwangerschaft und Geburt zu kommen, zu erwähnen. Außerdem sollte das Ergebnis der PID nach Eintritt einer Schwangerschaft durch eine pränatale Diagnostik bestätigt werden, da Fehldiagnosen möglich sind und bisher in vier Fällen beschrieben wurden.

Es gibt zahlreiche ethische und rechtliche Überlegungen, die für und gegen die Präimplantationsdiagnostik sprechen. Die ethischen Argumente dafür und dagegen sollen kurz aufgezeigt werden:

Ethische Überlegungen zur PID

Argumente für die PID

- Der Wunsch des Paares ist menschlich verständlich. Die PID ermöglicht im Konfliktfall eine frühe Entscheidung des Paares vor Schwangerschaftseintritt (antizipierter Konflikt).
- Der frühe Zeitpunkt wird emotional leichter verkraftet als der späte Schwangerschaftsabbruch.
- Im internationalen Bereich ist menschliches Leben vor der Nidation noch nicht im gleichen Maße schutzwürdig (abgestufter Rechtsschutz).
- Maßnahmen zur Verhinderung der Nidation der befruchteten Eizelle sind zulässig.
- Operative Schwangerschaftsabbrüche mit physischen und psychischen Folgen werden Paaren mit hohem Risiko für erbliche Erkrankungen erspart.

Argumente gegen die PID

- . Menschliches Leben entwickelt sich schon vor der Nidation.
- . Dambruchgefahr und Indikationserweiterung.
- . Ehrfurcht vor dem menschlichen Leben wird beeinträchtigt.
- . Einstellung zu behinderten Menschen kann sich ändern.

Es muss jedoch eindeutig festgestellt werden, dass die PID nicht gegen Behinderte gerichtet sein kann, sondern lediglich eine Beratungsmöglichkeit in einer für die Eltern schwierigen Situation ist. Es ist zu berücksichtigen, dass 97 % der Behinderungen nicht aufgrund von genetischen Erkrankungen, sondern entweder in der Schwangerschaft, um die Geburt oder später (z.B. Unfall) eintreten. Es herrscht Einigkeit in der Gesellschaft, dass alles getan werden muss, um das Leben der Behinderten so erträglich wie möglich zu gestalten.

Rechtliche Überlegungen zur PID

Die Zulässigkeit der Indikationsgrundlage zur PID sollte gesetzlich geregelt werden. Die kontroverse Diskussion hat gezeigt, dass eine rechtliche Klärung der Zulässigkeit der PID durch den Gesetzgeber notwendig ist. Die Richtlinien der Bundesärztekammer reichen deshalb nicht aus, weil in der Diskussion unterschiedliche Positionen zu grundrechtlichen Problemen und zur Frage, ob die PID nach dem geltenden Embryonenschutzgesetz zulässig ist, aufgetreten sind.

Nach der Interpretation des Embryonenschutzgesetzes durch viele namhafte Juristen ist die PID jedoch nicht verboten.

Das Recht auf Leben besteht nicht schrankenlos. Es muss gegen andere verfassungsmäßig garantierte Rechte, wie das Persönlichkeitsrecht, die Gesundheit der Mutter und das Elternrecht abgewogen werden:

- . Die Schutzpflicht gegenüber der Frau gebietet es, drohende gesundheitliche Belastungen bei Gendefekt des Embryos in die Abwägung mit einzubeziehen.
- . Da Maßnahmen zur Verhinderung der Nidation nicht strafbar sind, wäre es widersprüchlich, wenn dies bei der Untersuchung eines Embryos anders wäre.
- . Der Mutter kann das Risiko des Transfers eines geschädigten Embryos dann nicht zugemutet werden, wenn dieser später straflos nach Pränataldiagnostik abgetrieben werden könnte (Wertungswiderspruch). Der Schutz der Mutter muss hier Vorrang haben.
- . Es besteht kein Verstoß gegen §1 Abs. 1 des Embryonenschutzgesetzes, denn das Ziel ist auch hier die Herbeiführung einer Schwangerschaft mit einem Kind ohne einen bestimmten Gendefekt.

International ist die PID in vielen europäischen Ländern zugelassen. In Frankreich wurde 1994 ein Bioethikgesetz verabschiedet. Dabei wurde auch die Präimplantationsdiagnostik zugelassen. Entscheidend für die Zulassung war der Wunsch der Eltern nach dieser Diagnostik zum Ausschluss einer schweren genetischen Erkrankung und nicht das Lebensrecht des Embryos (analog zur Fristenlösung).

3.2.1. Stellungnahmen der DGGG zur Präimplantationsdiagnostik

Es wurde der Widerspruch betont, zwischen dem möglichen Verbot der Präimplantationsdiagnostik und der bereits bestehenden Zulässigkeit der Pränataldiagnostik mit der möglichen Konsequenz eines Schwangerschaftsabbruches. Die Gefahr des Missbrauchs wurde erkannt und unter Strafe gestellt.

In Frankreich liegt ein positives Votum der französischen Gesellschaft für Mukoviszidose und Muskelerkrankungen (Myopathie) für die PID vor als eine diagnostische Möglichkeit in der Beratung.

Ebenso ist in vielen anderen Ländern die PID heute unter strenger Kontrolle zugelassen.

Die entscheidende Frage bei der PID ist, ob es in Anerkennung des Schutzes der Menschenwürde und des Lebensschutzes des Embryos gerechtfertigt ist, im Sinne eines abgestuften Lebensschutzes den Embryo nach Diagnose einer genetischen Erkrankung absterben zu lassen. Da dies in dieser Weise in der Schwangerschaft nach pränataler Diagnostik zulässig ist, wird es in bestimmten Fällen für ethisch vertretbar gehalten, dies vor einer Schwangerschaft durchzuführen im Sinne einer PID. Den betroffenen Paaren kann nach ausführlicher Beratung als Alternative zur möglichen Pränataldiagnostik mit nachfolgendem Schwangerschaftsabbruch die PID angeboten werden.

Es muss der entsprechende gesetzliche Rahmen geschaffen werden (Novellierung des Embryonenschutzgesetzes), damit dann die bereits im Entwurf vorliegenden Durchführungsbestimmungen in Form von Richtlinien der Bundesärztekammer verabschiedet werden können.

Publiziert in FRAUENARZT 43 (2002), 343 f.

© *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.*



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 3.2. Fortpflanzungsmedizin
- 3.2.2. Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen

*Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Geburtshilfe und Gynäkologie
DGPGG e.V.*

Leitlinie Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen

Erstpublikation im Jahr 1999. Überarbeitet und aktualisiert im Jahr 2004 im Auftrag der DGPGG e.V.

Definition und Eingrenzung:

Die nachfolgenden Leitlinien beziehen sich auf die psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie der ungewollten Kinderlosigkeit (Syn.: Sterilität/Infertilität). Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Entstehung, Verlauf, Diagnostik und Therapie biologische, psychologische und soziale Faktoren eine große Rolle spielen.

ICD-10:

- Sterilität der Frau (N97.-)
- Sterilität beim Mann (N46)

Häufigkeit:

Schätzungsweise 6-9 % aller Paare in Mitteleuropa sind ungewollt kinderlos und wünschen eine Behandlung. Ca. 3 % bleiben dauerhaft ungewollt kinderlos. Mindestens 30 % aller Frauen mit schließlich erfülltem Kinderwunsch erlebten eine mindestens 12monatige Episode der Unfruchtbarkeit.

1. Diagnostik

1.1 Somatische Diagnostik

1.1.1 Diagnostik bei der Frau

a) Endokrinologische Diagnostik

- Zur Erfassung endokrinologischer Störungen erfolgt die Erstellung eines Hormonstatus in der ersten Zyklushälfte (3.-8. Zyklustag). Dieser umfasst: E₂, LH, FSH, Prolaktin, DHEAS, Testosteron, TSH, evtl. T3 / T4.

Zur Überwachung des zyklusgerechten Verlaufs der Hormone kann ein Zyklusmonitoring durchgeführt werden.

- Überprüfung der Corpus luteum-Funktion in der 2. Zyklushälfte (Progesteron, E₂) etwa 5-8 Tage postovulatorisch.

b) Uterus / Ovar

Zur Beurteilung der Lage, Form und Struktur des inneren Genitales erfolgt eine vaginalsonographische Diagnostik. Bei der abdominalsonographischen Diagnostik zeigt sich nur eine begrenzte Beurteilbarkeit der Organe, sie hat aber ihre Berechtigung in Ausnahmefällen.

Uterus: Nachweis bzw. Ausschluss von Myomen, Beurteilung der Lage des Uterus, Form des Uterus (z.B. Miss- und Doppelbildungen), Struktur und Dicke des Endometriums, Ausschluss von Polypen.

Ovarien: Nachweis beider Ovarien, Strukturveränderungen (z.B. PCO, Cysten).

c) Infektiologische Diagnostik

In der Basisdiagnostik erfolgt eine Blutabnahme zum Ausschluss folgender Infektionen: Röteln, Varicellen, Toxoplasmose, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV. Bei der vaginalen Untersuchung erfolgt ein Cervixabstrich zur Nativmikroskopie und zum Chlamydienscreening.

d) Abklärung des Tubenfaktors

Zur Abklärung des Tubenfaktors gibt es folgende Möglichkeiten:

1. Diagnostische Laparoskopie mit Chromopertubation
2. Hysterosalpingo-Kontrastsonographie
3. Röntgen-Hysterosalpingographie

Die Hystero-Salpingographie tritt aufgrund der Strahlenbelastung gegenüber der Hystero-Kontrastsonographie als diagnostische Methode in den Hintergrund. Goldstandard zur Abklärung des Tubenfaktors ist die Laparoskopie, da sich hierbei auch entzündliche Veränderungen, Verwachsungen und die Beschaffenheit der Ovarien darstellen lassen und therapeutisch angegangen werden können; meist auch mit Hysteroskopie.

e) Ausschluss von Störungen des Allgemeinzustandes

Es erfolgt eine gründliche Anamnese, des Weiteren eine Blutentnahme mit Bestimmung des Blutbilds und der klinischen Chemie zur Erfassung von Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie hämatologischen Erkrankungen.

1.1.2 Diagnostik beim Mann

Es erfolgt eine Ejakulatuntersuchung mit Bestimmung der Menge, Viskosität, pH-Wert, Spermienzahl, Motilität, Vitalität und Morphologie, ergänzt ggf. durch infektiologische und hormonelle Analytik. Generell ist eine umfassende andrologisch-klinische Untersuchung mit Untersuchung des Genitales (Hoden, akzessorische

Geschlechtsdrüsen) anzuraten, die zumindest bei pathologischem Spermogramm zu erfolgen hat. Die klinische Untersuchung sollte vom spezialisierten Arzt durchgeführt werden (Andrologie, Urologie).

1.1.3 Überweisung

Die Überweisung an Spezialisten der Reproduktionsmedizin in Klinik und Praxis sollte bei längerer Dauer des Kinderwunsches (> 2 Jahre), bei eindeutigen schweren Sterilitätsfaktoren bzw. Alter der Frau > 35 Jahre sofort erfolgen (siehe 1.2).

1.2 Psychosomatische Diagnostik

1.2.1 Hintergrund der Diagnostik

1.2.1.1 Psychologische Merkmale ungewollt kinderloser Personen

Bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch erscheint der Anteil psychopathologisch auffälliger Personen nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Während bei ungewollt kinderlosen Männern keinen nennenswerten Auffälligkeiten festgestellt wurden, ergaben sich als durchgängige Befunde bei den ungewollt kinderlosen Frauen eine erhöhte Depressivität, eine leicht erhöhte Ängstlichkeit und körperliche Beschwerden. Dieser Befund kann als Folge der Diagnosestellung und reproduktionsmedizinischer Therapie interpretiert werden, da die Ausprägung der Symptome zunächst mit der Dauer der Kinderwunschbehandlung zunimmt.

1.2.1.2 Partnerbeziehung und Partnerschaftsqualität

Es gibt keine Hinweise auf eine durchschnittlich größere partnerschaftsbezogene Unzufriedenheit sowie spezifische Beziehungsmuster bei ungewollt kinderlosen Paaren. Paardiagnostische Untersuchungen mit dem Giessen-Test bestätigen die durchschnittlich höhere Depressivität der Frauen im Kontrast zur Darstellung der Männer. Mit längerer Behandlungsdauer stellen sich ungewollt kinderlose Frauen mit ihrer Ehe und Partnerschaft durchschnittlich zufriedener dar. Bisherige Erhebungen zur sexuellen Zufriedenheit sind aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten nicht eindeutig interpretierbar (z. B. aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse von Interviews und Fragebögen). Bei einem Großteil der Paare ist die Sexualität im Verlauf einer reproduktionsmedizinischen Behandlung zumindest temporär beeinträchtigt (insbesondere bei Geschlechtsverkehr nach Terminplan und während einer IVF- bzw. ICSI-Behandlung).

1.2.1.3 Paare mit idiopathischer Sterilität

Es gibt keinerlei gesicherte psychologisch relevante Unterschiede zwischen idiopathisch sterilen und organisch sterilen Paaren.

1.2.2 Behandlungsverlauf

Bisherige Untersuchungen fokussierten vor allem die psychischen Belastungen im Rahmen reproduktionsmedizinischer Behandlungen. Dabei werden in erster Linie

die Wartezeiten auf das Behandlungsergebnis als sehr belastend bewertet. Viele Paare beschreiben auch Probleme am Arbeitsplatz durch das Geheimhalten der Fertilitätsstörung und der Behandlung sowie aufgrund häufiger behandlungsbedingter Fehlzeiten. Auftretende sexuelle Probleme im Behandlungsverlauf werden häufig als belastend eingeschätzt, z. B. wenn die Sexualität mit Leistungsdruck verbunden wird. Die Inanspruchnahme einer psychosozialen Beratung steigt auch mit der Kinderwunschdauer und einer hohen Belastung durch den unerfüllten Kinderwunsch an.

In der Literatur finden sich Forschungsergebnisse, die auf die Bedeutung von Ängstlichkeit und Depressivität im Zusammenhang mit der Realisierung des Kinderwunsches hinweisen, wiewohl die Datenlage nicht eindeutig ist. Die Bedeutung der Partnerschaft für den möglichen Erfolg der Behandlung kann nicht abschließend bewertet werden, gibt es doch bis heute sehr wenige Studien, die diesem Aspekt Rechnung tragen. Das Alter der Frauen spielt in Bezug auf die Erlangung der Schwangerschaft eine wesentliche Rolle. Dieser Faktor ist gerade deshalb bedeutsam, da bei einem Großteil der Frauen, die sich in Kinderwunschbehandlung befinden, die Fruchtbarkeit altersbedingt bereits abnimmt.

1.2.3 Bewältigung

1.2.3.1 Behandlungen ohne Schwangerschaft

Bisherige Studien zur Bewältigung eines erfolglosen Behandlungsverlaufs kommen zu der Ansicht, dass der überwiegende Teil betroffener Paare die Enttäuschung gut verarbeiten kann. Doch gibt es auch Hinweise auf eine Risikogruppe besonders belasteter Paare: Deren Stimmungen waren auch noch lange nach einer erfolglosen Behandlung von Depressivität geprägt und besonders für Frauen führte die nicht eingetretene Schwangerschaft zu Einschränkungen in der Lebensqualität. Im Hinblick auf protektive Faktoren hat sich gezeigt, dass gerade Frauen besser mit der Enttäuschung über den unerfüllt gebliebenen Kinderwunsch umgehen können, wenn sie die Erfolgswahrscheinlichkeit realistisch einschätzen und bereits während des Behandlungsprozesses emotionale Unterstützung bekommen bzw. annehmen können.

Nur wenige Studien beschäftigen sich bisher mit den langfristigen Folgen von Kinderlosigkeit. Diese Studien kommen zu dem Ergebnis, dass sich infertile Paare im Hinblick auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand nicht wesentlich von Paaren mit Kindern unterscheiden. Nach den Studienergebnissen haben manche kinderlose Frauen und Männer allerdings weniger umfassende soziale Netze. Sie erleben aber nicht unbedingt eine größere Einsamkeit oder vermehrte Beeinträchtigungen in der Lebenszufriedenheit aufgrund einer geringeren sozialen Unterstützung.

1.2.3.2 Behandlungen mit Schwangerschaft/Geburt

In der überwiegenden Zahl der Studien finden sich keine schwerwiegenden Auffälligkeiten in der körperlichen, geistigen oder psychischen Entwicklung von Einlingskindern nach assistierter Reproduktion. Auch die Paarbeziehungen und die Eltern-Kind-Beziehungen in diesen Familien unterscheiden sich nur geringfügig

oder nur vorübergehend von denen in Familien ohne reproduktionsmedizinische Behandlung. Im Verlauf der Schwangerschaft kann aber die Ängstlichkeit erhöht sein, die Abortrate nach assistierter Reproduktion ist erhöht, gelegentlich ist ein überprotektives Verhalten der Ärzte zu verzeichnen, woraus ein häufigerer Krankenhausaufenthalt während der Schwangerschaft und eine erhöhte Sectiorate folgen.

Familien nach assistierter Reproduktion sind Familien nach spontaner Schwangerschaft erheblich ähnlicher als aufgrund einzelner Studien zu erwarten wäre. Deutliche Probleme bestehen bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften/-geburten, da davon betroffene Eltern und ihre Kinder erhebliche gesundheitliche, soziale und familiäre Belastungen zu bewältigen haben. Im Falle eines Fetozids (dessen psychologische Auswirkungen bislang nicht hinreichend untersucht sind) soll über mögliche kurzfristige und langfristige Folgen ausführlich beraten werden.

1.2.4 Diagnostische Maßnahmen

1.2.4.1 Notwendige Diagnostik

- Erstgespräch mit dem Paar entsprechend den Richtlinien der psychosomatischen Grundversorgung durch einen entsprechend weitergebildeten Arzt mit dem Gesprächsfokus auf dem Erleben der Fertilitätsstörung, deren Auswirkungen auf die Partnerschaft und Sexualität sowie dem Umgang des Paares mit dem Thema innerhalb und außerhalb der Partnerschaft (vgl. „Schlüsselfragen“ im Anhang).
- Zentrale Variablen zur Indikation einer weitergehenden psychosozialen Beratung und psychotherapeutischen Behandlung sind neben manifesten psychischen Störungen die aktuelle Belastung v. a. der Frau (Depressivität, Ängstlichkeit und körperliche Beschwerden und Erschöpfung), die Dauer des Kinderwunsches bzw. der medizinischen Behandlung (da die psychische Belastung im Durchschnitt eher zunimmt) sowie die Stärke des Kinderwunsches (liegt eine übermäßige Fixierung des Paares auf die Realisierung des Kinderwunsches vor, d.h. sind mögliche andere Lebensziele aus dem Blickfeld geraten?).
- Eine sorgfältige Sexualanamnese des Paares ist unerlässlich. Dazu gehört auch die Exploration des aktuellen Sexualverhaltens und des vorhandenen Wissens über biologische Vorgänge, die eine Konzeption ermöglichen. Möglicherweise vorhandene Schamprobleme sollten dabei berücksichtigt werden. Sexualberatung/Sexualtherapie können in diesem Zusammenhang indiziert sein.
- Fehlgeburten, Totgeburten sowie Schwangerschaftsabbrüche, Sterilisation und deren psychische Verarbeitung (z.B. Schuldthematik) sollten erfragt werden.
- Bei Maßnahmen der künstlichen Befruchtung (homologe und heterologe Insemination, IVF, ICSI, MESA, TESE) sollten damit verbundene Ängste (z. B. Herkunft und Motive der Samenspender, „vertauschte“ Embryonen, usw.) aktiv und gezielt exploriert werden.

- Im Vorfeld der Maßnahmen der Reproduktionsmedizin muss bei Paaren mit gesetzlicher Versicherung nach §27a SGB V eine behandlungsunabhängige ärztliche Beratung zu medizinischen, psychischen und sozialen Aspekten erfolgen.

1.2.4.2 Im Einzelfall nützliche Diagnostik

- Bei organischer Sterilität (z.B. bei Endometriose) sollte gegebenenfalls eine ausführliche Schmerzdiagnostik vorgenommen werden.

1.2.4.3 Hinweise zur Durchführung der Diagnostik

- Erstgespräch und Abschlussgespräch sollten immer mit dem Paar geführt werden.
- Der Kinderwunsch an sich sollte akzeptiert werden. Spezieller Exploration bedarf der psychische Druck, unter den sich das Paar setzt, den Kinderwunsch bald möglichst zu realisieren.
- Psychosoziale Beratung und Psychotherapie sollte grundsätzlich jedem Paar angeboten werden und zu jedem Zeitpunkt der medizinischen Diagnostik/Therapie bei Bedarf in Anspruch genommen werden können. Für vulnerable (psychisch vorbelastete) bzw. akut besonders belastete Paare ist sie als notwendig anzusehen. Diese Risikogruppe umfasst ca. 15-20 % aller Frauen und Männer.
- Bei psychischen Veränderungen im Rahmen einer Hormonbehandlung sollte auf die Möglichkeit von Medikamentennebenwirkungen geachtet werden.
- Von überwiegend psychogener Fertilitätsstörung kann nur dann gesprochen werden, wenn ein Paar trotz Kinderwunsches und Aufklärung durch den Arzt weiter fertilitätsschädigendes Verhalten praktiziert (z. B. Essstörung, Hochleistungssport, Medikamenten- bzw. Genussmittelmissbrauch, extremer Stress) bzw. die Konzeptionschancen nicht nutzt (kein GV an den fruchtbaren Tagen, nicht organisch bedingte sexuelle Funktionsstörung). Psychogene Faktoren liegen auch dann vor, wenn ein Paar eine medizinisch indizierte Infertilitätstherapie bewusst bejaht, aber nicht beginnt. Bei psychogener/psychisch mitbedingter Fertilitätsstörung sollte ein Psychotherapeut hinzugezogen werden (gegebenenfalls Überweisung in Paartherapie/ Sexualtherapie/ Einzel- oder Gruppenpsychotherapie).
- Bei idiopathischer Sterilität (nicht gleichzusetzen mit psychogener Fertilitätsstörung) sollte entlastend beraten werden. Hier ist gezielt in Richtung Selbstvorwürfe, Schuldzuschreibungen, Depression zu explorieren.
- Infragestellung einer invasiveren reproduktionsmedizinischen Behandlung bei eindeutig psychogener Fertilitätsstörung und beim Vorliegen von Psychosen oder schweren psychischen Störungen, welche die Betreuung des Kindes behindern können. Zur differentialdiagnostischen Abklärung Hinzuziehung eines Spezialisten.
- Über die Erfolgchancen der Behandlung, die Risiken von Mehrlingsgeburten und über mögliche Risiken von kindlichen Fehlbildungen bei der Anwendung assistierter Reproduktion (insbesondere ICSI) sollte umfassend aufgeklärt werden.

- Zur Prävention langfristiger negativer psychischer Folgen sollte bei erfolgreicher Behandlung (Fehlgeburt, keine Schwangerschaft) zur Klärung der Notwendigkeit einer weiteren Betreuung ein ausführliches Abschlussgespräch mit dem Paar vereinbart werden.

1.2.4.4 Entbehrliche Diagnostik

- Persönlichkeitsstests bzw. psychiatrische Fragebögen als Screening-Verfahren.
- Die vorrangige und ausschließliche Suche nach unbewussten Konflikten als ursächlich für eine idiopathische Sterilität ist wissenschaftlich nicht haltbar. Sie kann zur Stigmatisierung führen und dadurch die Etablierung einer vertrauensvollen Arzt-Paar-Beziehung beeinträchtigen.

2 Therapie

2.1 Grundzüge der somatischen Therapie

2.1.1 Endokrinologie

a) Hyperprolaktinämie

Nach Ausschluss von Erkrankungen, die zur Hyperprolaktinämie führen (z.B. neurologische, psychiatrische Störungen, Hypothalamus-Hypophysen-Erkrankungen, Autoimmun-Erkrankungen, Tumoren) und Ausschluss Prolaktin-freisetzender Medikamente (z.B. Antihistaminika, Neuroleptika, Antidepressiva) erfolgt die Therapie mit Prolaktin-Inhibitoren. Ggf. erfolgt eine radiologische Sella-Diagnostik zum Ausschluss eines Makroprolaktinoms.

b) Hyperandrogenämie

Zunächst Differenzierung der Hyperandrogenämie, z.B. adrenale Enzymdefekte, exogene Androgen-Verarbeitung, hormonsezernierende Tumoren. Als Therapie eignen sich:

Glukokortikoide (Wirkung durch adrenale Androgen-Blockade)

Spironolacton (komplexer Wirkmechanismus)

c) Schilddrüsenfunktionsstörungen

Hypothyreose: Es erfolgt eine Substitution mit L-Thyroxin und Gabe von 50-100 µg Jodid/die.

Hyperthyreose: Gabe von Thyreostatika wie z.B. Carbimazol, Thiouracil.

d) Primäre Störungen der Ovarialfunktion

Hierbei zeigen sich niedrige Östrogen-Spiegel und erhöhte FSH-Werte. Differentialdiagnostisch sind zu unterscheiden: Chromosomale Anomalien, Klimakterium praecox, Menopause, exogene Ursachen wie z.B. Z.n. Chemotherapie oder Radiotherapie, Autoimmunerkrankungen und Gonadendysgenese. Eine Sterilitätstherapie ist in

den meisten Fällen nicht möglich (außer Eizell-Spende). Es sollte dann eine E₂-Substitution erfolgen.

2.1.2 Infektiologische Therapie

Die infektiologische Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung (Näheres siehe: Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, AG für Infektion und Infektionsimmunologie: Empfehlungen zu Infektionsrisiken bei Verfahren der assistierten Reproduktion, Frauenarzt, 43, 2002, 87-94).

2.1.3 Stimulationstherapie

Eine Stimulation des Zyklus erfolgt bei leichten Formen der weiblichen oder männlichen Subfertilität mit GV zum Konzeptionsoptimum bzw. Inseminationsbehandlung.

- a) Behandlung mit Antiöstrogenen (z.B. Clomifen) mit einer Dosierung von 50 – 100 mg CC /Tag über 5 Tage pro Zyklus unter Ultraschall-Monitoring und ergänzt durch Hormonbestimmungen ca. 4-6 Zyklen.
- b) Behandlung mit Gonadotropinen (HMG, FSH, r-FSH) bei Therapieversager unter Behandlung mit Antiöstrogenen, bei hypogonadotropem Hypogonadismus und zur kontrollierten Polyovulation bei männlicher Subfertilität. Es erfolgen engmaschige vaginalsonographische Untersuchungen zur Beurteilung der Follikelreifung und E₂/LH/Progesteron-Bestimmungen. Ovulationsinduktion durch HCG-Gabe ggf. Unterstützung der Lutealphase durch HCG oder Progesteron. CAVE: Überstimulation und Mehrlinge.
- c) Bei hypothalamischem Hypogonadismus: Pulsative GnRH-Behandlung (Pumpe) oder hMG/FSH/recFSH-Stimulation.

2.1.4 Operative Therapie

a) Z. n. Sterilisation

Nach Sterilisation oder partieller Salpingektomie bei Tubargravidität, bei Tubenverschlüssen entzündlicher oder endometriotischer Genese kommen Refertilisierungs-Operationen per Laparoskopie oder mikrochirurgisch (tubotubare Anastomose) in Frage. Falls dies nicht möglich ist oder bei erhöhtem Alter der Patientin, kommt primär IVF in Frage.

b) Postentzündlicher Tubenschaden

Adhäsiolyse, Salpingostomie/Salpingoneostomie per Laparoskopie oder Mikrochirurgie/Laparotomie.

c) Uterus myomatosus

Je nach Größe und Lage der Myome erfolgt eine Myomenukleation per laparoskopiam oder per laparotomiam, falls diese Myome eine fertilitätsmindernde Bedeutung haben.

d) Uterusanomalien

Insbesondere bei Doppelmissbildungen muß eingeschätzt werden, ob diese eine fertilitätsmindernde Bedeutung haben. Ggf. kann operativ saniert werden.

2.1.5 Internistische Therapie von Allgemeinerkrankungen

Allgemeinerkrankungen werden unabhängig von der Sterilitätstherapie behandelt (z.B. Diabetes mellitus, Adipositas).

2.1.6 IVF

Indikationen zum IVF sind gegeben bei tubarer Insuffizienz, männlichen Fertilitätsstörungen; immunologischer, idiopathischer Infertilität und ebenso bei Endometriose (siehe Bundesärztekammer: Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion (1998), Deutsches Ärzteblatt 95; 49: B 2454 - B 2459).

Es gibt verschiedene Stimulationsprotokolle. Ein häufig angewandtes Protokoll ist das der Downregulation durch ein GnRH-Analogon und daraufhin die kontrollierte ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen. Alternativ dazu gibt es die Gonadotropinstimulation mit gleichzeitiger Gabe eines GnRH-Antagonisten. Es folgt die vaginale Follikelpunktion, dann die In-vitro-Fertilisation mit nachfolgendem Embryotransfer.

2.1.7 ICSI

Indikationen zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion sind gegeben bei schweren männlichen Fertilitätsstörungen, die mit anderen Therapien nicht behandelbar sind, und bei fehlender Fertilisation bei konventioneller IVF. Die dazu benötigten Spermien können aus dem Ejakulat, aus dem Nebenhoden (MESA) oder aus dem Hoden (TESE) gewonnen werden (siehe Bundesärztekammer: Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion (1998), Deutsches Ärzteblatt 95; 49: B 2454 - B 2459).

2.1.8 Heterologe Insemination

Bei Azoospermie und schweren Fertilitätsstörungen des Mannes bei gleichzeitigem unauffälligen inneren Genitale der Frau kann die heterologe Insemination angeboten werden. In der Beratung ist auf die rechtlichen Aspekte (keine juristische Regelung in Deutschland), auf die Aufspaltung zwischen genetischem und sozialem Vater und auf die Frage, ob und wann die Herkunft dem Kind mitgeteilt wird, Wert zu legen.

2.1.9 Endometriose

Die Therapie bei Endometriose als Sterilitätsursache richtet sich nach dem Schweregrad der Endometriose. Dieser wird per laparoscopiam bestimmt. Bei der Laparoskopie werden alle sichtbaren Endometrioseherde entfernt. Bei schwerer Endometriose kann eine operative Sanierung von Ovarialendometriose, Blasen- und Darmendometriose notwendig werden. Bei leichter Endometriose und Tubendurchgängigkeit erfolgt eine Stimulationstherapie mit oder ohne Insemination. Bei schwerer Endometriose mit tubarer Insuffizienz erfolgt die IVF. Hormonelle Therapien der Endometriose (Gestagene, GnRH-Analoga, Winobanin) haben wenig Effekt auf die Sterilität.

2.2.1 Aufklärung, Information und Einwilligung

Die Richtlinien der BÄK zur assistierten Reproduktion sollten in ihren Aussagen zur Aufklärung, Information und Einwilligung bei allen Verfahren der Sterilitätstherapie zur Anwendung gelangen.

2.2.2 Psychosomatische Grundversorgung

Psychosomatische Grundversorgung als ärztliche Aufgabe umfasst eine möglichst frühzeitige differentialdiagnostische Abklärung des Krankheitsbildes in seinen somatischen, psychischen und psychosozialen Aspekten sowie die Therapie dieser psychogenen bzw. psychisch mitbedingten Beschwerden. Der Partner und andere enge Bezugspersonen sollen einbezogen werden.

2.2.3 Indikation für Beratung und Psychotherapie

Indikation für psychosoziale Beratung und Krisenintervention

Infertilität ist stets mit psychischen Belastungen verbunden, daher ist die psychosoziale Beratung immer ein integraler Bestandteil des Behandlungsangebotes. Neben der Beratung entsprechend der psychosomatischen Grundversorgung durch den Arzt sollte ein behandlungsunabhängiges Angebot getrennt von der ärztlichen Betreuung stattfinden. Die Beratung sollte nur durch geschultes, d. h. über die körperliche und psychischen Aspekte der Infertilität gut informiertes Personal, erfolgen.

Beratungsinhalte können die Entwicklung des Kinderwunsches in der Partnerschaft, Motivation für den Kinderwunsch, die aktuellen Belastungen durch den unerfüllten Kinderwunsch und durch die Behandlung (in Bezug auf die Sexualität), die Partnerschaft und die Aufrechterhaltung sozialer Kontakte wie auch der beruflichen Situation sein. Des Weiteren soll die Entscheidungskompetenz des Paares über den weiteren Behandlungsverlauf gefördert werden („Implikationsberatung“). Ziel der Beratung ist auch die rechtzeitige Identifizierung von stark belasteten Paaren, die einer weiteren psychotherapeutischen Betreuung bedürfen.

Psychosoziale Beratungskonzepte sollten auf die spezifischen Bedürfnisse und Voraussetzungen der jeweiligen Personen ausgerichtet sein (z. B. Beratung ausländi-

scher Paare in deren Muttersprache). Spezifische psychosoziale Beratung kann z. B. notwendig sein bei depressiven Reaktionen, Behandlungsmisserfolgen, starken Behandlungsängsten, sexuellen Störungen, Tot- und Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch bei kindlicher Fehlbildung und Fetozyd. Familien mit hochgradigen Mehrlingen nach reproduktionsmedizinischer Behandlung sollte eine intensivere Nachbetreuung immer angeboten werden. Eine behandlungsbegleitende psychosoziale Betreuung kann den Leidensdruck der ungewollten Kinderlosigkeit mindern bzw. eine größere Ergebnisoffenheit erreichen.

Indikation für Psychotherapie

Eine Psychotherapie ist dann indiziert, wenn die Diagnostik genügend Anzeichen dafür ergibt, dass mit dem unerfüllten Kinderwunsch sehr starke psychische Belastungen wie z.B. schwere Depressionen, Ängste und Partnerschaftskonflikte verbunden sind und keine ausreichenden Bewältigungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Unabhängig vom organischen Befund ist eine Psychotherapie/Sexualtherapie ebenfalls indiziert, wenn Hinweise auf manifeste sexuelle Störungen bestehen. Eine Erhöhung der Schwangerschaftschance kann nicht primäres Ziel der Psychotherapie sein.

2.2.3.1 Entspannungsverfahren

Entspannungsverfahren können behandlungsbegleitend für jedes Paar sinnvoll sein und sind vor allem als ergänzende Verfahren zur Stressreduktion in der Behandlung von Fertilitätsstörungen zu verstehen (E: II-3).

2.2.3.2 Spezifische Psychotherapieverfahren

Die differentielle Indikation für ein spezifisches Psychotherapieverfahren oder -setting ist individuell zu stellen. Belege für die Wirksamkeit von tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie und Verhaltenstherapie (inkl. Meta-Analysen) liegen vor (E: I).

2.2.3.3 Medien zur Information und Aufklärung

Grundsätzlich ist zu empfehlen, Betroffenen wissenschaftlich fundiertes Informationsmaterial zu den medizinischen und zu den emotionalen Aspekten der Unfruchtbarkeit (inkl. Sexualität, Möglichkeiten und Grenzen der Medizin) zur Verfügung zu stellen. Entsprechende Broschüren und Filme zur Informationsvermittlung sind mittlerweile reichlich vorhanden (z.B. Informationsmaterialien der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, BzgA).

2.3 Psychopharmakologie

Depressionen als Folge des unerfüllten Kinderwunsches sind in erster Linie psychotherapeutisch zu behandeln. Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung von Ängsten und Depressionen ist im Einzelfall abzuklären, wobei auf hormonelle Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie zu achten ist (E: III).

2.4. Selbsthilfegruppen

Die Paare sollten generell über die Möglichkeit informiert werden, an Selbsthilfegruppen teilzunehmen. Sie sollten außerdem über die Arbeitsweise von Selbsthilfegruppen informiert werden

Anhang: Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfragen eignen sich für das ärztliche Gespräch, um die biopsychosoziale Dimension der Kinderlosigkeit des Paares zu erschließen:

- Wie lange haben Sie den Wunsch nach einem Kind?
- Wie lange sind Sie in Behandlung?
- Bei wie vielen Ärzten waren Sie in Behandlung?
- Woran liegt es Ihrer Meinung nach, dass Ihr Kinderwunsch bisher unerfüllt geblieben ist?
- Wie sehr leiden Sie beide unter der Kinderlosigkeit?
- Wer leidet mehr am Problem der Kinderlosigkeit (Mann oder Frau)?
- Was hat sich in Ihrem Leben verändert, seit Sie von der Fertilitätsstörung wissen (Partnerschaft, Beruf, Selbstwertgefühl)?
- Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Sexualität und Liebe (GV-Frequenz, Orgasmusempfinden, Sexualpraktiken, Lust, Zärtlichkeit, Dyspareunie)?
- Was hat sich in Ihrer Sexualität verändert?
- Weitere wesentliche Beschwerden (Magen-Darm, Asthma, chronische Schmerzen, Haut, Haare, seelische Belastung)?
- Psychiatrische/psychotherapeutische (Vor-) Behandlung (Lebenskrisen, Partnerschaft)?
- Welche Therapie sollte Ihrer Ansicht nach durchgeführt werden?
- Was müsste sich in Ihrem Leben ändern, damit es zu einer Schwangerschaft kommt?
- Wie stehen Sie zu alternativen Lebensperspektiven im Hinblick auf ein Kind (Adoption, Pflegekind, Leben ohne Kind)?
- Wo gibt es für Sie Grenzen einer Therapie (Dauer, Behandlungsmethode)?
- Wie geht es weiter im Falle eines „Misserfolgs“?

Verfahren zur Konsensbildung

Die Evidenzbewertung E:I-III für die Qualitätsbeurteilung therapeutischer Verfahren im Bereich der Psychosomatik folgt Rudolf und Eich (1999):

- E:I bedeutet Evidenz auf Grund mindestens einer adäquat randomisierten kontrollierten Studie.
- E:II-1 bedeutet Evidenz auf Grund einer kontrollierten, nicht randomisierten Studie mit adäquatem Design.
- E:II-2 bedeutet Evidenz auf Grund von Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien mit adäquatem Design, nach Möglichkeit von mehreren Forschungszentren oder Forschergruppen durchgeführt.
- E: II-3 bedeutet Evidenz auf Grund von Vergleichsstudien, die Populationen in verschiedenen Zeitabschnitten oder an verschiedenen Orten mit oder ohne Interventionen vergleichen.
- E: III bedeutet Meinungen von respektierten Experten gemäß klinischer Erfahrung, beschreibender Studien oder Berichten von Expertengremien.

Die Leitlinie entspricht der „best evidence“ nach Literaturlauswertung, Erarbeitung von Quellentexten, mehrfachen Konsensuskonferenzen mit fortlaufenden Aktualisierungen und Zertifizierung durch die entsprechenden Fachgesellschaften.

Verantwortliche Autoren:

B. Strauß, Jena (Moderator), K. Beyer, Jena, C. Bindt, Hamburg, E. Brähler, Leipzig, L. Gacinski, Berlin, D. Gagel, Berlin, H. Felder, Gießen, S. Goldschmidt, Leipzig, K. Henning, Jena, E. Ittner, Göttingen, H. Kentenich, Berlin, V. Pastor, Berlin, H. Stammer, Heidelberg, Y. Stöbel-Richter, Leipzig, R. Verres, Heidelberg, T. Wischmann, Heidelberg, E. Yüksel, Berlin

Rückmeldungen an die Autor(inn)en über e-mail:
bernhard.strauss@med.uni-jena.de

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind Empfehlungen für ärztliches Handeln in charakteristischen Situationen. Sie berücksichtigen ausschließlich ärztlich-wissenschaftliche und keine wirtschaftlichen Aspekte. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte unverbindlich und haben weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Publiziert FRAUENARZT 40 (1999), 750 ff.

Überarbeitet und aktualisiert im Jahr 2004.



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
 - 3.2. Fortpflanzungsmedizin
 - 3.2.3. Spermaantikörper-Bestimmung im Rahmen einer differenzierten Sterilitätsdiagnostik
-

Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

Empfehlungen zur Spermaantikörper-Bestimmung im Rahmen einer differenzierten Sterilitätsdiagnostik

Über eine sinnvolle Abklärung bei Verdacht auf immunologisch bedingte Sterilität bestanden in den vergangenen Jahren große Unsicherheiten, deshalb wurde im Jahr 1993 vom Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (federführend Frau Prof. Dr. med. W. Eggert-Kruse) hierzu Stellung genommen. Aktualisierung durch die Autorin im Juni 2004.

1. Eine immunologische Ursache des unerfüllten Kinderwunsches wird häufig vermutet bei Scheitern langjähriger diagnostischer und therapeutischer Bemühungen oder bei inadäquatem Ausfall des Postcoitaltestes (PCT).

Der PCT ist als Screening-Test zur Abklärung der lokalen Kompatibilität geeignet, jedoch ist streng auf die standardisierte Durchführung zu achten wie richtiges „Timing“, Karenzzeit, Abnahmetechnik und mikroskopische Beurteilung (1, 2). Einflußparameter wie der hormonelle Effekt auf die Qualität des Cervixmucus oder der pH-Wert sind von großer Bedeutung (3,4). Ein pathologischer Ausfall des PCT beruht wesentlich häufiger auf Veränderungen dieser Parameter als auf immunologischen Phänomenen wie spezifischen Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA). Der Postcoitaltest sollte daher bei inadäquatem Ausfall nach Optimierung der Untersuchungsbedingungen kontrolliert werden. Hierzu kann eine Östrogenvorbehandlung der Frau vor dem PCT zur Verbesserung der Qualität des Cervixmucus günstig sein.

2. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Störung der lokalen Kompatibilität bei in vivo Untersuchungen ist zur weiteren Differenzierung der in vitro Spermien-Cervicalsekret-Penetrationstest (SCMPT) zu empfehlen (5). In gekreuzter Testdurchführung erlaubt der SCMPT eine Abgrenzung eines pathologischen Cervix- bzw. Spermienfaktors (6).

3. Eine gestörte Spermien-Mucus-Interaktion kann auf Spermienantikörpern in den Genitalsekreten beruhen. Zum Nachweis von lokalen ASA kommen der direkte Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) Test oder auch der Immunobead (IMB) Test sowie indirekte Testverfahren (indirekter MAR) im Cervicalsekret in Frage (7-11). Mit Hilfe von markierten Indikatorpartikeln läßt sich eine Differenzierung in Antikörper der IgG - bzw. IgA-Klasse erzielen.

3.2.3. Spermaantikörper-Bestimmung im Rahmen einer differenzierten Sterilitätsdiagnostik

Lokale ASA lassen sich wesentlich häufiger im Ejakulat und auf der Spermienoberfläche (in ca. 10%) als im Cervixmucus (<2% in unselektierten Kollektiven) bei Paaren mit langjährigem unerfüllten Kinderwunsch finden (12). Spermaantikörper der IgG bzw. IgA-Klasse zeigen eine deutliche positive Korrelation, können jedoch auch allein und in unterschiedlichem Ausmaß vorkommen. Sie stehen in keinem direkten Zusammenhang mit ASA im Serum. Insbesondere lokale IgA Spermaantikörper stellen eine seltene, jedoch schwerwiegende Ursache der Sterilität dar und zeigten einen signifikanten negativen Einfluß auf die Fertilitätsrate in prospektiven Studien (13). Die Bestimmung lokaler ASA ist deshalb zur Auswahl der geeigneten Therapieverfahren bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch unbedingt zu empfehlen.

4. Die Induktion einer Immunantwort mit der Bildung von Sperma-Antikörpern durch Genitalinfektion beim Mann wird diskutiert (z.B. durch Kreuz-Reaktivität zwischen einigen Mikroorganismen und bestimmten Epitopen auf der Spermienoberfläche) (14, 15, 16).

Ein Zusammenhang von lokalen ASA der IgG- und/oder IGA-Klasse im Sperma mit der mikrobiellen Besiedlung des Ejakulats sowie der Leukozytenmasse im Sperma konnte jedoch bisher bei klinisch asymptomatischen Patienten nicht nachgewiesen werden (17). Dies gilt auch für lokale ASA und andere Parameter bei subklinischer Genitalinfektion /-entzündung (18,19).

5. Die Bestimmung von gegen Spermien gerichteten Antikörpern im Serum der Frau oder des Mannes, den zirkulierenden ASA liefert keine klinisch relevante Information über den Fertilitätszustand des Paares. Der positive Nachweis von zirkulierenden ASA z. B. durch Tray-Agglutination-Test (TAT), Radioimmunoassay (RIA) oder Enzyme-linked-Immunosorbent Assay (ELISA) korrelierte nicht mit dem PCT oder dem SCMP und der Schwangerschaftsrate in prospektiven Untersuchungen (21). Die durch diese Methoden nachgewiesenen ASA im Serum des Mannes und/oder der Frau zeigten keinen negativen Einfluß auf die Fertilitätsprognose. Sie rechtfertigen nicht den Einsatz einer systemischen Corticosteroid-Therapie (22).

Die Bestimmung von ASA in Serumproben, insbesondere durch häufig verwendete kommerziell erhältliche ELISA, kann im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik nicht empfohlen werden.

Literatur:

1. World Health Organization (1982) WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press, Cambridge
2. MOGHISSI K. S. (1976): Postcoital test: physiological basis, technique, and Interpretation. *Fertil Steril* 27:117
3. EGGERT-KRUSE W., KÖHLER A., ROHR G., RUNNEBAUM B. (1993): The pH as an important determinant of sperm-mucus interaction. *Fertil Steril* 59, 617.
4. EGGERT-KRUSE W. (1997): Funktionen der Cervix uteri für die Fertilität. *Der Gynäkologe* 30:53.
5. EGGERT-KRUSE W., LEINHOS G., GERHARD I., TILGEN W., RUNNEBAUM B. (1989): Prognostic value of in vitro sperm penetration into hormonally standardized human cervical mucus. *Fertil Steril* 51:317

3.2.3. Spermaantikörper-Bestimmung im Rahmen einer differenzierten Sterilitätsdiagnostik

6. EGGERT-KRUSE W., GERHARD I., TILGEN W., RUNNEBAUM B. (1989): Clinical significance of crossed in vitro sperm-cervical mucus penetration test in infertility investigation. *Fertil Steril* 52:1032
7. JAGER S., KREMER J., van SLOCHTEREN-DRAAISMA T. (1978): A simple method of screening for antisperm antibodies in the human male. Detection of spermatozoal surface IgG with the direct mixed antiglobulin reaction carried out on untreated fresh human semen. *Int J Fertil*: 23:12
8. JAGER S., KREMER J., KUIKEN J., van SLOCHTEREN-DRAAISMA T. (1980): Immunoglobulin class of antispermatozoal antibodies from infertile men and inhibition of in vitro sperm penetration into cervical mucus. *Int J Androl* 3:1
9. JAGER S., KREMER J. (1987): Erfassung der lokalen Immunreaktionen gegen Spermatozoenantigen im Sekret der Cervix uteri. *Fertilität* 3:17
10. EGGERT-KRUSE W., ROHR G., BÖCKEM-HELLWIG S, HUBER K., CHRISTMANN-EDOGA M., RUNNEBAUM B. (1995): Immunological aspects of subfertility. *int j andrology* 18, Suppl. 2:43.
11. KREMER J., JAGER S. (1988): Sperm-cervical mucus interaction, in particular in the presence of antispermatozoal antibodies. *Hum Reprod* 3:69
12. EGGERT-KRUSE W., BÖCKEM-HELLWIG S., DOLL A., ROHR G., TILGEN W., RUNNEBAUM B. (1993): Antispermatozoal antibodies (ASA) in cervical mucus in an unselected subfertile population. *Hum Reprod* 8: 1025-1031
13. EGGERT-KRUSE W., HOFSSÄSS A., HAURY E., TILGEN W., GERHARD I., RUNNEBAUM B. (1991): Relationship between local antisperm antibodies and sperm-mucus interaction in vitro and in vivo. *Hum Reprod* 6:267
14. EGGERT-KRUSE W., CHRISTMANN M., GERHARD I., POHL S., KLINGA K., RUNNEBAUM B. (1989): Circulating antisperm antibodies and fertility prognosis: a prospective study. *Hum Reprod* 4:513
15. INGERSLEV HJ, WALTER S., ANDERSON JT, BRANDENHOFF P., ELDRUP J., GEERDSEN JP et al (1986) A prospective study of antisperm antibody development in acute epididymitis. *J Urol* :136: 162.
16. SHAHMANESH M., STEDRONSKA J., HENDRY WF. (1986) Antispermatozoal antibodies in men with urethritis. *Fertil Steril* 46:308.
17. KURPISZ M., ALEXANDER NJ. (1995). Carbohydrate moieties on sperm surface: physiological relevance. *Fertil Steril* 63:158.
18. EGGERT-KRUSE W., PROBST S., ROHR G., TILGEN W., RUNNEBAUM B. (1996): Induction of immunoresponse by subclinical male genital tract infection? *Fertil Steril* 65: 65:1202
19. EGGERT-KRUSE W., ROHR G., PROBST G., RUSU R., HUND M., DEMIRAKCA T., AUFENANGER J., RUNNEBAUM B., PETZOLD D. (1998): Antisperm antibodies and microorganisms in genital secretions – a clinically significant relationship? *Andrologie* 30 Supp 1:61.
20. EGGERT-KRUSE W., BOIT R., ROHR G., AUFENANGER J., Hund M., STROWITZKI T. (2001): Relationship of seminal plasma interleukin (IL)-8 and IL-6 with semen quality. *Hum Reprod* 16:517-528
21. EGGERT-KRUSE W., HUBER K., ROHR G., RUNNEBAUM B. (1993): Determination of antisperm antibodies in serum samples by means of enzyme-linked immunosorbent assay – a procedure to be recommended during infertility investigation? *Human Reprod.* 8:1405.
22. EGGERT-KRUSE W., ROHR G., WOLFM., KLINGA K., WELTIN M., RUNNEBAUM B. (1997): Zirkulierende Sperma-Antikörper im Serum – Vergleich verschiedener Kollektive. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 57:53.

Anschrift der Verfasserin:

Prof. Dr. med. W. Eggert-Kruse
Univ.-Frauenklinik Heidelberg, Voßstraße 9, 69115 Heidelberg

Publiziert in FRAUENARZT 34 (1993), 397 f.
Überarbeitet: Juni 2004



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 3.2. Fortpflanzungsmedizin
- 3.2.4. Assistierte Reproduktion: Ovarielle Stimulationsbehandlungen mit Gonadotropinen oder Antiöstrogenen und Ovarialkarzinomrisiko

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGE e.V.)

Assistierte Reproduktion: Ovarielle Stimulationsbehandlungen mit Gonadotropinen oder Antiöstrogenen und Ovarialkarzinomrisiko

Federführend:

Dr. Grunwald, Heidelberg,
Prof. Runnebaum, Heidelberg
Prof. Diedrich, Lübeck
Prof. van der Ven, Bonn
Prof. Felberbaum, Lübeck

Überarbeitet August 2004 von Prof. R. Felberbaum, Lübeck

Im Rahmen der Sterilitätstherapie kommen sowohl Antiöstrogene wie Clomiphencitrat, als auch Gonadotropinpräparationen zum Einsatz, um je nach Indikation eine mono- oder polyfollikuläre Entwicklung im Ovar zu induzieren. Vor allem in Rahmen der In-vitro-Fertilisation (IVF) hat die Möglichkeit, zahlreiche Follikel aus einer Follikelkohorte in einem Behandlungszyklus zur Reifung kommen zu lassen, die Erfolgsraten dieser Therapieform deutlich erhöht. Auf der anderen Seite sind Bedenken seit Anfang der neunziger Jahre geäußert worden, dass diese Behandlungsmaßnahmen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms im weiteren Leben der Sterilitätspatientin einhergehen könnten.

Die Arbeiten von Whittemore et al. (1 – 3) und von Harris et al. (4) über dieses Risiko der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms nach Sterilitätstherapie wurden durch ein Expertenteam (5) und auch durch die Autorin selbst in ihrer Aussagekraft in Zweifel gezogen. In der abschließenden Beurteilung der Whittemore – Studie führte das Expertenteam aus, dass aus den präsentierten Daten nicht zu entscheiden sei, ob das beschriebene erhöhte Ovarialkarzinomrisiko auf die Infertilität per se, auf eine Untergruppe von Frauen mit Infertilität, auf den Gebrauch von fertilitätsfördernden Medikamenten, auf Studienfehler oder einfach auf den Zufall zurückzuführen sind. Diese Sicht der Dinge schlossen sich 1999 Shushan und Laufer an, allerdings mit der Empfehlung, Patientinnen nach Behandlung mit ovulationsinduzierenden Substanzen genau nachzubeobachten (6).

3.2.4. Assistierte Reproduktion: Ovarielle Stimulationsbehandlungen mit Gonadotropinen oder Antiöstrogenen und Ovarialkarzinomrisiko

In einer Studie konnten Rossing et al. 1994 ein erhöhtes Risiko für Ovarialtumoren (Borderline – und maligne Tumoren zusammen) zeigen, wenn Clomiphen für mehr als 12 Zyklen eingesetzt wurde (7). Auf der Grundlage großer Fallzahlen (2575 untersuchte Frauen bis zum 51. Lebensjahr; insgesamt 57622 Menschenjahre) konnte Lunenfeld bereits 1995 zeigen, daß Clomiphen-Citrat, wenn es nicht häufiger als für sechs Behandlungszyklen eingesetzt wurde, kein erhöhtes Risiko für ein Ovarialmalignom nach sich zieht (8, 9). Auch Shushan et al. (1996) kamen zu dem Schluß, dass die Dauer der Stimulationstherapie möglicherweise einen Risikofaktor darstellt und wahrscheinlich nicht die Art der verwendeten Medikamente (10).

Venn et al. (1995) (11) verglichen in einer großen Kohortenstudie (10358 Frauen insgesamt) die Inzidenz des Ovarialkarzinoms bei sterilen Frauen nach IVF-Behandlung mit solchen sterilen Frauen, die keine ovarielle Stimulation erhalten hatten. Sie fanden ein höheres relatives Risiko sowohl für Frauen nach Gonadotropintherapie im Rahmen der IVF-Behandlung (relatives Risiko 1,7), als auch für Frauen ohne Stimulationstherapie (relatives Risiko 1,6) im Vergleich zur Normalbevölkerung. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Im Jahre 1999 publizierte die gleiche Arbeitsgruppe Daten, die für Frauen mit idiopathischer Sterilität („unexplained infertility“) ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms der Ovarien oder des Uterus zeigten (12).

In aktuelleren Publikationen und wiederum auf der Grundlage großer Fallzahlen konnten vor allem Arbeitsgruppen aus Israel (Dor et al. 2002; Lerner – Geva et al. 2003) zeigen, dass kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer malignen Erkrankung, hier jedoch nicht allein auf das Ovarialkarzinom beschränkt, gefunden werden konnte (13, 14). In einer Kohorte von 5026 Frauen, die mittels IVF zwischen 1981 und 1992 behandelt worden waren, wurden 27 Fälle von Krebserkrankungen beobachtet im Vergleich zu 35,6 zu erwartenden Fällen. Dabei wurden 11 Fälle von Brustkrebserkrankungen festgestellt, in Relation zu 15,86 statistisch zu erwartenden Erkrankungsfällen. Ein Fall von Ovarialkarzinomerkrankung und ein Fall von Gebärmutterhalskrebs wurden beschrieben, wobei 1,74 bzw. 1,73 Fälle zu erwarten gewesen wären. Es ist allerdings festzuhalten, dass Krebserkrankungen, die innerhalb eines Jahres nach Beginn der IVF-Behandlung festgestellt worden waren, aus der Analyse herausgenommen wurden (13). Innerhalb dieses Zeitraumes von einem Jahr nach Beginn der IVF-Behandlung wurden zusätzlich 13 Krebserkrankungen festgestellt, 4 Eierstockkrebserkrankungen (3 Borderline – Erkrankungen und 1 Ovarialkarzinom), 4 Präkanzerosen des Gebärmutterhalses (CIN I – III), ein Endometriumkarzinom und fünf weitere nichtgynäkologische Malignome.

Auch Lerner-Geva et al. konnten in einer Kohorte von 1082 Frauen aus einem einzelnen IVF-Zentrum (Lis Maternity Hospital Tel Aviv Medical Centre, Tel – Aviv) keine erhöhte Inzidenz von Malignomen beobachten, wenn der Zeitraum des ersten Jahres nach Beginn der IVF-Behandlung aus der Analyse herausgenommen wurde. Wurde dieser Zeitraum jedoch in die Untersuchung eingeschlossen, so betrug das relative Risiko 1,91. Die Autorin empfiehlt genaue Kontrolluntersuchungen der behandelten Frauen vor allem in der Zeit nach der Behandlung,

wobei das erhöhte Risiko nicht mit der Behandlung selbst in Verbindung gebracht werden konnte (14).

Infertilität ist ein Risikofaktor für das Ovarialkarzinom unabhängig von der Nulliparität (15, 16, 17). Die Erfüllung des Kinderwunsches und die Geburt des Kindes stellt einen Schutzfaktor vor dem Ovarialkarzinom dar. Ebenso zeigt die Mehrzahl der Untersuchungen, dass Stillen unabhängig von der Parität einen protektiven Faktor darstellt. Dies bedeutet, dass jede Behandlung, die zur Geburt eines Kindes führt, eine Verringerung des Risikos für ein Ovarialkarzinom darstellt.

Hinsichtlich des Risikos, nach kontrollierter ovarieller Hyperstimulation an einem Mammakarzinom zu erkranken, konnte im Jahre 1999 anhand einer großen italienischen Fall-Kontroll-Studie mit mehr als 3415 betroffenen Frauen und 2916 Kontrollfällen gezeigt werden, dass keine Korrelation besteht (18).

Zusammenfassung:

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage ist ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko, insbesondere für Borderline-Ovarialtumoren, durch ovulationsinduzierende Substanzen wie Gonadotropinpräparationen und Clomiphen nicht vollständig auszuschließen. Wegen der niedrigen Gesamtinzidenz ist selbst bei Annahme eines erhöhten Ovarialkarzinomrisikos das absolute Risiko sehr gering. Eine Beurteilung, ob Clomiphenstimulationen mit einem anderen Risiko behaftet sind als Behandlungen mit Gonadotropinpräparationen ist derzeit nicht möglich. Ebenso wenig kann in dieser Hinsicht eine Aussage gemacht werden zu der Frage, ob zwischen sog. urinären Gonadotropinpräparationen oder gentechnisch hergestellten Präparaten ein Unterschied besteht. Mit Ausnahme der Publikation von Rissing et al. aus dem Jahre 1992 liegen keine weiteren Untersuchungen vor, die ein höheres Risiko für Antiöstrogene im Vergleich zu Gonadotropinen nachweisen. Möglicherweise ist die Gesamtdauer der Therapie mit follikelstimulierenden Substanzen von größerer Bedeutung. Auch hinsichtlich der Gesamtinzidenz von Malignomerkrankungen scheint kein erhöhtes Risiko nach ovarieller Stimulationsbehandlung vorzuliegen. Allerdings sollten Frauen nach IVF-Behandlung vor allem im Zeitraum des ersten Jahres nach Beginn der Therapie diesbezüglich überwacht werden.

Aus den genannten Gründen sollte die Indikation für den Einsatz von Antiöstrogenen und Gonadotropinen in jedem Einzelfall kritisch überprüft werden. Eine generelle Empfehlung hinsichtlich der Dauer des Einsatzes für Clomiphen-Citrat kann aufgrund der zur Verfügung stehenden Untersuchungsergebnisse nicht gegeben werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der Schwangerschaften bei Verwendung von Clomiphenn-Citrat in der ersten sechs Behandlungszyklen auftreten.

Literatur:

1. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group (1992a): Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case – control studies. I. Methods. *Am J Epidemiol* 136: 1175 – 1183
2. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group (1992b): Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case – control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 136: 1184 – 1203
3. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group (1992c): Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case – control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Am J. Epidemiol* 136: 1212 - 1220
4. Harris R., Whittemore A.S., Itnyre J Collaborative Ovarian Cancer Group (1992): Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case – control studies. III. Epithelial tumours of low malignant potential in white women. *Am J Epidemiol* 136: 1204 – 1211
5. Cohen J., Forman R., Hartlapp S. et al. (1993): IFFS Expert Group: Report on the Whittemore study related to the risk of ovarian cancer associated with the use of infertility agents. *Hum Reprod* 8: 996 – 999
6. Shushan A., Laufer N. (2000): Fertility drugs and ovarian cancer: what are the practical implications of the ongoing debate? *Fertil. Steril.*, 74(1): 8 – 9
7. Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S., Moore D.E., Self S.G. (1994): Ovarian tumours in a cohort of infertile women. *N Eng J Med.* 331:771 – 776
8. Lunenfeld B. (1995): Reproductive disorder and cancer. 4rth World Congress of Gynecological Endocrinology, Madonna die Campiglio, 12 – 19.2.1995, Vortrag
9. Ron E., Lunenfeld B., Menczer J. et al (1987) : Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 125: 780 – 790
10. Shushan A., Ora R., Itzcovich J., Elchalala U., Peretz T., Schenker J.G. (1996): Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil. Steril.* 65: 13 – 18
11. Venn A., Watzson L., Lumley J., Giles G., King C., Healy D. (1995): Breast and ovarian cancer after infertility and in vitro fertilization. *Lancet* 346: 995 – 1000
12. Venn A., Watson L., Bruinsma F., Giles G., Healy D. (1999): Risk of cancer after use of fertility drugs with in – vitro – fertilisation. *Lancet*; 354:1586 – 1590
13. Dor J., Lerner-Geva L., Rabinovici J., Chetrit A., Levran D., Lunenfeld B., Mashlach S., Modan B. (2002): Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*; 77(2):324 – 327
14. Lerner-Gava L., Geva E., Lessing J.B., Chetrit A., Modan B., Amit A. (2003): The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *Int. J. Gynecol. Cancer*; 13(1):23 – 27
15. Booth M., Beral V., Smith P. (1989): Risk factors for ovarian cancer; a case control study. *Br J Cancer*; 60:592 – 598

3.2.4. Assistierte Reproduktion: Ovarielle Stimulationsbehandlungen mit Gonadotropinen oder Antiöstrogenen und Ovarialkarzinomrisiko

16. Harlow B.L., Weiss N.S., Roth G.J., Chu J., Daling J.R. (1988): Case – control – study of borderline ovarian tumours: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res*; 48: 5849 – 5852
17. Hartge P., Schiffman M.N., Hoover R. et al. (1989): A case control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*; 161:10 – 16
18. Ricci E., Parazzini F., Negri E., Marsico S., La Vecchia C. (1999): Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Hum. Reprod.*; 14:1653 - 1655

Publiziert in FRAUENARZT 37 (1996), 1458 f.

Aktualisiert im August 2004.

© *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.*



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 3.2. Fortpflanzungsmedizin
- 3.2.5. Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

Stand Juni 2004

M. Weigel^{1,2}, G. Neumann², C. Keck¹, F. Geithövel¹, T. Rabe¹

- 1 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)*
- 2 Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*

1. Einleitung

Die intrauterine Insemination (IUI), die in-vitro Fertilisation mit Embryotransfer (IVF/ET) und verwandte Verfahren der assistierten Reproduktion (assisted reproductive techniques, ART) bergen für die Patientin und eine aus der Behandlung resultierende Schwangerschaft grundsätzlich die gleichen Risiken für eine Übertragung von Krankheitserregern wie die Konzeption per vias naturales. Bei reproduktionsmedizinischen Interventionen übernehmen die beteiligten Ärztinnen und Ärzte jedoch eine besondere Verantwortung für die Gesundheit der behandelten Frau sowie des möglicherweise aus der Behandlung hervorgehenden Kindes, die sich auch in den Richtlinien zur Durchführung der Assistierten Reproduktion widerspiegelt. Denn dort heißt es in § 3.3, daß vor ART eine sorgfältige Diagnostik durchzuführen sei, „die alle Faktoren berücksichtigt, die sowohl für den unmittelbaren Therapieerfolg als auch für die Gesundheit des Kindes von Bedeutung sind“ (2).

Somit gilt es unter anderem, potentielle Infektionsrisiken zu berücksichtigen. Die Keime können natürlicherweise aus dem unteren Genitaltrakt der Patientin bzw. aus dem Ejakulat des (Ehe-)Partners stammen oder iatrogen über Kulturmedien bzw. medizinisches Gerät übertragen werden. Nach Eintritt einer Schwangerschaft können akute und chronische Infektionen der Mutter das Kind gefährden. In der vorliegenden Arbeit nehmen die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Stellung zu den Infektionsrisiken der as-

sistierten Reproduktion und geben Empfehlungen zur Infektionsdiagnostik und den sich daraus ergebenden Konsequenzen, sowie zur Minimierung verfahrensbedingter Infektionsrisiken. Nicht eingegangen werden soll hier auf die besonderen Aspekte der donogenen Insemination.

2. Verfahrenbedingte Infektionsrisiken

2.1. Insemination, Eizellgewinnung und Embryotransfer

Die physiologische Kolonisation des unteren weiblichen Genitaltrakts mit potentiell pathogenen Keimen birgt grundsätzlich die Möglichkeit, diese bei der Eizellgewinnung intraperitoneal oder in die Adnexorgane zu inokulieren bzw. bei IUI oder ET eine iatrogene Aszension zu begünstigen. Eine vorbereitende Desinfektion von Vagina und Portio mit handelsüblichen Desinfektionsmitteln ist aber nicht zu empfehlen, da diese auch auf Gameten bzw. Embryonen toxisch wirken können (16). Eine Keimreduktion durch gründliches Auswaschen der Scheide und Abtupfen der Portio mit steriler Kochsalzlösung reduziert das Infektionsrisiko in gleichem Umfang, ohne jedoch die Schwangerschaftsraten zu reduzieren (66).

Bei Follikelpunktion, IUI und ET sollten weitestgehend Einmalinstrumente Verwendung finden. Alle sonstigen Gerätschaften, die unmittelbaren Kontakt mit der Patientin oder deren Körperflüssigkeiten haben, wie Ultraschallsonden und Punktionshilfen, sind mit mechanischen Barrieren zu schützen sowie vor und nach Gebrauch zu desinfizieren bzw. nach adäquater Reinigung zu sterilisieren.

Eine Infektion kann in Einzelfällen auch von akzidentellen Darmverletzungen oder der Punktion chronisch infizierter Hydro- bzw. Pyosalpingen ausgehen. Deshalb sollten letztere vorbereitend saniert werden, was zumeist auf pelviskopischen Wege möglich ist. Nicht zuletzt kann damit die Implantationsrate gesteigert werden (59). Insgesamt sind Infektionen im kleinen Becken als Komplikation der extrakorporalen Befruchtung nur kasuistisch beschrieben (1, 39, 73,74) und nach den Daten des Deutschen IVF-Registers mit etwa 5:25000 recht selten.

Nach der Eizellgewinnung ist etwa jede vierte Punktionsnadel an der Spitze bakteriell kontaminiert und in jedem dritten Follikelpunktat sind Keime nachweisbar, die so in das Kulturmedium eingebracht werden können (5). Deshalb hat sich neben einer physikalischen Keimreduktion durch Spülen des Eizell-Kumulus-Komplexes eine Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin bewährt (6). Eine prophylaktische Antibiotikagabe an die Patientin verbessert dagegen die Behandlungsergebnisse nicht und ist deshalb nicht zu empfehlen (28, 56).

2.2. Ejakulatgewinnung und –aufbereitung

Auch das Ejakulat ist keinesfalls steril. Mit sensitiven Untersuchungsmethoden sind Keime in 90 bis 99% aller Spermaproben nachweisbar (12, 21). Vorwiegend handelt es sich dabei um die normale Standortflora der distalen Urethra, daneben um Bakterien der Haut- und Perinealflora (40). Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt deshalb vor der Samengewinnung eine Keimreduktion durch Miktion, eine Reinigung der Glans Penis und gründliches Händewaschen mit Wasser und Seife

und abschließend das Abtrocknen von Händen und Genitale mit einem frischen Handtuch (71). Im Labor bewirkt die Spermienaufbereitung mittels Swim-Up oder Dichtegradientenzentrifugation eine effektive physikalische Keimreduktion, zudem hat sich auch hier die Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin bewährt (6). Eine prophylaktische Antibiotikagabe an den Patienten verbessert den Erfolg der ART nicht (8, 28) und ist deshalb nicht zu empfehlen.

2.3. Labor

Im Embryokulturlabor sollte weitestgehend mit Einwegartikeln gearbeitet werden. Die Einhaltung der Hygieneempfehlungen für die Arbeit in Sterillaboratorien (47, 61) versteht sich von selbst.

Besondere Beachtung als potentielle Infektionsquelle verdient das Kulturmedium. Sofern nicht industriell gefertigte Medien verwendet werden, die einer Qualitätskontrolle des Herstellers unterliegen, sind bei der Verarbeitung die Empfehlungen der American Fertility Society (58) zu beachten: Strenge Qualitätskontrolle des verwendeten Wassers zum Ausschluß von Pyrogenen, Endotoxinen und bakterieller Kontamination, sterile Fertigungsbedingungen unter weitestgehender Verwendung von Einmal-Materialien, Hitzesterilisation und ggf. Ultraschallreinigung von Mehrweg-Utensilien. Bis rekombinante Serumsupplemente verfügbar sind sollten möglichst humane Albuminpräparationen aus quarantänegelagerten Spenderpools verwendet werden, die auf HIV (humanes Immundefizienz-Virus), HBV (Hepatitis B Virus), HCV (Hepatitis C Virus), CMV (Cytomegalo-Virus) und Treponema pallidum getestet sind. Ersatzweise sollte allenfalls das Serum der Patientin supplementiert werden (38, 61).

2.4. Kryokonservierung

Auch während Kryokonservierung und Lagerung von Gameten bzw. imprägnierten Eizellen kann eine Kontamination erfolgen, wie der Fallbericht einer Hepatitis B Transmission im Lagerungsbehälter einer Knochenmarksbank illustriert (60). Damals waren allerdings außerordentlich undichte und fragile Gefriergutbeutel verwendet worden. Durch große Risse konnte Flüssigstickstoff eindringen und infektiöse Partikel ausspülen, die sich nicht nur im Sediment des Lagerbehälters wiederfanden, sondern auch in anderen Kryokonservaten. In der Reproduktionsmedizin ist das kryokonservierte Material aber nicht annähernd so hoch virusbelastet wie Blut oder Knochenmark. Zudem führen Eizellpräparation und -kultur bzw. Spermienaufbereitung zu einer physikalischen Keimreduktion. Letztlich erscheint eine Virusfreisetzung aus dem vor der Lagerung erstarrten Gefriergut kryobiologisch extrem unwahrscheinlich. Dennoch sollten nur Gefriergutbehälter verwendet werden, die zuverlässig verschließbar sind und nicht porös werden bzw. deren mechanische Stabilität durch Umverpackung erhöht werden kann. Außerdem sollte der Lagerbehälter regelmäßig geleert und gereinigt werden (19).

2.5. Laborpersonal

Nicht zuletzt ist der Schutz des Laborpersonals beim Umgang mit den potentiell infektiösen Körperflüssigkeiten durch Sicherheitskautelen zu gewährleisten, ent-

sprechend den Unfallverhütungsvorschriften der gesetzlichen Unfallversicherungsträger. Hierin wird unter anderem das Tragen von (ungepuderten) Handschuhen, Mantel und Schutzbrille bei Spritzgefahr, die weitestgehende Vermeidung von scharfen oder spitzen Instrumenten bzw. deren ordnungsgemäße Entsorgung, der Verzicht auf Mundpipetten bei der Eizell- und Embryomanipulation, die regelmäßige Desinfektion der Arbeitsflächen mit geeigneten Mitteln sowie die Ausstattung der Laborräume mit Handwaschbecken und Augenspüleinrichtung zur unverzüglichen Dekontamination vorgeschrieben. Selbstverständlich sollte das Laborteam gegen Hepatitis B immunisiert sein.

Tabelle 1 fasst die empfohlenen Maßnahmen zur Reduktion verfahrensbedingter Infektionsrisiken zusammen

3. Infektionsrisiken seitens der (Ehe-)Frau

3.1. Bakterielle Erreger

3.1.1. Bakterielle Vaginose

Eine bakterielle Vaginose, gekennzeichnet durch eine Dysbalance zwischen Laktobazillen und verschiedenen anaeroben Mikroorganismen mit dem Leitkeim *Gardnerella vaginalis*, besteht bei jeder zwanzigsten Patientin, verursacht jedoch nur bei der Hälfte der Betroffenen Symptome. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn mindestens drei der folgenden Befunde vorliegen: Vaginaler pH > 4,5; Amingeruch, ggf. nach Alkalisierung mit 10% Kalilauge; Clue-Cells im Phasenkontrastmikroskop oder im Methylenblaupräparat; dünnflüssiger homogener Fluor (30). Die gestörte Vaginalflora prädisponiert allgemein zu aufsteigenden Infektionen. Sie hat keinen Einfluß auf die Schwangerschaftsrate nach ART (15, 29), scheint aber unabhängig von anderen Risikofaktoren die Frühabortrate zu erhöhen (44). In der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitigen Blasensprung, Chorioamnionitis und Frühgeburtlichkeit. Bei Kinderwunsch sollte eine bakterielle Vaginose deshalb bereits präkonzeptionell saniert werden (30), was natürlich ganz besonders für Patientinnen vor ART gilt.

3.1.2. Chlamydien

Chlamydia trachomatis ist der häufigste sexuell übertragbare bakterielle Erreger in den westlichen Industrieländern mit einer Prävalenz von bis zu 5% in Deutschland unter den 15- bis 29-Jährigen. Die Infektion des unteren weiblichen Genitaltrakts verläuft vielfach symptomarm unter dem Bild einer Zervizitis (41). Bei intrauterinen Maßnahmen wie Insemination oder Embryotransfer besteht dann die Gefahr, eine Keimassension und damit die Entwicklung einer Adnexitis mit ihren Folgeerscheinungen zu begünstigen (32). Die Empfehlung, alle Patientinnen vor ART auf Chlamydien zu untersuchen, orientiert sich nicht nur an dem Aspekt aufsteigender Infektionen, sondern auch am Behandlungsziel einer erfolgreichen Schwangerschaft und der Geburt eines gesunden Kindes: Eine Chlamydieninfektion erhöht das Frühgeburtsrisiko, zudem entwickeln Neugeborene infizierter Mütter in 20% bis 50% eine Konjunktivitis, die selten sogar zur Erblindung führen kann, und in 10% bis 20% eine neonatale Pneumonie (9). Ein Chlamydien-Screening in der Schwanger-

schaft ist deshalb seit 1995 Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Der Keimnachweis mittels Genamplifikationstechniken ist aus dem ersten Morgenurin oder aus Zervixabstrichen möglich (13). Bei Nachweis von *Chlamydia trachomatis* sollten beide Partner behandelt werden, um eine Re-Infektion zu vermeiden.

3.1.3. *Gonokokken*

Auch Gonokokken können zu aufsteigenden Infektionen des inneren Genitale führen und das Neugeborene durch eine Gonoblenorrhoe irreversibel schädigen. In Anbetracht der niedrigen Prävalenz von unter 0,1% ist ein ungezieltes Screening nicht zu empfehlen. Bei klinischen Zeichen einer Zervizitis, also purulentem Fluor und mikroskopischem Nachweis von mindestens 25 Rundzellen je Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung ist dagegen ein kultureller Keimnachweis anzustreben, der dann auch Streptokokken A als Erreger der Puerperalsepsis und des Streptokokken-bedingten toxischen Schock-Syndroms mit erfassen sollte.

3.1.4. *Treponema pallidum*

Die Relevanz von *Treponema pallidum* für ART im homologen System ist unklar. Zwar kann die Infektion grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft auf das Kind übertragen werden und – insbesondere im 2. Stadium – auch Aborte induzieren (45). Andererseits ist eine Luessuchreaktion nach Feststellung einer Schwangerschaft wegen der extrem hohen Morbidität kongenital infizierter Kinder ohnehin Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Zudem ist die Resistenzlage des Erregers unverändert so günstig, dass eine Therapie vor Schwangerschaftseintritt keinen wesentlichen Vorteil birgt. Letztlich ist auch die Inzidenz in Deutschland mit lediglich 4 Infektionen je 106 Frauen zu gering, um ein präkonzeptionelles Lues-Screening vor ART sinnvoll erscheinen zu lassen (49).

3.1.5. *B-Streptokokken*

Eine Kolonisation der Vagina mit Streptokokken der Gruppe B findet sich bei 10% bis 15% aller Patientinnen. Zur Prophylaxe einer Neugeborenenensepsis wird deshalb ein Screening in der Spätschwangerschaft empfohlen und als Konsequenz eine intrapartale Chemoprophylaxe angeraten (31). Ein präkonzeptionelles Screening erscheint dagegen nicht sinnvoll, da eine Keimerradikation in aller Regel nicht gelingt.

3.2. Protozoen: *Toxoplasma gondii*

Reproduktionsmedizinisch ist die Toxoplasmose nicht unbedingt relevant, da sie lediglich bei Erstinfektion in der Schwangerschaft zur fetalen Erkrankung führt und eine Impfprophylaxe nicht verfügbar ist. Unbestritten sollte aber grundsätzlich allen Schwangeren frühestmöglich ein Toxoplasmose-Screening angeboten werden (48). Abhängig von Alter und sozio-ökonomischen Faktoren kann dadurch bei 22 bis 50% der Schwangeren eine Immunität bzw. eine inaktive Infektion dokumentiert werden. Bei fehlender Immunität ist der Test alle 8 bis 12 Wochen zu wiederholen. Sind neben IgG auch IgM nachweisbar, beweist dies keineswegs eine floride Infektion, da IgM bis zu 3 Jahren persistieren können. Die Differentialdiagnose erfordert dann aufwendige Zusatzuntersuchungen oder Titerverläufe.

Ein präkonzeptionelles Screening würde zwar diese diagnostische Crux ohne differenzierte Diagnostik vermeiden, wenn man bei Nachweis von IgM die Realisierung des Kinderwunsches einige Monate aufschiebt. Andererseits müssten alle seronegativen Frauen, also 50 bis 78% aller Kinderwunsch-Patientinnen – möglicherweise über Jahre hinweg – 2- bis 3-monatlich wiedergetestet werden. Es erscheint zudem recht unwahrscheinlich, dass durch eine präkonzeptionelle Diagnostik (48) tatsächlich Fälle von Toxoplasmose in der Schwangerschaft verhindert werden können. Zusammenfassend lässt es derzeit die Datenlage offen, ob alleine zum Ausschluss späterer Schwierigkeiten in der Interpretation von Untersuchungsergebnissen ein Toxoplasmose-Screening vor ART empfohlen werden sollte.

3.3. Viren

3.3.1. Impfschutz

Schutzimpfungen sind das wirksamste und sicherste Instrument zur Minimierung der materno-fetalen Infektionsgefährdung durch bestimmte Viren. Nach den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut sind in Deutschland alle Säuglinge dreimal gegen Hepatitis B und Kleinkinder bis zum Ende des zweiten Lebensjahres zweimal gegen Mumps, Masern und Röteln (MMR) sowie gegen Varizellen zu immunisieren. Außerdem sind ungeimpfte 9-17jährige Jugendliche ohne Varizellenanamnese zu impfen (50).

In Vorbereitung von Verfahren der assistierten Reproduktion ist somit in besonderem Maß auf eine Komplettierung des altersgerechten Impfschutzes zu achten. Alle Patientinnen sollten zweimal gegen Röteln geimpft sein und einen ausreichenden Antikörper-Titer von 1:32 im Hämagglutinationstest (HAH) aufweisen. Bei grenzwertigen HAH-Titern von 1:8 bis 1:16 ist die Immunitätslage durch Bestimmung von Röteln-IgG im HIG- oder ELISA-Test zu klären. In Zweifelsfällen bzw. bei Antikörper-Titern unter 1:8 ist eine MMR-Impfung mit Kontrolle des Impferfolgs nach 4 bis 6 Wochen durchzuführen.

Im Zuge der präkonzeptionellen Beratung sollte auch der Impfstatus gegen Varizellen überprüft worden sein. Gegebenenfalls ist die Immunitätslage durch Antikörperkontrolle zu klären, da gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission seronegative Frauen mit Kinderwunsch gegen Varizellen zu impfen sind. Darüberhinaus sind Frauen mit Kinderwunsch, die anamnestisch in den letzten 10 Jahren keine Pertussiserkrankung oder Impfung gehabt haben, auch gegen Pertussis zu impfen. (50). Die Hepatitis B-Immunität kann durch Bestimmung von Anti-HBc überprüft werden, um bei fehlendem Antikörpertiter eine Schutzimpfung anzubieten. Die Kontrolle des Impferfolgs erfolgt 4 bis 8 Wochen nach der dritten Vakzination durch Bestimmung des Anti-HBs. In praxi dürften allerdings Patientinnen, die sich zur Durchführung von ART vorstellen, schwer motivierbar sein, die Behandlung bis zur Komplettierung des Impfschutzes für ein Jahr aufzuschieben.

Zur Vermeidung embryonaler Impfinfektionen sollten zwischen Lebendimpfungen und Beginn der Kinderwunschbehandlung mindestens drei Monate liegen. Bei Ap-

plikation von Totimpfstoffen sind diesbezüglich keine Zeitabstände zu berücksichtigen (63).

3.3.2. Hepatitis B

Die Bestimmung des HBs-Antigens (HBs-Ag) dient dem Ausschluß einer chronischen Hepatitis B-Infektion. Ist die Frau HBs-Ag-positiv sollte der seronegative Partner durch Impfung geschützt werden. Schwangerschaft und chronische Virushepatitis interagieren nicht miteinander. Die Wahrscheinlichkeit einer vertikalen Virustransmission von der Mutter auf den Feten korreliert mit dem Nachweis des HBe-Ag bzw. von HBV-DNA im Blut und kann von 2% bis 15% bei HBe-Ag- und HBV-DNA-Negativität bis zu 90% bei nachweisbarer Virämie reichen (37). Da eine unmittelbar post partum erfolgende simultane HBV-Immunprophylaxe und HBV-Vakzinierung etwa 95% aller Neugeborenen schützt (42), ist seit 1994 ein Hbs-Ag-Screening Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien.

Ist der Säugling trotz Simultanimpfung infiziert, ist der klinische Verlauf zunächst meist asymptomatisch. In über 90% kommt es jedoch zur Viruspersistenz mit dem Risiko der progredienten Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms im späteren Erwachsenenalter. Da viele HBs-Ag-positive Frauen selbst connatal infiziert sind und keine Einschränkung der Lebensqualität verspüren, wird man ihnen gegenüber wohl kaum ethische Bedenken gegen eine ART wegen „besonderer kindlicher Risiken“ anführen können. Durch eine adäquate Aufklärung sind auch haftungsrechtliche Bedenken auszuräumen. Insbesondere bei chronisch-aggressiven Verläufen oder hoher Viruslast sollte aber die hepatologische Therapieoption einer Viruselimination mit α -Interferon geprüft werden (Übersicht bei 69).

3.3.3. Hepatitis C

Gegen HVC ist wegen der ausgeprägten Mutationsdichte der einzelnen Genotypen, Subtypen und Quasi-Spezies dagegen auch in näherer Zukunft nicht mit einer effektiven Vakzinierung zu rechnen. Chronische Hepatitis C und Schwangerschaft beeinflussen einander nicht. Die materno-fetale Transmissionsrate ist abhängig von der mütterlichen Viruslast und beträgt durchschnittlich 3% bis 5%. Bei eben nachweisbarer HCV-RNA ist mit etwa 1%, bei $> 10^6$ Genomkopien/ml mit 5% bis 10% und bei Koinfektion mit HIV mit bis zu 25% fetalen Infektionen zu rechnen (35). Vor einer geplanten Schwangerschaft erscheint es deshalb sinnvoll, die hepatologischen Therapieoptionen zur Senkung der Viruslast bzw. einer Viruselimination zu prüfen. Letztere gelingt bei etwa 50% aller Behandelten durch eine Kombinationsbehandlung mit (pegyliertem) α -Interferon und Ribavirin, wobei der individuelle Therapieerfolg schwer zu prognostizieren ist. Wegen der potentiellen Teratogenität des Nukleosidanalogons muß der Kinderwunsch allerdings um 12 bis 18 Monate aufgeschoben werden (Übersicht bei 69). Infizierte Neugeborene sind lange Zeit asymptomatisch, Spontanheilungen nicht selten und das Virus persistiert in lediglich 50% bis 60% der Fälle bis in das Erwachsenenalter. Die chronische Infektion führt meist zu einer nur geringen Leberschädigung mit langsamer Progredienz (65). Nach adä-

quater Aufklärung über das kindliche Infektionsrisiko stehen somit weder ethische noch haftungsrechtliche Bedenken einer ART entgegen.

3.3.4. HIV

Die Fortschritte der antiretroviralen Therapie haben die Realität der Infektion in den letzten Jahren so weit verändert, daß auch der Wunsch nach einem eigenen Kind wieder zu den Lebensplänen gehören kann. Dieses Ziel kann zunächst in der Privatsphäre des Paares durch Selbstinsemination ohne Infektionsgefahr für den gesunden Partner verfolgt werden (56), so daß die Infektion der (Ehe-)Frau für sich alleine keine Indikation für ART darstellt.

Eine Schwangerschaft beeinflusst den Verlauf einer nicht-fortgeschrittenen HIV-Infektion nicht, die Infektion scheint jedoch die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen in der Schwangerschaft zu erhöhen (51). Das individuelle materno-fetale Transmissionsrisiko ist nicht exakt zu definieren, prognostisch günstig sind aber unter anderem eine niedrige Viruslast (14, 36), ein stabiler Infektionsverlauf und das Fehlen geburtshilflicher Risikofaktoren (Übersicht bei 68). Da das Virus vorwiegend unter der Geburt übertragen wird, kann das fetale Infektionsrisiko durch antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft, elektive Sektio caesarea am wehenlosen Uterus, neonatale antiretrovirale Prophylaxe und Stillverzicht von etwa 20% auf unter 2% gesenkt werden (17, 62). Völlig unklar sind jedoch mögliche Spätfolgen der intrauterinen Exposition gegen die antiretrovirale Medikation, insbesondere bei Kombinationstherapien, da zu den meisten Substanzen lediglich Erfahrungen aus Einzelfallberichten vorliegen und nur wenige Kinder länger als 5 Jahre nachbeobachtet worden sind (Übersicht bei 52).

Da die Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion (2) das Wohl des Kindes explizit in den Vordergrund stellen, müssen die genannten Risiken vor Durchführung von ART sorgfältig abgewogen werden. Nach den deutsch-österreichischen Empfehlungen zum Kinderwunsch HIV-Infizierter sind beide Partner darüber schriftlich aufzuklären und alle Maßnahmen ausführlich zu dokumentieren. Zudem sollte vor einer Behandlung die zuständige Ethikkommission eingeschaltet werden (70). Dadurch lassen sich haftungsrechtliche Ansprüche gegen die behandelnden Reproduktionsmediziner(innen) zwar nicht mit völlig ausschließen (10), aber in ihrer Erfolgsaussicht minimieren.

3.3.5. Parvo-, Cytomegalo- und Herpesviren

Andere in Geburtshilfe und Perinatalmedizin wichtige Viren wie Parvovirus B 19 und CMV sind für die Reproduktionsmedizin nicht relevant, da sie lediglich bei Erstinfektion in der Schwangerschaft zu fetalen Erkrankungen führen und eine Impfprophylaxe nicht verfügbar ist. Gleiches gilt auch für HSV (Herpes simplex Virus) mit der Einschränkung, daß auch eine rezidivierende Infektion selten – in etwa 1% bis 5% – zur Infektion des Neugeborenen sub partu führen kann. Da die Rezidivrate in der Spätschwangerschaft durch antivirale Prophylaxe deutlich gesenkt und bei Auftreten von Effloreszenzen das Neugeborene durch Sectio caesarea geboren werden kann (54) ist ein HSV-Nachweis ohne reproduktionsmedizinische Relevanz.

Die Empfehlungen zur infektiologischen Basisdiagnostik bei der (Ehe-)Frau sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

4. Infektionsrisiken seitens des (Ehe-)Mannes

4.1. Bakterielle Erreger

4.1.1. Bakteriospermie

Bakterielle Erreger aus dem Ejakulat können nicht nur auf die (Ehe) Partnerin übertragen werden, sondern auch durch Infektion der in-vitro-Kulturen den Behandlungserfolg der ART gefährden. Dennoch ist bei asymptomatischen Männern von einer routinemäßigen mikrobiologischen Ejakulatuntersuchung kein Benefit zu erwarten, da eine Behandlung mit Antibiotika zur Reduktion fakultativ pathogener Keime sich nicht auf die Ergebnisse der ART auswirkt (28, 58). Bei Leukozytospemie, also mindestens 10⁶/ml Leukozyten bzw. Peroxidase-positive Rundzellen im Ejakulat, oder klinischen Symptomen einer „männlichen Adnexitis“ ist dagegen ein Keimnachweis anzustreben (11).

Eine signifikante Bakteriospermie liegt vor, wenn mehr als 10³ KbE (Kolonie bildende Einheiten) je ml Ejakulat nachgewiesen werden – und die Kultur binnen maximal drei Stunden angelegt wurde. Meist handelt es sich dabei um Enterobakterien (28, 72). Der Nachweis nicht-pathogener Keime der dermalen bzw. perinealen Standortflora (*Staphylococcus epidermidis*, Peptokokken o.ä.) weist dagegen auf eine Kontamination hin und sollte Anlaß einer Kontrolluntersuchung sein. Ist mit Standardkulturmethoden ein Keimnachweis nicht zu führen, sollten Spezialnachweise für Ureaplasmen und Chlamydien– bei entsprechenden klinischen Befunden ggf. auch für Gonokokken und Mykobakterien – veranlaßt werden. Signifikante Bakteriospermien sind als Ausdruck einer Samenwegsinfektion prinzipiell antibiotisch zu therapieren (11), obwohl beispielsweise Enterobakterien selbst in hoher Keimzahl von 10⁵ KbE den Behandlungserfolg der ART nicht zu beeinträchtigen scheinen (55). Die Antibiotikatherapie sollte möglichst vor Beginn der ART abgeschlossen sein (8).

4.1.2. Chlamydien, Mykoplasmen, Ureaplasmen

Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* können zwar bei Co-Inkubationsversuchen die Spermienfunktion alterieren, in vivo scheint sich ein Nachweis der genannten Keime jedoch weder auf die Spermienmotilität oder noch auf die Akrosomreaktion auszuwirken (20, 22). Vor dem Hintergrund weiterer, teilweise recht widersprüchlicher Untersuchungsergebnisse bleibt derzeit das Fazit, daß die genannten Mikroorganismen zwar mit der funktionellen Integrität der Spermien interagieren mögen, eine Auswirkung auf den Erfolg der ART aber nicht eindeutig erkennbar ist (34). Unter diesem Aspekt erscheint somit ein gezielter Keimnachweis bei asymptomatischen Männern nicht empfehlenswert. Eine Ausnahme hiervon ist bilden lediglich Chlamydien: Ihre hohe Prävalenz – der Keim ist bei bis zu 5% aller 15- bis 29-Jährigen im Ejakulat nachweisbar (40) – und ihre besondere Bedeutung als wichtigster Erreger aufsteigender Infektionen des weib-

lichen Genitale lassen eine Diagnostik auch ohne klinische Symptomatik sinnvoll erscheinen, zumal durch Antibiotikatherapie beider Partner eine Eradikation möglich ist. Der Erregernachweis ist durch Genamplifikationstechniken aus dem Morgenurin zu führen, da serologische Verfahren nicht aussagekräftig sind. Man muss jedoch diskutieren, ob nicht zuletzt unter ökonomischen Aspekten die Untersuchung der (Ehe-)Partnerin ausreicht.

4.1.3. Gonokokken, *Treponema pallidum*

Auch *Neisseria gonorrhoeae* und *Treponema pallidum* können grundsätzlich im Ejakulat ausgeschieden werden. Deshalb sind Samenspender zum Schutz der Empfängerin durch Urethralabstriche und serologische Diagnostik zu untersuchen (57). Im homologen System ist eine Kinderwunschpatientin dagegen ohnehin regelmäßig dem Keimspektrum ihres Partners exponiert. Da zudem ist von beiden Keimen keine Nachteile für den Behandlungserfolg von ART bekannt sind, ist der Nutzen eines Screenings asymptomatischer (Ehe-)Männer auf Gonorrhoe oder Lues nicht evident.

4.2. Viren

Während einer akuten Virusinfektion kann eine Vielzahl von Viren auch im Ejakulat nachgewiesen werden. Reproduktionsmedizinisch relevant sind vor allem die Erreger chronischer Infektionen. Hierzu zählen insbesondere HBV, HCV, HIV, HPV (Humanes Papilloma Virus), HSV und CMV.

4.2.1. *Hepatitis B*

Wie oben angeführt, erfolgt das Screening nach Hepatitis B durch Bestimmung des Hbs-Ag. Das Virus findet sich in freier Form im Seminalplasma, integriertes HBV-Genom ist in Leukozyten und Spermien nachweisbar (7, 18). Während erstere im Zuge der Spermienaufbereitung bei ART weitgehend eliminiert werden, ist durch letztere eine Infektion des Kindes im Moment der Spermienpenetration zumindest denkbar. In der Literatur finden sich bislang keine Fallberichte über paterno-fetale Infektionen nach ART, wohl aber über connatale Infektionen spontan konzipierter Kinder Hbs-Ag-negativer Mütter (67). Sofern sie nicht bereits mit dem hochkontagiösen Virus infiziert ist, kann hingegen die Partnerin durch aktive Immunisierung zuverlässig geschützt werden.

4.2.1. *Hepatitis C*

Eine effektive HCV-Vakzine wird dagegen wohl auch in näherer Zukunft nicht verfügbar sein. Die Virusbelastung des Ejakulats ist mit einer Größenordnung von ca. 50 bis 200 Genomäquivalente je ml eher niedrig, der Virusnachweis mit Genamplifikationstechniken schwierig und störanfällig (25, 27). Dies wirkt sich nicht zuletzt auf die Virusdetektionraten im Sperma virämischer Männer aus, die sich von 5 bis 57% spannen (Übersicht bei 69). Das Virus ist aber lediglich in Seminalplasma und Rundzellen nachgewiesen, nicht aber in oder an Spermien (3, 25, 27, 33). Da letztere durch eine sequentielle Aufbereitung mittels Dichtegradientenzentrifugation und Swim-up zuverlässig separiert werden können, ist durch ART eine ef-

fektive Reduktion der ohnehin niedrigen horizontalen Transmissionsrate zu erwarten, die in mehrjährigen monogamen Partnerschaften lediglich um 2,5% liegt (75). Bei serologischem Nachweis von anti-HCV beim männlichen Partner sollte das Paar darüber aufgeklärt werden, daß eine Infektionsübertragung zwar unwahrscheinlich, aber nicht restlos auszuschließen ist, zumal derzeit noch kein handelsübliches hochsensitives Nachweissystem für HCV zur abschließenden Testung einer aufbereiteten Spermienprobe adaptiert ist. Alternativ sollten hepatologische Therapieoptionen zur Viruselimination mit (pegyliertem) α -Interferon und Ribavirin geprüft werden (46).

4.2.2. HIV

In den letzten Jahren ist HIV im Ejakulat eingehend untersucht worden. Es besteht Einigkeit darüber, daß in der Rundzellfraktion provirale DNA und im Seminalplasma virale RNA nachweisbar sein kann. Ob auch die Spermienfraktion virales Genom bzw. Progenom aufweisen kann, wurde aber ebenso kontrovers diskutiert wie die Frage, ob das Virus unter experimentellen Bedingungen an Spermien anhaften und in Eizellen eindringen kann (Übersicht bei 68). Bei isolierter Untersuchung von motilen, vitalen Spermien HIV-Infizierter konnte in bzw. an diesen aber bislang unter Anwendung verschiedener elektronenoptischer und molekularbiologischer Methoden weder Viruspartikel noch Virusgenom nachgewiesen werden (4, 53, 43). Zusammenfassend mag somit zwar eine klonale Infektion von Spermiogenesenzellen möglich sein, die aber offenbar nicht zur Ausbildung beweglicher Spermien führt.

Da in HIV-diskordanten Partnerschaften zum Schutz der gesunden Partnerin Coitus condomatus obligat ist, kann Kinderwunsch in dieser Situation als Sonderform einer andrologisch bedingten Sterilität interpretiert werden. Diesen Paaren können unter definierten Rahmenbedingungen ART mit aufbereiteten, motilen Spermien angeboten werden, die ja als Virusträger nicht in Betracht kommen. Die deutsch-österreichischen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch raten zur Spermioseparation durch eine Sequenz aus Dichtegradientenzentrifugation und Swim-Up. Zudem ist jede aufbereitete Probe vor einer Behandlung zum Ausschluß einer Viruskontamination hochsensitiv mit Genamplifikationstechniken zu testen (70). Wenn auch bislang nach über 10-jähriger Anwendung des Verfahrens weder mütterliche noch kindliche Infektionen bekannt geworden sind, sind vor einer Behandlung dennoch beide Partner in geeigneter Form darüber aufzuklären, daß ein – zwar nicht mehr quantifizierbares – hypothetisches Restrisiko einer Virustransmission besteht.

4.2.3. Papilloma-, Herpes- und Cytomegalo-Viren

Als DNA-Viren können HPV und CMV ihr Genom in die humane DNA integrieren. Entsprechende Sequenzen sind in Spermien infizierter Männer nachgewiesen, was grundsätzlich eine paterno-fetale Infektion des Embryos denkbar erscheinen läßt (24, 26). Kasuistische Belege für diese Hypothese finden sich in der Literatur jedoch ebenso wenig wie Beschreibungen möglicher klinischer Bilder. Der Nachweis von HSV und CMV wird außerdem auch in Zusammenhang mit andrologischer Subfertilität diskutiert (23, 64). Da gegen die genannten Erreger aber weder eine etablierte Eliminationstherapie noch eine Impfprävention verfügbar ist, bleibt

ein positiver Screeningbefund ohne therapeutische Konsequenz. Im homologen System ist deshalb derzeit ein generelles Infektionsscreening auf HPV, HSV und CMV nicht zu empfehlen.

Die Empfehlungen zur infektiologischen Basisdiagnostik beim der (Ehe-)Mann sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

5. Fazit

Die Verfahren der assistierten Reproduktion bergen das potentielle Risiko, die Patientin bzw. das gezeugte Kind, aber auch das Laborpersonal mit unterschiedlichen Erregern zu infizieren. Um diese Risiken zu reduzieren, müssen die potentiellen Infektionswege bekannt sein und Standards zur Infektionsprävention erarbeitet werden. Die Umsetzung dieser Empfehlungen in Arbeitsanweisungen und deren Kontrolle, insbesondere aber die Beratung des (Ehe-)Paares über individuelle Risikokonstellationen liegen in der Verantwortung der behandelnden Reproduktionsmediziner(inne)n. Als Basis hierfür sollen die vorliegenden Empfehlungen dienen, die den aktuellen infektiologischen Kenntnisstand in der Reproduktionsmedizin reflektieren.

Tabelle 1: Maßnahmen zur Reduktion verfahrensbedingter Infektionsrisiken bei assistierter Reproduktion:

- Vorbereitende Sanierung von Hydro- bzw. Pyosalpingen
- Vor invasiven Maßnahmen Auswaschen der Vagina bzw. Abtupfen der Portio mit steriler isotoner Kochsalzlösung
- Verwendung von Einmalinstrumenten bei Follikelpunktion, Spermienpräparation, Embryokultur und Embryotransfer
- Hitzesterilisation und ggf. Ultraschallreinigung von Mehrweg-Utensilien
- Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin
- Qualitätskontrollen des Kulturmediums (Keime, Endotoxine, Pyrogene)
- Als Serumsupplement nur Albuminpräparationen aus getesteten (HIV, HBV, HCV, CMV, Treponema pallidum), quarantänegelagerten Spenderpools – notfalls Eigenserum der Patientin verwenden
- Spülung des Eizell-Kumulus-Komplexes mit Kulturmedium
- Einhaltung detaillierter Hygienevorschriften für die Spermengewinnung
- Spermienaufbereitung
- Verwendung stabiler Gefriergutbehälter
- Regelmäßige Leerung und Reinigung der Lagerbehälter für Kryokonservate
- Impfprävention und hygienische Schutzmaßnahmen für das Laborpersonal

Tabelle 2: Infektiologische Basisdiagnostik beider Partner vor ART

(Ehe-)Frau	(Ehe-)Mann
Phasenkontrastpräparat oder Methylenblauabstrich, Vaginal-pH	Spermiogramm (bei Leukozytospermie mikrobiologische Diagnostik)
Chlamydien-Genamplifikationsnachweis (Zervixabstrich, Morgenurin)	
Röteln-HAH, ggf. Röteln-IgG	HBs-Ag, ggf. Anti-HBc-Screening
Varizellen-Antikörper	Anti-HVC
HBs-Ag, ggf. Anti-HBc-Screening	Anti-HIV
Anti-HVC	
Anti-HIV	

6. Literatur

1. Ashkenazi J, Farhi J, Dicker D, Feldberg D, Shalev J, Ben-Rafael Z (1994) Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval: adverse effects on the results of implantation. *Fertil Steril* 61: 526-528.
2. Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion. *Dtsch Arztebl* 95: B2454-B2459
3. Bourlet T, Levy R, Maertens A et al (2002). Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J Clin Microbiol* 40: 3252-3255
4. Brechard N, Galea P, Silvy F, Amram M, Chermann JC (1997) HIV virus detection in ejaculates collected at different times in seropositive patients. *Contracept Fertil Sex* 25: 725-729.
5. Cottell E, McMorro J, Lennon B, Fawcys M, Cafferkey M, Harrison RF (1996) Microbial contamination in an in vitro fertilization-embryo transfer system. *Fertil Steril* 66: 776-780.
6. Cottell E, Lennon B, McMorro J, Barry-Kinsella C, Harrison RF (1997) Processing of semen in an antibiotic-rich culture medium to minimize microbial presence during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 67: 98-103.
7. Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R et al. (1987) Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. *J Hepatol.* 4: 37-44.
8. De Geyter C, De Geyter M, Behre HM, Schneider HP, Nieschlag E (1994) Peroxidase-positive round cells and microorganisms in human semen together with antibiotic treatment adversely influence the outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Androl.* 17: 127-134.
9. Dieterle S (1995) Chlamydieninfektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 55: 510-517
10. Eberbach W (1999) Ethische und rechtliche Fragestellungen der HIV-Erkrankung. In: Jäger H (ed) *Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte.* Ecomed, Landsberg/Lech: 369-374
11. European Association of Urology (2001) *Guidelines on Infertility.* Arnhem (Niederlande) 44-47
12. Eggert-Kruse W, Rohr G, Strock W, Pohl S, Schwalbach B, Runnebaum B (1995) Anaerobes in ejaculates of subfertile men. *Hum Reprod Update* 1: 462-478.
13. Eggert-Kruse W, Rohr G, Batschulat K, Kunt B, Clusmann C, Boti R, Petzoldt D (2001) Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in both partners of a large group of unselected couples under infertility investigation. *Hum Reprod* 16 (Abstract Book 1) 175

3.2.5. Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

14. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF (1999) Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 341: 394-402.
15. Gaudoin M, Rekha P, Morris A, Lynch J, Acharya U (1999) Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 72: 730-732.
16. Gembruch U, Diedrich K, Al-Hasani S, Welker B, Wahode J, van der Ven H, Krebs D (1988) Die transvaginale sonographisch gesteuerte Follikelpunktion. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 48: 617-624.
17. German-Austrian Guidelines for HIV-therapy during pregnancy (1999) *Eur J Med Res* 4:35-42
18. Hadchouel M, Scotto J, Huret JL et al. (1985) Presence of HBV DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol*. 16: 61-66.
19. Hargreave TB, Ghosh C (1998) The impact of HIV on a fertility problems clinic. *J Reprod Immunol* 41: 261-270.
20. Hosseinzadeh S, Brewis IA, Eley A, Pacey AA (2001) Co-incubation of human spermatozoa with *Chlamydia trachomatis* serovar E causes premature sperm death. *Hum Reprod* 16: 293-299.
21. Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M (1998) Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 4: 891-903.
22. Kohn FM, Erdmann I, Oeda T, el Mulla KF, Schiefer HG, Schill WB (1998) Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia* 30 (Suppl 1): 73-80.
23. Kotronias D, Kapranos N (1998) Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique. *In Vivo* 12: 391-394.
24. Lai YM, Yang FP, Pao CC (1996) Human papillomavirus deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid in seminal plasma and sperm cells. *Fertil Steril* 65: 1026-1030.
25. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML (2000) Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 356: 42-43.
26. Levy R, Najjioullah F, Keppi B, Thouvenot D, Bosshard S, Lornage J, Lina B, Guerin JF, Aymard M (1997) Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. *Fertil Steril* 68: 820-825.
27. Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J, Guerin JF (2000) Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 15: 810-816.
28. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, McLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG (1996) Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* 11: 1227-1231.
29. Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MG (1999) The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 14: 2411-2415.
30. Martius J, Hoyme UB (2000) Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Frauenarzt* 41: 387-388
31. Martius J, Hoyme UB, Roos R, Jorch G (2000) Empfehlungen zur Prophylaxe der Neugeborenen Sepsis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B. *Frauenarzt* 41: 689-691
32. Macmillan S, Templeton A (1999) Screening for chlamydia trachomatis in infertile women. *Hum Reprod* 14: 3009-3012
33. McKee TA, Avery S, Majid A, Brinsden PR (2000) Risks for transmission of hepatitis C virus during artificial insemination. *Fertil Steril* 66: 161-163.
34. Michelmann HW (1998) Influence of bacteria and leukocytes on the outcome of in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Andrologia* 30 (Suppl 1): 99-101.
35. Michielsen PP, van Damme P (1999) Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterolog Belb* 62: 21-29.
36. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moye J Jr, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ (1999) Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated

3.2.5. Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

- with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 341:385-393.
37. Pawlowsky JM (1997) Assistance médicale à la procréation et hépatites virales: la position du virologue. *Contracept Fertil Sex* 25: 530-533.
 38. Peeters MF (1996) Safety aspects. In Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Veveld M, Zeilmaker HG (eds): *Laboratory Aspects of In-vitro Fertilization*. Organon (Niederlande) 271-283.
 39. Peters AJ, Hecht B, Durinzi K, DeLeon F, Wentz AC (1992) Salpingitis or oophoritis: what causes fever following oocyte aspiration and embryo transfer? *Obstet Gynecol* 81: 876-877.
 40. Petersen EE (1997) *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
 41. Petersen EE, Obermann K, Graf von der Schulenburg JM (1998) Gesundheitsvorsorge durch Chlamydienscreening. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 58: 408-414
 42. Poovorawan Y, Sanpavet S, Chumdermpadetsuk S, Safary A (1997) Long-term hepatitis B vaccination in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 77: F47-F51
 43. Pudney J, Nguyen H, Xu C, Anderson DJ. (1998) Microscopic evidence against HIV-1 infection of germ cells or attachment to sperm. *J Reprod Immunol.* 41: 105-125.
 44. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD (1999) Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 319: 220-223.
 45. Rawstron SA, Vetrano, J, Tannis G (1997) Congenital syphilis. Detection of treponema pallidum in stillborns. *Clin Inf Dis* 24: 24-27
 46. Reiser M, Schmiegel WH (1999) Chronische Hepatitis C: Fortschritt durch Kombinationstherapie mit Interferon-alpha und Ribavirin. *Dtsch Arztebl* 96: A195-A199
 47. Robert Koch-Institut (2000) Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. 16. Lieferung der Loseblattsammlung. Urban und Fischer, München.
 48. Robert-Koch-Institut (2001) Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte.
 49. Robert Koch-Institut (2003) Syphilis. *Epidemiologisches Bulletin* 36: 285-289
 50. Robert Koch-Institut (2004) Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin in Druck*
 51. Schäfer A (1999) HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologe* 32:540-441
 52. Schäfer C (1999) Schwangerschaft und HIV-Medikamente. In: Jäger H (ed) *Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte*. Ecomed, Landsberg/Lech: 147-151
 53. Scofield VL, Rao B, Broder S, Kennedy C, Wallace M, Graham B, Poiesz BJ (1994) HIV interaction with sperm. *AIDS* 8: 1733-1736.
 54. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel GD Jr (2001) Acyclovir suppression to prevent clinical recurrences at delivery after first episode genital herpes in pregnancy: an open-label trial. *Infect Dis Obstet Gynecol* 9: 75-80.
 55. Shalika S, Dugan K, Smith RD, Padilla SL (1996) The effect of positive semen bacterial and *Ureaplasma* cultures on in-vitro fertilization success. *Hum Reprod* 11: 2789-2792.
 56. Sonnenberg-Schwan U (1999) Der Kinderwunsch HIV-positiver Frauen und Möglichkeiten zur Verwirklichung. In: Jäger H (ed) *Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte*. Ecomed, Landsberg/Lech: 304-312.
 57. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M (2000) Infections in IVF: Review and guidelines. *Human Reprod Update* 6: 432-441
 58. Stovall DW, Bailey LE, Talbert LM (1993) The role of aerobic and anaerobic semen cultures in asymptomatic couples undergoing in vitro fertilization: effects on fertilization and pregnancy rates. *Fertil Steril* 59: 197-201.
 59. Strandell A, Lindhard A (2000) Hydrosalpinx and ART. Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum Reprod* 15: 2072-2074.
 60. Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG, et al. (1995) Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 346: 137-140.
 61. The American Fertility Society (1992) Guidelines for human embryology laboratories. *Fertil Steril* 58 (Suppl 1): 1-10.

62. The International Perinatal HIV Group (1999) The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med.* 340: 977-987.
63. Tookey P (2001) Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ* 322: 1489.
64. Torino G, Bizzarro A, Castello G, Daponte A, Fontana A, De Bellis A, Paglionico VA. (1987) Cytomegalovirus and male infertility. *Ann Biol Clin (Paris)* 45: 440-443.
65. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML (2000) Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis* 181: 419-424.
66. van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HA, Leerentveld RA, Scholtes MC, Zeilmaker GH, Alberda AT (1992) Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 7: 349-350.
67. Wang S, Jiang P, Peng G (1999) HBV transmission from father to foetus and HBV DNA in tissues outside the liver. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih* 7: 203-206
68. Weigel M, Beichert M, Mechert F (1999) Assistierte Reproduktion bei HIV-Infektion des Ehepartners – von der Kontraindikation zur Indikation? *Reproduktionsmedizin* 15: 410-418
69. Weigel M, Beichert M, Buchholz B, Rossol S (2000) Reproduktionsmedizinische Aspekte chronischer Infektionen mit Hepatitisviren. *Reproduktionsmedizin* 16: 319-325
70. Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Gözl J, Gürtler L, Doerr HW Brockmeyer NH (2001) Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. *Dtsch Ärzteblatt* 98: A2648-2652
71. World Health Organization (1999) Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th edition, Cambridge University Press, Cambridge.
72. World Health Organization (2000) WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge
73. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB (1994) Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 9: 1759-1760.
74. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G (1997) Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet* 14: 343-346.
75. Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D, Squadrito G, Leone F, Berthelot P, Brechot C, Pol S (1999) Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. *Gut* 45: 112-116.

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Weigel
Universitäts-Frauenklinik
D-68135 Mannheim

Publiziert in FRAUENARZT 43 (2002), S. 87 ff.

Aktualisiert: Juni 2004.



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 3.2. Fortpflanzungsmedizin
- 3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinatem FSH und Menotropin

Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinatem FSH und Menotropin

M. Ludwig, T. Rabe

aus J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2/2004, 82 ff

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von Van Wely et al. (2003) wurde festgestellt, daß es hinsichtlich der Schwangerschafts- und Geburtenraten bei Verwendung von humanem Menopausengonadotropin (HMG) und rekombinatem humanem (r-h)FSH keinen Unterschied gäbe. In der vorliegenden Stellungnahme möchten wir darstellen, daß (1) vielfache Faktoren auf die Outcome-Parameter einer Behandlung Einfluß nehmen, von denen die medikamentöse Therapie nur einen Teil darstellt, (2) die verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Gonadotropinpräparate – urinär und rekombinant – sich erheblich in ihrem Herstellungsprozeß und ihrer Konsistenz unterscheiden und (3) die Metaanalyse einerseits auf Studien basiert, die per se teilweise erhebliche Mängel aufweisen, aber andererseits insgesamt betrachtet nicht in der Lage ist, die gestellte Frage aufgrund der mangelhaften statistischen Power zu beantworten. Zusammenfassend verhält es sich aufgrund der in dieser Stellungnahme aufgeführten Argumente so, daß r-hFSH gegenüber HMG deutliche Vorteile hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit bei besserer Steuerbarkeit und Verlässlichkeit in der Behandlung aufweist. Eine aktuelle Metaanalyse kann nur zu dem Schluß kommen, daß ein direkter Vergleich und eine Aussage zur Effektivität der Präparationen hinsichtlich Schwangerschafts- und Geburtenraten momentan nicht möglich ist. Die Entscheidung und Empfehlung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, r-hFSH durch HMG zu ersetzen, ist unserer Ansicht nach nicht nachvollziehbar und haltbar.

Schlüsselwörter:

Metaanalyse, rekombinantes humanes (r-h)FSH, Gonadotropine, assistierte Reproduktion (ART)

Equivalence of Recombinant FSH and Human Menopausal Gonadotrophin – A Critical Review. In a recent meta-analysis published by Van Wely et al. (2003) it was suggested, that regarding pregnancy and birth rates there is no difference between human menopausal gonadotrophins (HMG) and recombinant human (r-h)FSH. In this paper we would like to show, that (1) multiple factors have an influence on the outcome of an infertility treatment – from these, medication is only a

small part; (2) the different available gonadotrophin preparations – urinary and recombinant – have big differences regarding production process and consistency; and (3) the present meta-analysis is based on studies, which per se show severe weaknesses, further-more, the meta-analysis cannot answer the question on pregnancy rates because of its statistical power. To conclude, due to the arguments listed in this paper, r-hFSH has enormous advantages regarding consistency and reliability in infertility treatment as compared to HMG. The actual meta-analysis only can make the conclusion, that a direct comparison of HMG and r-hFSH is not possible at the moment regarding pregnancy- and birth-rates. The decision and suggestion of the Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, to replace r-hFSH by HMG, cannot be drawn from the existing data base.

J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1 (2): 82–90.

Keywords:

meta-analysis, recombinant human (r-h)FSH, gonadotrophins, assisted reproductive technologies (ART)

Anlaß für das vorliegende Gutachten ist eine Empfehlung der KV Nordrhein, rekombinante Follitropinpräparate durch urinäres Menotropin zu ersetzen. Grundlage dieser Empfehlung ist ein aktueller Cochrane-Review, der keine Belege dafür ergab, daß Unterschiede zwischen humanem Menopausengonadotropin (hMG, Menotropin) und rekombinantem humanem FSH (r-hFSH) hinsichtlich Schwangerschaftsrate oder Lebendgeburten bestehen [1]. Die Autoren empfehlen daher, die preiswerteste Medikation zu verwenden.

Im folgenden wird zunächst die Komplexität des Behandlungsprozesses dargelegt, dessen Ergebnis von vielen, nur teilweise medikamentös beeinflussbaren Faktoren abhängt. Aus diesem Grunde benötigt man große Patientenkollektive, um valide Aussagen zur Vergleichbarkeit von Therapien zu treffen. Im zweiten Teil werden die verschiedenen Gonadotropinpräparate, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse klinischer Studien, charakterisiert. Ferner wird auf den Unterschied der Wirkstoffgewinnung aus biologischem Ausgangsmaterial (Urin) und der biotechnologischen Herstellung eingegangen. Der dritte Abschnitt setzt sich kritisch mit der erwähnten Metaanalyse auseinander. Nach einer kurzen Darstellung der sozialrechtlichen Rahmenbedingungen werden abschließend die Argumente noch einmal zusammengefaßt.

I. Behandlung

Die „künstliche“ oder besser extrakorporale Befruchtung ist ein komplexer Behandlungsprozeß, der sich aus mehreren Teilschritten zusammensetzt. Ob die Behandlung zum gewünschten Ergebnis – nämlich der Geburt eines gesunden Kindes – führt, hängt von vielen Faktoren ab. Neben der medikamentösen Behandlung, die fast ausschließlich in der ersten Behandlungshälfte eine Rolle spielt, sind die Qualität der Therapeuten und vor allem ihrer Labors, die angewandten Techniken und insbesondere die Möglichkeit des selektiven Embryotransfers, das Alter der Frau sowie die genetische Disposition beider Elternteile von entscheidender Bedeutung.

Die verschiedenen Behandlungsphasen und ihre jeweiligen Outcome-Kriterien sowie ihre wichtigsten Einflußfaktoren sollen die Abbildungen 1 und 2 verdeutlichen.

A. Medikamentöse Therapie

Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstiegs

In der Regel wird heute die medikamentöse Behandlung durch eine Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion, der sogenannten Down-Regulation, begleitet, um einen vorzeitigen Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) während der Stimulation mit Gonadotropinen zu verhindern. Dabei ist die Down-Regulation mit GnRH-Agonisten (GnRHa) im sogenannten langen Protokoll der Down-Regulation im kurzen bzw. keiner Down-Regulation im Hinblick auf die Schwangerschaftsrate überlegen [2]. Nachteile des langen Protokolls sind eine mögliche Bildung von Ovarialzysten, ein erhöhtes Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) sowie Hormonentzugerscheinungen im Sinne von postmenopausalen Beschwerden. Ferner können nachfolgende Zyklen gestört werden, und der Bedarf an Gonadotropinen ist erhöht. Diese Nachteile sind am ausgeprägtesten bei der Gabe von Depot-Präparaten.

Mit Hilfe der neueren GnRH-Antagonisten läßt sich der vorzeitige LH-Anstieg für die Patientin wesentlich angenehmer unterdrücken. Für Cetrorelix konnte im Vergleich zur Down-Regulation im langen Protokoll eine signifikante Reduktion der OHSS-Fälle bei gleicher Schwangerschaftsrate gezeigt werden [5].

Stimulation mit Gonadotropinen

Die kontrollierte Superovulation ist Grundlage der assistierten Reproduktion, um eine größere Anzahl reifer Oozyten für die Fertilisation zur Verfügung zu haben. Dies erfordert ein erhöhtes und verlängertes Plateau der FSH-Serumkonzentration, so daß mehreren Follikeln eines bestimmten Stadiums erlaubt wird, weiterzureifen und die präovulatorische Phase zu erreichen. Idealerweise werden im Rahmen eines stimulierten Zyklus 6 bis 8 Eizellen gewonnen.

Dies geschieht vor dem Hintergrund, daß viele Eizellen entweder gar nicht befruchtet werden oder wegen Chromosomenstörungen nicht weiterentwicklungsfähig sind.

Ovulationsauslösung

Sobald der Leitfollikel einen Durchmesser von 18 mm erreicht hat und mindestens 2 weitere Follikel mit einem Durchmesser von 16 mm vorliegen, wird die Ovulation mit hCG ausgelöst. Diese Spritze verabreicht sich die Patientin selbst. Eine neuere Untersuchung hat gezeigt, daß ca. 15 % der Patientinnen sich das hCG nicht korrekt spritzen. Davon werden 90 % nicht schwanger [4]. Optimal 36 Stunden nach der hCG-Gabe werden die Oozyten transvaginal abpunktiert.

Outcome-Parameter

Zielparameter für diese Phase der Behandlung sind die Anzahl der Patientinnen mit Ovulationsauslösung und Punktion sowie die Anzahl der gewonnenen reifen Oozyten. Einflussfaktoren sind die Down-Regulation, die Stimulationsverfahren, das individuelle Ansprechen der Patientin auf die Stimulation (z. B. beeinflusst durch das Alter), die Compliance mit der Behandlung sowie die Qualität und Sorgfalt des Zyklus-Monitorings, um einerseits die gewünschte Anzahl an reifen Oozyten zu bekommen, andererseits ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom zu vermeiden.

B. Fertilisation

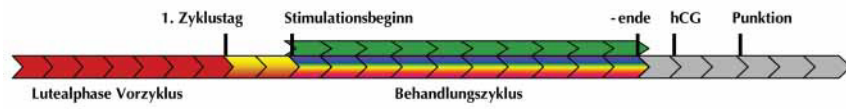
Bei der IVF werden nach der Punktion die Oozyten mit den Spermien in einer Nährlösung zusammengebracht. Bei verminderter Spermienqualität werden unter einem speziellen in eine dünne Pipette aufgezogen und direkt in die Eizelle eingebracht (intrazytoplasmatische Spermieninjektion, ICSI).

In Deutschland wird nach 18 bis 24 Stunden geprüft, ob der Befruchtungsvorgang eingesetzt hat. Wenn ja, liegen die Eizellen im sogenannten Vorkernstadium vor. Ca. 50 bis 75 % der Eizellen werden regulär befruchtet. Die Befruchtungsrate hängt ab von der Qualität und der Zahl der Eizellen. Diese wiederum sind eine Funktion vor allem des Alters der Frau und des Stimulationsprotokolls. Daneben spielen die Qualität der Spermien und die Laborqualität eine entscheidende Rolle.

Da in Deutschland nur so viele Eizellen befruchtet werden dürfen, wie im gleichen Zyklus übertragen werden können (also maximal drei), können die überzähligen Eizellen nur im Vorkernstadium eingefroren werden. Außer Österreich und der Schweiz hat kaum ein anderes Land vergleichbare Restriktionen wie Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz – in Österreich allerdings sind die Kultivierung von Embryonen bis zur Blastozyste und die konsekutive Selektion möglich. Nachdem entsprechende Medien entwickelt wurden, hat man in anderen Ländern alle befruchteten Eizellen weiterkultiviert und dabei festgestellt, daß sich bis zu 50 % der befruchteten Zellen nicht regulär weiterentwickeln. Ursache ist die Tatsache, daß mit steigendem Alter der Frau bei der Reifeteilung immer häufiger schwere Fehlverteilungen der Chromosomen auftreten, die mit dem Leben nicht vereinbar sind. Im natürlichen Zyklus käme es noch vor der Einnistung zu einem Abort.

Am 3. bis 5. Tag ist das Entwicklungs- und Nidationspotential befruchteter Eizellen viel besser einzuschätzen als im Vorkernstadium. Kann man die Selektion zu diesem Zeitpunkt vornehmen (und nicht schon am 1. Tag im Vorkernstadium), verdoppelt sich nahezu die Wahrscheinlichkeit einer Einnistung und Schwangerschaft. Die Analyse verschiedener Studien hat folglich auch signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei einem Transfer an Tag 3 im Vergleich zu Tag 2 ergeben [6].

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin



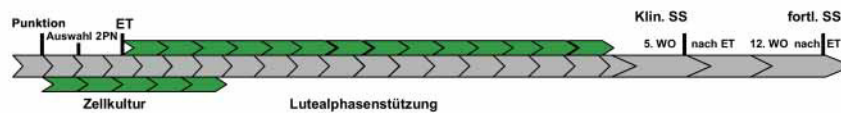
Outcome I: Zahl der Zyklen mit Punktion		Outcome II: Zahl der reifen Oozyten	
Zyklusphasen und Determinanten			
Vermeidung vorzeitiger LH-Anstieg Down-Regulation • Keine • GnRH-Agonisten – kurzes Protokoll – langes Protokoll – luteal/follikulär – Depot, s.c. tgl., i.n. tgl. • GnRH-Antagonisten	Stimulation Stimulationsverfahren/ Dosierung • r-hFSH • u-FSH/LH (Menotropin) OHSS-Risiko Alter der Frau	Auslösung des Eisprungs Patientencompliance „Ca. 15 % der Patienten verabreichen sich das hCG nicht korrekt. Davon werden 90 % nicht schwanger“* OHSS-Risiko	Punktion: Zahl reifer Oozyten Art der Stimulation Qualität des Zyklusmonitorings Alter der Frau Timing der hCG-Gabe

Evidenz:

Keine Down-Regulation < GnRHa kurz
< GnRHa lang [2]

u-hMG < u-FSH [3]
u-FSH < r-hFSH [2]

* Markle [4]



Outcome III: Zahl und Qualität der Embryonen		Outcome IV: fortl. Schwangerschaft	
Zyklusphasen und Determinanten			
Fertilisation Qualität/Zahl der Eizellen • Alter der Frau • Gonadotropine Spermienqualität ART-Prozedur • IVF • ICSI Laborqualität	Embryotransfer Transfertechnik Tag des Transfers	Klin. Schwangerschaft Genetik der Frau Anzahl vorangeg. Behandlungszyklen Anzahl/Qualität der Embryonen • Alter der Frau • Genetik der Eltern • Qualität des Labors • Embryoselektion Tag 3/5 > Tag 2 • Optimale Anzahl von Oozyten Zustand Endometrium Ort der Nidation • Regulär • Eileiter	Fortl. Schwangerschaft Risikofaktoren Frau Einlings- vs. Mehrlings-schwangerschaft

Evidenz:

50–75 % der Eizellen regulär befruchtete 2 PN

Embryoselektion Tag 1: 10–20 % Nidationswahrscheinlichkeit pro Embryo
20–40 % Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Transfer von 2,5 Embryonen

Embryoselektion Tag 3–7: 20–40 % Nidationswahrscheinlichkeit pro Embryo
40–60 % Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei Transfer von 1–2 Embryonen

C. Embryotransfer

Beim Embryotransfer spielt die Erfahrung des Operators eine wesentliche Rolle. Diese beeinflusst die möglichst atraumatische Einführung des Katheters und das genaue Plazieren der Embryonen im uterinen Cavum. Die optimale Transferstelle scheint etwa 2 cm unterhalb des Fundus uteri zu liegen. Möglicherweise ist die zusätzliche sono-graphische Leitung des Embryotransfers dabei hilfreich. So können Hindernisse leichter erkannt werden und die Plazierung genauer erfolgen [7].

D. Klinische und fortlaufende Schwangerschaft

Bei dem Zielparame-ter „Schwangerschaft“ werden unterschieden:

- Biochemische Schwangerschaft: definiert als der Nachweis erhöhter hCG-Werte ohne späteren Nachweis einer intrauterinen Fruchthöhle; der Embryo hat sich eingenistet, ohne sich aber weiterentwickeln zu können.

- Klinische Schwangerschaft: definiert als der Nachweis intrauteriner Fruchthöhlen oder als Nachweis positiver Herzaktionen eines Embryos.
- Fortlaufende Schwangerschaft: definiert als eine Schwangerschaft, die über die ersten 12 Wochen oder einen anderen Zeitraum (24 Wochen) hinaus fortbesteht.
- Geburtenrate: definiert als diejenigen Schwangerschaften, die in der Geburt eines Kindes enden.

Ferner muss beim Vergleich von Schwangerschaftsraten bedacht werden, auf welchen Nenner sich die Raten beziehen. Sie können errechnet werden als Schwangerschaftsraten pro begonnenem Zyklus, durchgeführter hCG-Gabe, Follikelpunktion oder Embryotransfer. So können aufgrund derselben Datenbasis erhebliche Abweichungen entstehen und den Vergleich zwischen einzelnen Studien unmöglich machen.

Die Schwangerschafts- und die Geburtenrate hängen ab von der Qualität des Endometriums, der Lutealphase sowie der Embryonen. Die Lutealphase wird häufig durch exogene Hormongaben gestützt werden, bis ein positives hCG nachweisbar ist [8, 9]. Auch der optimale Aufbau des Endometriums – als Folge der hormonellen Stimulation und Estrogenproduktion der stimulierten Follikel – beeinflusst die Schwangerschaftsrate positiv [10]. Ganz entscheidend hängt die Höhe der Schwangerschaftsrate von der Embryonenqualität ab [11]. Die Embryonenqualität ist ganz wesentlich abhängig von der Qualität der Oozyten und diese wiederum von der Qualität der Eizellreifung. Sie wird durch die individuelle Ansprechbarkeit der Ovarien beeinflusst, wobei das Alter der betroffenen Patientin eine herausragende Rolle spielt.

E. Schlußfolgerung

Die extrakorporale Befruchtung ist ein sehr komplexer Prozeß. Die Chance auf Schwangerschaft und Geburt ist dabei von vielen Faktoren abhängig, die nur zum Teil medikamentös einflußbar sind. Aus diesem Grund benötigt man große Fallzahlen, um gesicherte Aussagen zur Vergleichbarkeit von Therapien zu treffen. Um bei der klinischen Schwangerschaftsrate eine Differenz von 5 % bei einem α von 0,05 und einem β von 0,2 zu entdecken, benötigt man 2500 Patientinnen. Diese Anzahl erhöht sich auf 4742, wenn α auf 0,01 und β auf 0,1 gesenkt wird [6].

II. Gonadotropin-Präparate

Die Entwicklung der Gonadotropine reicht mittlerweile fast 70 Jahre zurück, als Gonadotropine aus dem Serum schwangerer Stuten für die Behandlung von Menschen eingesetzt wurden [12]. In den 1950er Jahren wurden Frauen erstmals mit Gonadotropinen aus menschlichen Hypophysen behandelt. Diese Therapie fand ein plötzliches Ende, als Patientinnen mit einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung diagnostiziert wurden.

Menotropin

Ein großer Fortschritt war die Gewinnung von humanem Menopausengonadotropin (Menotropin, hMG) aus dem Urin postmenopausaler Frauen. Das Produkt bestand (und besteht) zu über 95 % aus urinären Fremdproteinen, lediglich rund 3 % des Proteingehaltes entfallen auf den Wirkstoff. Als fixe Kombination besteht Menotropin zu gleichen Teilen aus den Hormonen FSH und LH. In Deutschland ist Menotropin nur noch als Import verfügbar.

Urofollitropin

Ein weiterer Fortschritt war 1993 die Einführung eines urinären hochgereinigten (highly purified, HP) FSH-Monopräparates (Fertinorm HP). Mit Hilfe der Immunoaffinitäts-chromatographie konnte der Fremdproteinanteil unter 5 % gesenkt werden. Im Vergleich zu hMG war die Schwangerschaftsrate nach IVF unter Monotherapie mit FSH pro Zyklus um 62,5 % höher (13,6 vs. 22,1 %). Der Vorteil zugunsten von Fertinorm HP war mit 6,2 vs. 19 % am ausgeprägtesten ohne Down-Regulation [3].

Menotropin HP

Seit 2000 gibt es Menotropin (hMG) auch in stärker gereinigter Form als hMG HP. Zwar konnte durch das neue Herstellverfahren die Verunreinigung gegenüber dem alten hMG um etwa die Hälfte gesenkt werden, jedoch erreicht das Produkt maximal 70 % der Reinheit von Fertinorm HP.

Darüber hinaus enthält das Produkt drei Hormone: FSH, LH in sehr geringer Menge (< 1 IE LH pro Ampulle) sowie humanes Chorion-Gonadotropin (hCG), um die gewünschte LH-Aktivität von 75 IE zu erzielen [13]. hCG besitzt eine längere Halbwertszeit und eine höhere Bioaktivität als LH. Durch exogenes hCG kann es unter Umständen zu einem vorzeitigen Progesteronanstieg kommen, der aufgrund seines Effekts auf die Transformation des Endometriums zu einer verminderten Implantations- und Schwangerschaftsrate führen könnte [14].

Limitationen urinärer Präparate

Neue und verbesserte Behandlungsmethoden der Unfruchtbarkeit haben den Bedarf an Gonadotropinpräparaten extrem wachsen lassen. Um den heutigen Bedarf an urinären Präparaten zu decken, wären mehr als 120 Millionen Liter Urin jährlich erforderlich. Rund 600.000 Spenderinnen wären hierfür nötig [12].

Der Urin stammt von Tausenden von Spenderinnen, die nach bestimmten Kriterien ausgewählt und medizinisch untersucht werden. Allerdings ist es nicht möglich, die Spenderin – analog zur Blutspende – vor jeder Urinabgabe medizinisch zu untersuchen. Da der Urin in den Haushalten ohne Supervision gesammelt wird, kann nicht sichergestellt werden, daß es tatsächlich die ausgewählte Spenderin ist, von welcher der Urin stammt.

Der gesammelte Urin wird vor der weiteren Verarbeitung zusammengeführt. Die bestehenden Systeme der Urinsammlung erlauben – anders als bei Blutderivaten – nicht, das fertige Produkt auf den ursprünglichen Spender zurückzuverfolgen. Auch gibt es in Ländern, in denen heute Urin gesammelt wird, wie Korea, China und Argentinien, keine Ausschlusskriterien für die Auswahl von Urinspenderinnen.

Nach Auffassung der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) ist die virale Sicherheit urinärer Gonadotropine – bedingt durch die große Anzahl an Urinspenderinnen – nur von der Güte der Extraktions- und Reinigungsverfahren abhängig [15]. Zwar wird ein potentielles Risiko durch moderne Extraktions- und Reinigungsverfahren eliminiert, allerdings können diese Verfahren nur für bekannte Pathogene entwickelt und validiert werden [16].

Die australische Zulassungsbehörde ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) hat 1996 den Ersatz urinärer Gonadotropine durch rekombinante Produkte empfohlen. In Frankreich müssen seit 1996 die Packungsbeilagen urinärer Produkte einen Warnhinweis enthalten, daß das Risiko einer Übertragung von Erregern nicht definitiv auszuschließen ist. Auch in der Schweiz läuft ein Verfahren mit der Maßgabe, zukünftig im Beipackzettel auf den Ausgangsstoff Urin und das nicht auszuschließende Infektionsrisiko hinzuweisen. Ferner sollen zukünftig Länder ohne adäquates Monitoring-System für übertragbare spongioforme Enzephalitiden (wie Korea und China) nicht mehr für die Uringewinnung genutzt werden dürfen.

Um das nicht kalkulierbare Risiko einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) einzudämmen, verbieten nationale Gesetzgebungen, wie z. B. in England, Medikamente urinären Ursprungs, wenn der verwendete Urin aus einem Land kommt, in dem ein einziger Fall von CJD aufgetreten ist. Im Vergleich dazu verbietet die deutsche Gesetzgebung diese Medikamente erst, wenn mehrere Fälle von CJD im Ursprungsland des Urins aufgetreten sind. Darüber hinaus empfiehlt das britische Komitee für Arzneimittelsicherheit („Committee on the Safety of Medicines“ [CSM]) den Einsatz von Alternativpräparaten, sofern rekombinante Produkte zur Verfügung stehen.

In Italien schließt ein Erlaß des Ministeriums (MOH decree 26/1/2001, Annex 4) potentielle Spender, die mit urinären Gonadotropinen behandelt wurden, dauerhaft von der Blutspende aus, um das Risiko der Übertragung möglicher viraler Kontaminationen auszuschließen.

Rekombinantes FSH

Seit 1996 gibt es in Deutschland rekombinant hergestelltes humanes (r-h) FSH, das bezüglich viraler und proteinärer Kontamination das größtmögliche Maß an Sicherheit bietet. Das FSH-Molekül stammt aus einer einzigen kontrollierten, konstanten und gut charakterisierten Zell-Linie. Alle Bestandteile des Herstellungsprozesses können pro Charge zurückverfolgt werden. Der Herstellungsprozeß unterliegt CPMP-Herstellungsrichtlinien, die seit 2001 von der EMA verpflichtend implementiert wurden. Für urinäre Arzneimittel gibt es weder CPMP-Guidelines noch einen Zertifizierungsprozeß.

In einer Metaanalyse [17] mit über 3400 Patientinnen konnte eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate unter r-hFSH im Vergleich zum urinären FSH dokumentiert werden.

Dosierung

Die Dosierung der Gonadotropine richtet sich nach der ovariellen Reaktion, die stark vom Alter der Patientin und dem Ausmaß der zuvor erfolgten Down-Regulation abhängt. Eine sehr tiefe Down-Regulation, wie z. B. mit einem Depotpräparat, kann einen erhöhten Gonadotropinbedarf zur Folge haben. Üblicherweise wird die Behandlung mit 150 bis 225 IE in Abhängigkeit von der zu erwartenden ovariellen Antwort begonnen.

Mehrere große Studien [18], die vor allem nach der Zulassung durchgeführt wurden [19–22], haben gezeigt, daß mit r-hFSH gegenüber urinärem FSH eine vergleichbare Wirkung mit geringerer Gesamtdosis zu erzielen ist. In zwei weiteren Studien erwies sich 150 IE r-hFSH äquivalent zu 225 IE urinärem FSH [23, 24]. Im direkten Vergleich zeigte die Gabe von 225 IE r-hFSH keinen Vorteil gegenüber 150 IE r-hFSH [25, 26]. Für die zuständige Behörde (EMA) war dies Grund genug, entsprechend geänderte Zulassungen auszusprechen. Ausweislich der Zulassung ist r-hFSH aufgrund einer niedrigeren Gesamtdosis und der kürzeren Behandlungsdauer wirksamer als urinäres FSH.

Während also für r-hFSH gegenüber dem urinären FSH sowohl die niedrigere Gesamtdosis als auch die kürzere Therapiedauer dokumentiert sind, steht dieser Nachweis für das hMG noch aus – nicht nur für hMG HP gegenüber dem traditionellen hMG, sondern auch für eine ausreichend wirksame Startdosis von 150 IE hMG. In einer Arbeit aus dem Jahr 1995 erwies sich eine Initialdosis von 150 IE hMG der Standarddosis von 225 IE unterlegen [27]. Inwieweit das geänderte Herstellungsverfahren bei hMG HP zu einer Dosisreduktion gegenüber hMG führt, wurde nie geprüft.

Aktivitätsbestimmung

Aufgrund der wenig spezifischen Extraktionsverfahren der Gonadotropine aus großen Mengen Urin haben diese Produkte eine hohe Chargen-Inkonsistenz bezüglich Proteinkontamination und FSH-Isoformenprofil. Da eine Quantifizierung nach Masse deshalb nicht möglich ist, benutzt man den Steelman-Pohley Bioassay: Dabei wird die Aktivität des Wirkstoffes an der Gewichtszunahme des Ovars der Ratte gemessen und nach Abfüllung in Ampullen vor der Freigabe erneut nach dem gleichen Verfahren überprüft.

Das Verfahren hat zwei Nachteile: Zum einen fallen mehrere zehntausend Versuchstiere der Aktivitätsbestimmung jährlich zum Opfer, zum anderen ist die Methode wenig präzise. Eine Ampulle mit ausgewiesener FSH-Aktivität von 75 IE kann nach offizieller Genehmigung durch die staatlichen Behörden zwischen 48 IE und 117 IE enthalten [28].

Follitropin alfa filled-by-mass

Im Zulassungsprozeß von Gonal-f wurde Serono sowohl von der EMEA als auch der FDA gebeten, ein Verfahren zu entwickeln, um die Wirkstärke ohne Rückgriff auf einen Bioassay zu bestimmen [28]. Seit 2003 wird Gonal-f ausschließlich – wie auch alle anderen Proteinpräparate von Serono – mittels Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography (SE-HPLC) nach Masse quantifiziert (Filled-by-mass-Verfahren, FbM). Im Bereich der Gonadotropine ist Serono das einzige Unternehmen, das über diese Technik verfügt. Voraussetzung dafür ist, daß der Herstellungsprozeß ein r-hFSH-Protein mit konsistenter physikochemischer Qualität liefert und der weitere Verarbeitungsprozeß die Integrität des Moleküls erhält. Durch physikochemische Prüfverfahren, wie isoelektrische Fokussierung und Glykan-Mapping, konnte die Konsistenz der Jahresproduktionen an r-hFSH zwischen 1998 und 2000 bestätigt werden. Dies ist u. a. auf das sehr stabile Glykosylierungsmuster zurückzuführen, welches zu einem einheitlichen Isoformenprofil mit einheitlicher biologischer Aktivität führt [28].

Durch die hohe Chargenkonformität mit stets gleichbleibender Bioaktivität ist die Voraussetzung für eine konsistentere ovarielle Reaktion und damit eine bessere Kontrolle über die Behandlung gegeben. In einer multizentrischen amerikanischen Studie führte die Stimulation mit Gonal-f FbM im Vergleich zu Gonal-f filled-by-Bioassay zu signifikant kürzerer Therapiedauer bei signifikant geringerem Gonadotropinverbrauch [29].

In einer weiteren internationalen, randomisierten Doppelblindstudie [30] wurde r-hFSH aus derselben Produktion – einmal nach Masse und einmal nach Bioassay abgefüllt – verglichen. Die Patientinnen erhielten also dieselbe Substanz, lediglich die Abfüllmethode unterschied sich. Dabei fand sich eine bessere Verlässlichkeit von Gonal-f FbM mit weniger Variabilität der Eizellzahl und verlässlicherer Embryonenqualität.

III. Beurteilung der Metaanalyse von van Wely

Die Metaanalyse [1] berichtet über 8 Studien, von denen allerdings nur 7 Studien in die eigentliche Auswertung eingehen und zwar: Jansen 1998 [31], Gordon 2001 [32], Ng 2001 [33], Strehler 2001 [34], Westergaard 2001 [35], EISG (Diedrich) 2002 [36] und Serhal 2000 [37]. In diesen Studien wurden insgesamt 2253 Frauen randomisiert und 2197 behandelt (Tabelle 1). Nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde die Arbeit von Kornilov 1999 [38].

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

Tabelle 1: Studienübersicht Metaanalyse van Wely

Tabelle 1: Studienübersicht Metaanalyse van Wely

	Randomisiert	Behandelt	In Metaanalyse berücksichtigt
Ohne Down-Regulation	109	89	89
Kurzes Protokoll	578	578	578
Langes Protokoll	1.566	1.512	1.452
Westergaard [35]	379	379	379
EISG [36]	781	727	727
Gordon [32]	128	128	68
Ng [33]	40	40	40
Serhal [37]	238	238	238
Gesamt	2.253	2.179	2.119

Autor/Journal	NG [33] Hum Reprod 2001; 16: 319–25	Westergaard et al. [35] Fertil Steril 2001; 76: 543–9
Ziel	r-hFSH vs. hMG bezüglich Eizell- u. Embryoqualität	Vergleich zweier Down-Regulationen, Vergleich r-hFSH vs. hMG (Suprecur i.n. vs. Suprefact s.c.; Gonaf vs. Menogon)
Studienzeitraum	1–9/1999	10/1998–1/2000
Studiendesign	Monozentrisch, offen, Embryologe verblindet, Randomisierung anhand computergenerierter Listen; primärer Endpunkt: % der Metaphase-II-Oozyten, Fallzahlberechnung darauf basierend	4armig, offen, randomisiert, monozentrisch, kein primärer Endpunkt mit darauf abgestimmter Fallzahlplanung
Patienten	Frauen unter 40 Jahren mit normalem Zyklus, männl. Infertilität, 20 Frauen hMG, 20 Frauen r-hFSH; 300 IE Gonadotropine über 2 Tage, danach 150 IE tgl.	Frauen unter 40 Jahren Ausschluß: Zyklusstörungen (z.B. PCO) 225 IE Gonadotropin tgl. über 7 Tage, danach Dosisanpassung
Down-Regulation	Langes Lutealprotokoll, Buserelin i.n.	Langes Protokoll, Beginn: Mitte d. Lutealphase; Vergleich intranasal (i.n.) vs. tgl. subkutan (s.c.), Buserelin
ART-Procedure	Nur ICSI ET: max. 3 Embryonen am Tag 2	IVF/ICSI: keine getrennte Datenauswertung, ET: Tag 3, max. 2 Embryonen
Ergebnisse	Zyklen: 40 Keine signifikanten Unterschiede bzgl. primärem Endpunkt, tendenziell höhere SS-Rate unter hMG	379 Frauen randomisiert und ausgewertet – i.n./hMG = 100 – i.n./FSH = 98 – s.c./hMG = 89 – s.c./FSH = 92 Down-Regulation unter s.c.-Gaben signifikant stärker ausgeprägt, signifikant geringerer Ampullenverbrauch und kürzere Stimulationsdauer in der i.n.-Gruppe – unabhängig vom Gonadotropin Signifikant höhere Schwangerschaftsrate in der i.n. hMG-Gruppe vs. s.c. r-hFSH-Gruppe. Bei Frauen mit 1. Zyklus war i.n. hMG in 4 Parametern signifikant den anderen 3 Gruppen überlegen
Kritik	Fallzahl für klinisch relevante Aussage viel zu gering	2 Fragestellungen in 1 Studie; Randomisierung Unklar: unter Methode steht, daß Patienten einer von 4 Gruppen randomisiert zugeteilt wurden; an anderer Stelle steht, daß Randomisierung für Gonadotropine erst nach Down-Regulation erfolgte. Keine Hypothesenbildung, keine Fallzahlplanung, keine Aussage zur statistischen Power, Gruppen sind nicht gleich groß, keine Angaben zu evtl. Drop-outs.

Zur Methodik der eingeschlossenen Studien (s. auch Tabelle 2):

- Eine Studie war multizentrisch [36], alle anderen monozentrisch.
- Keine Studie war verblindet, eine Studie war beobachterblind [32], in einer weiteren Studie war der die Eizellqualität beurteilende Embryologe verblindet [33], alle anderen Studien waren offen.
- Lediglich drei Studien hatten eine auf dem primären Endpunkt basierende Berechnung der Fallzahl und Aussagen zur statistischen Power: EISG/Diedrich [36] bezogen auf fortlaufende Schwangerschaftsrate, die Studie von Jansen [31] bezogen auf Zahl der gewonnenen Oozyten und die Studie von Ng [33] bezogen auf Metaphase-II-Oozyten.
- Fünf Studien waren 2armig, 2 Studien waren 4armig: In der Studie von Gordon [32] wurde die Auswirkung einer ansteigenden LH-Zugabe an einem Gesamtkollektiv von 128 Frauen untersucht, welche in 4 Gruppen eingeteilt wurden. Davon gingen nur 2 Gruppen à 39 und 29 Patienten in die Metaanalyse ein. In einer zweiten Studie [35] wurden zwei Fragestel-

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

lungen untersucht, nämlich der Unterschied zwischen intranasaler und subkutaner GnRH α -Gabe und der Unterschied zwischen r-hFSH und hMG.

- In einer Studie wurde hMG HP [36] untersucht, in den anderen Studien hMG.
- In zwei Studien wurde ausschließlich IVF [31, 32], in einer Studie ausschließlich ICSI [33] durchgeführt.
- In den anderen Studien kamen sowohl IVF als auch ICSI zur Anwendung, ohne daß die Ergebnisse getrennt für beide Verfahren dargestellt wurden. In vier Studien [31, 32, 36, 37] fehlten Angaben zum Zeitpunkt des Embryotransfers.

Tabelle 2. Zur Methodik der eingeschlossenen Studien. (a)

Autor/Journal	Jansen et al. [31] Hum Reprod 1998; 13: 2995–9	Strehler et al. [34] Fertil Steril 2001; 75: 332–6
Ziel	r-hFSH vs. hMG (Puregon vs. Humegon)	r-hFSH vs. hMG (Gonal-F vs. Menogon)
Studienzeitraum	3/1992–2/1994	1/1998–6/1999
Studiendesign	3-zu-2 Randomisierung (r-hFSH vs. hMG), beobachterblind, monozentrisch. Primärer Endpunkt: Zahl der gewonnenen Oozyten mit Fallzahlberechnung	Offen, monozentrisch, randomisiert; primärer Endpunkt: klinische Schwangerschaftsrate in der 6. Woche, keine Fallzahlberechnung
Patienten	100 Frauen zwischen 18–39 Jahren Ausschluss: männl. Infertilität, max. 3 vorangegangene Zyklen, 150–225 IE Gonadotropine tägl. über 4 Tage, danach Dosisanpassung möglich	Frauen unter 40 Jahre, max. 4 vorangegangene Zyklen, Dosierung abhängig von Reaktion im vorangegangenen Zyklus zwischen 150 und 450 IE Gonadotropin
Down-Regulation	Keine	Kurzes Protokoll: i.n. Nafarelin
ART-Procedure	Nur IVF; keine Angabe über Zeitpunkt ET	IVF/ICSI → keine getrennte Datenauswertung, ET: 2–3 Embryonen am 2.–3. Tag
Ergebnisse	109 Patienten randomisiert, 89 Patienten haben die Therapie begonnen (ITT-Population), 1 Patient wurde auf hMG randomisiert, erhielt aber r-hFSH (as-treated). Zahl d. gewonnenen Oozyten (ITT): r-hFSH 11,2; hMG 8,3. Fortlaufende SS/Zyklus (ITT): rh-FSH 22,2 %; hMG 17,1 % Fortlaufende SS/Zyklus (as-treated): rh-FSH 23,6 %; hMG 14,7 %	578 Frauen/Zyklen, davon 282 mit hMG u. 296 mit r-hFSH. Unabhängig von der Stimulationsart korrelierte die SS-Rate positiv mit der Zahl der transferierten Embryonen ($p = 0,008$) und negativ mit der Zahl vorangegangener Zyklen ($p < 0,001$). In der r-hFSH-Gruppe war die Zahl der vorangegangenen Zyklen signifikant höher ($p < 0,001$). Keine Information zum Alter der Patienten. Ampullenverbrauch und Anzahl gewonnener Oozyten unter r-hFSH signifikant höher. Kein Unterschied bei SS-Rate, keine Angaben zur Verträglichkeit;
Kritik	Niedrige geplante Fallzahl, die noch unterschritten wurde.	<ul style="list-style-type: none"> • Keine echte randomisierte Studie, sondern eher Untersuchung unter Praxisbedingungen. • Randomisierung erfolgte spontan nach Uhrzeit (persönliche Mitteilung). • Gegen Randomisierung spricht ungleiche Anzahl Patienten: bereits im Juli 1999 werden die Ergebnisse mit 494 Patienten vorgestellt (257 hMG; 237 r-hFSH). Danach wurden 84 zusätzliche Patienten aufgenommen: 59 mit r-hFSH und 25 mit hMG. • Keine Angaben zur Anzahl der Drop-outs. • Bias zuungunsten r-hFSH (signifikant höhere Anzahl vorausgegangener Zyklen). Daraus läßt sich der höhere Ampullenverbrauch erklären. Aussage zur SS-Rate nicht verwertbar, da diese in Folgezyklen niedriger liegt. • Keine Angaben zum Votum einer Ethikkommission und einer Einverständniserklärung der Patienten (ist bei randomisierten Studien gesetzlich vorgeschrieben!). • Keine Angaben zur Fallzahlplanung, statistischen Power u. Art d. Randomisierung. • Keine Angaben zur Verträglichkeit, obwohl im persönlichen Gespräch über eine hohe Rate lokaler Unverträglichkeiten geklagt wurde.

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

Tabelle 2. Zur Methodik der eingeschlossenen Studien. (b)

Autor/Journal	Europ./Israeli Study Group (EISG) [36] Fertil Steril 2000; 78: 520-8	Gordon et al. [32] Fertil Steril 2001; 75: 324-31	Serhal et al. [37] Hum Reprod Abstract Book 2000; 15: 112
Ziel	r-hFSH vs. hMG HP (Gonal-f vs. Menogon HP)	Einfluß exogener LH-Gabe auf das IVF-Ergebnis	r-hFSH vs. hMG
Studienzeitraum	5/1999-11/2000	Keine Angaben	1/1997-6/1999
Studiendesign	offen, multizentrisch Primärer Endpunkt: fortlaufende SS-Rate Wo 10, Fallzahlberechnung darauf basierend; Randomisierung im 4er-Block	4armige, monozentrische Studie, Randomisierung durch Krankenhausapotheker, beobachterblind, keine Fallzahlberechnung	Monozentrisch, offen, pseudorandomisiert (jede Woche alternierend); kein primärer Endpunkt, keine Fallzahlberechnung
Patienten	Frauen zwischen 18-38 Jahren mit normalem Zyklus, nicht mehr als 3 vorangegangene Zyklen, 225 IE Gonadotropine tgl. über 5 Tage, danach Dosisanpassung möglich	Frauen zwischen 20-39, normaler Zyklus; Ausschluß: endokrine Störungen, PCO, männl. Unfruchtbarkeit. Nur Erstbehandlungen. FSH- Dosis: 225 IE über 5 Tage, danach Dosisanpassung - 39 Zyklen r-hFSH (Puregon): 0 LH - 30 Zyklen u-FSH (Fertinorm): < 1 IE LH - 30 Zyklen hMG (Normegon): 25 IE LH - 29 Zyklen hMG (Humegon): 75 IE LH	Patienten mit erstem ART-Zyklus; initiale Dosis zwischen 150 IE u. 375 IE je nach Ergebnis des „test for ovarian reserve“
Down-Regulation	Langes Lutealprotokoll: Triptorelin, Buserelin, Leuprolid s.c. oder Triptorelin/Goserelin Depot → 50 % (mündl. Mitteilung)	Langes Protokoll, Buserelin i.n.	Langes Lutealprotokoll, Buserelin i.n.
ART-Procedure	IVF/ICSI: hoher Anteil ICSI-Patienten (63,5 %) vs. 46 % im DIR 2001 → Erstattungssituation Deutschland, keine getrennte Datenaus- wertung, keine Angaben über Zeitpunkt ET	Nur IVF; Transfer von 3 Embryonen, keine Angabe über Zeitpunkt ET	IVF/ICSI → keine getrennte Datenauswertung, keine Angabe über Zeitpunkt ET
Ergebnisse	781 Patienten randomisiert, 727 Frauen behandelt: 373 Zyklen hMG; 354 r-hFSH Durchschnittsalter 30,8 Jahre; kein Unterschied bei untersuchten Para- metern: Schwangerschaft, Spontanabort, Mehrlingsschwangerschaft, OHSS, Gonado- tropinverbrauch, Abbruchrate, Anzahl gewonnener Oozyten.	Zyklen: 128 Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. Stimulationsdauer, Ampullen- verbrauch, ET-Rate, SS-Rate; signifikanter Trend zu höherer Implantationsrate mit steigender LH- Zugabe	Zyklen: 238 r-hFSH: 94 Patienten, hMG: 144 Signifikant weniger Ampullen mit r-hFSH, signifikant weniger Oozyten unter r-hFSH, jedoch gleiche Anzahl befruchteter Eizellen. Ansonsten kein Unterschied zwischen den Gruppen.
Kritik	Keine Angaben zur Häufigkeit der Depotgabe insgesamt und pro Gruppe → sehr tiefe Down-Regulation, „Bias“ zugunsten FSH und unangenehm für Frauen. Sehr hoher ICSI-Anteil, d.h. hoher Anteil gesunder, junger Frauen. Dafür FSH-Dosis initial sehr hoch.	Für 4armige Studie zu geringe Fallzahl; keine Power-Kalkulation bzw. Fallzahlberechnung. Für Metaanalyse wurden nur 2 Arme berücksichtigt; keine Angaben zu Drop-outs.	Keine korrekte Randomisierung, keine Fallzahlplanung, keine Angaben zu statistischer Power oder Drop-outs; Studie oder Dokumentation des eigenen Patientenkollektivs?

Zur Methodik der Metaanalyse:

- Primäres Zielkriterium war die fortlaufende Schwangerschaftsrate/Geburten. Diese Daten waren lediglich in fünf Studien [31-33, 35, 36] verfügbar.
- Die Analyse wurde separat für die Stimulation ohne Down-Regulation sowie Down-Regulation im kurzen und im langen Protokoll durchgeführt.
- Nach Aussagen der Autoren müßten, um mit einer 80%igen Power einen Unterschied in der Geburtenrate von 20 % vs. 25 % zu entdecken, 2200 Frauen randomisiert werden. In den drei Studien [32, 33, 35] mit Angaben zu Lebendgeburten wurden 547 respektive 487 Frauen behandelt, bei zwei dieser Studien [33, 35] handelt es sich um 4armige Untersuchungen. Selbst unter Einbeziehung der Studien mit Angaben über klinische und fortlaufende Schwangerschaft liegt die Anzahl der Patientinnen in der größten Gruppe (Down-Regulation im langen Protokoll) mit 1452 deutlich darunter.
- Die Autoren wurden zu der Metaanalyse durch einen Report über die Wirksamkeit von r-hFSH, u-FSH und hMG, den sie für die Firma Ferring geschrieben haben „inspiriert“. Ferring bietet Gonadotropine urinären Ursprungs an.

Zu den Studien im einzelnen:

Stimulation ohne Down-Regulation

Eine monozentrische Studie [31]. Primärer Endpunkt: Zahl der gewonnenen Oozyten und darauf beruhende Fallzahlberechnung (100 Patienten). Studie wurde vorzeitig mit 89 Patienten abgebrochen. Zahl der gewonnenen Oozyten und fortlaufende Schwangerschaften unter r-hFSH höher als unter hMG, jedoch nicht signifikant.

Stimulation mit Down-Regulation im kurzen Protokoll

Eine monozentrische Studie [34]. Keine Angaben zu Fallzahlberechnung, statistischer Power, Art der Randomisierung, Drop-outs, Einverständniserklärung der Patientinnen oder Votum einer Ethikkommission. Studiendesign spricht eher für eine Untersuchung unter Praxisbedingungen. Unabhängig von der Art der Stimulation korrelierte die Schwangerschaftsrate positiv mit der Zahl der transferierten Embryonen ($p = 0,008$) und negativ mit der Anzahl vorausgegangener Zyklen ($p < 0,001$). Gegen korrekte Randomisierung sprechen die ungleiche Anzahl der Patientinnen in beiden Gruppen sowie die signifikant höhere Anzahl vorausgegangener Zyklen unter r-hFSH. Je höher die Ordnungszahl des Behandlungszyklus, desto geringer die Chance auf Schwangerschaft. Diese Beobachtung – in vielen Untersuchungen, so auch in der vorliegenden, bestätigt – hat nicht zuletzt zu der unter IV. genannten Limitierung der Versuchszahl zu Lasten der GKV auf 3 geführt. Der Bias zuungunsten von r-hFSH erklärt den höheren Ampullenverbrauch, Aussagen zur Schwangerschaftsrate sind damit nicht verwertbar. Gonal-f war zum Zeitpunkt der Untersuchung relativ neu auf dem deutschen Markt. Offensichtlich war hier das „neuere“ Präparat den schwierigeren Fällen vorbehalten.

Stimulation im langen Protokoll

Fünf Studien [32, 33, 35–37].

Gordon [32] hat eine 4armige monozentrische Studie durchgeführt, um den Effekt einer exogenen LH-Zufuhr auf das IVF-Ergebnis zu untersuchen. Es erfolgten keine Fallzahlberechnung, keine Aussagen zur statistischen Aussagekraft. 128 Frauen wurden randomisiert 4 Gruppen zugeteilt, wovon 2 Gruppen à 39 (r-hFSH) bzw. 29 Frauen (hMG) in der Metaanalyse berücksichtigt wurden.

Westergaard [35] hat ebenfalls eine 4armige monozentrische Studie durchgeführt, um den Effekt zweier Methoden der Down-Regulation (Buserelin intranasal vs. sub-kutan) zu untersuchen und rekombinantes FSH mit hMG zu vergleichen. Es gab keinen primären Endpunkt und darauf abgestimmte Fallzahlberechnung, keine Aussagen zur statistischen Power, unklare Angaben zur Art der Randomisierung. 379 Frauen wurden randomisiert 4 Gruppen zugeteilt, wobei die Gruppen nicht gleich groß waren. Keine Angaben zu Dropouts.

EISG/Diedrich [36]: Während üblicherweise in klinischen Studien die Art der Down-Regulation vorgeschrieben ist, war es hier den teilnehmenden Zentren überlassen, welches Präparat zur Anwendung kam. Daß die Verabreichungsart von GnRH-Agonisten sehr wohl Einfluß auf das Stimulationsergebnis hat, zeigt nicht zuletzt die oben zitierte Arbeit von Westergaard. Als initiale Dosis waren über 5 Tage 225 IE Gonadotropine festgeschrieben. Bei der Auswertung fehlen Daten über den Prozentsatz der Patientinnen, die in der jeweiligen Gruppe eine Vorbehandlung mit Depot-Agonisten erhielten – eine massive Down-Regulation, die nicht nur mit unangenehmen körperlichen Symptomen einhergeht, sondern auch das endogene LH stark unterdrückt, was einem „Bias“ zugunsten des hMG entspricht, und den Gonadotropin-Verbrauch erhöht.

Ng [33]: Kleine Studie mit insgesamt 40 Patientinnen. **Serhal [37]:** Keine Angaben zur Fallzahlberechnung, statistischen Power, Drop-outs, Einverständniserklärung der Patientinnen oder Votum einer Ethikkommission. Das Studiendesign spricht eher für eine Untersuchung unter Praxisbedingungen. Dafür spricht auch die Art der Randomisierung, nämlich wöchentlicher Wechsel zwischen hMG und r-hFSH, was in ganz unterschiedlicher Gruppenstärke resultierte (hMG 144, r-hFSH 94 Patientinnen).

Schlußfolgerung

Wie den o.g. Ausführungen und der Übersicht in Tabelle 2 zu entnehmen ist, zeigen die in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien erhebliche Mängel, insbesondere im Hinblick auf den GCP-Standard. Lediglich drei Studien [31, 33, 36] hatten eine auf den primären Endpunkt bezogene Berechnung der Fallzahl, wovon eine [31] vorzeitig abgebrochen wurde. In vier Studien [34–37] wurden sowohl IVF als auch ICSI durchgeführt, ohne daß die Ergebnisse getrennt dargestellt wurden, obwohl bekanntermaßen dabei zwei vollkommen verschiedene Kollektive betrachtet werden. Einmal dominiert der weibliche Faktor (IVF), einmal der männliche (ICSI). In vier Studien [31, 32, 36, 37] fehlten Angaben zum Embryotransfer, obwohl dieser – wie oben ausgeführt – einen sehr hohen Einfluß auf die Erfolgsrate hat. Zwei Studien [34, 37] hinterlassen erhebliche Zweifel, ob es sich tatsächlich um *lege artis* randomisierte Studien handelte. In der größten Einzelstudie [36] war die Down-Regulation nicht standardisiert, obwohl diese – wie in vielen Untersuchungen bestätigt und in diesem Gutachten dargelegt – erheblichen Einfluß auf die Schwangerschaftsrate und den Gonadotropinverbrauch hat.

Auch unabhängig davon, ob die Qualität der beschriebenen Studien die Aufnahme in eine Metaanalyse rechtfertigt, erreicht die Fallzahl in keiner Gruppe die von den Autoren geforderte Größe von 2200 Patientinnen. So beziehen sich die Aussagen zur Stimulation ohne Down-Regulation [31] auf 89 Patientinnen mit tendenziell besseren Ergebnissen für r-hFSH.

Die Aussagen zur Stimulation nach Down-Regulation im kurzen Protokoll [34] basieren auf einer einzigen Studie, die nach kritischer Durchsicht in keiner Weise die Anforderungen erfüllt, die an eine Studie gestellt werden und in der r-hFSH signifikant schlechtere Ausgangsbedingungen hatte.

Selbst in der größten Gruppe (Down-Regulation im langen Protokoll) liegt die Anzahl der Patientinnen mit 1452 deutlich unter den geforderten 2200. Angaben zu Lebendgeburten wurden sogar nur in drei Studien [32, 33, 35] mit 547 respektive 487 Frauen gemacht.

Die Autoren kommen daher in der Diskussion selbst zu dem Schluß, daß die Daten nicht ausreichen, um die Frage nach dem Fehlen oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten Differenz zu beantworten. In der Schlußfolgerung schreiben sie dann allerdings, daß es ungenügende Beweise für eine Differenz zwischen hMG und r-hFSH gibt. Korrekterweise hätte es heißen müssen, daß die Evidenz für eine äquivalente Wirkung von r-hFSH und hMG fehlt.

IV. Sozialrechtliche Rahmenbedingungen

Laut Sozialgesetzbuch V (§ 27a) umfassen die Leistungen der Krankenbehandlung auch nach der Gesundheitsreform medizinische Leistungen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Das Paar muß verheiratet und beide Partner mindestens 25 Jahre alt sein, es darf keine Sterilisation vorausgegangen sein, die Frau darf nicht älter als 40, der Mann nicht über 50 Jahre alt sein, und es muß hinreichend Aussicht auf Erfolg bestehen. Diese ist nach drei erfolglosen Versuchen nicht mehr gegeben. Die Versicherten werden mit einer 50%igen Eigenbeteiligung an Medikamenten- und Therapiekosten belastet.

V. Zusammenfassung

Die extrakorporale Befruchtung ist ein sehr komplexer Behandlungsprozeß. Er ist für die betroffene Patientin mit erheblicher körperlicher, seelischer und – neuerdings – auch finanzieller Belastung verbunden. Daher ist es das Ziel eines verantwortungsvollen Vorgehens, alle Prozessschritte zu optimieren, um die Behandlung zum gewünschten Ergebnis – nämlich der Geburt eines gesunden Kindes – zu führen.

Da der Erfolg der Therapie von vielen Faktoren abhängt, benötigt man große Fallzahlen, um gesicherte Aussagen zur Vergleichbarkeit von Behandlungsstrategien zu treffen. Die Metaanalyse von van Wely hat für keines der untersuchten Protokolle (ohne Down-Regulation, Down-Regulation im kurzen und im langen Protokoll) auch nur annähernd die erforderliche Fallzahl erreicht. Der aktuelle Cochrane-Review läßt daher nicht den Schluß zu, daß es keine Belege für einen Unterschied gibt, sondern vielmehr, daß der Review nicht geeignet ist, diese Frage adäquat zu beantworten.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1995 [3] war bei der IVF die Monotherapie mit urinärem FSH der fixen Kombination aus je 75 IE FSH und LH (Menotropin) hinsichtlich der Schwangerschaftsrate überlegen. Die Überlegenheit war am ausgeprägtesten in Stimulationsprotokollen ohne Down-Regulation.

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

Das Ergebnis einer zweiten Metaanalyse [17] war die überlegene Wirksamkeit von rekombinantem gegenüber urinärem FSH bezüglich Schwangerschaftsrate, Behandlungsdauer und Gesamtdosis.

Demgegenüber fehlen Belege für einen Unterschied zwischen Menotropin und Menotropin HP hinsichtlich Schwangerschaftsraten, Dosierung oder Behandlungsdauer. Dennoch liegt das Preisniveau von hMG HP rund 79 % über dem des hMG.

Menotropin-Präparate, die in Deutschland nur noch als Importe verfügbar sind, enthalten zu über 95 % urinaire Fremdproteine, lediglich 3 % des Proteingehaltes entfallen auf die Wirkstoffkombination FSH/LH. Das im Jahr 2000 eingeführte hMG HP ist zwar stärker gereinigt als das Vorgängerprodukt, erreicht jedoch maximal 70 % der Reinheit des bereits 1993 eingeführten Fertinorm HP. Es besteht aus drei Hormonen, nämlich FSH, geringen Mengen LH sowie hCG.

Bei urinären Produkten stammt der Wirkstoff aus großen Mengen Urin. Weder erfolgt die Urinabgabe unter kontrollierten Bedingungen, noch kann das fertige Produkt auf den ursprünglichen Spender zurückverfolgt werden. Rekombinant hergestellte Gonadotropine bieten bezüglich viraler und proteinärer Kontamination das höchstmögliche Maß an Sicherheit. Das FSH-Molekül stammt aus einer einzigen kontrollierten, konstanten und gut charakterisierten Zell-Linie. Alle Bestandteile des Herstellungsprozesses können pro Charge zurückverfolgt werden. Der Herstellungsprozeß unterliegt CPMP-Herstellungsrichtlinien, die seit 2001 von der EMEA verpflichtend implementiert wurden.

Gonal-f wird seit Anfang 2003 als einziges rekombinantes FSH nach Menge (mcg) quantifiziert. Bei allen anderen Präparaten beruht die Aktivitätsbestimmung nach wie vor auf dem Steelmann-Pohley-Bioassay. Hierbei wird die Aktivität nach der Gewichtszunahme des Rattenovars bestimmt. Diese Methode, die jährlich mehrere zehntausend Versuchstiere erfordert, ist jedoch wenig präzise: Eine Ampulle mit ausgewiesener FSH-Aktivität von 75 IE kann zwischen 48 IE und 117 IE enthalten. Durch das Filled-by-mass-Verfahren wird eine hohe Chargenkonformität mit stets gleichbleibender Bioaktivität erreicht und so die Voraussetzung für eine konsistentere ovarielle Reaktion und damit eine bessere Kontrolle über die Behandlung geschaffen. Dadurch konnte in zwei multizentrischen Untersuchungen nicht nur der Gonadotropinverbrauch weiter gesenkt, sondern auch mehr Verlässlichkeit und Konsistenz in der Behandlung erzielt werden.

Im Vergleich zu urinärem Menotropin stellt r-hFSH das sicherere Präparat dar: Es ist ein Monopräparat mit hoher Chargenkonformität, hergestellt ohne menschliches Ausgangsmaterial unter standardisierten und nachvollziehbaren Produktionsbedingungen. Der hohe Grad an Konsistenz erlaubt für Gonal-f ein Abfüllen nach Masse. Damit können erstmals exakte Mengen an Gonadotropinen verabreicht werden.

Rekombinantes FSH kann im Vergleich zu urinärem FSH niedriger dosiert werden. Das Filled-by-mass-Verfahren führt gegenüber dem Filled-by-Bioassay-Verfahren zu einer weiteren Dosisreduktion. Inwieweit das geänderte Herstel-

lungsverfahren bei hMG HP zu einer Dosisreduktion gegenüber hMG führt, ist nie untersucht worden.

Angesichts der fehlenden Evidenz für eine äquivalente Wirkung von rekombinantem FSH und Menotropin sollte dem Präparat der Vorzug gegeben werden, welches die höchste gesundheitliche Sicherheit für die behandelte Patientin und eine bessere Steuerbarkeit und Verlässlichkeit der Behandlung garantiert.

Literatur:

1. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PMM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *The Cochrane Library* 2003; 3.
2. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Library* 2002; 1.
3. Daya S, Collins JA, Gunby J, Sagle MA, Hughes EG. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347–54.
4. Markle RL, King PJ, Martin DB, Kutteh WH, Ke RW. Merkmale der erfolgreichen hCG Verabreichung in der assistierten Reproduktion. *Fertil Steril* 2002; 76: 71–2.
5. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175–82.
6. Daya S. Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2003; 80: 1100–4.
7. Alisch A, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Kautelen bei der Durchführung des Embryotransfers. *Reproduktionsmedizin* 2003; 19: 22–9.
8. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 452–66.
9. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Hojgaard A, Ziebe S, Hald F, Hauge B, Toft B. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates : a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 357–61.
10. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Oliveness F, De Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in-vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 74: 274–81.
11. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Tews G. Selection based on morphological assessment of oocytes and embryos at different stages of preimplantation development: a review. *Hum Reprod* 2003; 9: 251–62.
12. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: from basic science to clinical application. *RBM Online* 2002; 5: 73–86.
13. Giudice E, Crisci C, Altarocca V, O'Brien M. Characterisation of a partially purified human menopausal gonadotropin preparation. *J Clin Res* 2001; 4: 27–34.
14. Fanchin R, Hourvitz A, Oliveness F, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature progesterone elevation spares blastulation but not pregnancy rates in in-vitro fertilization with coculture. *Fertil Steril* 1997; 68: 648–52.
15. CPMP/118/95. Biological products derived from human urine. CPMP Plenary Meeting, London, EMEA 1995.
16. Breckwoldt M, De Geyter C, Schneider HPG, Simoni M, Strowitzki T. Der Stellenwert rekombinanter Gonadotropine in der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches. *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 176–8.
17. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Library* 2002; 1.

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

18. Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective, randomised, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Purgon^R versus Metrodin^R) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2534–40.
19. Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F^R) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP^R): results of a randomised comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133–9.
20. Frydmann R, Howles CM, Truong F. A double-blind, randomised study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F^R) with highly purified FSH (Metrodin^R HP) in women under-going assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 520–5.
21. Lenton E, Soltan A, Hewitt J, Thomson A, Davies W, Ashraf N, Sharma V, Jenner L, Ledger W, McVeigh E. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). *Hum Reprod* 2000; 15: 1021–7.
22. Schats R, De Sutter P, Bassil S, Kremer JAM, Tournaye H, Donnez J. Controlled ovarian stimulation during assisted reproduction techniques: a randomized, prospective, assessor-blind multicentre study comparing the efficacy and safety of recombinant FSH (Gonal-F^R) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP^R). *ESHRE Abstracts* 2000; 45–6.
23. Berger E, Chabloz P, De Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, Birkhäuser M. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropinum 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed regimen in IVF/ICSI treatment. *ESHRE Abstracts* 1999; 61–2.
24. Hoomans EHM, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H. A prospective, randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon^R) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin^R HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 2442–7.
25. Camier B, Avril C, Cohen J, Dreyfus JM, Epelboin S, Gauthier A, Giacomini P, Gillet JY, Guillet-May F, Lopes P, Rose D, Sarrot G, Howles CM, Truong F. A multicentre, prospective, randomised study to compare a low dose protocol versus conventional administration of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F^R) in normo-responder women undergoing IVF/ICSI. *ESHRE Abstracts* 1998; 10–1.
26. Wikland M, Bergh C, Borg K, Hillensjö T, Howles CM, Knutsson A, Nilsson L, Wood M. A prospective, randomised comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2001; 16: 1676–81.
27. Abu-Heija AT, Yates RWS, Barrett T, Jamieson ME, Fleming R, Coutts JRT. A comparison of two starting doses of human menopausal gonadotrophin for follicle stimulation in unselected patients for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 801–3.
28. Driebergen R, Baer G. Quantification of follicle stimulating hormone (follitropin alfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin* 2003; 19: P1–P6.
29. The Project Americas Study Group, Fakih M. A new presentation of Gonal-F^R (r-hFSH; Follitropin alfa) filled by mass delivers more and better oocytes and embryos with a lower cumulative dose when compared with the current follitropin alfa preparation in ovarian stimulation for ART. PASG, 3. World Congress on Controversies in Obstetrics, 2002.
30. Hugues JN, Barlow DH, Rosenwaks, Z, Cédric-Durnerin I, Robson S, Pidoux L, Loumaye E. Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant human follicle stimulating hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation. *RBM Online* 2002; 6.
31. Jansen CAM, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon^R) and human menopausal gonadotrophins (Humegon^R) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1998; 13: 2995–9.

3.2.7. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

32. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomised prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001; 75: 324–31.
33. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomised trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 319–25.
34. Strehler E, Abt M, El-Danasouri I, De Santo M, Sterzik K. Impact of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001; 75: 332–6.
35. Westergaard LG, Erb K, Laursen SB, Rex S, Rasmussen PE. Human meno-pausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropin women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracyto-plasmic sperm injection: a prospective randomised study. *Fertil Steril* 2001; 76: 543–9.
36. European and Israeli Study Group. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomised, comparative trial. *Fertil Steril* 2002; 78: 520–8.
37. Serhal P, Phopong P, Ranieri DM. Comparison between human menopausal gonadotrophin and recombinant FSH for ovarian stimulation in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod Abstract Book* 2000; 15: 112.
38. Kornilov NV, Shlykova SA, Loginova JA, Tomás C, Ashorn RG. Comparison of four different gonadotropins for ovarian stimulation in IVF treatment. 11. *World Congress on In Vitro Fertilization and Human Genetics* 1999; 379–83.

Autoren:

PD. M. Ludwig

Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, ENDOKRINOLOGIKUM
Hamburg

Prof. Th. Rabe

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Ludwig
ENDOKRINOLOGIKUM Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Lornsenstraße 6
22767 Hamburg

Publiziert in J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2/2004, 82 ff



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2004

- 3. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 3.2. Fortpflanzungsmedizin
- 3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM) der DGGG

Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

1. Definition und Inzidenz

Die klassische Definition des wiederholten Spontanabortes (WSA) lautet „drei und mehr Fehlgeburten vor der 20.SSW“. Diese Definition berücksichtigt nicht die Tatsache, dass das Abortrisiko bei Frauen über 30 Jahre mit einem Faktor von 1.5 sprunghaft ansteigt. Dadurch wird in jüngster Zeit der WSA als drei und mehr Aborte vor dem 30.Lebensjahr und zwei und mehr Aborte nach dem 30.Lebensjahr definiert. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 2 bis 5% aller Schwangeren angegeben. Das Wiederholungsrisiko für einen erneuten Abort schwankt erheblich und ist abhängig vom untersuchten Patienten gut. Das Risiko eines Abortes in der ersten Schwangerschaft kann bis zu 70% betragen, wobei 50-60% unbemerkt bzw. nur biochemisch dokumentierbar auftreten. Klinisch werden die Aborte in primäre (nur Aborte) und sekundäre (eine erfolgreiche Schwangerschaft gefolgt von Aborten) eingeteilt.

2. Ursachen und Abklärung

2.1 Genetische Faktoren:

Aborte im ersten Trimester sind zwischen 50 und 60% durch genetische Defekte bedingt, wobei die Trisomie, die X- Monosomie und Polyploidie die häufigsten Diagnosen sind. Die genetischen Defekte mehren sich mit ansteigendem Alter und es zeigt sich eine signifikante Korrelation zur Trisomie 16,21 und 22. Chromosomale Defekte beim Elternpaar treten in 4% im Gegensatz zu 0.2% in der Normalbevölkerung auf. Die häufigste Form ist balancierte Translokation. Häufiger scheint die X-Chromosomen-Inaktivierung bei Frauen mit wiederholtem Spontanabort mit 17% zu sein. Aldrich et al. untersuchte die HLA-G-Expression und fanden, dass der Nachweis von HLA-G0104 oder HLA-G 0105N-Allele mit einem ansteigenden Abortrisiko verbunden ist. Patientinnen mit nachgewiesenen chromosomalen Störungen sollten auf die Möglichkeiten der Präimplantations-Diagnose, der heterologen Insemination und der Pränataldiagnose aufmerksam gemacht werden.

2.2 Anatomische Defekte:

Ungefähr 15-30% WSA sind in anatomischen Defekten begründet, die meisten in uterinen Pathologien. Die häufigste Diagnose ist das Uterus-Septum (komplett als Uterus septus oder inkomplett als Uterus subseptus) in bis zu 25% . Die postabortale Hysteroskopie im Zuge der Abklärungs-Sprechstunde drei Monate nach Kürettage ist eine anerkannte Methode zum Ausschluss von uterinen Anomalien einschließlich der intrauterinen Adhäsionen, die nach Abortkürettagen in 16% der Fälle auftreten können. Daten von IVF-Studien konnten zeigen, dass submuköse Myome mit einem erhöhten Abortrisiko verbunden sind und dass diese Frauen suboptimal auf Steroidhormone ansprechen. Die hysteroskopische Entfernung der Myome vermindert auch die Abortrate.

Tabelle 1: Anatomische Ursachen des WSA

Diagnosen	Ursache fraglich	Ursache kausal	Therapie
Zervixverschlussinsuffizienz	Nein	Ja	Cerclage
Leiomyome	Ja	Nein	Myomektomie
Asherman's Syndrom	Ja	Nein	Hysteroskopie
Uterus septus	Nein	Ja	Hysteroskopie
Uterus bikornis	Nein	Ja	Metroplastik
Uterus unikornis	Ja	Nein	Keine
Uterus didelphic	Nein	Ja	keine

Auch die Diagnose der zervikalen Verschlussinsuffizienz ist hysteroskopisch möglich. Die glatte Passage des operativen Hysteroskopes oder des Hegarstiftes von 8mm bestätigt die Vermutung. Von March wird eine Inzidenz von 8-15% angegeben.

2.3 Mikrobiologische Faktoren:

Die Bedeutung der mikrobiologischen Faktoren wird kontrovers diskutiert. Eine Bedeutung hat der Nachweis von Ureaplasma urealyticum und Chlamydia trachomatis. Andererseits haben Therapie-Studien keinen eindeutigen Effekt erbracht.

2.4 Endokrine Faktoren:

Die Hypersekretion von LH in der Follikelphase und der Nachweis polyzystischer Ovarien ist ein Marker für den wiederholten Spontanabortion. Die Häufigkeit liegt unter 8%. Eine Behandlung mit laparoskopischer Ovarien-Drilling oder medikamentöser Down-Regulation erbrachte keine Beeinflussung der Abortrate. Obwohl keine signifikanten Beziehungen zwischen Progesteron-Konzentration, HCG-Konzentrationen und WSA existieren, ist Progesteron ein Marker für eine gute und ausreichende HCG-Produktion. Drei kontrollierte Studien haben einen kleinen, aber günstigen Effekt der Progesteron-Applikation bei Frauen mit WSA-

3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

Anamnese gefunden. Frauen mit diagnostizierten Endometriumdefekt (sonographisch und histologisch schmales Endometrium) sollten eine Gonadotropin-Stimulation bekommen.

2.5 Psychologische Faktoren:

Frauen mit WSA erleben einen emotionalen Stress bei jeder Fehlgeburt, der kumulativ bis zur Depression und Verlust der Konzeptionskontrolle gehen kann. Dieses wurde indirekt durch die Arbeiten von Stray-Pedersen et al bestätigt, die durch wöchentliche medizinische und sonographische Untersuchungen (tender loving care (TLC)) in 85% eine erfolgreiche Schwangerschaft erreichen konnten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es kontroverse Standpunkte zur Definition des TLC (psychologische Betreuung und serielle Sonographie im ersten Trimester oder serielle Sonographie und HCG- Monitoring)

2.6 Die ungestört verlaufende Schwangerschaft

ist das Ergebnis einer aktiven immunologischen Auseinandersetzung zwischen der Mutter und dem sich entwickelnden Feten. Bei ungestörtem Schwangerschaftsverlauf ist das Gleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Immunantwort zu Gunsten der Th2-Immunantwort verschoben, was durch eine vermehrte Sekretion der TH2-Zytokine wie z.B. IL-4, -5, -6, -10 und TFG-Beta dokumentiert werden kann. Die Sekretion abortiver TH1-Zytokine wie IL-2, TNF-alpha und -beta und Interferon-gamma wird hingegen unterdrückt. Bei gestörtem Schwangerschaftsverlauf, wie z.B. habituellen Aborten, ist das immunologische Gleichgewicht zu Gunsten einer TH1-Immunantwort verschoben, was sich u.a. in einer gesteigerten NK-Zellaktivität bei habituell abortierenden Frauen dokumentieren läßt. Obwohl in einer Reihe von Studien ein Zusammenhang zwischen immunologischen Parametern wie NK-Zell-Aktivität, Anteil CD-56 positiver Zellen, lymphozytotoxischen Antikörpern und anderen Parametern gefunden wurde, steht derzeit noch keine valides Verfahren zur Verfügung, mit dem die Diagnose „Immunologisch bedingter Abort“ eindeutig gestellt werden kann. Diese Diagnose ist somit nur durch Ausschluß anderer Abortursachen möglich.

2.7 Thrombophile Faktoren:

2.7.1 Angeborenen thrombophile Faktoren:

In den letzten Jahren haben eine Reihe von Fall-Kontroll-Studien eine Beziehung der angeborenen thrombophilen Faktoren zum wiederholten Spontanabortion ergeben. Nach einer Analyse der College of American Pathologists Consensus Conference on Thrombophilia an 16 Fall-Kontroll-Studien ergab sich eine Häufung der Faktor V-Leiden-Mutation bei WSA-Patientinnen mit bei einer Odds Ratio zwischen 2 und 5. Dabei zeigte sich das Frühaborte eher durch andere Ursachen bedingt sind. In einer Metaanalyse von Rey et al ist sowohl der Frühabortion (OR ,2.01, 95%CI 1.13-3.58) als auch der Spätabortion (OR 7.83, 95%CI, 2.83-21.67) mit dem Faktor-V-Leiden-Mutation statistisch signifikant verbunden. Ähnliches gilt für die Prothrombin-Mutation und den Protein S-Mangel aber nicht für die MTHFR-Mutation, den Protein C- und den Antithrombin-Defekt.

2.7.2 Erworbene thrombophile Faktoren:

Die Häufigkeit der Antikardiolipin-Antikörper bei Frauen mit wiederholtem Spontanabort liegt zwischen 5% und 51% und bei 0-20% mit Lupus-Antikoagulanz. Im Durchschnitt muss man bei 7-25% der Frauen mit WSA mit einem Antiphospholipid-Syndrom rechnen. Unbehandelte Frauen mit wiederholt positiven Lupus-Antikoagulanz oder erhöhten Antikardiolipin-Antikörpern haben in 90% einen erneuten Abort oder eine schwere Schwangerschaftskomplikation. Dabei handelt es sich meistens um eine schwere Präeklampsie/HELLP-Syndrom oder eine schwere Plazentainsuffizienz. Grundsätzlich gelten deshalb diese Schwangerschaften als Risikoschwangerschaften.

Tabelle 2. Bisherige Studien zur Prophylaxe von Schwangerschaftskomplikationen (einschließlich des WSA)

Pat.	Thrombophilie	Diagnose	Therapie	Lebendgeb.	Literatur
50	Angeborene. u. erworbene	WSA	Enoxaparin (+ASS)	75%	Brenner et al. (2000)
25	FVL,PII	WSA, Präeklampsie IUGR	UFH oder LMWH oder ASS	93%	Grandone et al(2002)
33	Gemischt	Komplikationen	Enoxaparin +ASS	91%	Kupfermenc et al(2001)
26vs. 19	Angeborene u. erworbene.	Komplikationen	Enoxaparin +ASS	Höheres Geburtsgewicht	Riyazi et al (1998)
37vs. 48	Angeboren	WSA	Enoxaparin	70 vs44%	Carp et al (2003)
69 vs. 23	FVL, PII, Protein S- Defekt	WSA	Enoxaparin vs. < ASS	86vs29%	Gris et al (2004)

3. Therapie:

3.1 Behandlung der Thrombophilie (Tabelle.2)

Aufgrund der Studien von Brenner et al, Carp et al und Gris et al sollten Frauen mit WSA und einen angeborenen thrombophilen Defekt mit niedermolekularem Heparin(NMH) behandelt werden. Eine alleinige Therapie mit Aspirin ist wie beim Antiphospholipid-Syndrom von geringerer Wirkung. Aufgrund der prospektiven Studien von Rai et al und Kutteh et al ist beim Nachweis von erhöhten Antikardiolipin-Antikörpern oder Lupus-Antikoagulanz eine Behandlung mit einem niedermolekularem Heparin zusammen mit 100mg Aspirin die Therapie der Wahl. Dabei ist auch die In-vitro-Hemm-Wirkung des NMH bei der Bindung der

3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

Antiphospholipid-Antikörper an Phospholipide ausgeprägter als bei UFH oder Aspirin. Kortikosteroide spielen in der Therapie des geburtshilflichen APS keine Rolle. Bemerkenswert ist die Versagerquote von ca. 30% bei solch einer Therapie mit dem Ergebnis schwerer Schwangerschaftskomplikationen. Die Therapie solcher Patientinnen bei einer erneuten Schwangerschaft ist nicht klar geregelt. Therapeutische Dosen von NMH oder die zusätzliche Gabe von intravenösen Immunglobulinen werden diskutiert.

3.2 Therapie des immunologisch bedingten Abortes:

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden folgende Immunmodulatorischen Möglichkeiten diskutiert:

- Allogene Lymphozyten
- Immunisation mit paternalen Lymphozyten und
- intravenöse Immunglobuline

3.2.1 Allogene Immunisierung:

10 Studien mit paternaler Immunisation ergaben eine Erfolgssteigerung von 6.6% im Vergleich zu den Kontrollen (OR 1.36(95%CI 0.93-2.0)).

Die letzte randomisierte Studie zur Lymphozyten-Immunisation von Ober et al ergab eine Erfolgsrate in der Therapiegruppe von 36% und in der Kontrollgruppe von 48%. Dies entspricht auch der Cochran-Metaanalyse von Scott mit einer Odds Ratio von 1.05(95%CI:0.75-1.47) zuungunsten der paternalen Immuntherapie. Die USA-FDA hat an die Anwendung der paternalen Lymphozytenimmunisierung strenge Kautelen geknüpft. Dies muss man auch vor dem Hintergrund der möglichen mütterlichen und kindlichen Komplikationen sehen. Im Vordergrund steht dabei die Infektionsübertragung und die Bildung irregulärer erythrozytärer und thrombozytärer Antikörper.

3.2.2 Passive Immunisierung mit intravenösen Immunglobulinen:

Die bisherigen Erfolgsdaten zur Immunglobulintherapie beim WSA sind widersprüchlich. Sowohl das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2003) als auch die ACOG von 2001 sehen keine Vorteile der Immuntherapie, während andere Arbeitsgruppen (Beer et al, Sher et al, Carp et al) über gute Ergebnisse in bestimmten Subpopulationen von Patientinnen mit WSA nach intravenöser Immunglobulintherapie berichten. 1998 publizierte Daja et al eine Metaanalyse über 4 (Coulam et al, GermanRSA/IVIg Group, Christiansen et al, Stephenson et al) prospektive Studien. Dabei ergab sich ein Behandlungseffekt von 10.1% zugunsten der Immunglobuline (OR1.48, 95%CI:0.84-2.60). Nach Korrektur der Daten erhöhte sich der Erfolg auf 14.4% (OR:1.86; 95%CI 1.02-3.39, p=0.04). 1999 publizierte die gleiche Arbeitsgruppe eine zweite Metaanalyse nachdem zwei weitere Studien (Jablonowska et al, Perino et al) ausgewertet wurden. Die Fallzahl stieg in der IVIG-Gruppe auf 115 an(Tab.3). Die Odds Ratio berechnete sich auf 1.14 (95%CI:0.66-1.95) zugunsten des IVIG, wobei die Unterschiede zwischen den europäischen und USA-Studien in den verschiedenen Therapie-Regimen und in den Einschlusskriterien für klinische und immunologische Parameter liegen. Es

3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

ergab sich eine Odds Ratio von 0.98 (95%CI: 0.61-1.58). Ein wichtiger Kritikpunkt sind die fehlenden Karyotypisierungen in den meisten Studien. Chromosomale Defekte im Abortmaterial treten im Mittel bei 55% der WSA auf. Dadurch können erhebliche Fehler in der Erfolgsberechnung auftreten. Daneben sind verschiedene IVIG-Präparationen mit unterschiedlichem Einfluss auf die NK-Zellen benutzt worden. Höhergradige Aborte profitieren eher von einer Therapie (Carp, Japan). Auch in der Studie von Christiansen et al von 2002 ist ein statistisch signifikanter Benefit für das IVIG besonders bei Sekundär-Aborten zu sehen. Somit sind die gepoolten Daten in den zwei existierenden Metaanalysen zu gering, um einen signifikanten IVIG Effekt zu erzielen (Clark et al). Nach der Übersicht von Stricker et al sind folgende Charakteristika für erfolgreiche IVIG Studien gegeben. Von der IVIG-Therapie profitieren vor allem ältere Patientinnen (>28 Jahre), Immunologische Parameter (Antipaternale Antikörper, NK-Zellen) dienen als Eingangskriterien, Beginn der Therapie vor Konzeption, wiederholte IVIG-Therapie aller 3-4 Wochen mit einer eher niedrigeren Dosis von 0.2g/kg. Zusammenfassend ist bei Frauen mit WSA ohne nachweisbare Ursachen kein Vorteil für eine intravenöse Immunglobulin-Therapie zu sehen.

Tabelle 3: Erfolge der IVIG Therapie

Autor	Erfolg IVIG	Erfolg Placebo oder keine Therapie
Coulam et al(1995)	62.1%	34.4%
Christiansen et al(1995)	56.3%	31.3%
Christiansen et al (2002)	51% 63%(Sek.Aborter)	40% 24%(Sek.Aborter)
German RSA/IVIG Group (1994)	74.1%	70%
Stephenson et al(1998)	55.6%	55.6%
Perino et al(1997)	72.7%	83,3%
Jablonowska et al(1999)	77.3%	84.2%
Carp et al (2001)	49%	31%

Zusammenfassung:

Aufgrund der vorhandenen Datenlage soll bei Paaren mit wiederholten Aborten folgende Untersuchungen obligat durchgeführt werden:

1. Humangenetische Beratung des Ehepaares, ggf. Durchführung einer Chromosomenanalyse.
2. Karyotypisierung des Abortmaterials falls möglich. Vaginale Ultraschall-Untersuchung.
3. Hysteroskopie.
4. Abklärung angeborener und erworbener thrombophiler Faktoren.

3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

Die folgende Untersuchungen sind durch entsprechende Daten nicht abgesichert und können daher nicht empfohlen werden:

1. Bestimmung von LH in der Follikelphase.
2. Mikrobiologischer Abstrich der Zervix.
3. Bestimmung antipaternaler lymphozytotoxischer Antikörper.
4. Bestimmung von NK-Zellen im peripheren Blut.
5. Bestimmung des TH2/TH1-Ratio.

Nach den vorliegenden Studien können die folgenden therapeutischen Ansätze empfohlen werden:

1. Bei nachgewiesenen anatomischen Auffälligkeiten hysteroskopische Therapie uteriner Pathologien.
2. Bei Vorliegen einer Thrombophilie die Applikation von niedermolekularem Heparin (bei APLS zusammen mit Aspirin).

Nicht durch entsprechende Studien abgesichert, jedoch in Abhängigkeit vom klinischen Befund empfehlenswert:

Durchführung einer prophylaktischen Cerclage oder eines frühen totalen Muttermundverschlusses nach Saling bei Verdacht auf Zervixinsuffizienz.

Aufgrund widersprüchlicher Daten zur Erfolgsrate und möglicher Risiken nicht zu empfehlen:

1. Immuntherapie mit paternalen Lymphozyten.
2. Immuntherapie mit intravenösen Immunglobulinen.

Literatur:

1. Aldrich CL, MD Stephenson, T Karrison, RR Odem, DW Branch, JR Scott, JR Schreiber, C. Ober: HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Human Reprod* 2001; 12: 1167-1172
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of recurrent early pregnancy loss. Guidelines No.24, ACOG 2001
3. Aoki K, S Kajiura, Y Matsumoto, M Ogasawara, S Okada, Y Yagami, N Gleicher. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340-1342
4. Branch DW, T Flint Porter, MJ Paiodas, MA Belfort, B. Gonik: Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: Successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:133-138
5. Brenner B, U Nowak-Göttl, A Kosch, M Manco-Johnson, M Laposata. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and children. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1296-1303
6. Brenner B: Enoxaparin reduces pregnancy loss in women with thrombophilia. Annual Meeting of the American Society of Haematology 2003, San Diego
7. Brigham SA, C. Conlon, RQ Fahrquharson: A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reprod* 1999; 11: 2868-2871
8. Brock DJ, S Holloway: Fertility in older women. *Lancet* 1990; 335:1470
9. Bulöetti C, C Flamigni, E Giacomucci: Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage *Human Reprod* 1996; 2:118-136
10. Carp HJA, V Toder, E Gazit, R Ahiron, A Torchinski, S Mashlach, Y Shoenfeld: Further experiences with intravenous immunoglobulin in women with recurrent miscarriage and a poor prognosis. *AJRI* 2001; 46:268-273
11. Carp H, M Dolitzky, A Inbal: Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Throm Haemost* 2002; 1:433-438
12. Christiansen OB, O Mathiesen, M Husth, KL Rasmussen, HJ Ingerslev, JG Lauritsen N Grunnert: Placebo-controlled trial of treatment of unexplained secondary late spontaneous abortions with i.v. immunoglobulin. *Human Reprod* 1995; 10:2690-2695
13. Christiansen OB, B Pedersen, A Rosgaard M Husth: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Human Reprod* 2002; 17:809-816
14. Clark DA, SA Daya: Editorial. Is there hope for IVIG? *AJRI* 1998; 39:65-68
15. Clark DA, CB Coulam, S Daya G Chaounat: Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments *Human Reprod update* 2001; 7: 501-511
16. Coulam CB, L Krysa J J Stern, M Bustillo: Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *AJRI* 1995; 34:333-337
17. Coulam CB, C. Goodeman, RG Roussev, EJ Thomasson, KG Beaman: Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33:40-46
18. Coulam CB, M Stephenson, JJ Stern, DA Clark: Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials. *AJRI* 1996; 35:352-359
19. Daya S, J Gunby, DA Clark: Intravenous immunoglobulin therapy for recurrent spontaneous abortion: a metaanalysis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39:69-76
20. Daya S, J Gunby, F Porter J Scott, DA Clark: Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Human Reprod* 1999; 5: 475-482
21. Daya S: Efficacy of progesterone support for pregnancy in woman with recurrent miscarriage. A metaanalysis of controlled trials. *Brit J Obstet Gynecol* 1989; 96:275-280
22. Eblen, AC, C. Gercel-Taylor, LB Shields, JS. Sanfilippo, ST Nakajima, DD Taylor: Alteration in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril* 2000; 73: 305-313
23. Emmer PM, LDM Nelen, EAP Steegers, JCM Hendriks, M Veerhoek, I Joosten: Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56+CD16+ cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Human Reprod.* 2000; 15:1163-1169

3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

24. Empson M, M Lassere, JC Craig, JR Scott: Recurrent pregnancy loss with Antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99:135-144
25. Gris J-Ch, E Mercier, I Quere G Lavigne-Lissalde, E Cochery-Nouvellon, M Hoffet, S Ri-part-Neveu, ML Tailland, M Dauzat, P Mares: Low molecular weight heparin versus low dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-3699
26. Jabvlonowska B, A Selbing M Palfi, J Emerudh, S Kjellberg, BL Lindton: Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double –blind placebo-controlled study. *Human Reprod* 1999; 14:838-841
27. Kiprof DD, RD Nachtigall, RC Weaver, A Jacobson, EK Main, MR Garovoy: The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. *AJRI* 1996; 36:228-234
28. Knudsen UB, V Hansen, S June, NJ Secher: Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 1991; 39:31-36
29. Kwak JYH, F. Meeyoung Kwak, A Gilman-DSachs, KD Beaman, DD. Cho. AE. Beer: Immunoglobulin G Infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells. *Early pregnancy: Biology and Medicine* 2000, 4: 154-164
30. Li TC, M Makris, M Tomsu, E Tuckerman S, Laird: Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis *Human Reprod Update* 2002;8:463-481
31. March CM: Cervical incompetence. *Fertil News* 1995; 29:15-20
32. Menge, S, C. Müller-Lantzsch, C. Keck, C. Tempfer: Habituelle Aborte - ein aktueller Überblick über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten. *Geburtsh Frauenheil* 2004; 64: 574-583
33. Morikawa M, H Yamada, EH Kato, S Shimada, T Kishida, T Yamada, G Kobashi, S Fujimoto: Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets *AJRI* 2001;46:399-404
34. Oates-Whitehead RM, DM Haas, JAK Carrier: Progestogen for preventing miscarriage (Cochran Review). *Cochran Library* 2004
35. Ober C, T. Karrison, RR Odem, RB Barnes, DW Branch MD Stephenson, B Baron, MA Walker, JR Scott, JR Schreiber: Mononuclear –cell immunization in prevention of recurrent miscarriage: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:365-369
36. Orgad, S, R Loewenthal, E Gazit, S Sadetzki, I Novikov, H Carp: The prognostic value of antipaternale antibodies and leukocyte immunization on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages. *Human Reprod* 1999, 14: 2974-2979
37. Perino A, A Vassiliadis, A Vucetich, N Culacuci, G Menato, M Cignitti, AE Semprini: Short term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulin: results of a double –blind placebo-controlled Italian study. *Human Reprod.* 1997; 12:2388-2392
38. Regan L, PR Braude, DP Hill: A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti- paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Human Reprod* 1991; 6: 294-298
39. Rey E, SR Kahn, M. David, I. Shrier: Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908
40. Royal College of Obstetricians and Gynecologists: The management of recurrent miscarriage, Guidelines No.17, RCOG 2001
41. Scott JR, WD Branch: Immunology of early pregnancy loss. *Contemporary Ob/Gyn* 1998; 43: 40-56
42. Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003
43. Sher G, C Zouves, M Feinmann, G Massarani, W Matzner, P Chong, W Ching: A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *AJRI* 1998;39:391-394
44. Somigliana E, P Viogana, M Vignali: Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Human Reprod Update* 1999; 5: 40-51
45. Stray-Pederson B., S. Stray-Pederson: Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 140-146
46. Stricker RB, A Steinleitner, EE Winger: Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for immunologic abortion. *Clin Appl Immunol Reviews* 2002;2:187-199

3.2.8. Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)

47. Stricker RB, A Steinleitner, CN Bookoff, LN Weckstein, EE Winger: Successful treatment of immunologic abortion with low dose intravenous immunoglobulin Fert Sterility 2000;73:536-540
48. The German RSA/IVIG Group: Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. BJOG 1994;101:1072-1077
49. Vanitier D, Dufour P, Cosson, M. Houpeau JL: Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages Europe J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:37-50

Die vorliegende Stellungnahme wurde im Konsens erarbeitet von

Professor Heilmann, Rüsselsheim,
Professor Hinney, Göttingen
Professor Mallmann, Köln
Professor Tempfer, Freiburg
Professor Thaler, München,

**Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
der DGGG**

Vorsitzender Prof. P. Mallmann

Publiziert in FRAUENARZT 40 (1999), 467 ff.

Aktualisiert: Juli 2004

© *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.*