



Reproduktionsmedizin und pränatale Diagnostik

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Michael von Wolff

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Universitäts-Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Agenda

- **Epidemiologie**
- **Grundlagen**

Die Schweiz heute:

- **Behandlung der Sterilität**
- **Samenspende**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Eizelle (Uni Zürich, Bern) und der Spermien (Uni Basel)**
- **Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen**

Die Schweiz morgen:

- **Embryoselektion**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Embryonen**
- **Eizellspende**

Ausland:

- **Leihmutterschaft**

Agenda

- **Epidemiologie**
- **Grundlagen**

Die Schweiz heute:

- **Behandlung der Sterilität**
- **Samenspende**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Eizelle (Uni Zürich, Bern) und der Spermien (Uni Basel)**
- **Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen**

Die Schweiz morgen:

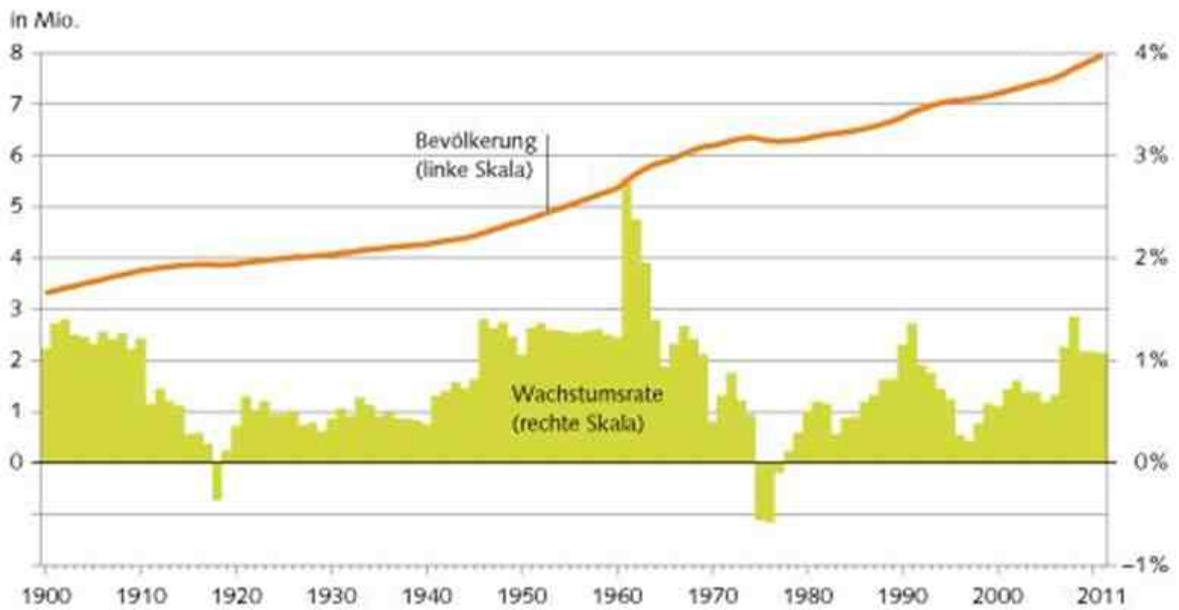
- **Embryoselektion**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Embryonen**
- **Eizellspende**

Ausland:

- **Leihmutterschaft**

Ein Bevölkerungswachstum in der Schweiz....

Bevölkerungswachstum und -bestand

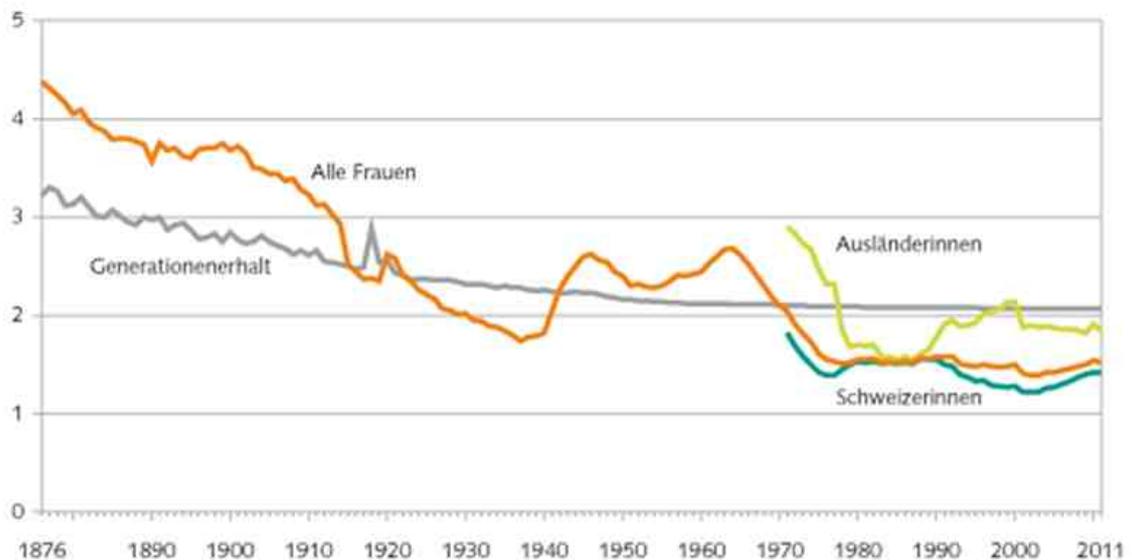


Quelle: VZ, ESPOP, STATPOP

© BFS

.....ist nur durch Immigration möglich, da.....

Durchschnittliche Kinderzahl je Frau

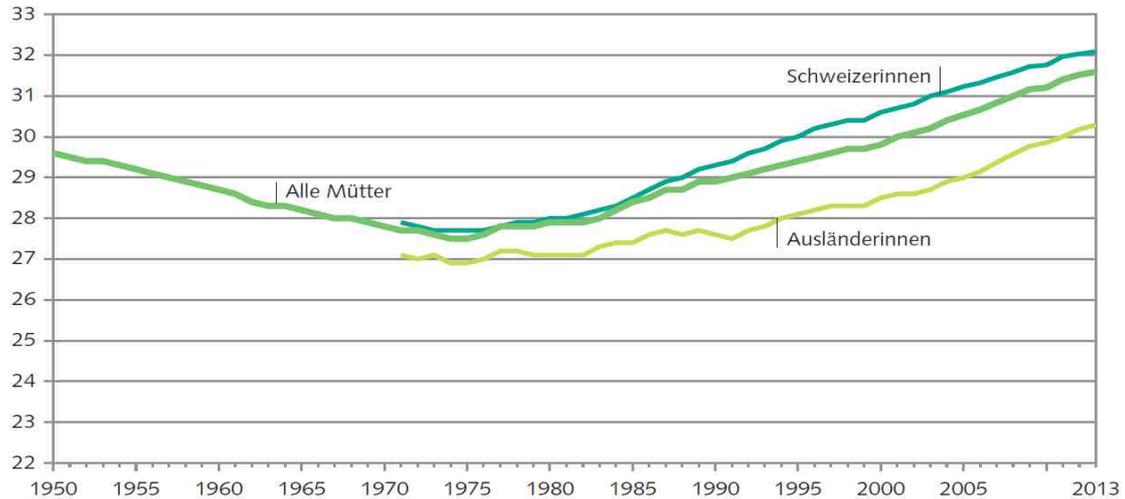


Quelle: ESPOP, BEVNAT, STATPOP

© BFS

.....die Geburtenrate u.a. aufgrund des zunehmenden Alters der Frau und der damit sinkenden Fertilität zu gering ist.

Durchschnittsalter der Mutter bei Geburt

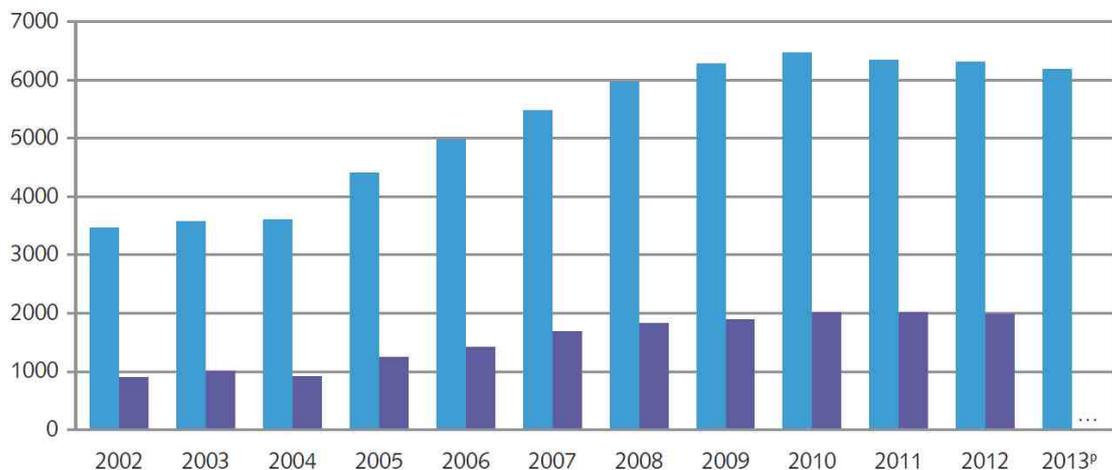


Quellen: BFS – ESPOP, BEVNAT, PETRA, STATPOP

© BFS, Neuchâtel 2014

Die Konsequenz: Die Zunahme assistierter Reproduktionstechniken, und.....

Medizinisch unterstützte Fortpflanzung¹



¹ Methoden der Befruchtung ausserhalb des Mutterleibes

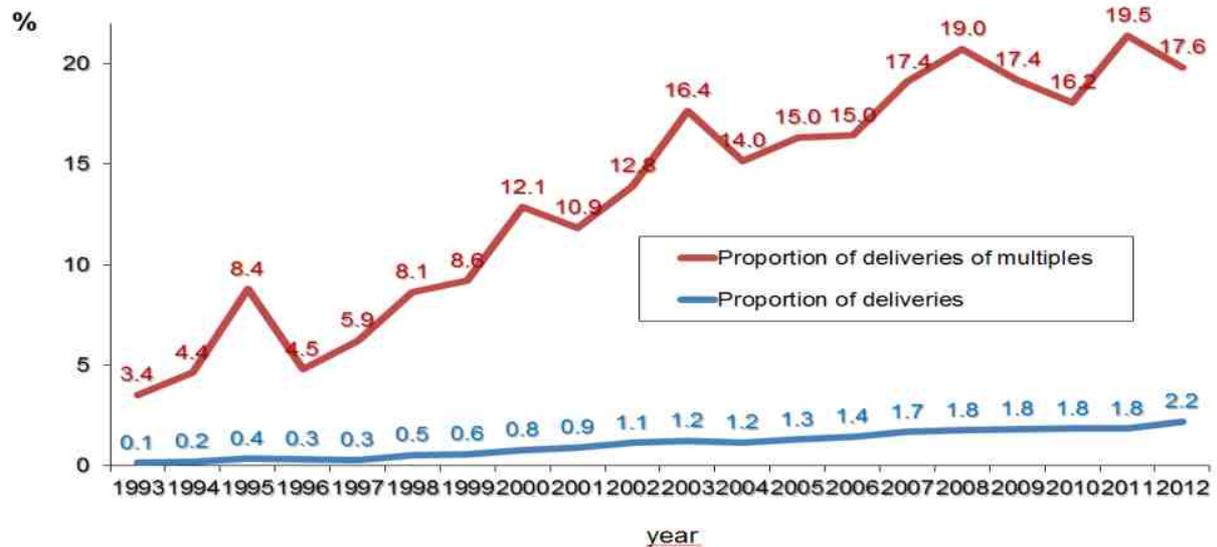
Behandelte Frauen

Lebendgeburten

Quelle: BFS – Statistik der medizinisch unterstützten Fortpflanzung

© BFS, Neuchâtel 2014

....eine Zunahme damit assoziierter gesundheitspolitischer Probleme.



De Geyter,...von Wolff. Swiss Med Weekly, in press



- **Warum gebären Frauen zu wenige Kinder in der Schweiz und dies in einem «zu» hohen Alter?**
- **Ist es nicht die Aufgabe der Politik, Bedingungen zu schaffen, die eine frühe Mutterschaft ermöglichen?**
- **Muss die Reproduktionsmedizin ein politisches Defizit kompensieren und schafft dadurch neue finanzpolitische, gesundheitspolitische und gesellschaftliche Probleme?**

Agenda

- Epidemiologie
- **Grundlagen**

Die Schweiz heute:

- **Behandlung der Sterilität**
- **Samenspende**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Eizelle (Uni Zürich, Bern) und der Spermien (Uni Basel)**
- **Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen**

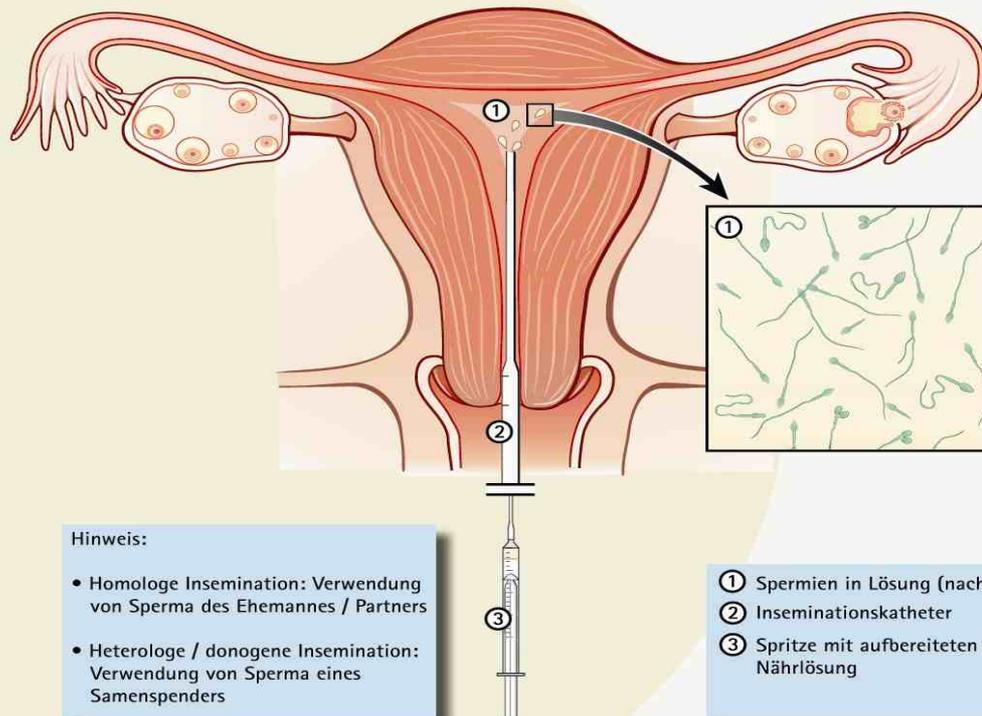
Die Schweiz morgen:

- **Eizellspende**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Embryonen**

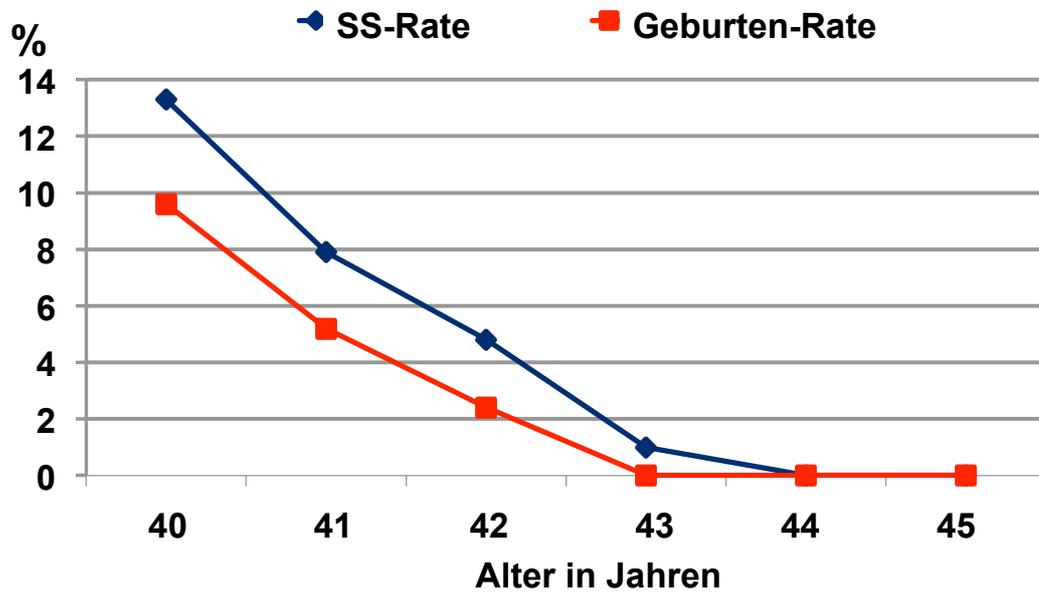
Ausland:

- **Leihmutterschaft**

Einbringen von Spermien in die Gebärmutterhöhle (Intrauterine Insemination, IUI)



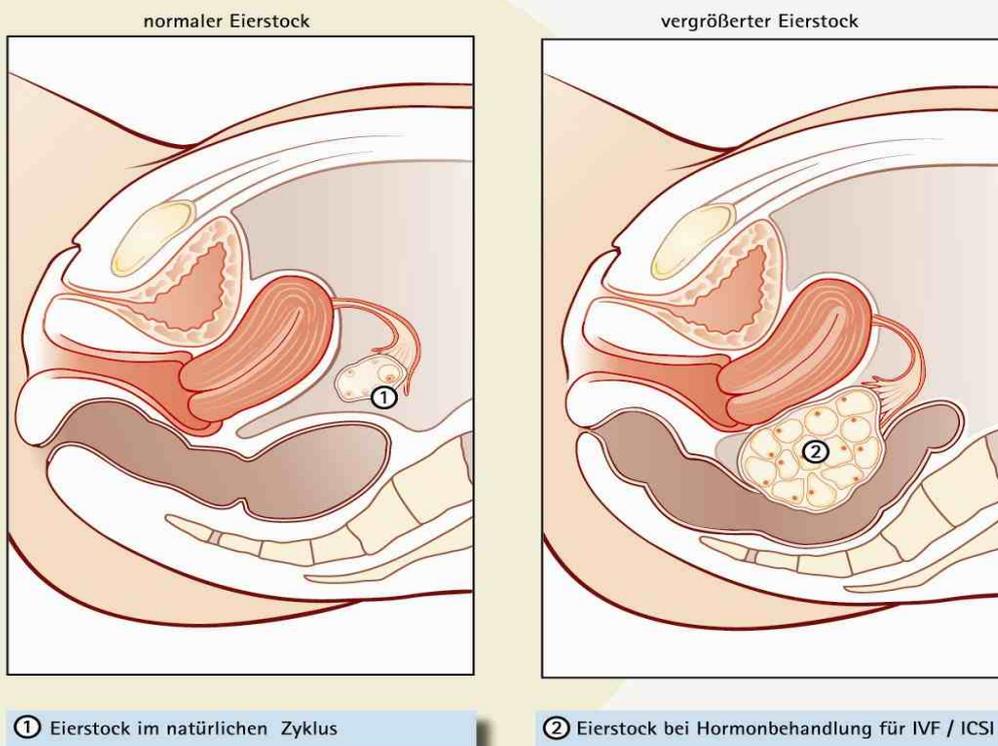
Wahrscheinlichkeit der Schwangerschaft und Geburt bei intrauteriner Insemination (mit ovarieller Stimulation) (n=452)

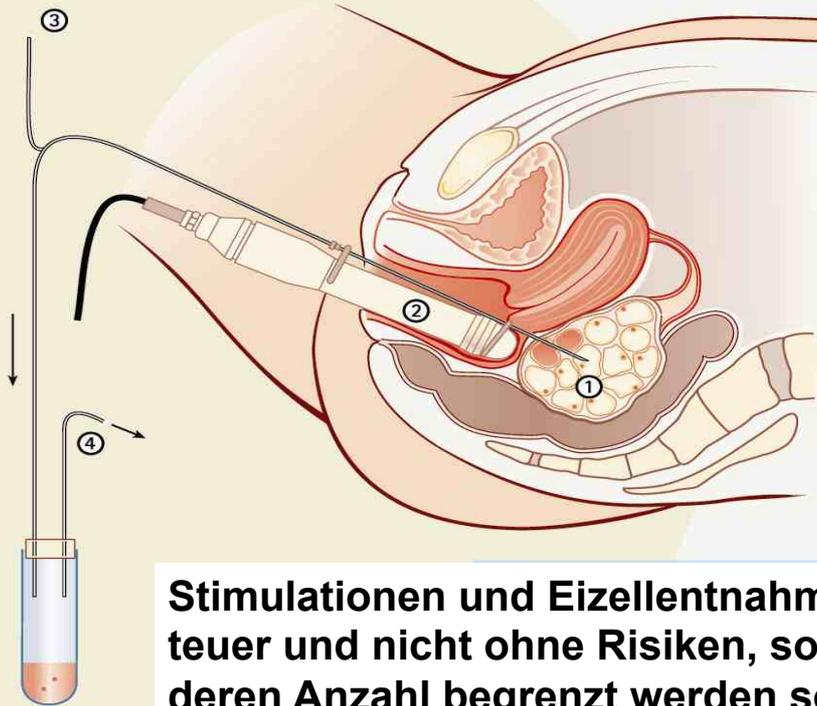


Corsan et al., Hum Reprod 1996

Stimulierter Eierstock

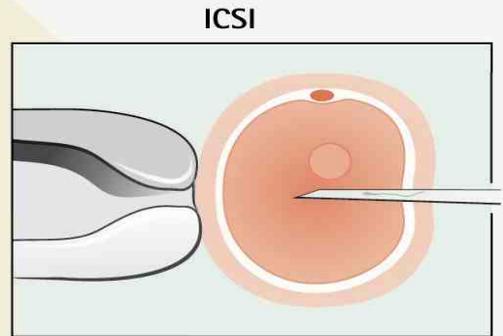
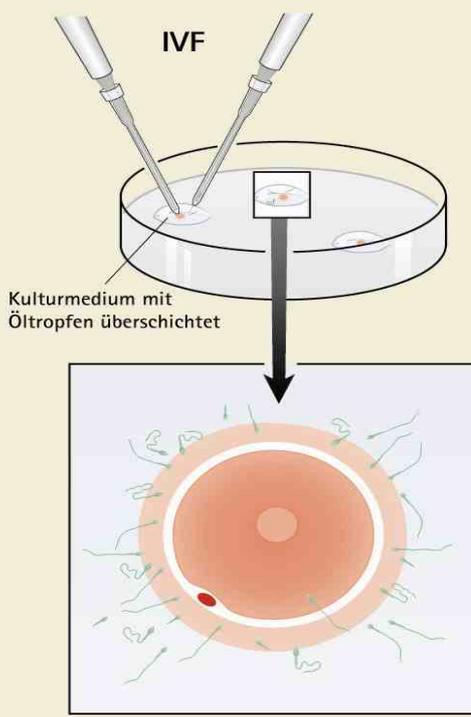
In vitro Fertilisation, IVF





Stimulationen und Eizellentnahmen sind teuer und nicht ohne Risiken, so dass deren Anzahl begrenzt werden sollte.

(stilisierte Darstellung)



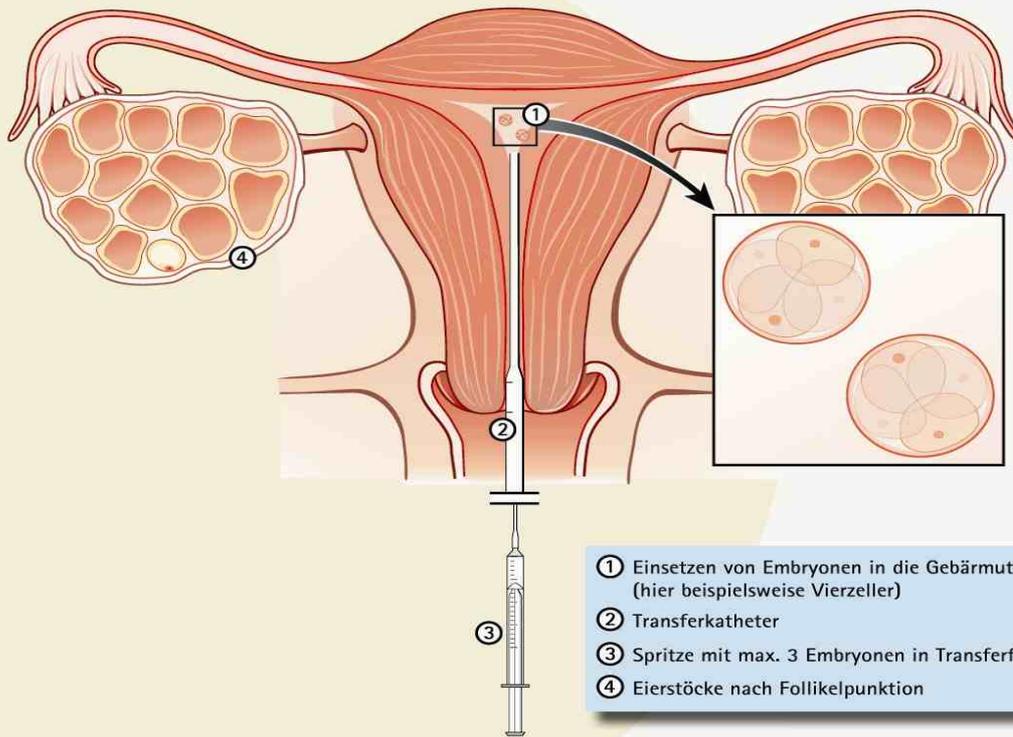
ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) ist eine spezielle Befruchtungsform im Rahmen der IVF

◀ Selbstständiges Eindringen eines Spermiums in die Eizelle nach Zugabe von aufbreiteten Spermien

(stilisierte Darstellung)

Embryotransfer

In vitro Fertilisation, IVF



(stilisierte Darstellung)

© FERRING, 2003

Einfrieren von Eizellen / Spermien / Hodengewebe (Kryokonservierung)

In vitro Fertilisation, IVF

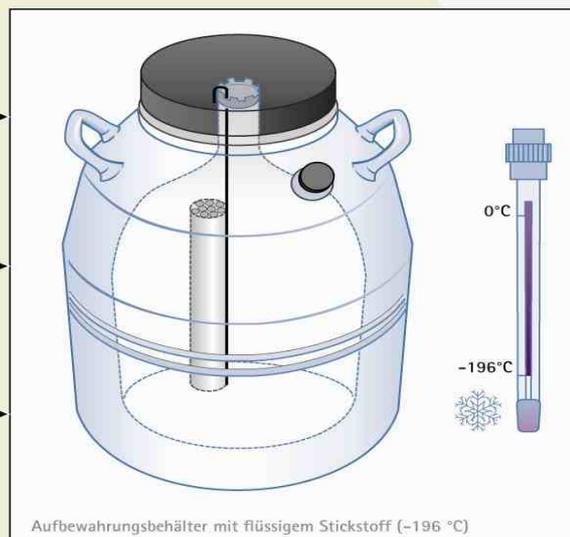
Eizelle in Vorkernstadium
(PN-Stadium)



Spermien



Hodengewebe mit Spermien



Aufbewahrungsbehälter mit flüssigem Stickstoff (-196 °C)

Vorteile

Eizellen:

- zusätzliche Schwangerschaftschance ohne aufwändige Hormonstimulation und Follikelpunktion

Spermien:

- Spermienverfügbarkeit bei z.B. beruflicher Abwesenheit des Mannes oder Krankheit (z.B. Hodentumor)

Hodengewebe:

- Verfügbarkeit von Spermien aus Hodengewebe zum Zeitpunkt der Follikelpunktion

(stilisierte Darstellung)

© FERRING, 2003

Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft und eines Abortes bei IVF/ICSI in Abhängigkeit vom Alter der Frau



Risiken, Kosten & Geburtenchancen

Intrauterine Insemination:

- **Risiken:** keine
- **Kosten:** Krankenkassen zahlen 3 Zyklen (1.000,- / Zyklus)
- **Geburtenchance:** ca. 10% / Zyklus, 3 Zyklen: ca. 25%

IVF/ICSI:

- **Risiken:** niedrig
- **Kosten:** Krankenkassen zahlen grundsätzlich nicht (ca. 10.000,- / Therapie mit Stimulation, Entnahme, Transfer und 1-2 Auftauzyklen)
- **Geburtenchance:**
 - **Alter der Frau bis 35J:** ca. 50% / Therapie
 - **Alter der Frau 40J:** ca. 25% / Therapie



- **Unfruchtbarkeit ist gemäss der Weltgesundheitsorganisation eine «Krankheit»!**
- **Ist die fehlende Kostenerstattung der IVF/ICSI-Therapie in der Schweiz nicht eine soziale Ungerechtigkeit?**
- **Warum gibt es (noch) keine Schweizer Initiative, um diese Situation zu ändern?**

Erstattungsmodelle im Ausland:

- **Deutschland: Erstattung von 50% der Kosten**
- **Skandinavien: Erstattung der Kosten von mehreren Zyklen falls nur einen Embryo transferiert wird und somit Mehrlinge vermieden werden.**

Agenda

- **Epidemiologie**
- **Grundlagen**

Die Schweiz heute:

- **Behandlung der Sterilität**
- **Samenspende**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Eizelle (Uni Zürich, Bern) und der Spermien (Uni Basel)**
- **Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen**

Die Schweiz morgen:

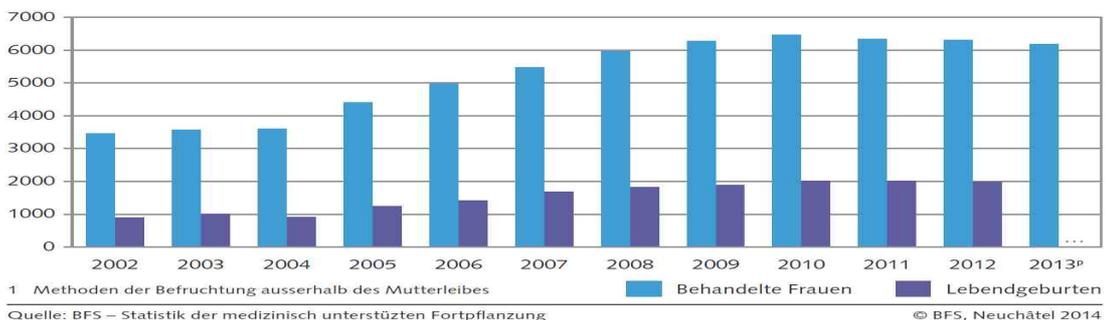
- **Embryoselektion**
- **Diagnostik genetischer Veränderungen der Embryonen**
- **Eizellspende**

Ausland:

- **Leihmutterschaft**

Medizinische Versorgung - IVF-Zentren in der Schweiz

Medizinisch unterstützte Fortpflanzung¹



**Mill. Einwohner
/ IVF-Zentrum (Stand 2010)**

- Schweiz: 3.3
- Deutschland: 1.5
- Frankreich: 1.6 Kupka et al., Hum Reprod 2014

% IVF-Kinder / Geburten

- Schweiz: 2.1%
- Deutschland: 2.1%
- Frankreich: 2.1%

Samenspende

Eine Samenspende ist erlaubt, nicht aber eine Eizellspende

Besonderheiten:

- Eine Bezahlung der Spender ist verboten
- Ein Spender darf maximal 8 Kinder generieren
- Die Kinder haben das Recht, bei Volljährigkeit, den Namen des genetischen Vaters zu erfahren
- Eine Bestellung von Samenproben im Ausland und eine Selbstapplikation oder eine Applikation durch Aerzte ohne Inseminations-Bewilligung ist verboten

Schweiz:

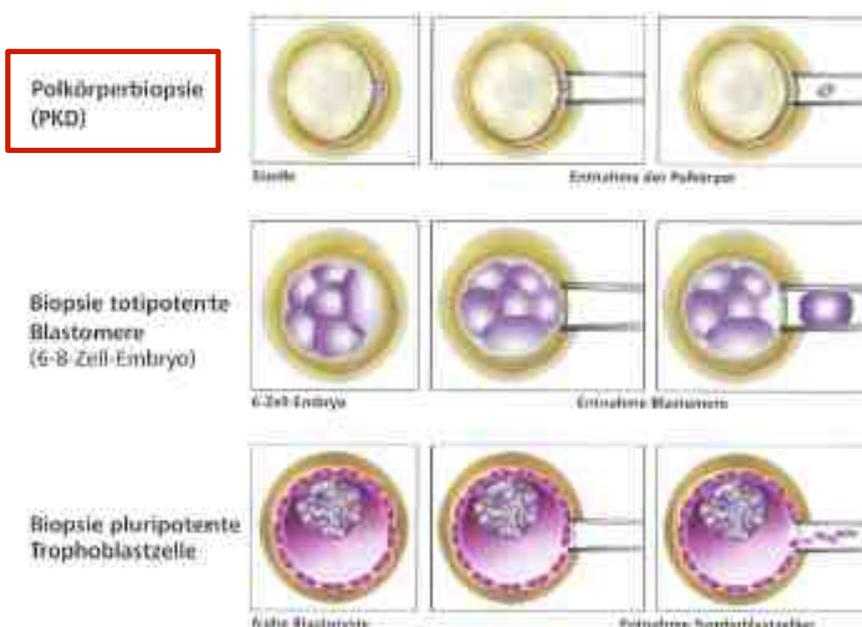
- Geburten nach Samenspenden (2012): 279

Diagnostik genetischer Veränderungen

Definitionen:

- **Prä-Implantations-Diagnostik (PID):** Untersuchung auf definierte genetische Veränderungen bei bekannten Erbkrankheiten.
- **Prä-Implantations-Screening (PIS):** Untersuchung auf beliebig viele genetische Veränderungen zur Selektion der Embryonen mit dem besten Entwicklungspotential.

PID /PIS - Verfahren zur Gewinnung von genetischem Material

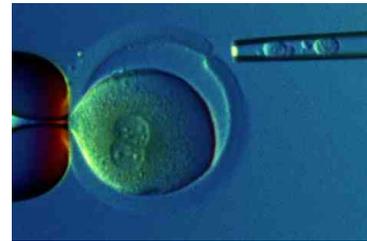


PKD: In der Schweiz bereits möglich (durchgeführt Uni Zürich und ab 2015 in Bern)

Grenzen der PKD

Untersuchung ausschliesslich bei **maternalen**

- autosomal oder x-chromosomal **dominanten** Erkrankungen und bei
- numerischen und strukturellen Chromosomenanomalien, z.B. bei wiederholten Aborten.



Und: Diagnosesicherheit deutlich geringer wegen einer genetischen Beurteilung vor Abschluss der Meiose.

Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen Indikationen

Hintergrund:

Chemo- und Strahlentherapien können zu einer Unfruchtbarkeit führen.

Deswegen können vor der Behandlung Eizellen oder Eierstockgewebe entnommen, eingefroren und später zurückgesetzt oder transplantiert werden.

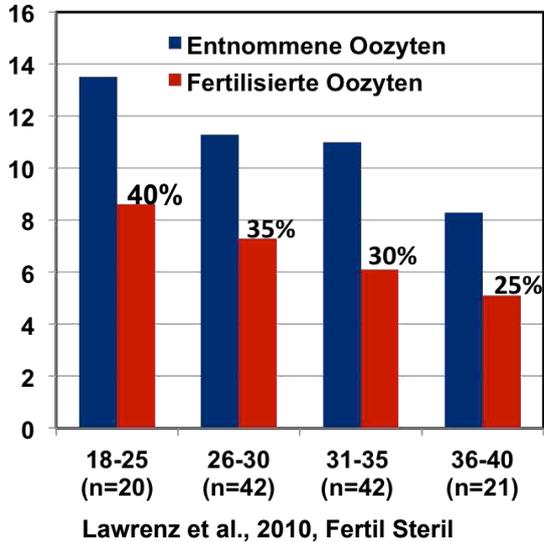
Kosten (total): Ca. 5.000-10.000,-

Geburtenchance: Ca. 20-50%

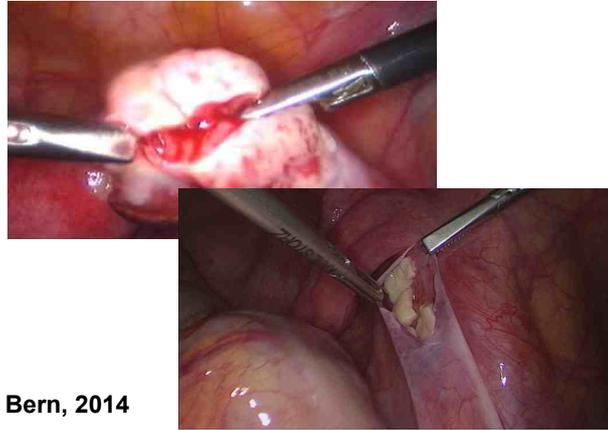
Organisiert wird dies u.a. seit 2006 über das Netzwerk FertiPROTEKT, einen Zusammenschluss von 100 Zentren im deutschsprachigen Raum (www.fertiprotekt.ch)

Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen Indikationen

Geburtenchance nach Konservierung von Eizellen:



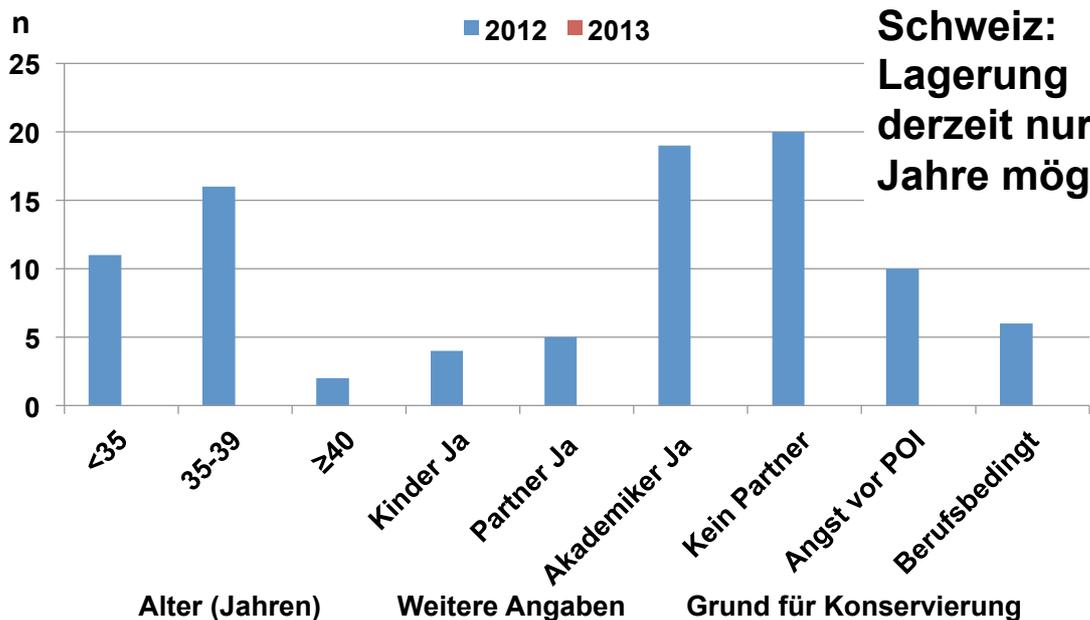
Entnahme und Transplantation von Eierstockgewebe



Bern, 2014

Geburtenrate / Transplantation ca. 20%, vermutlich steigend.

Einfrieren von Keimzellen bei nicht-medizinischen Indikationen (Social freezing)



Schweiz:
Lagerung
derzeit nur 5
Jahre möglich

Die problematische Gesetzesituation der Schweiz

Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft

vom 18. April 1999 (Stand am 18. Mai 2014)

Art. 119 Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie im Humanbereich

¹ Der Mensch ist vor Missbräuchen der Fortpflanzungsmedizin und der Gentechnologie geschützt.

² Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit menschlichem Keim- und Erbgut. Er sorgt dabei für den Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Familie und beachtet insbesondere folgende Grundsätze:

Es dürfen nur so viele Embryonen ausserhalb des Körpers der Frau entwickelt werden, wie ihr sofort eingepflanzt werden können.

Verankerung von Gesetzesauslegungen in der Verfassung

Änderung des Strafgesetzbuches vom 23.3.2001

(Fristenregelung Angenommen in der Volksabstimmung vom 2. Juni 2002, in Kraft getreten am 1. Oktober 2002)

Art. 119 Straffloser Schwangerschaftsabbruch

1 Der Abbruch einer Schwangerschaft ist straflos, wenn er nach ärztlichem Urteil notwendig ist, damit von der schwangeren Frau die Gefahr einer schwerwiegenden körperlichen Schädigung oder einer schweren seelischen Notlage abgewendet werden kann. Die Gefahr muss umso grösser sein, je fortgeschrittener die Schwangerschaft ist.

2 Der Abbruch einer Schwangerschaft ist ebenfalls straflos, wenn er innerhalb von 12 Wochen erfolgt.

Der Schwangerschaftsabbruch ist straflos, wenn er innerhalb von 12 Wochen die geltend macht, sie befinde sich in einer Notlage,

Ein Kind in der 12. SSW hat weniger Lebensrechte als ein 1 Tag alter Embryo

.....deswegen:

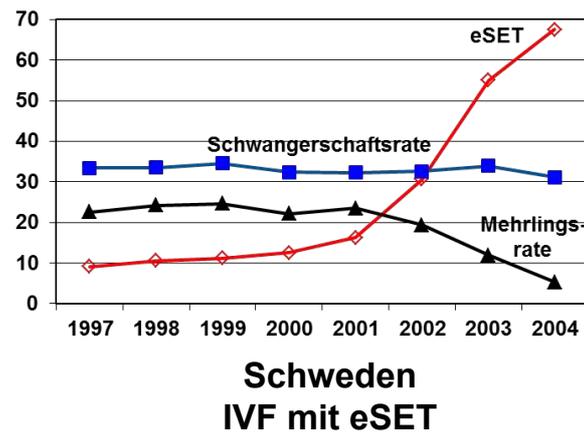
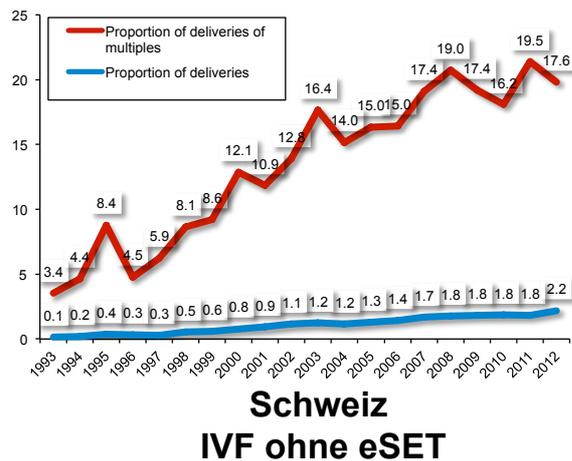
Seit Jahren wird eine Liberalisierung der Fortpflanzungsmedizin angestrebt, die in naher Zukunft erwartet wird. Eine Volksabstimmung ist allerdings erforderlich.

Das derzeitige Meinungsbild von Stände- und Nationalrat:

- Eine Embryoselektion wird möglich,
- PID & PIS werden erlaubt,
- Eine Eizellspende wird erlaubt,
- Retterbabies, die per IVF gezeugt werden, um kranke Geschwisterkinder mit gesundem Erbgut zu versorgen, werden nicht erlaubt,
- Leihmutterchaften werden nicht erlaubt.

Ein Beispiel für die Chancen des neuen Gesetzes:

Eine Embryoselektion mit dem Transfer von nur einem, qualitativ sehr hochwertigem Embryo (eSET= elektiver Single Embryo-Transfer) wird - wie in Schweden - möglich. Gesteuert werden müsste dies über eine Kostenerstattung.



Agenda

- Epidemiologie
- Grundlagen

Die Schweiz heute:

- Behandlung der Sterilität
- Samenspende
- Diagnostik genetischer Veränderungen der Eizelle (Uni Zürich, Bern) und der Spermien (Uni Basel)
- Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen

Die Schweiz morgen:

- Embryoselektion
- Diagnostik genetischer Veränderungen der Embryonen
- Eizellspende

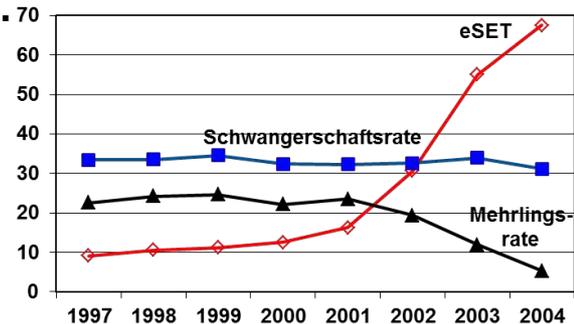
Ausland:

- Leihmutterschaft

Embryoselektion

Alle Eizellen werden befruchtet und mehrere Tage in Kultur gehalten. Dadurch können aufgrund der Entwicklungsdynamik diejenigen Embryonen herausgefiltert werden, die das höchste Schwangerschaftspotential aufweisen. Eine Transfer von nur einem Embryo (eSET) zur Vermeidung von Mehrlingen ist eher möglich. Allerdings werden dann auch Embryonen und nicht Zygoten eingefroren.

Schweden
IVF nach
Einführung
des eSET



Präimplantations-Screening (PIS): Chancen und ethische Gesichtspunkte

Ein PIS ermöglicht es, Embryonen herauszufiltern, die wahrscheinlich eine genetische Veränderung aufweisen, und die somit ein geringeres Schwangerschaftspotential aufweisen.

Dadurch kann:

- Wahrscheinlich die Schwangerschaftschance beim ersten Embryotransfer erhöht werden, nicht aber die der gesamten IVF-Behandlung,
- Das Risiko von Kindern mit genetischen Veränderungen (Down-Syndrom etc.) reduziert, aber nicht verhindert werden.

Eizellspende in der Schweiz und die Besonderheiten

- Die Eizellspende wird nicht anonym sein.
- Werden die Spender vergütet? (in der Schweiz bei der Samenspende verboten) Denn: Ohne Vergütung keine Spender
- Was ist die Altersobergrenze für eine Schwangerschaft, da Eizellspenden im Ausland meist zwischen 40-50 Jahren durchgeführt werden.

Geburtshilfliche Risiken bei Müttern im Alter von ca. 50 Jahren im Vergleich zu 20-30-jährigen:

- Risiko für einen Schwangerschaftsdiabetes: 6x höher
- Risiko für eine Schwangerschaftsvergiftung: 4x höher

Chibber, Arch Gynecol Obstet. 2005



Können in der Schweiz überhaupt genug Spender gefunden werden, so dass die anonymen Eizellspenden im Ausland deutlich reduziert werden?

Wären durch die Möglichkeit einer Reduzierung der Wahrscheinlichkeit, Kinder mit einer Chromosomenanomalien (Down-Syndrom etc.) zu gebären, Behinderte in der Gesellschaft weniger akzeptiert?

Allerdings: Inzwischen kann jede Frau mit einem Bluttest in der 9. Schwangerschaftswoche selbst untersuchen lassen, ob das Kind ein Down-Syndrom etc. hat und dann abtreiben lassen.

Agenda

- Epidemiologie
- Grundlagen

Die Schweiz heute:

- Behandlung der Sterilität
- Samenspende
- Diagnostik genetischer Veränderungen der Eizelle (Uni Zürich, Bern) und der Spermien (Uni Basel)
- Einfrieren von Keimzellen bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen

Die Schweiz morgen:

- Eizellspende
- Diagnostik genetischer Veränderungen der Embryonen

Ausland:

- **Leihmutterschaft**

Ausland: Leihmutterschaft

Indikationen:

z.B. Uterusfehlbildung

Möglichkeiten:

- Die Spermien des Mannes werden in vitro mit der Eizelle der Leihmutter befruchtet und transferiert (volle Leihmutterschaft)
- Die Leihmutter trägt einen ganz fremden Embryo aus
- (partielle Leihmutterschaft)
- Kosten incl. IVF, Reisen etc.: 50.000 – 100.000,-



Die Probleme:

- Die Risiken für die Leihmutter
- Die Adoptionsgesetze



Eine Leihmutterschaft mag rechtliche, schwer zu überwindende Hürden haben, aber was ist an einer Leihmutterschaft unethisch?

Denn:

- **(Schwangerschafts)-Risiken gegen Bezahlung: ein allgegenwärtiger «Deal» in der Gesellschaft.**
- **Das Kind wird meist von den genetischen Eltern gross gezogen und kennt somit – im Gegensatz zur anonymen Eizellspende - seine genetischen Wurzeln.**

Zusammenfassung

- **Die moderne Reproduktionsmedizin eröffnet Männern wie Frauen ungeahnte Möglichkeiten, die Fortpflanzung zu beeinflussen.**
- **Durch die neue Schweizer Gesetzgebung und den reproduktionsmedizinischen Tourismus kann jeder gegen Bezahlung auf alle verfügbaren Techniken zugreifen.**
- **Aber: Ist dieses Potential eine Befreiung für die Frau, den Mann und die Gesellschaft?**
- **Oder: Ist es eine Einengung durch die steigenden Ansprüche bezüglich Planbarkeit der Fortpflanzung und Gesundheit der Kinder?**