Unerfüllter Kinderwunsch

PD Dr. Ruth Stiller
Ko-Leiterin Kinderwunschzentrum
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
UniversitätsSpital Zürich

USZ Universitäts Spital Zürich

Sterilität

Ausbleiben einer Schwangerschaft
während 1-2 Jahren trotz
regelmässigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr

Häufigkeit: Weltweit ca. 16%

Ursachen der Sterilität

Nikotinabusus

Gewicht (♀)

Alter (♀)

Sterilität

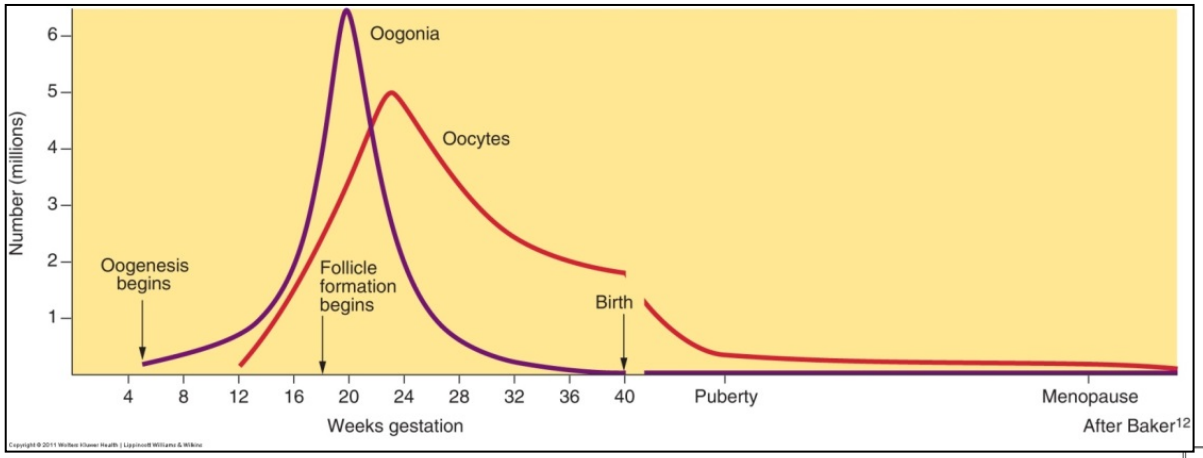
Hormoneller Faktor (♀)

Männlicher Faktor

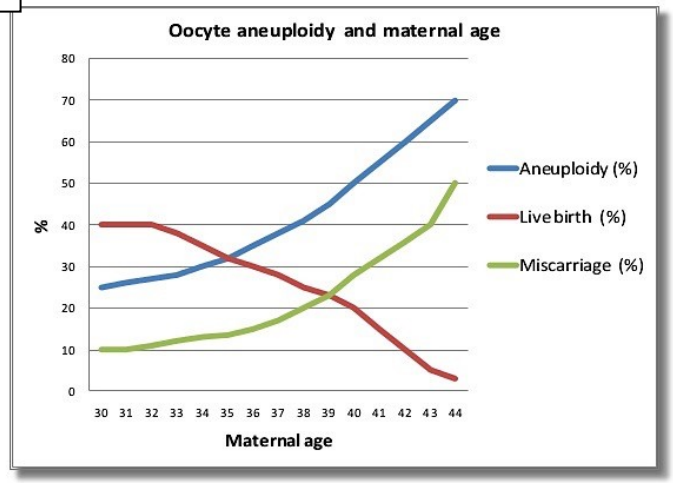
Mechanischer Faktor (♀)

Einflussfaktor Alter der Frau

- Mit zunehmendem Alter sinkt die Fruchtbarkeit



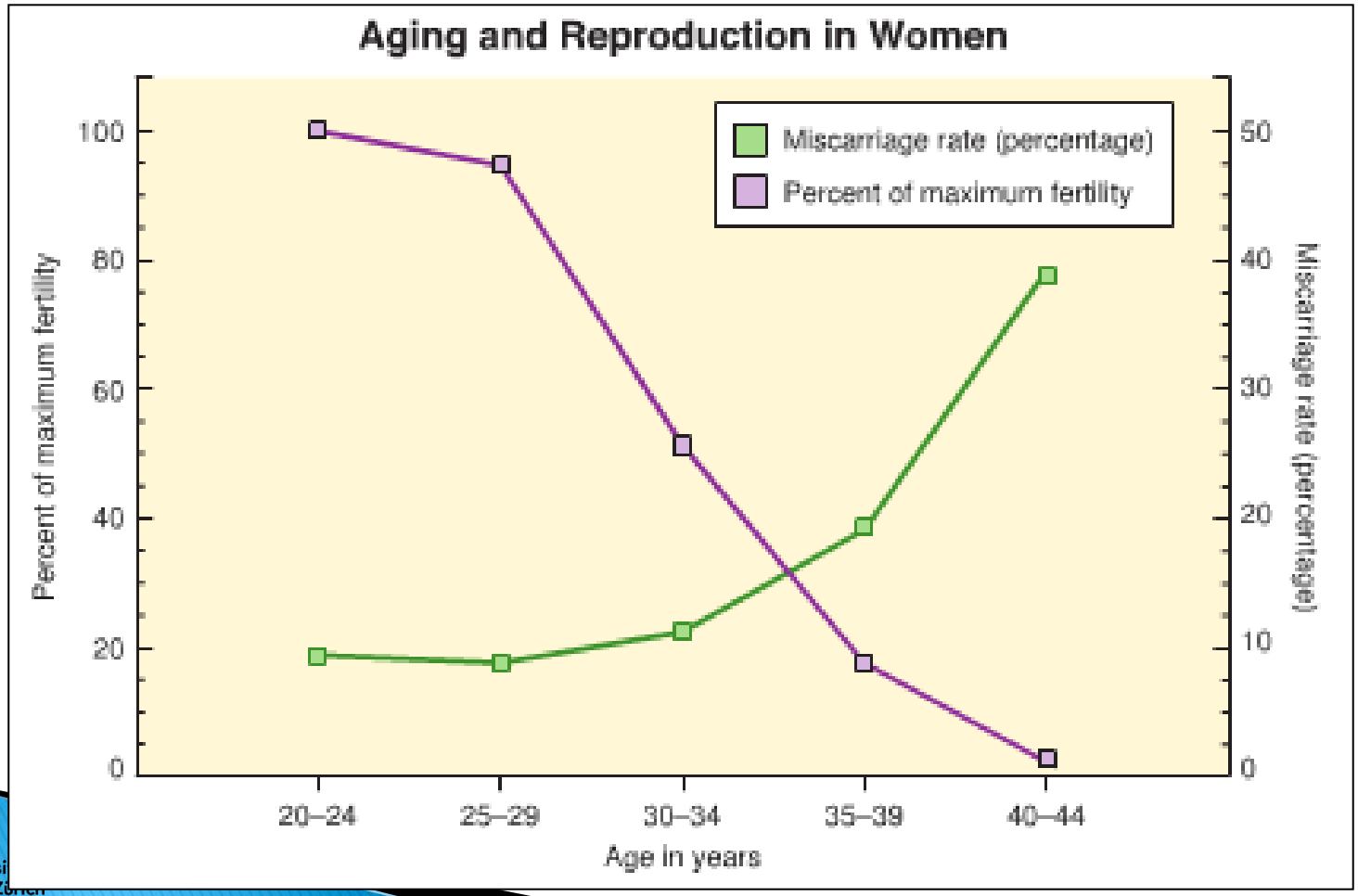
Speroff 8th edition



US CDC/SART data

Einflussfaktor Alter der Frau

- Mit zunehmendem Alter sinkt die Fruchtbarkeit



Speroff, 8th edition

Fortpflanzunsgmedizingesetz

(neues FmedG seit 1. September in Kraft)

Art. 1. Gegenstand und Zweck

Dieses Gesetz legt fest, unter welchen Voraussetzungen die Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung beim Menschen angewendet werden dürfen

Art. 3 Kindeswohl

[1] Fortpflanzungsverfahren dürfen nur angewendet werden, wenn das Kindeswohl gewährleistet ist

Fortpflanzunsgmedizingesetz

Art. 3 Kindeswohl

2 Sie dürfen nur bei Paaren angewendet werden:

a. …

b. Die aufgrund ihres Alters…. voraussichtlich bis zur Mündigkeit des Kindes für dessen Pflege und Erziehung sorgen können

3 …

4 Keimzellen oder imprägnierte Eizellen dürfen nach dem Tod der Person, von der sie stammen, nicht mehr verwendet werden

Fortpflanzunsgmedizingesetz

- **Bewilligung**
  - Art. 8[1] Eine Bewilligung der Kantons benötigt, wer:
    - » a. Fortpflanzungsverfahren anwendet
    - » b. Keimzellen oder imprägnierte Eizellen zur Konservierung entgegennimmt oder gespendete Samenzellen vermittelt, ohne selber Fortpflanzungsverfahren anzuwenden

Fortpflanzunsgmedizingesetz

- **Berichterstattung**
  - Art. 1[1] Personen, die eine Bewilligung haben, müssen der Bewilligungsbehörde jährlich … Bericht erstatten
  - Art. 11[4] Die Bewilligungsbehörde übermittelt die Daten dem Bundesamt für Statistik zur Auswertung und Veröffentlichung

BFS 2020

Fortpflanzunsgmedizingesetz

	Altes FMedG	Neues FMedG
Eizell-, Embryonenspende, Leihmutterschaft	verboten	verboten
Präimplantations-diagnostik	Verboten	Erlaubt bei schweren Erbkrankheiten und bei Vorliegen einer Sterilität
Kryokonservierung von Embryonen	verboten	erlaubt

Sterilitätstherapie

- Monofollikuläre Stimulation
- Artifizielle reproduktionsmedizinische Techniken
  - Insemination (homolog, heterolog)
  - In-Vitro-Fertilisation (IVF)
  - Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)
- Präimplantationsdiagnostik

Vor Beginn einer Sterilitätstherapie: Ausführliche Paarinformation

- Ablauf, Chancen, Risiken, (finanzielle) Belastung, Alternativen, Dauer (1-2 Jahre)

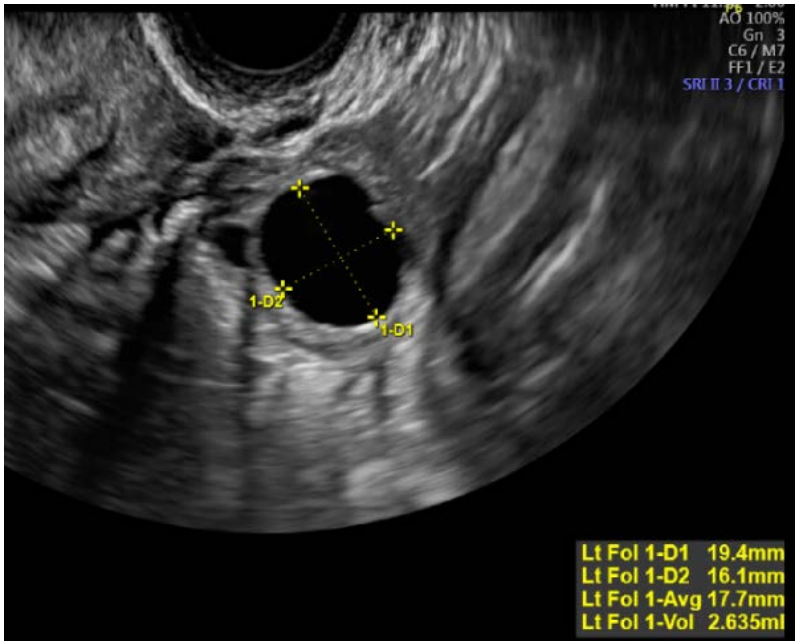
Monofollikuläre Stimulationstherapie

1. Hormonelle Stimulation damit eine Eizelle heranreift
   - Medikamente:
     - Gonadotropine
     - Letrozol
     - Serophene

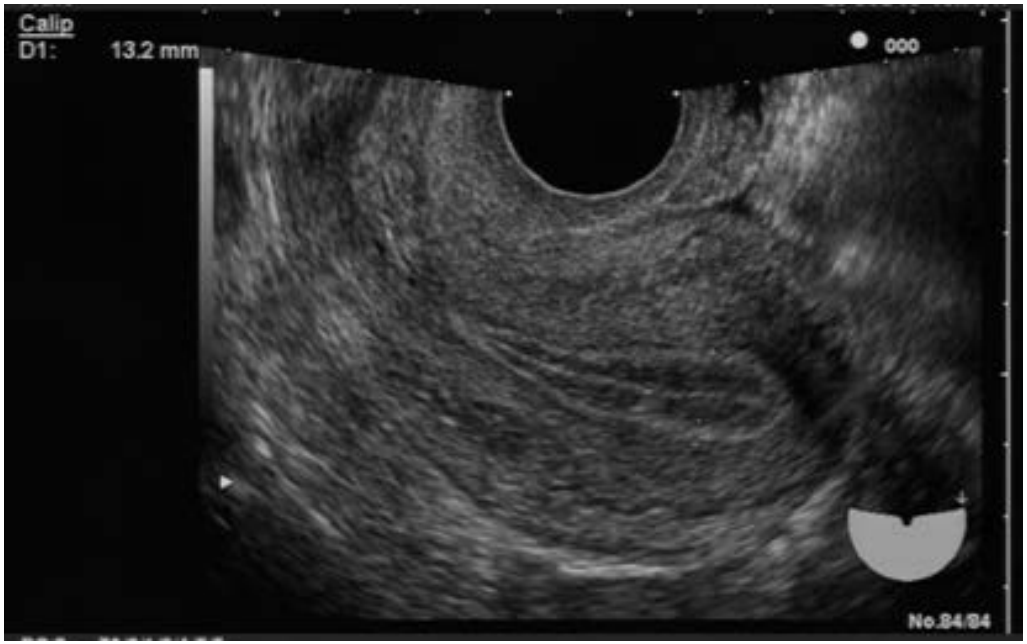
2. Auslösen des Eisprungs
3. Getimter Geschlechtsverkehr oder intrauterine Insemination

Sonograpische Kontrolle

Follikel:
Anzahl und Grösse

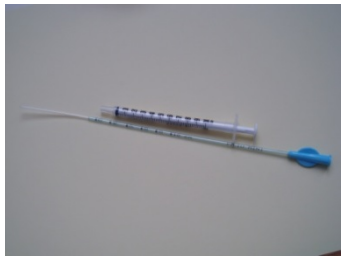


Endometrium:
Dicke und Struktur



Intrauterine Insemination

- Ca. 24-36h nach Auslösen des Eisprungs
- Nur aufbereitetes Sperma (Nativsperma ist nicht befruchtungsfähig und beinhaltet u.a. Bakterien, Prostaglandine)
- Inseminationsvolumen 0,3-0,5ml
- Atraumatisches und langsames Inseminieren
  (Blut ist spermatotoxisch)



Erfolgschancen

- Lebendgeburtsrate gemäss ESHRE (29 Länder): durchschnittlich 8,9% (0.9%-24,7%) [Median 8.7%]

Table 14: Intrauterine insemination with donor semen (IUI-D) in 2003

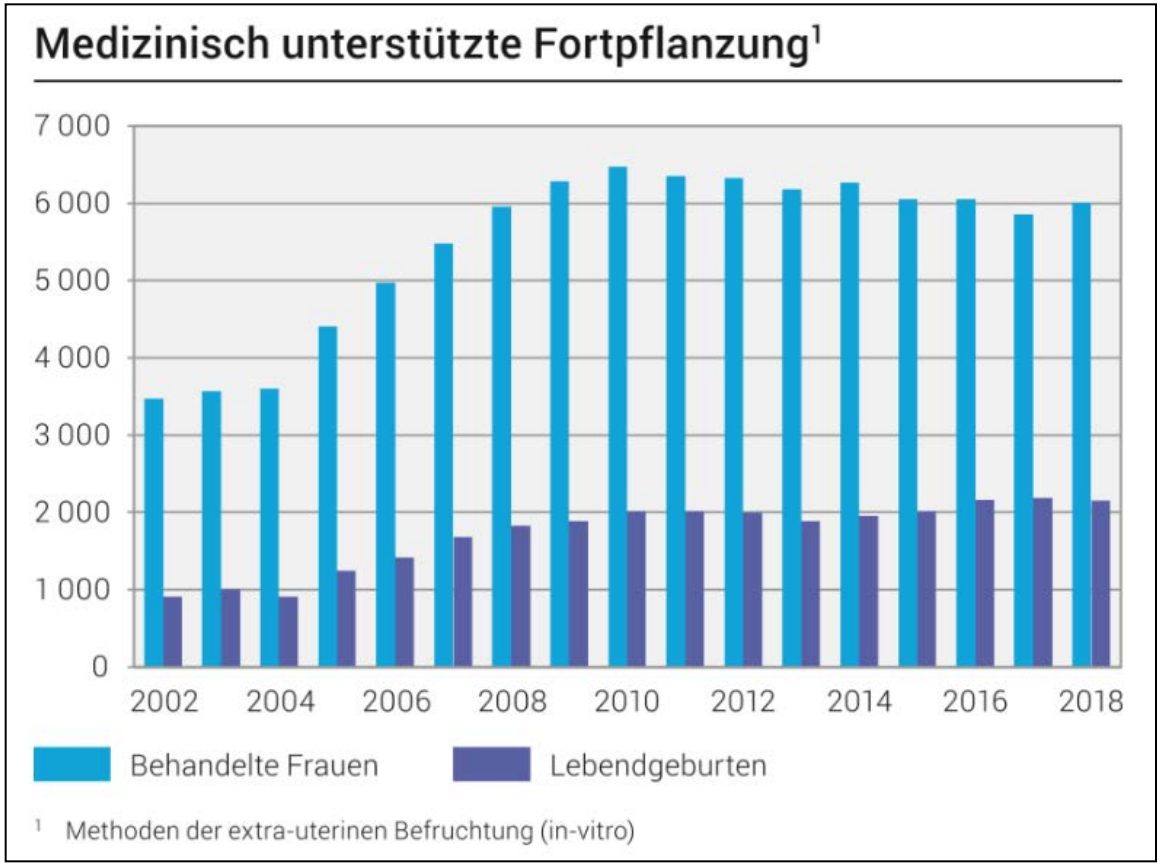
Country	Cycles	Pregnancies	Pregnant (%)
Women <40years			
Austria			
Belgium			
Bulgaria	168	23	13.7
Croatia	68	9	13.2
Denmark	2433	422	17.3
Finland			
France	3588	502	14.0
Germany			
Greece	389	93	23.9
Hungary	121	23	19.0
Iceland	44	15	34.1
Ireland	114	26	22.8
Italy			
Latvia	43	4	9.3
Lithuania	0	0	
Macedonia	0	0	
Netherlands			
Norway			
Poland	369	71	19.2
Portugal	201	49	24.4
Russia			
Serbia and Montenegro			
Slovenia	17	1	5.9
Spain	2017	419	20.8
Sweden	485	95	19.6
Switzerland			
Ukraine	442	99	22.4
UK	4540	663	14.6
All	15039	2514	16.7

ESHRE Register 2003

Country	Cycles	Pregnancies	Pregnant (%)
Women > 40 years			
Austria			
Belgium			
Bulgaria	19	2	10.5
Croatia	156	14	9.0
Denmark	339	21	6.2
Finland			
France			
Germany			
Greece	166	20	12.0
Hungary	109	9	8.3
Iceland			
Ireland	70	4	5.7
Italy	1919	181	9.4
Latvia	6	0	0.0
Lithuania	0	0	
Macedonia	40	0	0.0
Netherlands			
Norway			
Poland	152	12	7.9
Portugal	54	9	16.7
Russia			
Serbia and Montenegro	37	4	10.8
Slovenia	3	0	0.0
Spain	225	15	6.7
Sweden			
Switzerland			
Ukraine	24	2	8.3
UK			
All	3319	293	8.8

ESHRE Register 2016, Calhaz-Jorge et al., Hum Reprod. 2020

Häufigkeit von IVF/ICSI in der Schweiz



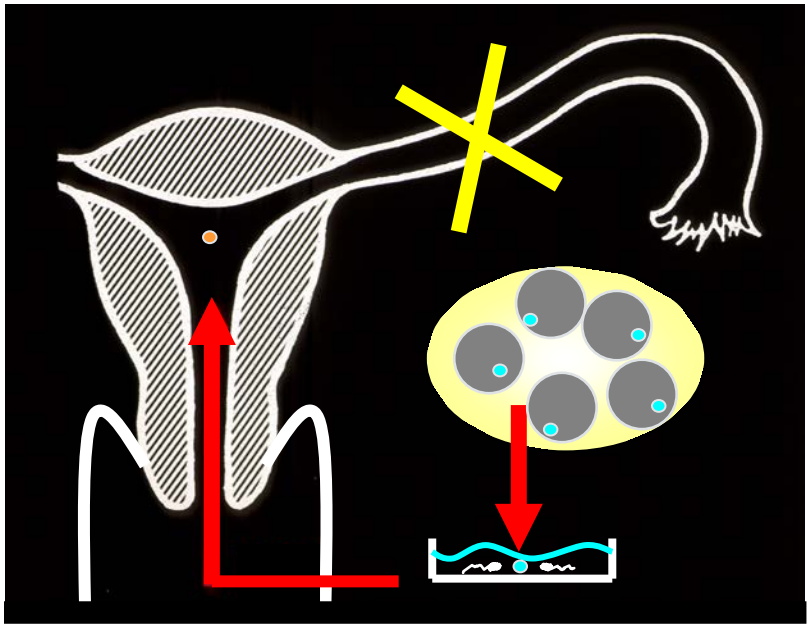
2018:

- Anzahl behandelte Frauen: 6012
- Anzahl initiierte Behandlungszyklen: 11241

BfS 2020

Schematischer Ablauf einer IVF/ICSI Behandlung

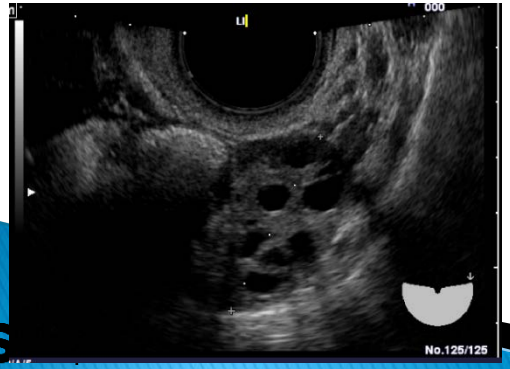
- Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation
- Follikelpunktion
- IVF oder ICSI
- Embryotransfer

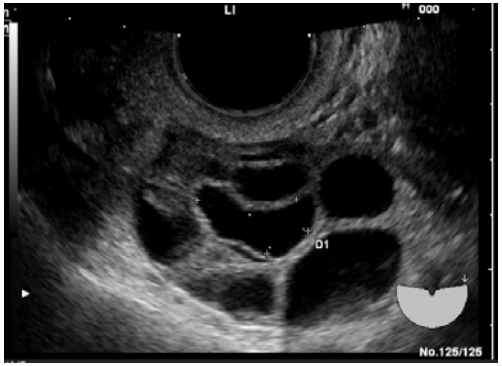


Superstimulation

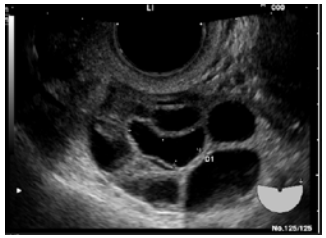
Ziel: möglichst viele reife Eizellen (optimal 10-15 Oozyten)

							Ovar rechts								Ovar links								E
GnRHA	hMG/FSH	Tag	Datum	BT	E2 pmol/l	P nmol/l	< 8	8 9	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	< 8	8 9	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	mm
0	0	Do	09.07.2020	0	49	<0.1																	
0	150	Fr	10.07.2020	1																			
0	150	Sa	11.07.2020	2																			
0	150	So	12.07.2020	3																			
0	150	Mo	13.07.2020	4																			
1	150	Di	14.07.2020	5																			
1	150	Mi	15.07.2020	6	1454	>0.1																	
1	150	Do	16.07.2020	7																			
1	150	Fr	17.07.2020	8	4439		4	1	1	2	2	2			1	1	4	3	2				9
1	150	Sa	18.07.2020	9																			
1	150	So	19.07.2020	10																			
1	0	Mo	20.07.2020	11	13786		1	2	1	2	1	3	2			1	2	2	2	2	1	1	11

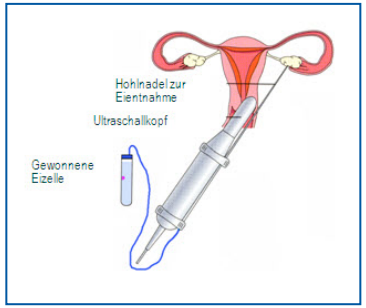




Vorgehen IVF/ICSI

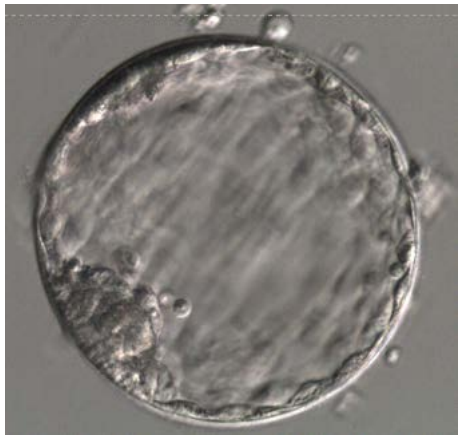


Transvaginale Follikelpunktion



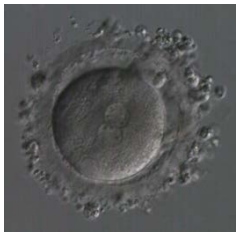
Eizell-gewinnung

Embryotransfer



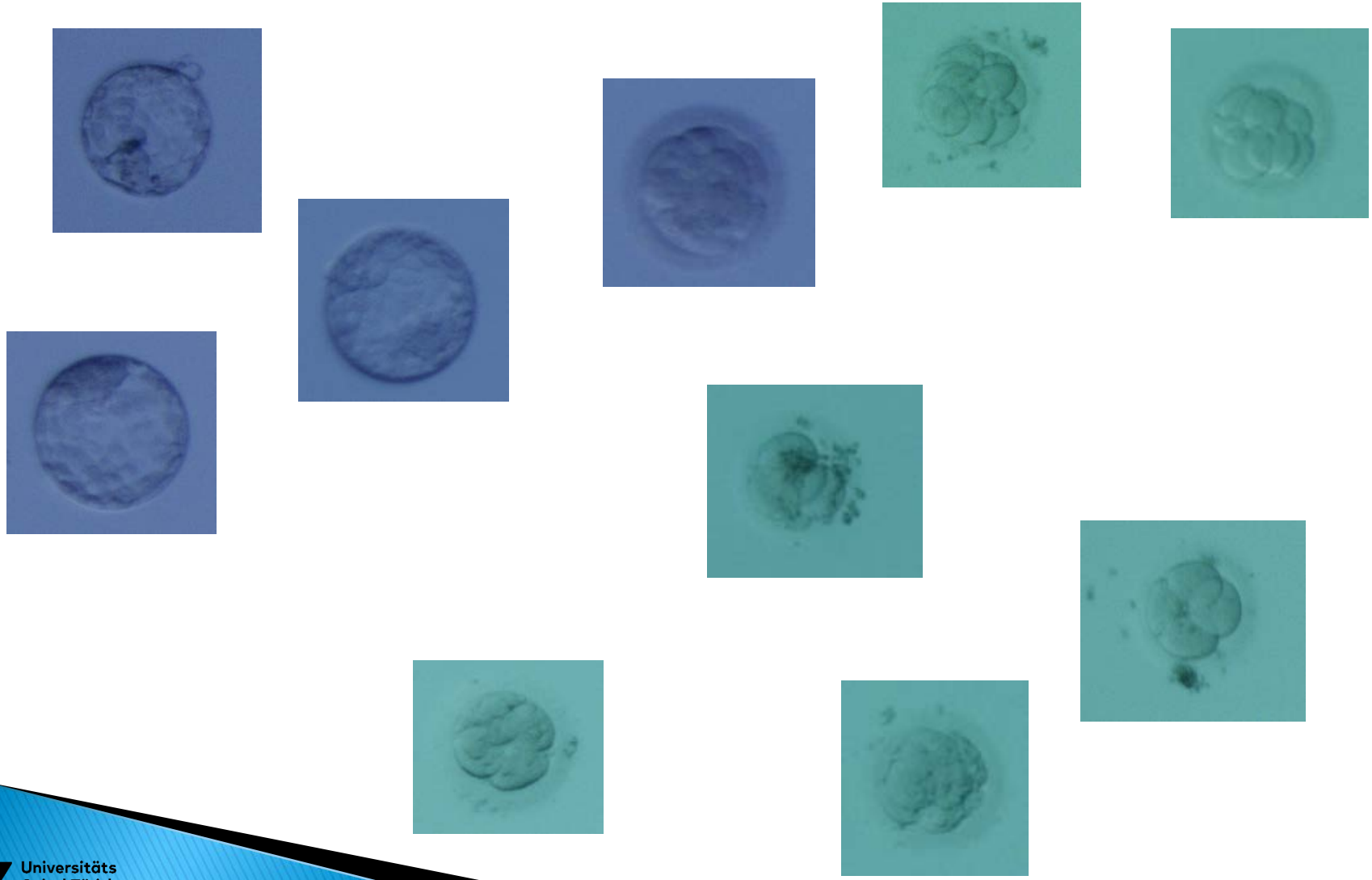
reife Eizelle

IVF/ICSI



befruchtete Eizelle

Unterschiedliche Embryonenqualität



SS - Raten

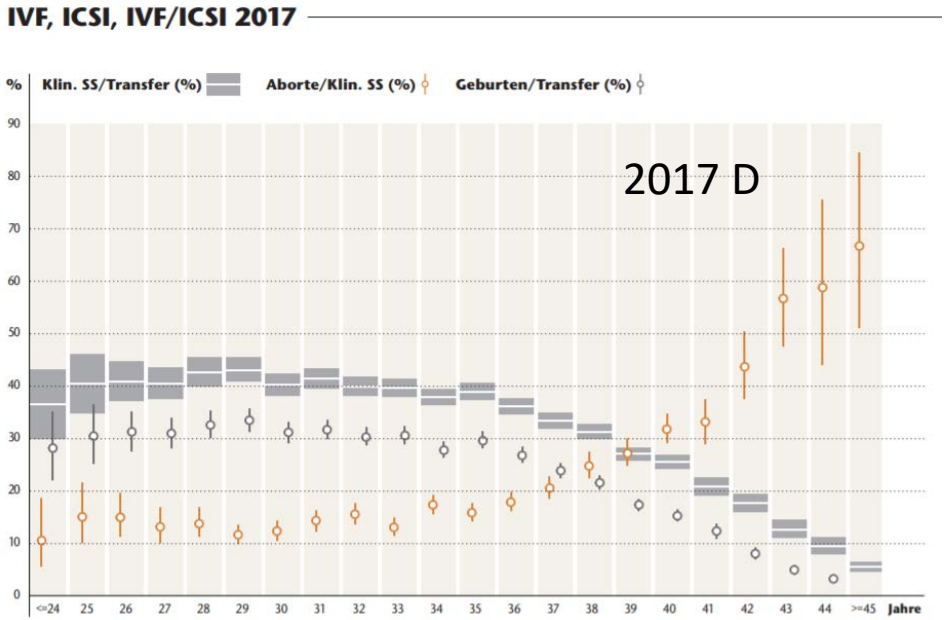
FIVNAT STATISTICS 2012	FRESH	CRYO	TOTAL
Patients	896	4'662	5'558
Initiated cycles	1'399	8'149	9'548
Age woman ..... Mean	37.1	36.2	36.3
..... Median	37	37	37
..... Q1	34	33	33
..... Q3	40	39	40
Clinical pregnancies	301	1660	1961
....% by Patients	33.6%	35.6%	35.3%
Deliveries	232	1'223	1'455
....% by Patients	25.9%	26.2%	26.2%

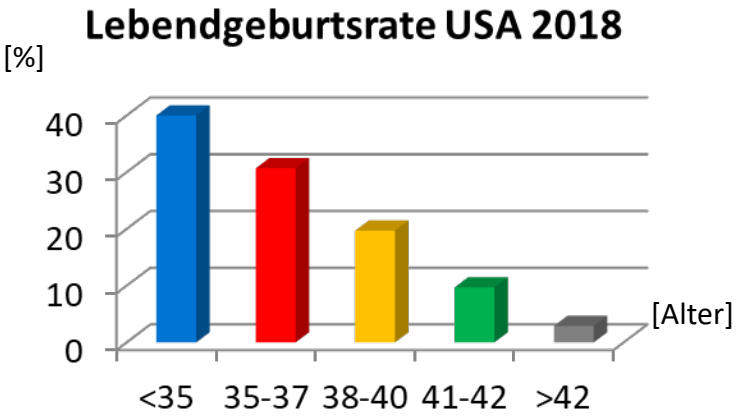
FIVNAT Bericht 9'14

BFS: 2013: in 36.1% 2016: 41,5% (30.9%)
2014: in 37.1% 2017: 44,0% (32.3%)
2015: in 39.1% 2018: 46.2% (33.3%) kam es zu einer SS (LG)

BfS 2020

Outcome je nach Alter





Deutsches IVF Register; Society for Assisted Reproductive Technologies

Risiken für die Frau

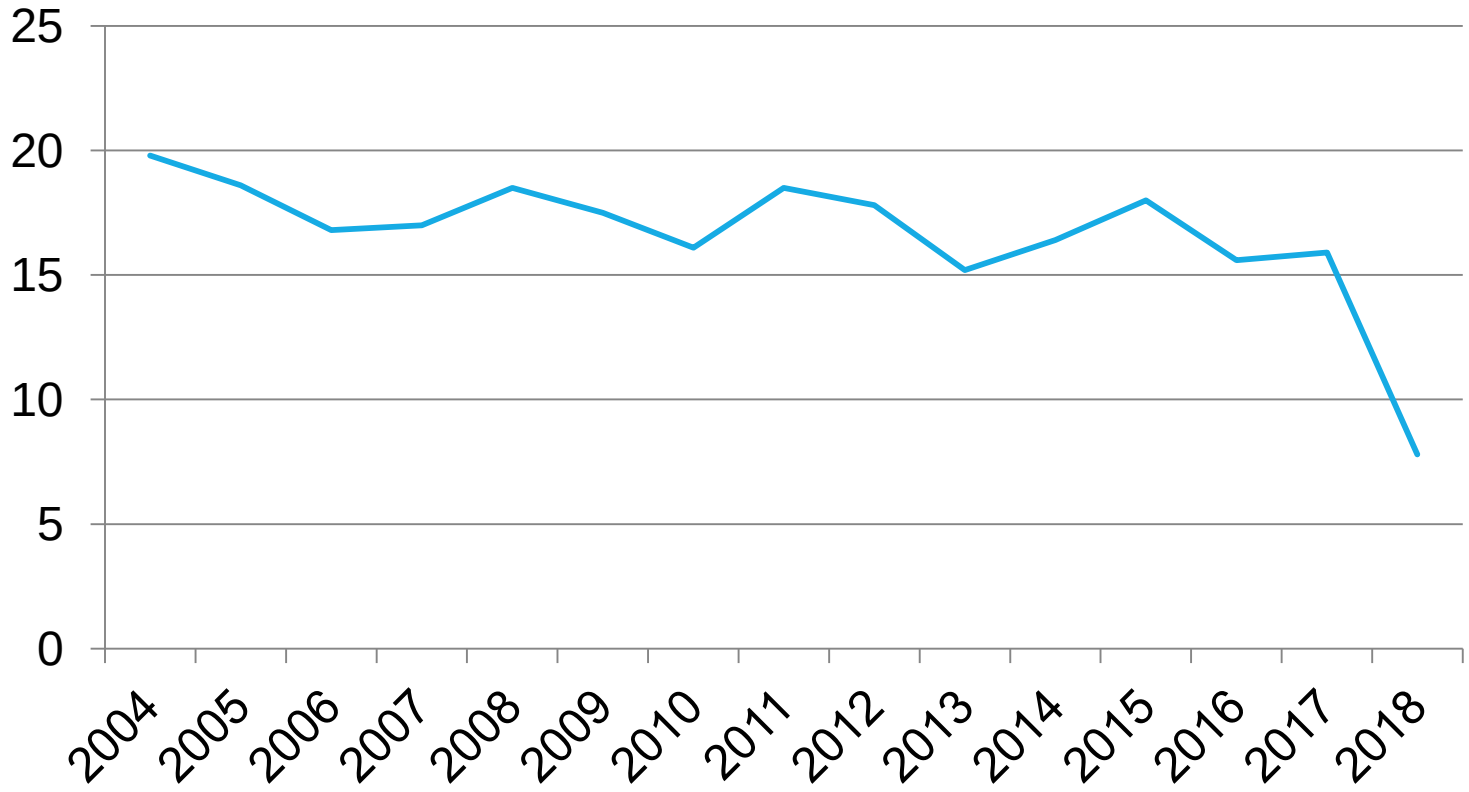
- Verletzung der Iliakalgefässe bei der Eizellentnahme (0,004-0,007%)
- Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)
  - Zystische Vergrösserung der Ovarien und erhöhte Permeabilität v.a. peritonealer Kapillaren
    - Leichte/mittelschwere Form (10-20%)
      - Vergrösserung der Ovargrösse (bis < 12 cm), Aszites, leichte Emesis, leichte Unterbauchschmerzen

    - Schwere Form (< 1%)
      - Ovargrösse (bis > 12 cm), ausgeprägter Aszites, Elektrolytverschiebung (Gefahr von Nierenversagen), Hämatokrit Erhöhung (Gefahr von Thrombo-Embolien)

Risiken für das Kind

- Erhöhtes Risiko
  - eine Frühgeburt < 37 SSW
  - ein untergewichtiges Neugeborenes
  - Bei ICSI:
    - leichte aber signifikante Erhöhung von chromosomalen Anomalien (bis 0,6%)
  - Unklar ob ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Therapie besteht, Studien zeigen eher, dass eine Sterilität der Risikofaktor ist

Kindliche Risiken: Mehrlinge durch IVF/ICSI



Massiver Rückgang der Mehrlingsgeburten durch das neue Fortpflanzungsgesetz

Präimplantationsdiagnostik (PID)

- **2005** der Nationalrat nimmt die Motion seiner Wissenschafts-kommission für die Erlaubnis der Präimplantationsdiagnostik an
- Februar 2007 die Gesetzgebungsarbeiten werden begonnen
- 8.9.2014 Der Ständerat stimmt der Präimplantationsdiagnostik mit einer breiteren Öffnung zu (PID auch für Paare ohne genetische Erkrankung)
- 14. Juni 2015 positive Volksabstimmung zur Änderung des Bundesverfassungsartikels 119
- Dezember 2015 Referendum gegen das neue Fortpflanzungsmedizingesetz
- Juni 2016 positiver Volksentscheid zum neuen FMedG
- Seit **1. September 2017** in Kraft

– Art. 5a[1] Untersuchung des Erbguts von Keimzellen und von Embryonen *in vitro* und deren Auswahl

[1] Die Untersuchung des Erbguts von Keimzellen und deren Auswahl zur Beeinflussung des Geschlechts oder anderer Eigenschaften des Kindes sind nur zulässig zur Erkennung chromosomaler Eigenschaften, die die Entwicklungsfähigkeit des zu zeugenden Embryos beeinträchtigen können, oder wenn die Gefahr, dass die Veranlagung für eine schwere Krankheit übertragen wird, anders nicht abgewendet werden kann. Vorbehalten bleibt Artikel 22 Absatz 4.

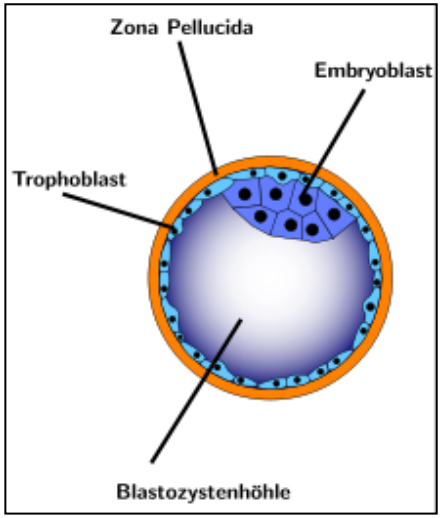
[2] Die Untersuchung des Erbguts von Embryonen *in vitro* und deren Auswahl nach ihrem Geschlecht oder nach anderen Eigenschaften sind nur zulässig, wenn:

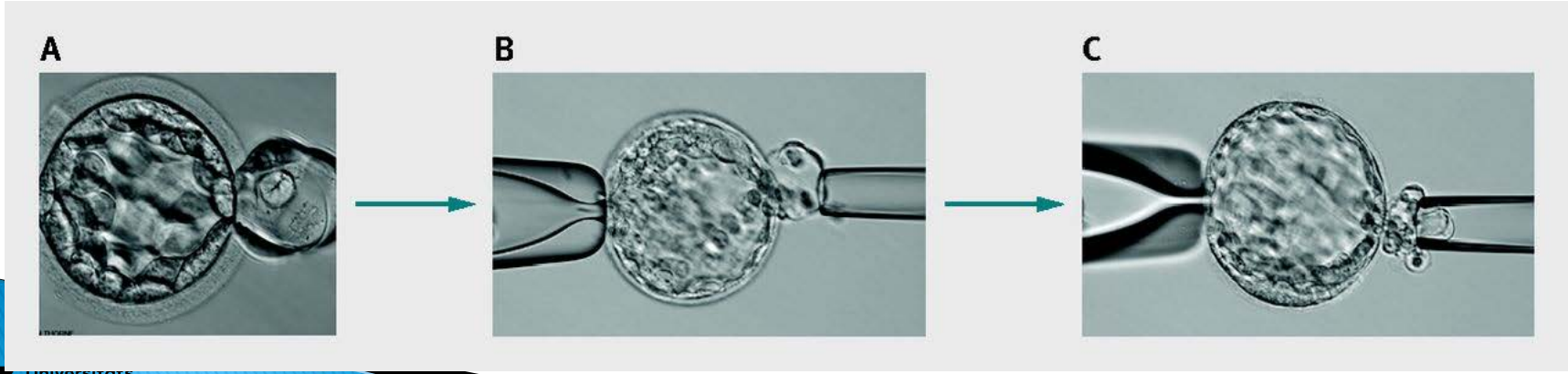
a. die Gefahr, dass sich ein Embryo mit einer vererbbaren Veranlagung für eine schwere Krankheit in der Gebärmutter einnistet, anders nicht abgewendet werden kann;
b. es wahrscheinlich ist, dass die schwere Krankheit vor dem 50. Lebensjahr ausbrechen wird;
c. keine wirksame und zweckmässige Therapie zur Bekämpfung der schweren Krankheit zur Verfügung steht; und
d. das Paar gegenüber der Ärztin oder dem Arzt schriftlich geltend macht, dass ihm die Gefahr nach Buchstabe a nicht zumutbar ist.

[3] Sie sind zudem zulässig zur Erkennung chromosomaler Eigenschaften, die die Entwicklungsfähigkeit des Embryos beeinträchtigen können.

Trophektodermbiopsie

- Entnahme von ca. 5 Trophektodermzellen im Stadium der Blastozyste





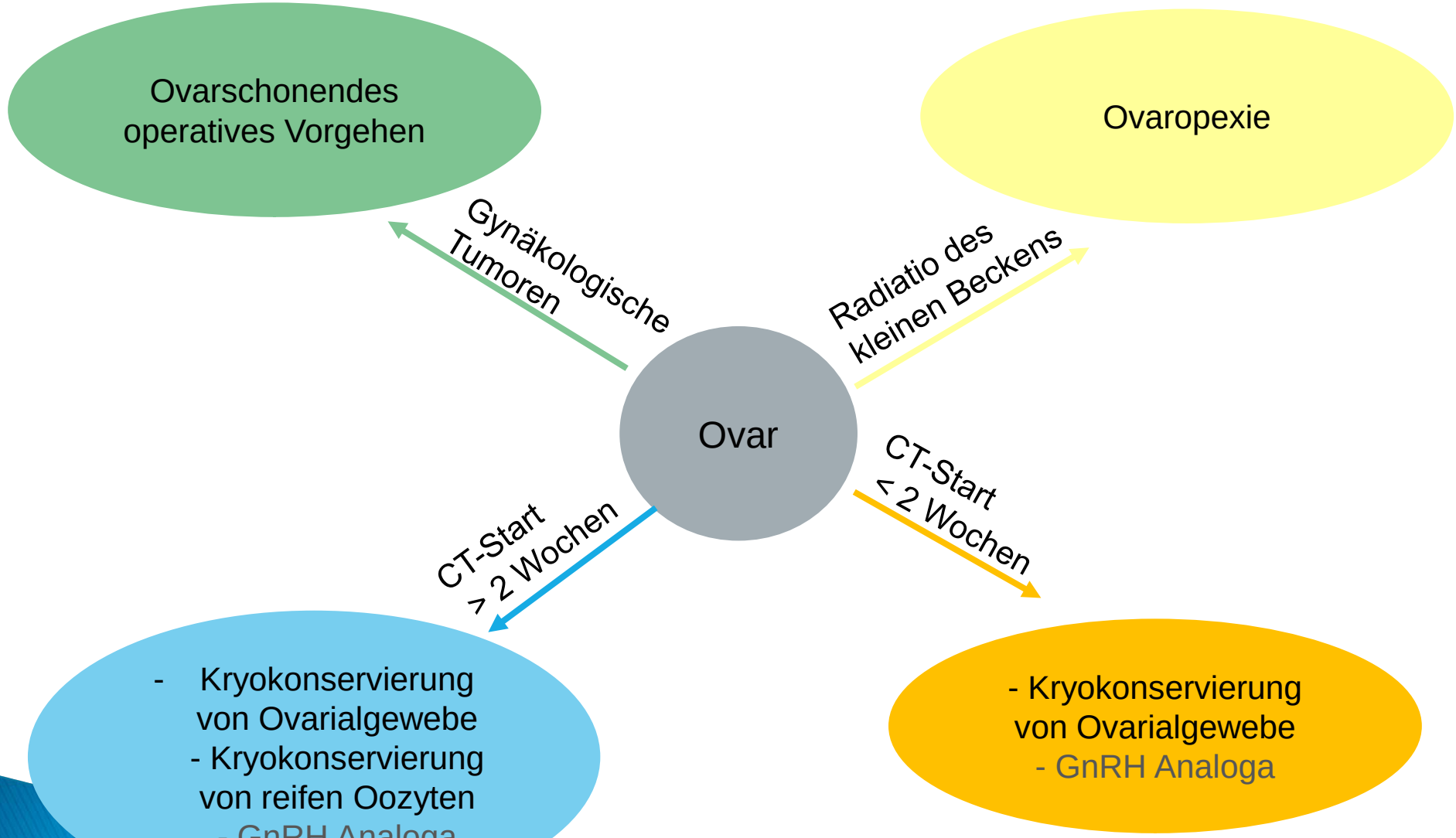
Brezina et al., BMJ 2012

Medical Freezing

- Vor Beginn einer zytotoxischen Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie), Entfernung von Ovarien oder Hoden, Kryokonservierung
- Beim Mann:
  - VOR op. Eingriff bzw. Chemo/-Radiotherapie: Kryokonservierung von Ejakulat
  - NACH der Heilung: Bei persistierender Azoospermie

➡ Auftauen des Ejakulats ➡ ICSI

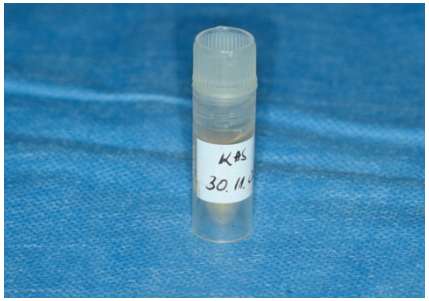
Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung



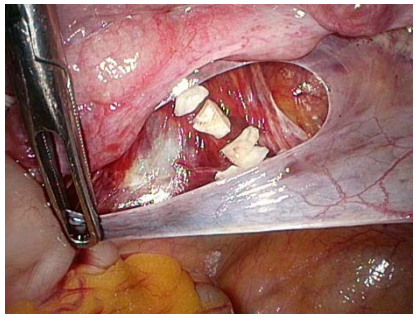
Kryokonservierung/Retransplantation von Ovarialgewebe — Vorgehen

Gewinnung des ovariellen Kortex
Schneiden in
0.5 cm^2 Stücke

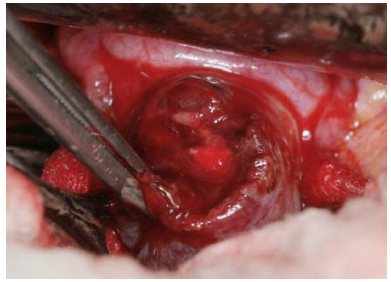
Kryokonservierung



Retransplantation

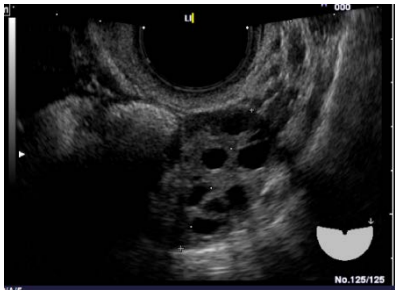


Retransplantation

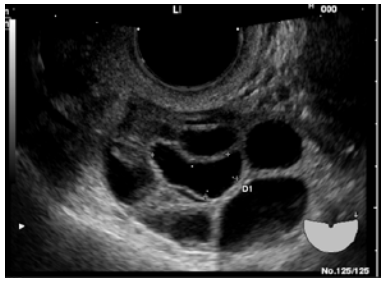


Kryokonservierung von reifen Oozyten

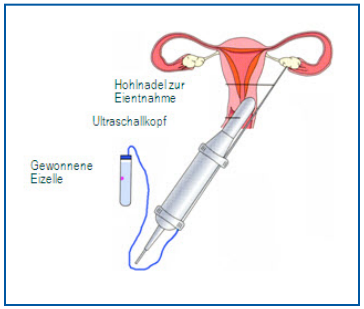
seit 2012 am USZ durchgeführt



Ovarielle Stimulation



Transvaginale Follikelpunktion

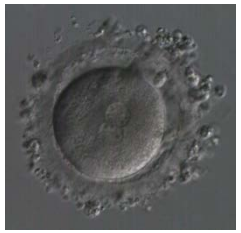


Oozyten-gewinnung

reife Eizelle

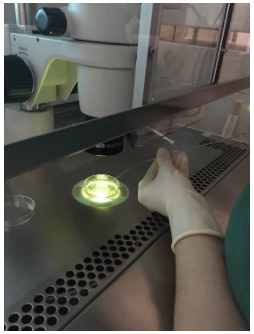
Kryokonservierung

ICSI



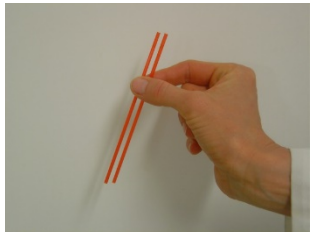
Befruchtete Eizelle

Embryotransfer



Social Freezing

- Kryokonservierung von Eizellen im jüngeren Alter der Frau



VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT