

Aktuelle Standards in der Sterilitätstherapie

Methoden der konservativen Behandlung und der assistierten Reproduktion

Im Verlauf der letzten 40 Jahre hat die Reproduktionsmedizin anerkannte und immer erfolgreichere Therapien entwickelt. Da stets auch potenzielle Risiken zu beachten sind, sind die sorgfältige Abklärung und Behandlung der Paare sowie die rechtzeitige Behandlung von grosser Bedeutung. Die Chance einer Schwangerschaft nimmt auch mit reproduktionsmedizinischen Massnahmen nach dem 35. Lebensjahr rapide ab.

DOROTHEA GALIÉ-WUNDER

Sterilität, welche weltweit ein zunehmendes Problem darstellt, wird von der WHO als Krankheit definiert.

Die Sterilitätstherapie ist immer eine auf die individuelle Situation des Paares abgestimmte Behandlung, die sich nach den Ursachen der Infertilität des jeweiligen Paares richtet. Es ist sehr wichtig, dass beide Partner parallel abgeklärt und behandelt werden. Bei Hinweisen auf eine beginnende hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz oder bei erhöhtem biologischem Alter der Frau muss zügig die Therapie eingeleitet werden. Die gute Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen ÄrztInnen und SpezialistInnen im reproduktionsmedizinischen Zentrum ist von grosser Bedeutung.

Wichtig ist die präkonzeptionelle Prophylaxe mit Folsäure oder auch Schwangerschaftsvitaminen. Ebenso muss im Hinblick auf Schwangerschaft und Geburt schon im Vorfeld darauf geachtet werden, dass die Patientin vor Beginn der Schwangerschaft einen BMI im Normbereich erreicht (18,5–25, oberste Grenze 30) und keine Noxen, wie Nikotin, Alkohol und andere Suchtmittel, einnimmt.

Auch dem Einbezug der psychologischen Belastung der Paare durch den unerfüllten Kinderwunsch ist Rechnung zu tragen. Das schweizerische Fortpflanzungsmedizinengesetz, welches am 1. Januar 2001 in Kraft getreten ist, verlangt, dass den Paaren vor, während und nach einer reproduktionsmedizinischen Behandlung eine psychologische Begleitung anzubieten ist.

Indikationen und Durchführung der konservativen Sterilitätsbehandlung

Therapie hormoneller Störungen bei der Frau

Wenn sich in den Basisabklärungen zum Beispiel eine Prolaktinerhöhung oder eine Schilddrüsenhormonstörung zeigt, muss solches als Erstes therapiert werden, da es sich um die einzige Ursache einer Dys-

ovulation/Anovulation handeln kann. Wichtig ist, in diesem Zusammenhang auch an hormonelle Veränderungen durch eingenommene Psychopharmaka zu denken (vgl. auch Artikel «Ungewollt Kinderlos» in dieser Ausgabe). Manchmal genügt die Therapie solcher hormoneller Störungen, um ovulatorische Zyklen und damit eine Schwangerschaft zu ermöglichen.

Behebung der Follikelreifungsstörung (Anovulation/Dysoovulation)

Erster Schritt zur Behandlung einer Dysoovulation ist seit zirka 40 Jahren das Antiöstrogen *Clomiphen* (mögliche Präparate in alphabetischer Reihenfolge: *Clomid*[®], *Serophen*[®]). Die übliche Anfangsdosierung beträgt 50 mg pro Tag, Einnahme einer Tablette pro Tag vom 3. bis 7. Zyklustag (auch vom 5.–9. Zyklustag möglich). Es ist auch bei dieser Therapie unerlässlich, im Vorfeld sowohl Tubendurchgängigkeit als auch den männlichen Faktor überprüft zu haben. Ebenso soll ein Follikelmonitoring mit Östradiolbestimmung durchgeführt werden. Denn es gibt Frauen, die auf diese Therapie überhaupt nicht ansprechen. Andere reagieren mit multifollikulärem Wachstum, was zu höhergradigen Mehrlingen (Drillingen, Vierlingen etc.) führen kann. (Höhergradige) Mehrlingsschwangerschaften sind eine Komplikation der Sterilitätstherapie und unbedingt zu vermeiden.

Seit ein paar Jahren werden international mit gutem Erfolg auch *Aromatasehemmer* (Letrozol, Anastrozol) zur Follikelreifung eingesetzt. Allerdings hat im Jahr 2005 ein Bericht über eine möglicherweise erhöhte Rate an Malformationen beim Neugeborenen die Fachwelt verunsichert (1). Mehrere Outcomestudien von Kindern, die nach Einsatz von Aromatasehemmern gezeugt wurden, konnten diese präliminären Ergebnisse jedoch widerlegen (2–6). Aromatasehemmer sind in der Schweiz für die Sterilitätstherapie jedoch nicht zugelassen (off-label use).



Abbildung 1: Pronukleidstadium



Abbildung 2: 4-Zell-Embryo

Bei Nichtansprechen auf Antiöstrogene oder bei hypogonadotropem Hypogonadismus sind *Gonadotropine* (mögliche Präparate in alphabetischer Reihenfolge: Fostimon[®], Gonal-F[®], Menopur[®], Merional[®], Puregon[®]) einzusetzen. Bei hypogonadotropem Hypogonadismus sind FSH und LH kombiniert notwendig (mögliche Präparate in alphabetischer Reihenfolge: Gonal-F[®] kombiniert mit Luveris[®], Menopur[®], Merional[®], Puregon[®] kombiniert mit Luveris[®]). Für Gonadotropine ist eine vorgängige Kostengutsprache von der Krankenkasse notwendig. Wichtig zu wissen ist, dass diese Therapie meist nur während eines Jahres von den Krankenkassen übernommen wird. Bei Frauen ab einem Alter von 40 Jahren verweigern die Krankenkassen immer öfter eine Therapieübernahme mit dem Argument, dass eine Behandlung in diesem Alter nicht mehr «wirtschaftlich» sei. Ein Follikelmonitoring mit Östradiolbestimmung ist während der Therapie mit Gonadotropinen unerlässlich. Auch hier ist wieder zu betonen, dass eine monofollikuläre Stimulation erreicht werden muss. Beim Wachstum von mehr als zwei Follikeln soll die Therapie abgebrochen und im

nächsten Zyklus mit einer entsprechend niedrigeren Dosis begonnen werden.

Insemination

Unterschieden werden die sogenannte *autologe Insemination* (Aufbereitung der Spermien des Partners/Ehemanns) und die *heterologe Insemination* (Spermenspende). Beide Behandlungsmöglichkeiten sind in der Schweiz vom Gesetz her erlaubt. Allerdings muss das Paar für die heterologe Insemination aus rechtlichen Gründen verheiratet sein.

Indikationen für eine Insemination sind einerseits eine leichte männliche Infertilität (leichte Einschränkung der Motilität und/oder der Morphologie), andererseits ein Zervixfaktor.

Die Krankenkassen bezahlen nur drei Inseminationen pro Schwangerschaft. Deshalb sollte die Durchführung einer Insemination nur unter idealen Bedingungen (gute Follikelreifung bei der Frau etc.) stattfinden.

Die Aufbereitung des Ejakulats geschieht in einem dafür spezialisierten Andrologielabor. Das Timing der Insemination ist selbstverständlich genau auf die Ovulation der Frau abgestimmt.

Therapie der männlichen Unfruchtbarkeit

Auch hier gilt die ursachenbezogene Therapie: Bei Vorliegen eines hypogonadotropen Hypogonadismus sind Gonadotropine indiziert, bei einem Infekt der Samenwege Antibiotika (nach Antibio-gramm), bei einer ausgeprägten, palpablen Varikozele die operative Sanierung. Nahrungssupplemente wie Carnitin- oder Zinktabletten haben nur vereinzelt positive Effekte auf die Spermienqualität gezeigt (7, 8).

Sehr oft ist die ausgeprägte männliche Infertilität jedoch genetisch bedingt (bekannte oder noch unbekannt Mutationen des Erbmaterials). In diesen Fällen kann die Therapie bis heute nur symptomatisch (intrazytoplasmatische Spermieninjektion = ICSI), jedoch nicht kausal sein. Je nach genetischer Grunderkrankung ist bei den betroffenen Paaren eine Präimplantationsdiagnostik indiziert, um eine schwere Erkrankung der Nachkommen zu verhindern. Wichtig zu wissen ist, dass die Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz gesetzlich nicht erlaubt ist.

Komplementärmedizin

Behandlungsmethoden der Komplementärmedizin wie Yoga, traditionelle chinesische Medizin, Fussreflexzonenmassage oder Homöopathie scheinen bei vielen Patientenpaaren positive Einflüsse zu zeigen. Leider fehlt jedoch die wissenschaftliche Evidenz, um diese Therapien generell zur Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit zu empfehlen. Allerdings konnte jüngst in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten (Metaanalyse) gezeigt werden, dass bei Durchführung einer künstlichen Befruchtung bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn die Frau parallel zur IVF-Therapie mit Akupunktur behandelt wird (9).

Indikationen und Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin

In-vitro-Fertilisation (IVF)

Im Gegensatz zur konservativen Sterilitätstherapie findet die Befruchtung bei der IVF (im Volksmund auch «künstliche Befruchtung») ausserhalb des Körpers statt.

Eine absolute Indikation für eine IVF-Therapie ist die fehlende Passage zwischen Uterus und Ovarien.

Es gibt verschiedene *Stimulationsprotokolle*, welche individuell nach den klinischen Merkmalen der Patientin ausgewählt werden:

Dabei werden – kurz zusammengefasst – mehrere Follikel zur Reifung gebracht, und zum optimalen Zeitpunkt erfolgt die ultraschallkontrollierte Follikelpunktion. Danach erfolgt die Befruchtung nach der IVF-Methode (Zusammenführen der aufbereiteten Ei- und Spermienzellen). Am nächsten Morgen werden die Pronukleide (*Abbildung 1*) beurteilt. Nach Verschmelzen der beiden Vorkerne handelt es sich definitionsgemäss bereits um einen Embryo, am übernächsten Morgen nach der Punktion ist er meist schon im Vierzellstadium (*Abbildung 2*).

Wenn sich mehr als zwei Pronukleide gebildet haben, dürfen, sofern das Paar sein schriftliches Einverständnis gegeben hat, die weiteren Pronukleide nach schweizerischem Gesetz für maximal fünf Jahre kryokonserviert werden. In der Schweiz dürfen maximal drei Embryonen in die Gebärmutter zurücktransferiert werden. In den meisten Fällen werden jedoch nur



Abbildung 3: Geschälte Eizelle



Abbildung 4: Aspiration eines Spermiums



Abbildung 5: Injektion eines Spermiums

zwei Embryonen transferiert, um höhergradige Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden. Wichtig ist ein ausreichender Lutealphasensupport. Zwei Wochen nach dem Transfer kann der Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (= ICSI), auch Mikroinsemination genannt, ist eine Technik zur Behebung der männlichen Unfruchtbarkeit. Die Therapie läuft genau gleich ab wie bei der IVF, mit Ausnahme der Befruchtung. Bei der ICSI wird eine Samenzelle direkt in die Eizelle eingeführt (Abbildung 3 bis 5).

Die assistierte Reproduktionsmedizin sowie die Behandlung mit Spendersamen kann nach dem schweizerischen Fortpflanzungsmedizingesetz nur in Zentren durchgeführt werden, die eine Bewilligung zur Ausübung dieser Techniken haben. Die reproduktionsmedizinischen Zentren müssen der Bewilligungsbehörde jährlich über ihre Tätigkeit Bericht erstatten. Die Bewilligungsbehörde kann unangemeldete Inspektionen vornehmen und bei Verstössen gegen das Gesetz die Bewilligung entziehen. Schwere Verstösse werden laut Gesetz mit Busse, Haft oder Gefängnis bestraft. IVF- und ICSI-Behandlungen sind in der

Schweiz keine Pflichtleistungen der Krankenkasse. Die Kosten für eine Behandlung sind sehr hoch, sie liegen in der Grössenordnung von zirka 6000 bis 9000 Franken pro Frischzyklus. Die Kosten eines Kryozyklus belaufen sich auf zirka 2000 Franken.

Gefahren und Chancen

Die *Schwangerschaftsraten* nach assistierter Reproduktionsmedizin liegen im Durchschnitt bei etwa 30% im Frischzyklus (IVF/ICSI), im Kryozyklus bei etwa 20%. Zum Vergleich: Die Chance, in einem Monatszyklus schwanger zu werden, beträgt bei jungen, fertilen Paaren (unter optimalen Bedingungen) 20%. Nicht nur im natürlichen Zyklus, sondern auch nach Fertilitätsbehandlung ist die Chance einer Schwangerschaft invers zum Alter der Frau korreliert.

Hingegen steigt die *Gefahr einer Fehlgeburt und/oder einer chromosomalen Aberration* mit steigendem mütterlichem Alter (ab 35 Jahren) steil an.

Das väterliche Alter (ab 40 Jahren) scheint bezüglich Fehlgeburtenrate und chromosomalen Aberrationen auch eine Rolle zu spielen, jedoch ist die Korrelation nicht ganz so steil wie bei der Frau.

Das *Frühgeburt- und Sectoriorisiko* ist bei Frauen nach IVF/ICSI erhöht, da es bei diesen Patientinnen gehäuft zu Mehr-

lingsschwangerschaften kommt und die Patientinnen älter sind (das Durchschnittsalter einer IVF-Patientin in der Schweiz beträgt knapp 37 Jahre). Schwangere in diesem Alter haben gehäuft vorbestehende Erkrankungen wie Hypertonie, pathologische Glukosetoleranz und so weiter, die sich in der Schwangerschaft zu Pfropf-Präeklampsien entwickeln können.

Bezüglich *Malformationsrisiko* sowie *Risiko chromosomaler Aberrationen* nach IVF/ICSI kann auf den Übersichtsartikel (10) verwiesen werden. Kurz zusammengefasst, können sämtliche vorhandenen genetischen Erkrankungen auf die Nachkommen vererbt werden. Deshalb ist eine genaue Abklärung und bei Vorliegen von Pathologien eine genetische Beratung vor der Therapie unerlässlich. In manchen Fällen ist zur Verhinderung einer schweren genetischen Erkrankung eine Präimplantationsdiagnostik (PID) indiziert (wegen des gesetzlichen Verbots in der Schweiz muss eine PID im Ausland erfolgen).

Insgesamt deuten wissenschaftliche Daten bei Kindern, die durch IVF oder ICSI gezeugt worden sind, auf ein leicht erhöhtes Risiko an Malformationen hin: Nach Spontankonzeption ist im Durchschnitt jedes 15. Kind von einer Malformation betroffen, nach IVF oder ICSI jedes 12. Kind. Die zukünftigen Eltern müssen darüber aufgeklärt sein.

Eine *Eileiterschwangerschaft* nach assistierter Reproduktionsmedizin kann in 2 bis 5% auftreten, da bei IVF-Patientinnen logischerweise gehäuft eine Pathologie der Tuben (z.B. Saktosalpinx) prä-existent ist. Eileiterschwangerschaften nach IVF/ICSI können jedoch rechtzeitig erkannt und mit einer Laparoskopie oder medikamentös behandelt werden. Es ist empfohlen, bei sonografisch sichtbarer Saktosalpinx vor Durchführung einer IVF/ICSI-Therapie die Salpingektomie durchzuführen, da diese die Chancen einer IVF-Therapie verbessert (11).

Risiken einer IVF/ICSI-Behandlung für die Frau sind das *ovarielle Hyperstimulationssyndrom*, welches aber bei sorgfältigem Follikelmonitoring sehr selten ist (ca. 1%), sowie *Komplikationen nach einer Follikelpunktion* (Blutung, Verletzung, Infektion), welche glücklicherweise jedoch extrem selten sind (ca. 1‰).

Schlussfolgerungen

Die Sterilitätstherapie ist eine individuelle, auf das Paar ausgerichtete Behandlung. Oberstes Ziel der Reproduktionsmedizin soll das Gewährleisten des Kindeswohls sein.

(Höhergradige) Mehrlingsschwangerschaften müssen wegen der erhöhten Morbidität und Mortalität der Kinder einerseits und wegen der psychosozialen Überlastung der Eltern andererseits mit allen Mitteln vermieden werden.

Die Chancen, nach reproduktionsmedizinischer Behandlung ein Kind zu bekommen, sind heutzutage sehr gut und liegen bei zirka 70%. Jedoch kann auch heute noch nicht allen Paaren der Kinderwunsch erfüllt werden. Alternativen wie Adoption, Aufnahme eines Pflegekindes oder die Gestaltung eines Lebens ohne Kinder müssen mit dem Paar besprochen und psychologische Unterstützung angeboten werden. Es ist wichtig, dass beide Partner parallel abgeklärt und

behandelt werden. Gerade bei Hinweisen auf eine beginnende hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz oder bei erhöhtem biologischen Alter der Frau soll zügig die beste Therapie eingeleitet werden.

Die gute Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen ÄrztInnen und SpezialistInnen im Zentrum ist von grösster Bedeutung. ■



PD Dr. med. Dorothea Galié-Wunder
Klinik und Polikliniken für
Frauenheilkunde
Inselspital Bern
Effingerstrasse 102
3010 Bern
E-Mail:
dorothea.wunder@insel.ch

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N.: The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84 (Suppl.1): 0-231 (Abstract 1033).

2. Tiboni GM.: Als and teratogenesis. *Fertil Steril* 2004; 81: 1158-1159.
3. Mitwally MFM, Biljan MM, Capser RF.: Pregnancy outcome after the use of an AI for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 381-386.
4. Tulandi T, Martin J, et al.: Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761-1765.
5. Samson GR, Kumar SR.: A study of congenital cardiac disease in a neonatal population – the validity of echocardiography undertaken by a neonatologist. *Cardiol Young* 2004; 14: 585-593.
6. Hoffman JJ.: Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 103-113.
7. Agarwal A, Said TM.: Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004; 8(4): 376-384.
8. Ebisch IM, Pierik FH, et al.: Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl.* 2006 Apr; 29(2): 339-45.
9. Manheimer E, Zhang G et al.: Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336 (7643): 545-549.
10. Wunder D.: Fehlbildungen nach assistierter Reproduktionsmedizin. *Der Gynäkologe* 2005; 38: 33-38.
11. Strandell A, Lindhard A et al.: Cost-effectiveness analysis of salpingectomy prior to IVF, based on a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20(12): 3284-3292.