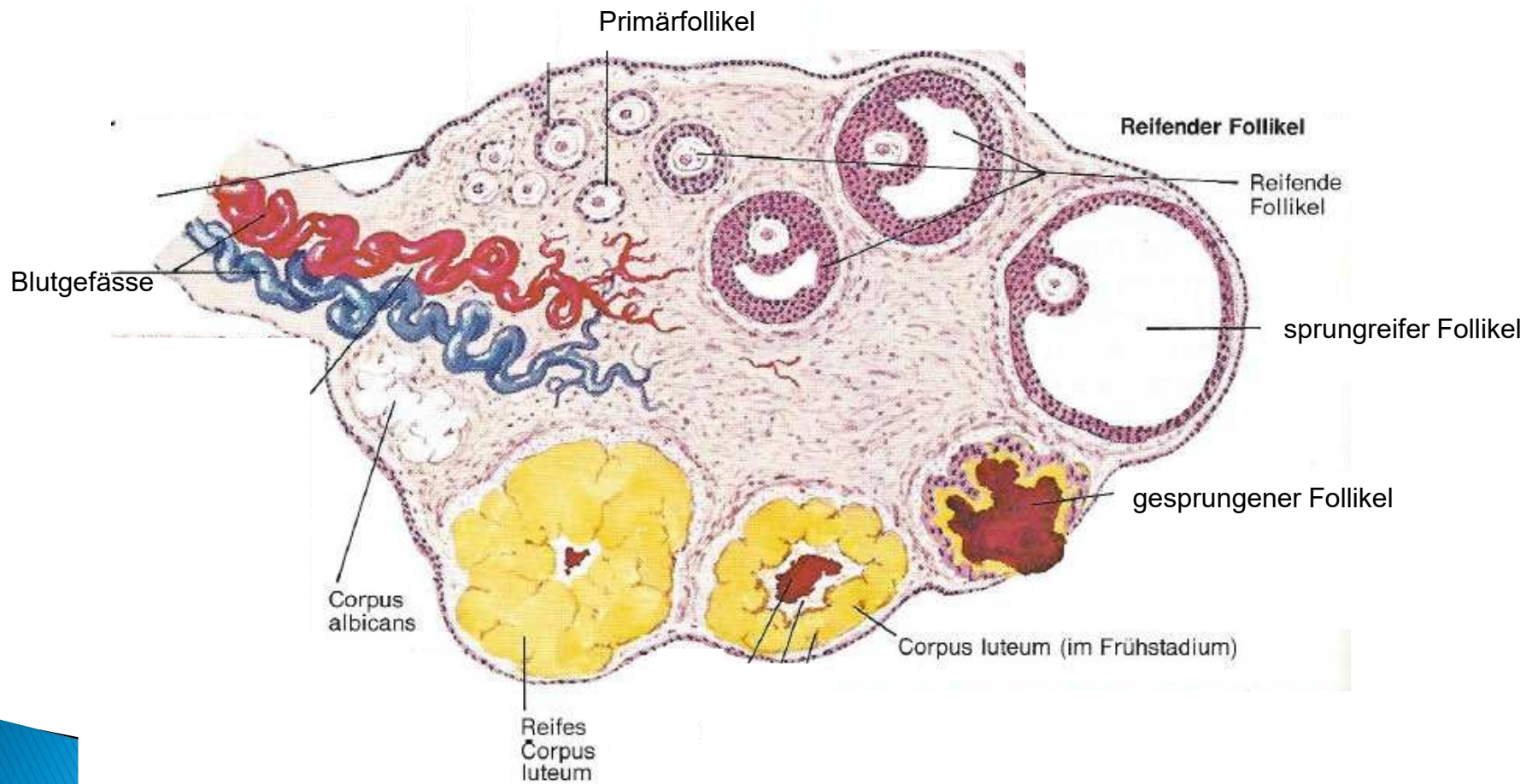


Reproduktionsmedizin: Methoden, Erfolg, Limitation

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

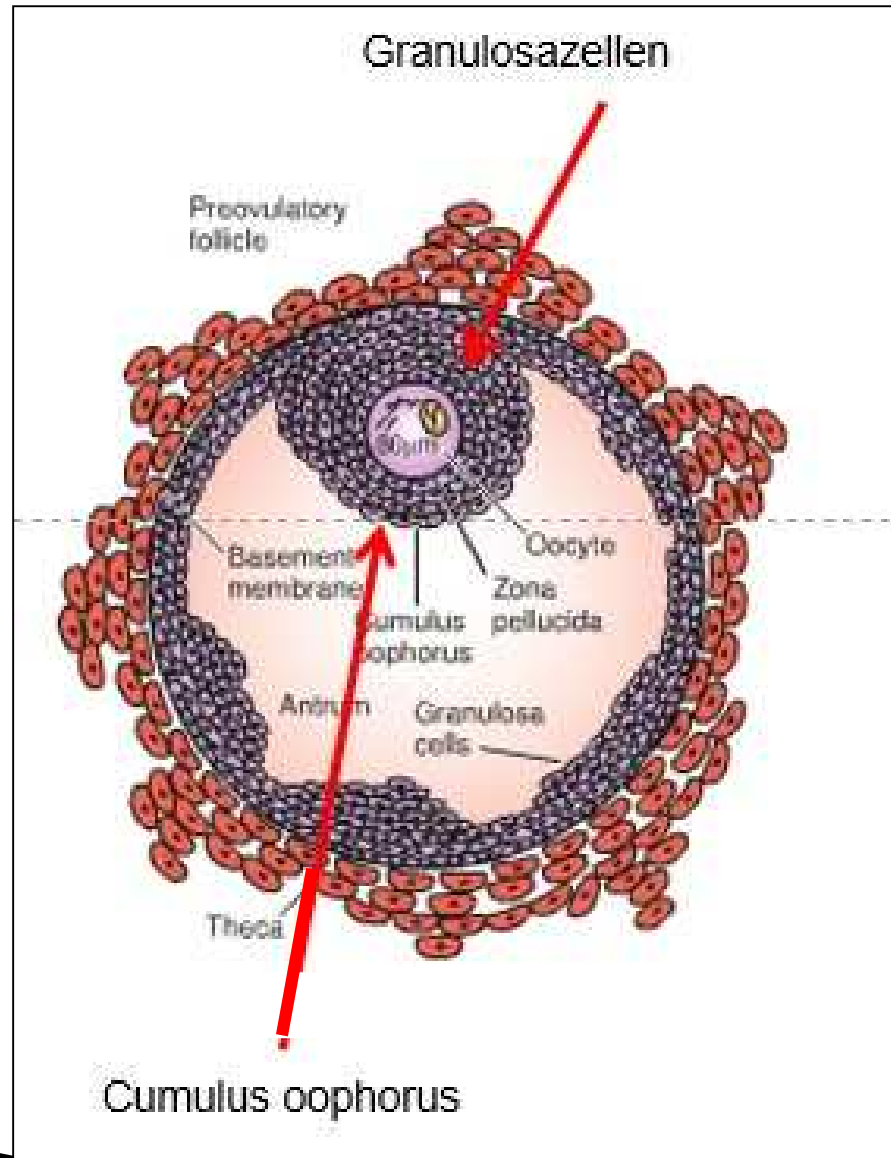
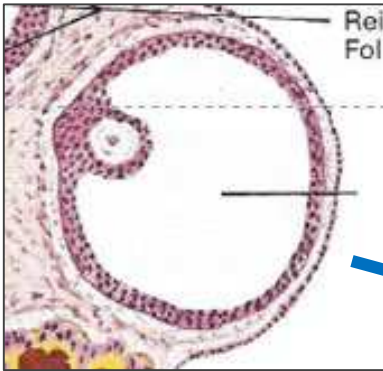
- Normale Fruchtbarkeit
- Abklärungen bei Sterilität
- Sterilitätstherapien:
 - Monofollikuläre Stimulation, Intrauterine Insemination
 - In-Vitro-Fertilisation (IVF)
 - Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)
 - Präimplantationsdiagnostik
- Social Freezing
- Medical Freezing

Zyklusablauf

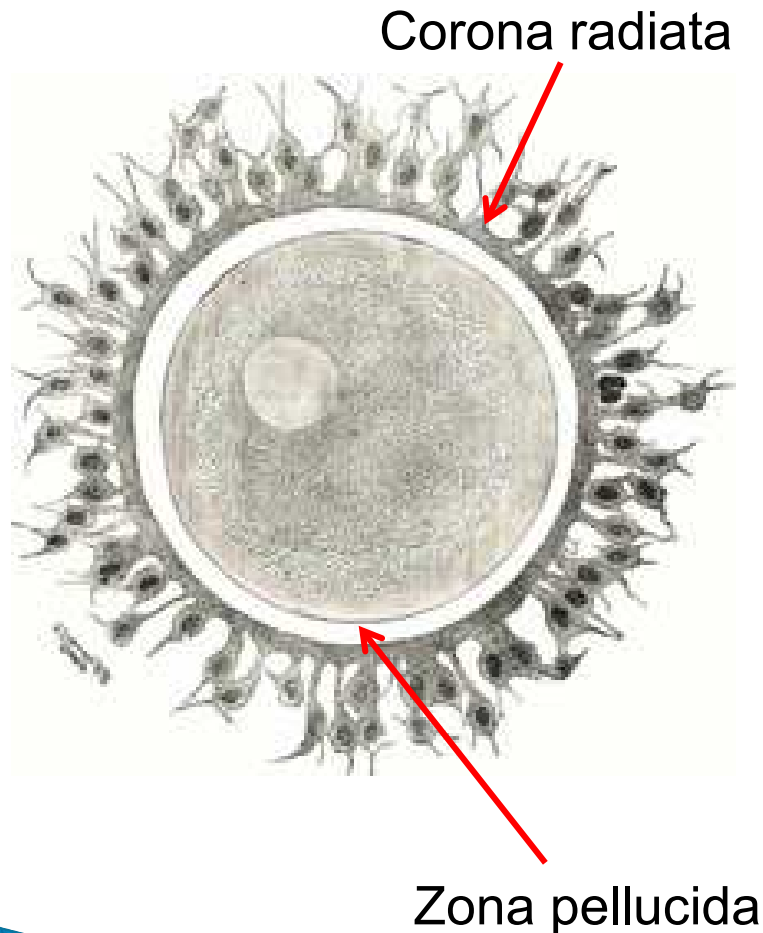


Normale Fertilität — weibliche Seite

Der Follikel:



Eizelle



- Die Eizelle wird von der **Zona pellucida** (Glashaut) umgeben
- Diese trennt die Eizelle von der Umgebung
- Sie enthält Rezeptoren für die Bindung der Spermien
- Diese Barriere muss das Spermium beim Prozess der Befruchtung überwinden

Normale Fertilität — weibliche Seite

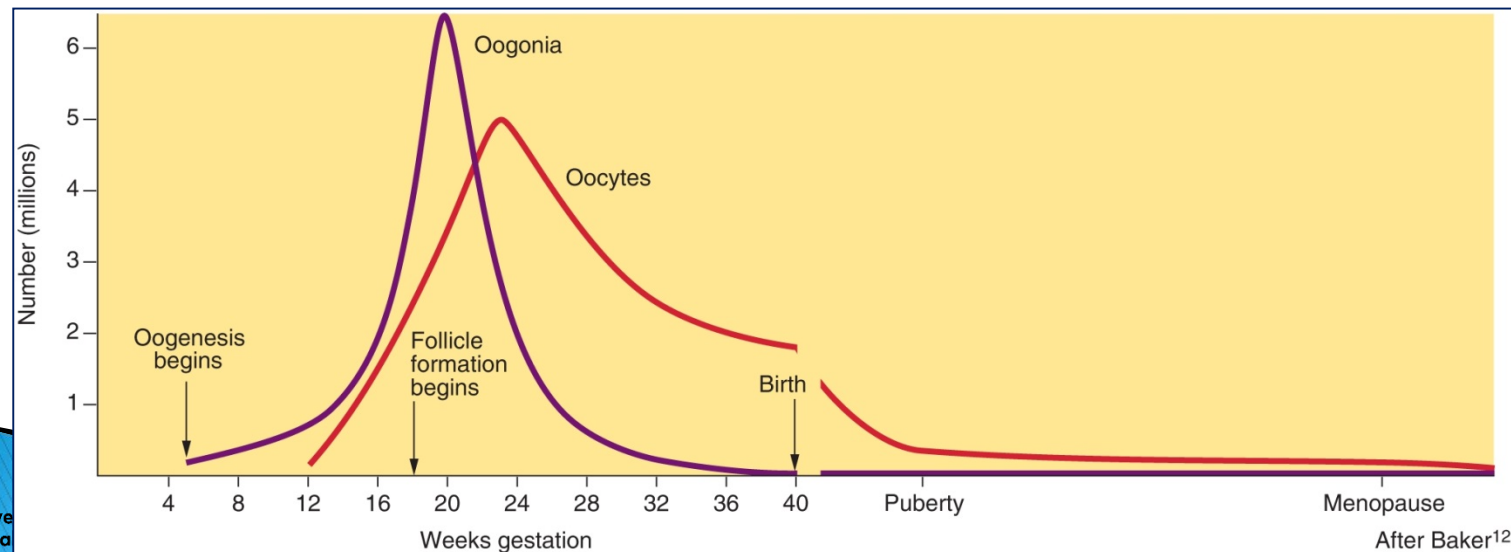
- FSH (Follikelstimulierendes Hormon)
 - stimuliert das Wachstum der Granulosazellen
 - aktiviert die Aromatase in den Granulosazellen
 - vermehrte Bildung von Estradiol
 - Zunahme der Dicke der Gebärmutter Schleimhaut
 - Zunahme des Zervixschleimes

Normale Fertilität — weibliche Seite

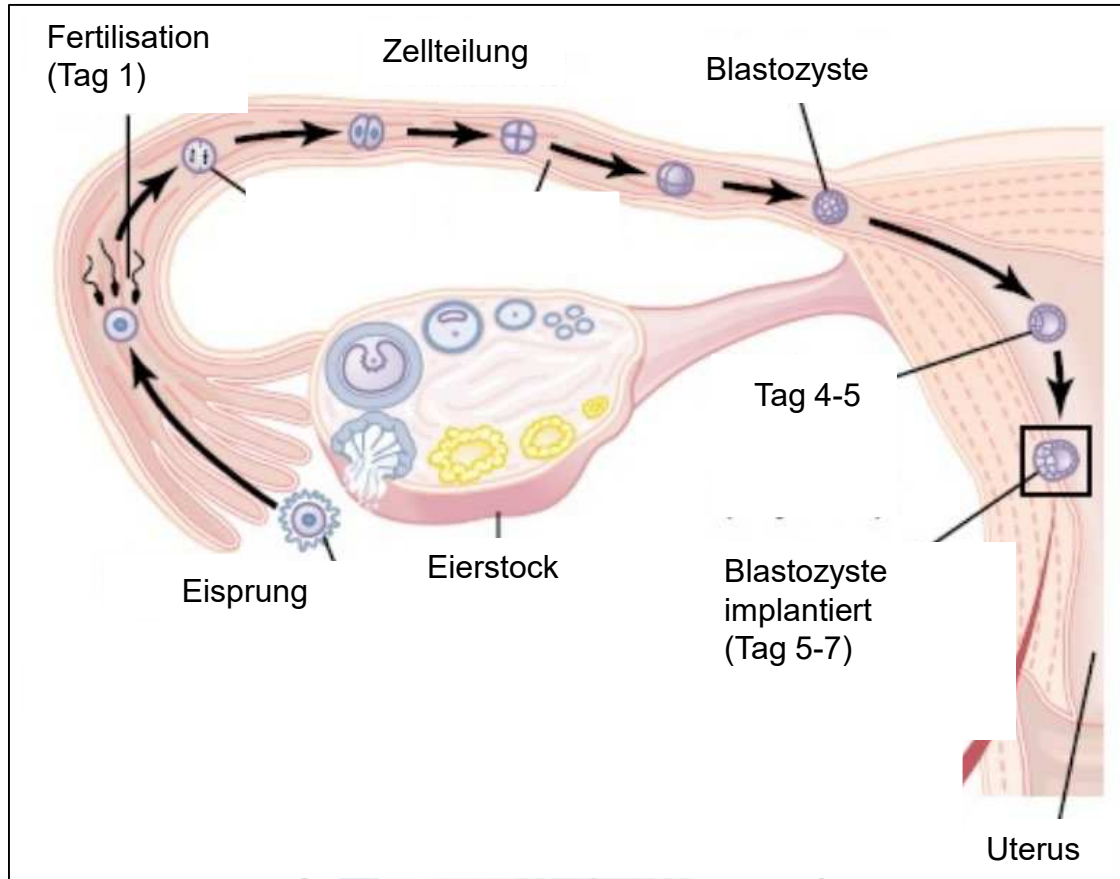
- LH (Luteinisierendes Hormon) bewirkt:
 - die Endausreifung der Eizelle
 - den Eisprung
 - die Umwandlung des Follikels in das Gelbkörperchen

Verlauf follikulärer Pool

- 16 bis 20 SSW: 6-7 Millionen Eizellen
- Bei Geburt: 1-2 Millionen Eizellen
- Pubertät: 300.000 bis 500.000 Eizellen
- Bei 37 Jahren: ca. 25.000 Eizellen
- Danach starker Untergang der Follikel
- Zum Zeitpunkt der durchschn. Menopause (51 J.) ca. 1.000 Eizellen



Verlauf bis zur Einnistung



Definition Sterilität

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

- Prävalenz ca. 16%

Nikotinabusus

Gewicht (♀)

Alter (♀)

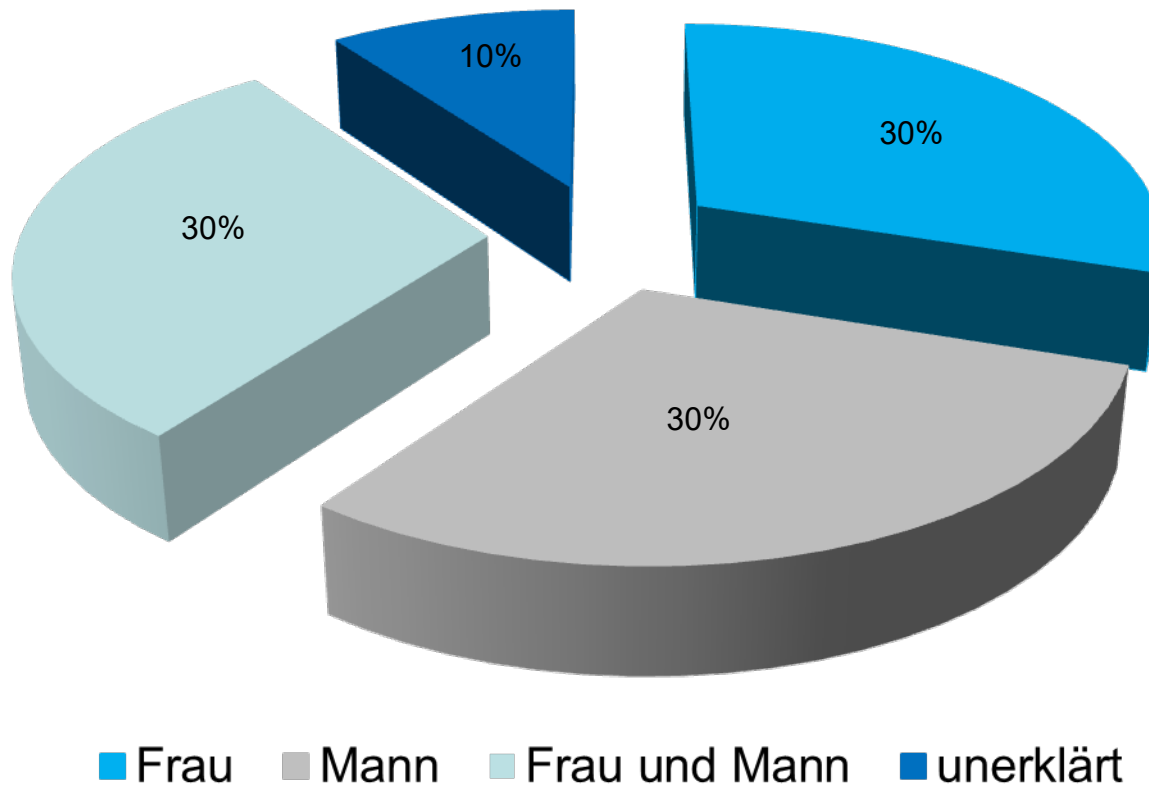
Sterilität

Hormoneller
Faktor (♀)

Männlicher
Faktor

Mechanischer
Faktor (♀)

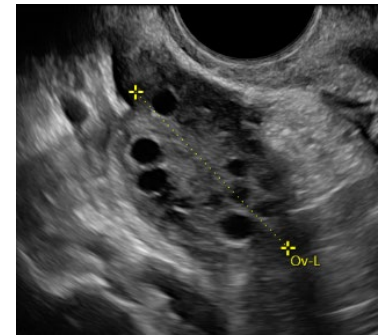
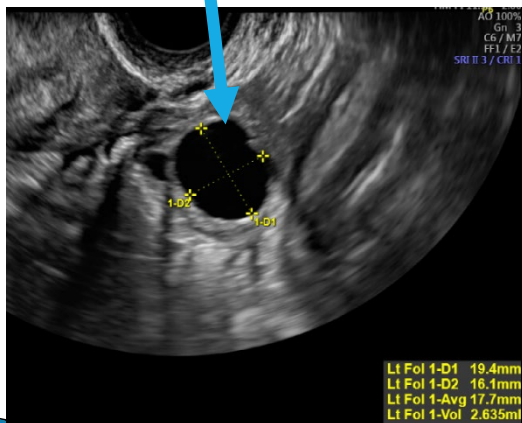
Verteilung der Sterilitätsursachen



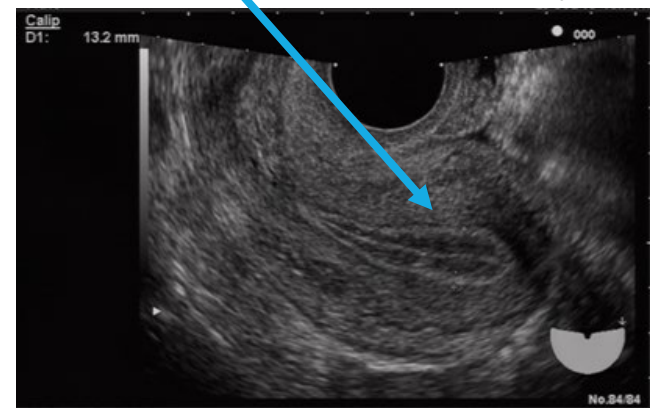
Abklärung des endokrinen Faktors

- Hormonanalysen (FSH, AMH)
- Ultraschall
 - Messung des antralen Follikelcounts:
 - Mitzyklische Kontrolle:

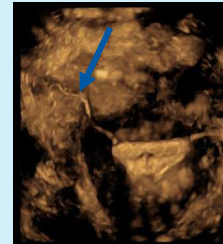
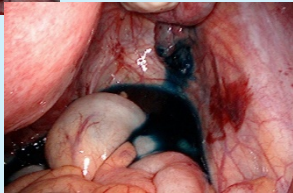
Leitfollikel $\geq 18\text{mm}$



EM Dicke $\geq 7\text{ mm}$, Double Layer



Abklärung des mechanischen Faktors



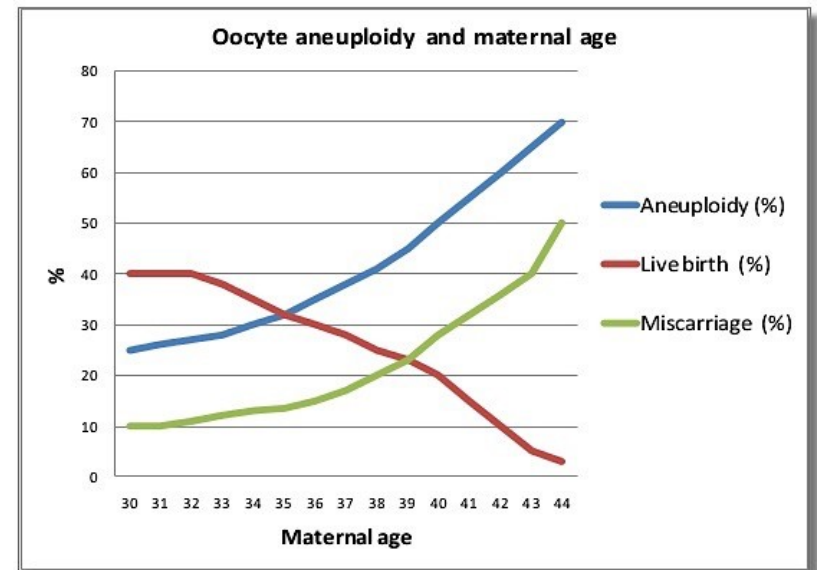
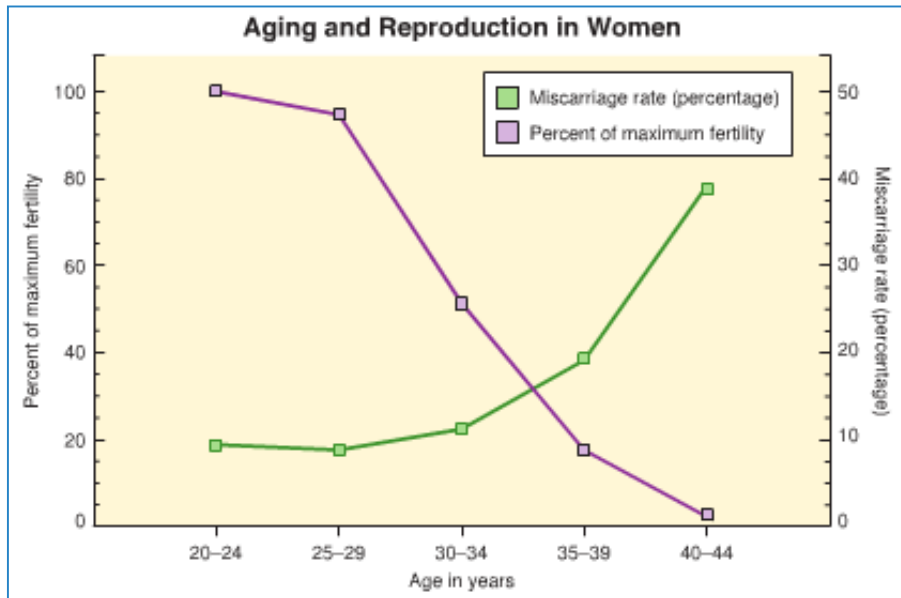
Abklärung des männlichen Faktors

- Spermiogramm

Spermiogramm (nach WHO 5. Edition 2010)	
Indikation	KiWu
Datum:	06.01.2020
Entnahme-/Annahmezeit:	7:58 Uhr 8:00 Uhr
Medikamente Karenz(tage) (2-5)	6
Aussehen Gewinnung	normal intern
Rundzellen 1,0 Mio./ml	8.0 Mio./ml
Peroxidase pos. Leukoz. < 1,0 Mio/ml	4.2 Mio./ml
Agglutinationen Bakterien	keine (+)
ph $\geq$ 7,2 Konsistenz	7.8 normal
Menge	
Spermienkonz. ($\geq$ 15 Mio./ml)	44 Mio./ml
Volumen ($\geq$ 1,5 ml)	2.3 ml
Total Anz. Spermien ($\geq$ 39 Mio./Ejak.)	101.2 Mio./Ejak.
Motilität	Startzeit Analyse:
	8:25 Uhr
Progressive motil PR ($\geq$ 32 %)	32%
Nicht progressiv motil NP	20%
Total Motilität PR+NP	52%
Immotil IM	48%
Vitalität ($\geq$ 58 %)	nd%
MAR-Test IgA	nd%
% Spermatozoa mit gebundenen Partikel (positiv $\geq$ 50 %) IgG	nd%
Morphologie	
Normale Formen ($\geq$ 4 %)	4
Spermiogenesezellen (pro 100 Zellen)	4

Einflussfaktor Alter der Frau

- Mit zunehmendem Alter sinkt die Fruchtbarkeit



Sterilitätstherapien

Grundsätze

- Optimierung der Ausgangslage anstreben
 - Gewichts Anpassung (BMI 18-30),
 - Nikotinstop u.s.w.
- Ausführliche Paarinformation
 - Ablauf, Chancen, Risiken, (finanzielle) Belastung, Alternativen, Dauer (1-2 Jahre)
- Berücksichtigung der gesetzlichen Grundlage
 - Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG)

Optionen der Sterilitätstherapien

Monofollikuläre Stimulation

Gonadotropine

Letrozol

Off-label use

Serophene

Nicht mehr in der CH registriert

Intrauteriner Insemination (IUI)

getimtem GV

ART

In-Vitro-Fertilisation
(IVF)

intracytoplasmatische
Spermatozoeninjektion
(ICSI)

Präimplantations-
diagnostik/-screening

Medikamente zur ovariellen Stimulation

	Letrozol	Gonadotropine
Wirkung	Hemmt das Enzym Aromatase → körpereigener Östrogenspiegel ↓ → negativer Feedback-Mechanismus auf die hypothalamisch-hypophysäre Ebene → eigene Gonadotropinsekretion ↑ → Induzierte /verbesserte Follikelreifung	direkte, exogene Applikation der für die Follikelreifung wichtigen Gonadotropine
	Für diese Indikation nicht zu gelassen «off-label use»	Zugelassen für diese Indikation

Medikamente zur ovariellen Stimulation

Letrozolzyklus Nr. 1

IUI

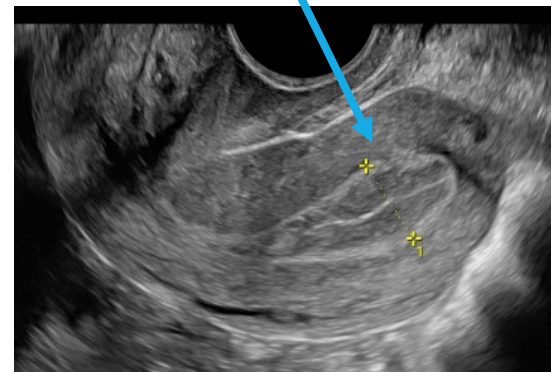
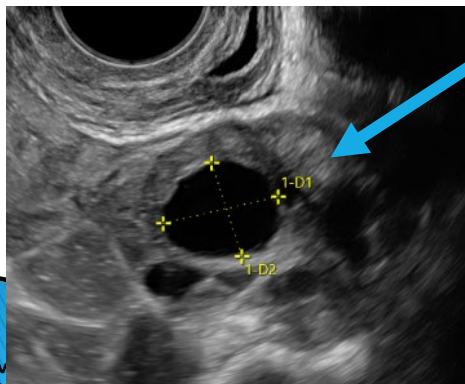
Letrozol 2.5 mg/d vom 5.-9. ZT

Letzte Periode: 04.02.2022

Datum: Di 15.02.2022

Cl: 0

Tag	Datum	ZT	Ovar rechts							Ovar links							E mm	Qualität
			< 10	10-11	12-13	14-15	16-17	18-20	>= 20	< 10	10-11	12-13	14-15	16-17	18-20	>= 20		
Di	15.02.22	12	5			1				v							8	bilayer
Mi	16.02.22	13																
Do	17.02.22	14	5					1		v							10	bilayer



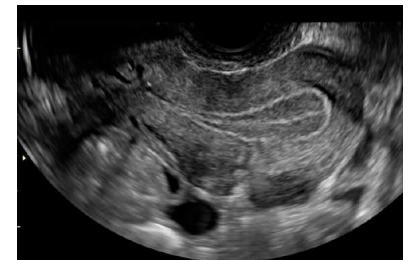
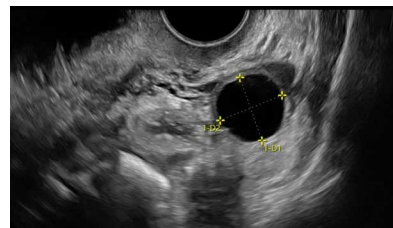
Gonadotropine

- Ab dem 3. – 5. Zyklustag Beginn mit einem Gonadotropinpräparat s.c.
 - Einige Tage später sonographische Kontrolle und Östradiolbestimmung
 - Eventuell Anpassung der Dosierung

Letzte Periode: 31.01.2022

hMG/FSH: Injektion:

hMG/ FSH	Tag	Datum	ZT	BT	E2 pmol/l	Ovar rechts										Ovar links										E mm
						< 10	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	< 10	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20							
75	Fr	04.02.22	5	1																						
75	Sa	05.02.22	6	2																						
75	So	06.02.22	7	3																						
75	Mo	07.02.22	8	4																						
100	Di	08.02.22	9	5	209	4										3										3
100	Mi	09.02.22	10	6																						
100	Do	10.02.22	11	7	418	3	1									3										5
100	Fr	11.02.22	12	8																						
100	Sa	12.02.22	13	9																						
100	So	13.02.22	14	10																						
0	Mo	14.02.22	15	11	1063	3								1		3										11



Poststimulationem

- Auslösen des Eisprungs mittels Injektion von hCG s.c.:
 - Endausreifung der Eizelle
 - Eisprung
 - Umwandlung des Follikels in das Gelbkörperchen

Oder

- Abwarten des Eisprungs (Ovulationstest)
- Getimter Geschlechtsverkehr oder intrauterine Insemination
- Schwangerschaftstest nach ca. 14 Tagen

Intrauterine Insemination

- Indikationen:
 - Unbestrittene:
 - Ejakulationsstörungen
 - Anatomische Probleme, z.B. Hypospadie
 - Neurogene Störungen, z.B. retrograde Ejakulation
 - Psychogene Störungen z.B. Stress
 - Kontrovers diskutiert:
 - Männliche Subfertilität
 - Zweifelhafter Nutzen vor allem bei schwerer männlicher Subfertilität
 - Unerklärte Sterilität

Intrauterine Insemination

- Notwendig Spermaaufbereitung

1. Kapazitation:

- Entfernen des Seminalplasmas welches Fertilitätsinhibitoren, Prostaglandine und evt. Spermien-Antikörper enthält

2. Verbesserung der Spermaqualität

- Trennung der beweglichen, befruchtungsfähigen von den unbeweglichen, nicht befruchtungsfähigen Spermien und von infektiösem Detritus

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 <40 years			
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

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Samenspende
 - Art. 18¹ Der Spender muss vor der Samenspende schriftlich über die Rechtsgrundlage unterrichtet werden, ... über das Recht des Kindes Auskunft über die Spenderakte zu erhalten
 - Art. 19² Der Spender darf seine Samenzellen nur einer Stelle zur Verfügung stellen
 - Art. 22² Die Samenzellen eines Spenders dürfen für die Erzeugung höchstens 8 Kinder verwendet werden

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Samenspende
 - Art. 23¹ Das Kind, das ... durch eine Samenspende gezeugt worden ist, kann das Kindesverhältnis zum Ehemann der Mutter nicht anfechten
 - Art. 23² ... die Vaterschaftsklage gegen den Samenspender ist ausgeschlossen
 - Art. 27¹ Hat das Kind das 18. LJ vollendet, so kann es ... Auskunft über die äussere Erscheinung und die Personalien des Spenders verlangen

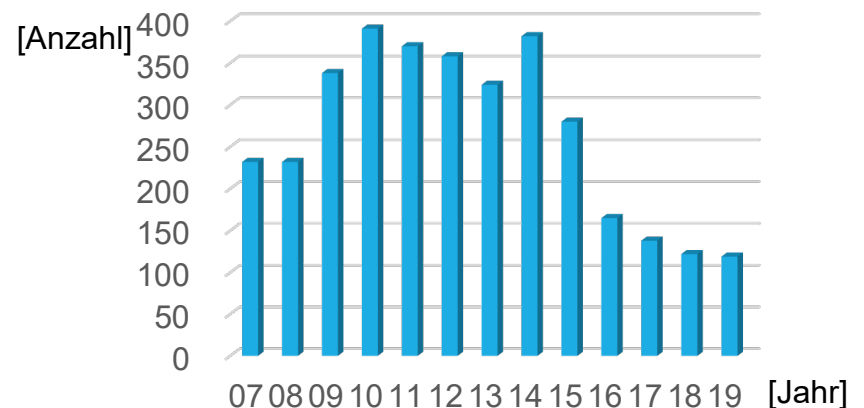
Fortpflanzungsmedizingesetz

- Samenspende, Dokumentationspflicht
 - Art. 24² Über den Spender sind ... folgende Daten festzuhalten:
 - » Name, Vorname, Geburtstag, Geburtsort, Wohnort, Heimatort oder Nationalität, Beruf und Ausbildung
 - » Datum der Samenspende
 - » Ergebnisse der medizinischen Untersuchung
 - » Angaben zur äusseren Erscheinung
 - Art. 25¹ Die ... Ärztin oder der ... Arzt muss die Daten unverzüglich nach der Geburt des Kindes dem Eidgenössischen Amt für Zivilstandswesen übermitteln

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Bewilligung
 - Art. 8¹ Eine Bewilligung der Kantons benötigt, wer:
 - » b. Keimzellen oder imprägnierte Eizellen zur Konservierung entgegennimmt oder **gespendete Samenzellen vermittelt**, ohne selber Fortpflanzungsverfahren anzuwenden
 - Art 8² Für die Insemination mit Samenzellen des Partners ist keine Bewilligung erforderlich

Paare die gespendete Samenzellen
in Anspruch genommen haben
(BfS 2022)



Optionen der Sterilitätstherapien

Monofollikuläre Stimulation

getimtem GV

Intrauteriner Insemination (IUI)

Serophene

Nicht mehr in der CH registriert

Gonadotropine

Letrozol

Off-label use

ART

In-Vitro-Fertilisation
(IVF)

Intracytoplasmatische
Spermatozoeninjektion
(ICSI)

Präimplantations-
diagnostik/-screening

Fortpflanzungsmedizingesetz FMedG

Revidierte Version am
1. September 2017
in Kraft getreten

Fortpflanzungsmedizingesetz

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

Fortpflanzungsmedizingesetz

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

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Bewilligung
 - Art. 8¹ 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

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Berichterstattung
 - Art. 1¹ Personen, die eine Bewilligung haben, müssen der Bewilligungsbehörde jährlich ... Bericht erstatten
 - Art. 1² Der Bericht muss Auskunft geben über:
 - Die Zahl und Art der Behandlung, die Art der Indikationen
 - Die Verwendung gespendeter Samenzellen
 - Die Zahl der Schwangerschaften und deren Ausgang
 - Die Konservierung und Verwendung von Keimzellen und imprägnierter Eizellen
 - Die Anzahl der überzähligen Embryonen

Fortpflanzungsmedizingesetz

- **Berichterstattung**
 - **Art. 11³** Er darf keine Angaben enthalten, die auf bestimmte Personen schliessen lassen
 - ...
 - ...
 - **Art. 11⁴** Die kantonale Bewilligungsbehörde übermittelt die Daten dem Bundesamt für Statistik zur Auswertung und Veröffentlichung.

The screenshot shows the website of the Swiss Federal Statistical Office (BFS) with the following structure:

- Header:** Bundesverwaltung, EDI, BFS, Warenkorb, Medien.
- Navigation Bar:** Aktuell, Statistiken finden, Dienstleistungen, Grundlagen und Erhebungen, Register, NaDB Nationale Datenbewirtschaftung, Kompetenzzentrum für Datenwissenschaft, Das.
- Breadcrumbs:** Bundesamt für Statistik > Statistiken finden > Gesundheit > Gesundheitszustand > Reproduktive Gesundheit > Medizinisch unterstützte Fortpflanzung
- Left Sidebar:**
 - ← Gesundheitszustand
 - Reproduktive Gesundheit
 - Medizinisch unterstützte Fortpflanzung (highlighted)
 - Schwangerschaftsabbrüche
- Main Content:**

Medizinisch unterstützte Fortpflanzung

Die Zahl der behandelten Paare hat in den letzten Jahren leicht abgenommen. Gleichzeitig hat der Anteil der Frauen stetig zugenommen, die nach der Behandlung Kinder bekamen. Die dargestellten Daten betreffen Methoden der In-vitro-Fertilisation (IVF), also Methoden, bei denen die Befruchtung ausserhalb des menschlichen Körpers stattfindet. In der Schweiz kommt jedes vierzigste Kind infolge einer In-vitro-Behandlung zur Welt.

Medizinisch unterstützte Fortpflanzung mit In-vitro-Methoden 1

	2017	2018	2019
Behandlungen und Schwangerschaften			

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Aufsicht

–Art. 12²⁸

1 Die Bewilligungsbehörde **kontrolliert**, ob:

a die Voraussetzungen für die Bewilligungserteilung erfüllt sind:

b die Pflichten sowie allfällige Auflagen eingehalten werden

2 Sie nimmt **Inspektionen** vor und kann dazu **Grundstücke,**

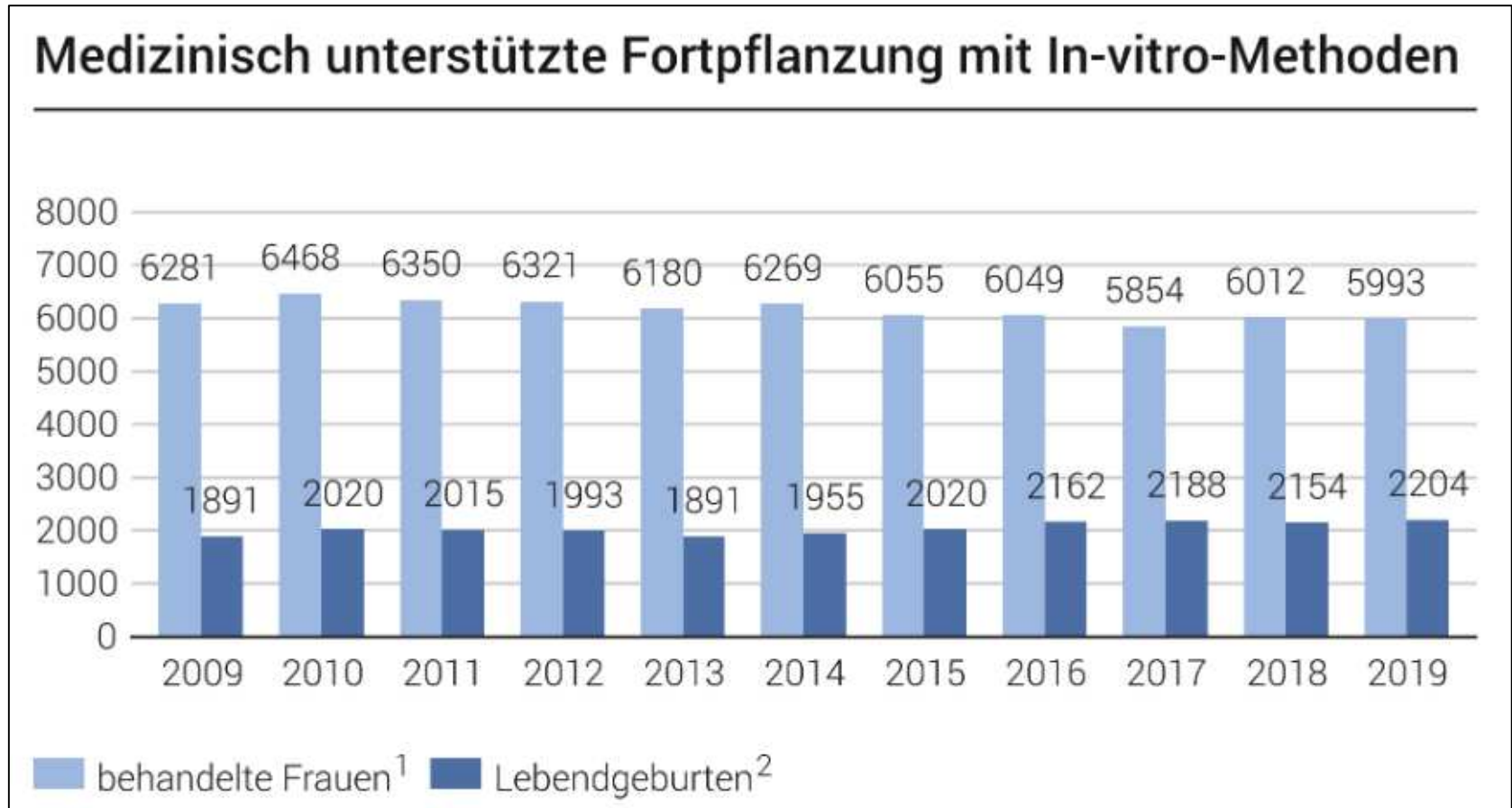
Betriebe und Räume betreten. Die Bewilligungsinhaberin

oder der Bewilligungsinhaber hat der Bewilligungsbehörde die erforderlichen Auskünfte und Unterlagen sowie jede andere Unterstützung auf Verlangen unentgeltlich zur Verfügung zu stellen

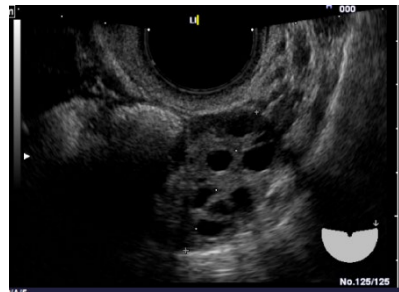
FIVNAT

- 1992 gegründete Kommission der Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
- Implementierung des FIVNAT-CH Registers.
Dieses Register sammelt anonymisierte, detaillierte Angaben zu den durchgeführten IVF/ICSI-Behandlungen der Schweiz in den jeweils angeschlossenen Zentren und wertet diese statistisch aus.
- Seit 1997 werden jährliche externe Qualitätskontrollen in den teilnehmenden Zentren durchgeführt, um die Korrektheit der Angaben zu überprüfen.

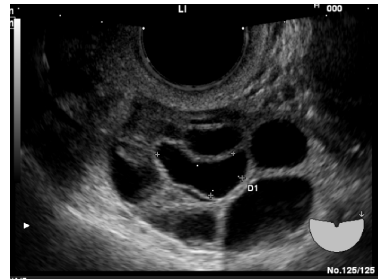
Häufigkeit von IVF/ICSI in der Schweiz



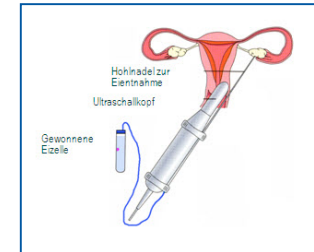
Ablauf der IVF



Ovarielle
Stimulation



Follikelpunktion
transvaginal



Reife Eizelle

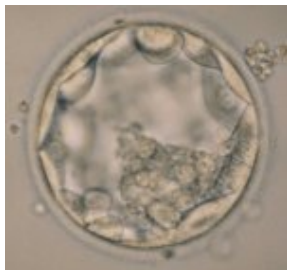
ICSI/IVF



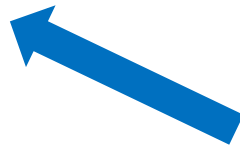
Fertilisierung



Befruchtete Eizelle



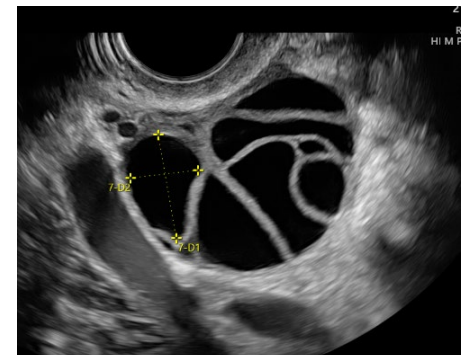
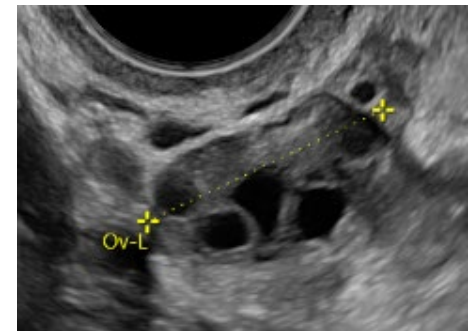
Embryo



Superstimulation

- Ziel: möglichst 10-12 reife Eizellen zu erhalten

Ovar rechts																				Ovar links										E	
GnR HA	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								





Reife Eizelle



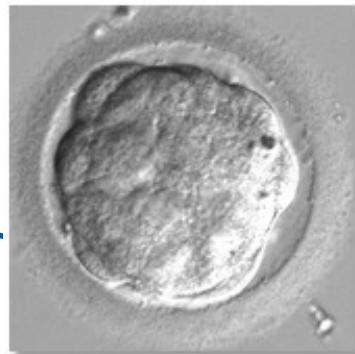
Tag 1: Vorkernstadium



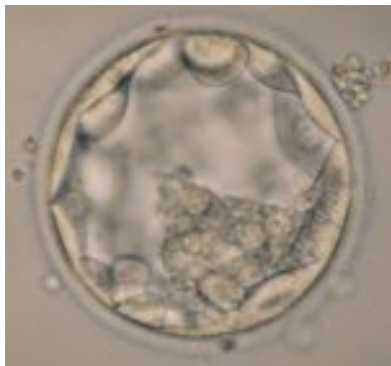
Tag 2: 4-Zell-Embryo



Tag 3: 8-Zell-Embryo

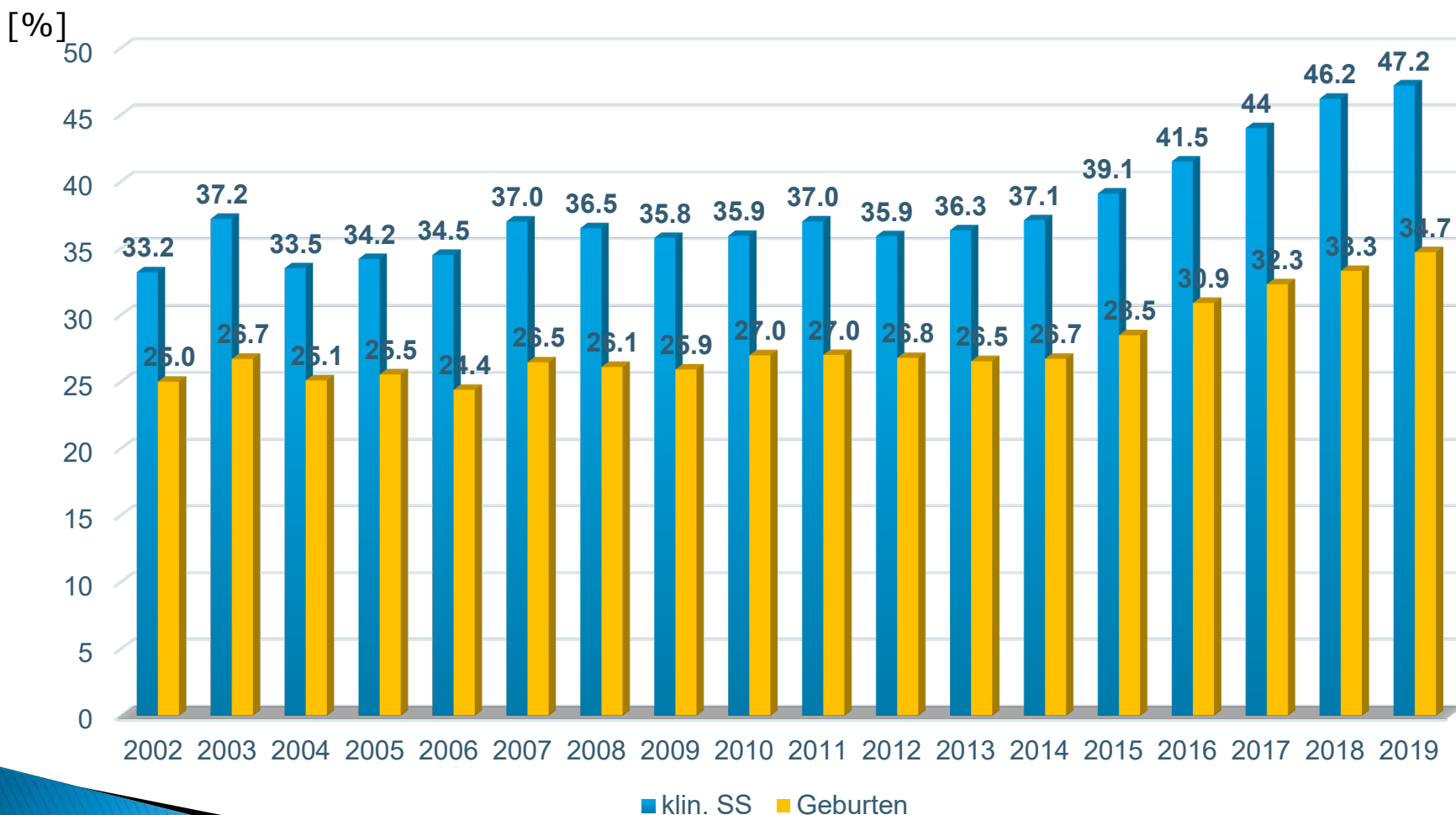


Tag 4: Morula



Tag 5: Blastozyste

Schwangerschaftsraten CH



Risiken für die Frau

- Verletzung der Iliakalgefäße bei der Eizellentnahme (0,004-0,007%)
- Ovariellles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

- Eine der schwerwiegendsten Komplikationen einer kontrollierten ovarielle Stimulation
 - Zystische Vergrößerungen der Ovarien und erhöhte Permeabilität v.a. peritonealer Kapillaren
→ thromboembolische Ereignisse, Nierenversagen
 - Inzidenz:
 - milde Form: 20-33%
 - moderate Form: 3-6%
 - schwere Form: 0,1-2%
 - Mortalität: 3/100.000 kontrollierte ovarielle Stimulationen

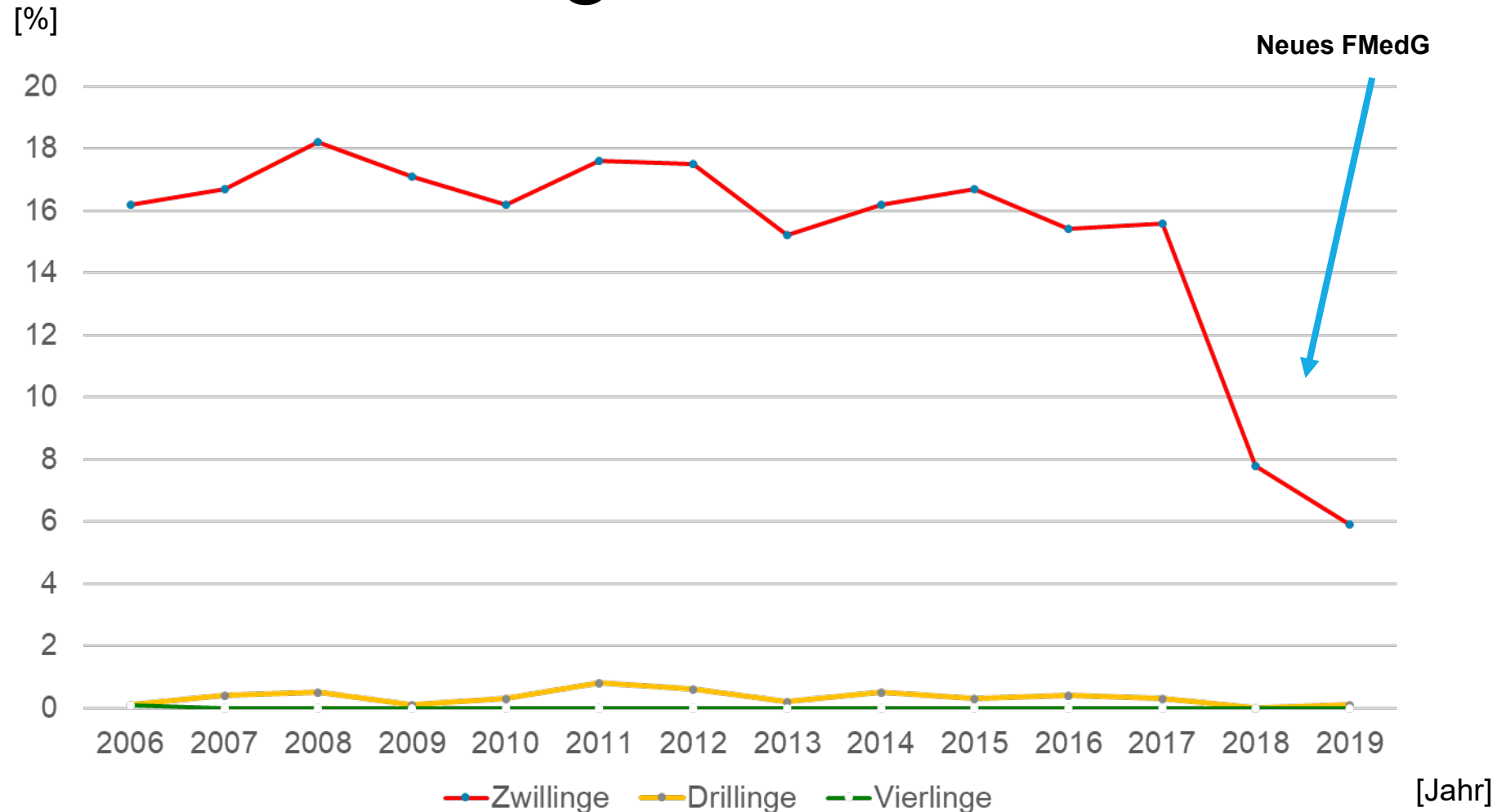
OHSS

- Verlauf:
 - Beginn meist 7-10 Tage nach Stimulationsende
 - Dauer:
 - Ohne Schwangerschaft bis zur Abbruchblutung
 - Bei Schwangerschaft: 6-8- Wochen
- Therapie:
 - Symptomatische Therapie
- Risikofaktoren:
 - Forcierte Stimulation
 - Polyzystische Ovarien
 - Konstitution

Risiken für das Kind

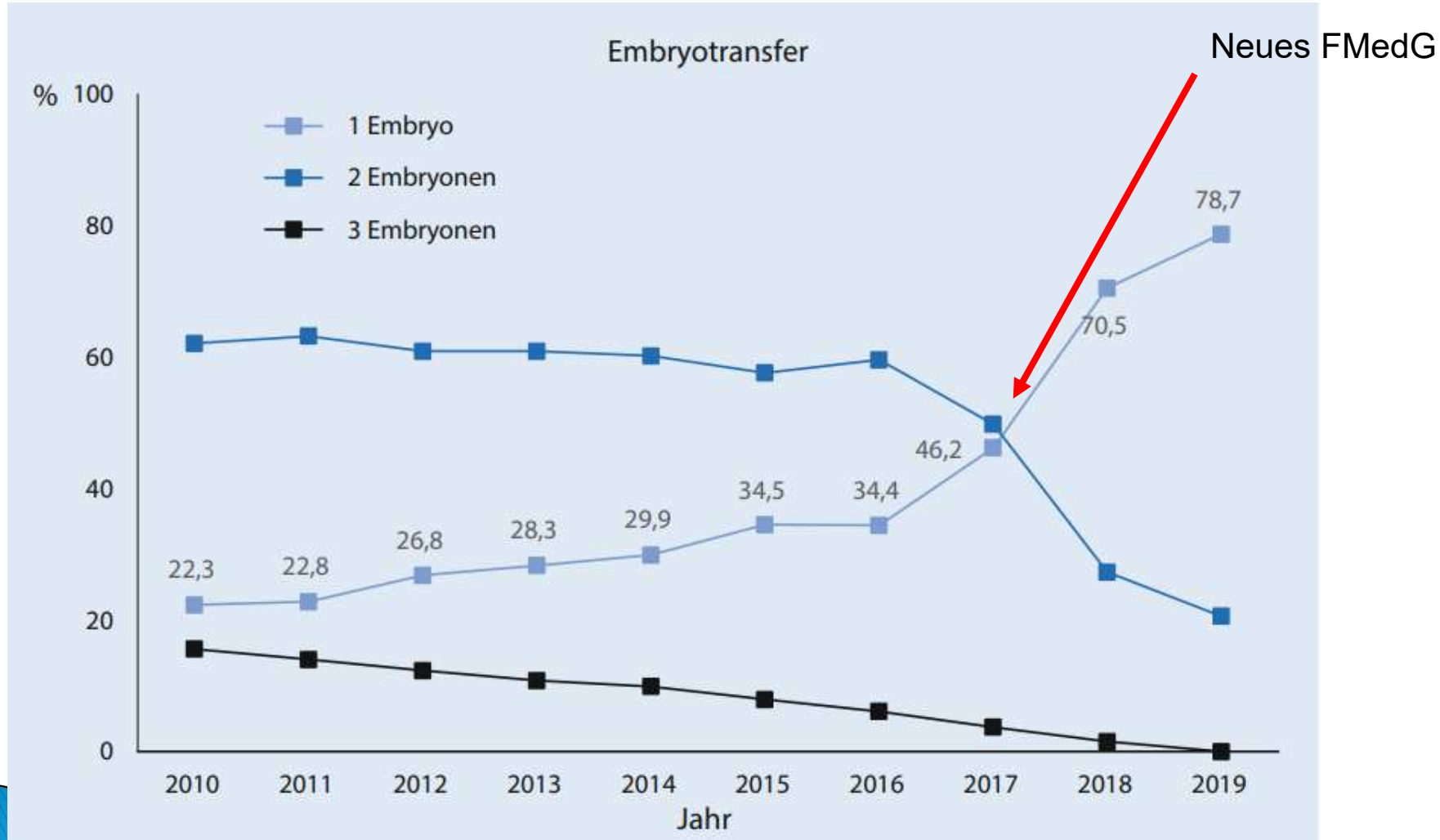
- Erhöhtes Risiko im Frischzyklus für
 - eine Frühgeburt < 37 SSW
 - ein untergewichtiges Neugeborenes
- Erhöhtes Risiko im Auftauzyklus für eine
 - hypertensive Schwangerschaftserkrankung / Präeklampsie
 - Bei ICSI:
 - leichte aber signifikante Erhöhung von chromosomalen Anomalien (bis 0,6%)
 - Unklar ob ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen aufgrund der Therapie besteht, eventuell ist das Vorliegen einer Sterilität der Risikofaktor

Mehrlinge durch IVF/ICSI



Massiver Rückgang der Mehrlingsgeburten durch das neue Fortpflanzungsgesetz

Anzahl transferierte Embryonen in der CH



Mehrlinge durch «monofollikuläre» Stimulation und IUI

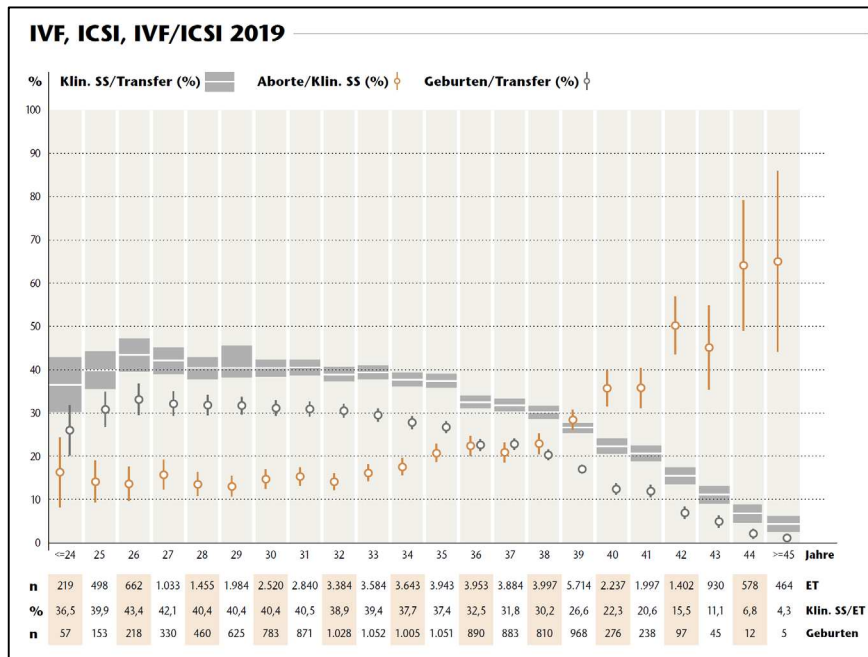
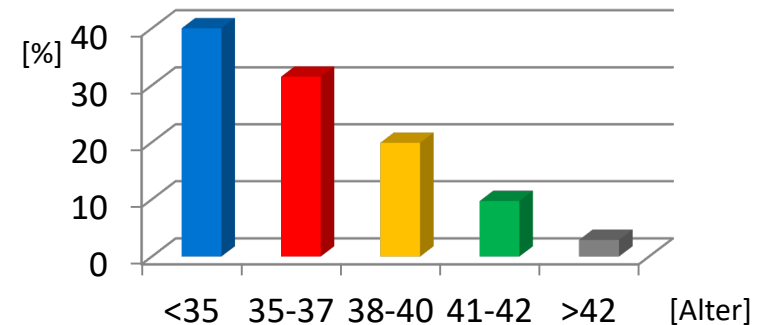
Country	IUI-H					
	Cycles	Deliveries	Deliveries (%)	Singleton (%)	Twin (%)	Triplet (%)
Albania						
Armenia	275	68	24.7	79.6	20.4	0.0
Austria						
Belarus	1017	102	10.0	91.1	8.9	0.0
Belgium	12 296	904	7.4	95.2	4.6	0.1
Bosnia-Herzegovina, Federation part	77	4	5.2	100.0	0.0	0.0
Bulgaria	2515	219	8.7	90.0	10.0	0.0
Cyprus						
Czech Republic						
Denmark	9977	1118	11.2	90.0	9.8	0.2
Estonia	90	2	2.2	100.0	0.0	0.0
Finland	2936	249	8.5			
France	49 498	5254	10.6	90.4	9.4	0.2
Georgia						
Germany						
Greece	3266	210	6.4	93.7	6.3	0.0
Hungary						
Iceland	69	6	8.7	100.0	0.0	0.0
Ireland	81	8	9.9	100.0	0.0	0.0
Italy	21 053	1531	7.3	91.2	8.2	0.6
Kazakhstan	2622	23	0.9	100.0	0.0	0.0

Latvia	103	13	12.6	100.0	0.0	0.0
Lithuania	246	15	6.1	100.0	0.0	0.0
Luxembourg	264	34	12.9	94.1	5.9	0.0
Malta						
Moldova	81	9	11.1	100.0	0.0	0.0
Montenegro						
Norway	325	47	14.5	83.0	17.0	0.0
North Macedonia	1108	23	2.1	95.7	4.3	0.0
Poland	11 149	751	6.7	94.5	5.1	0.4
Portugal	2095	190	9.1	85.7	13.8	0.5
Romania	2542	143	5.6	66.2	33.8	0.0
Russia	9106	1002	11.0	93.1	6.6	0.3
Serbia	393	32	8.1	96.9	3.1	0.0
Slovenia	551	43	7.8	88.4	11.6	0.0
Spain	24 130	2404	10.0	90.5	9.2	0.3
Sweden						
Switzerland						
The Netherlands						
Ukraine	1032	91	8.8	95.6	4.4	0.0
UK	4051					
All*	162 948	14 495	8.9	91.0	8.8	0.3

Limitierender Erfolgsfaktor: Alter der Frau

Outcome je nach Alter

Lebendgeburtsrate USA 2020



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. 5a¹** 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 vererbbaaren 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.

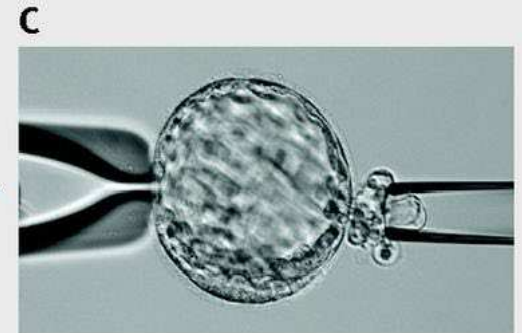
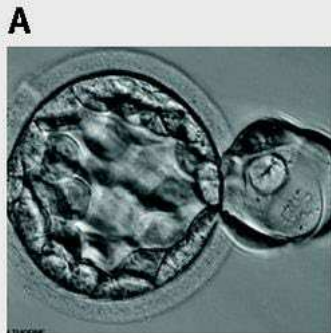
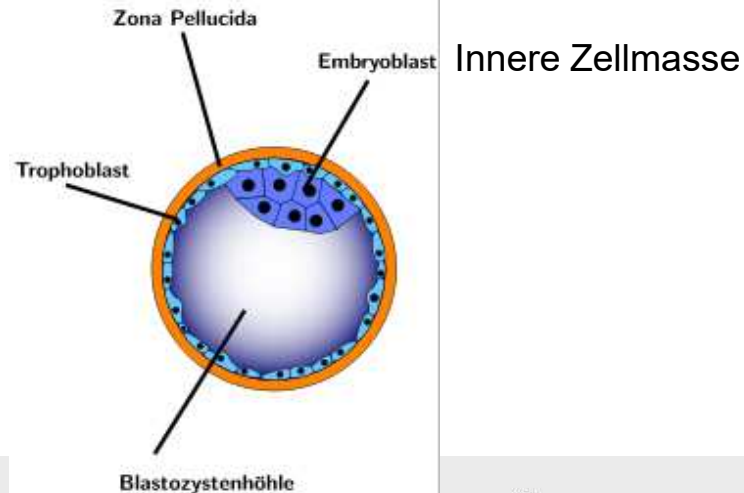
³ Sie sind zudem zulässig zur Erkennung chromosomaler Eigenschaften, die die Entwicklungsfähigkeit des Embryos beeinträchtigen können.

Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik

- Polkörperdiagnostik
- Embryonenbiopsie
- Trophektodermbiopsie

Trophektodermbiopsie

- Entnahme von mehreren Trophektodermzellen im Stadium der Blastozyste (16-32 Zell Stadium)



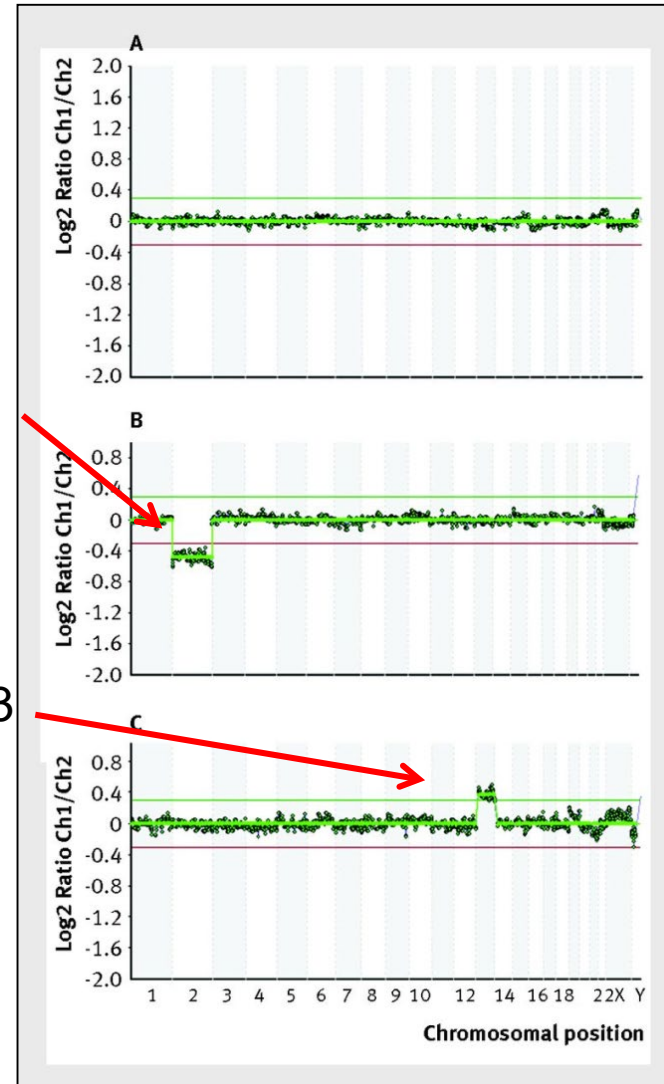
PID – genetische Untersuchungsmethoden

- Array CGH
(comparative genomic hybridization)

die Proben-DNA wird mit einer
Referenz- DNA verglichen

Monosomie Chromosom 2

Trisomie 13

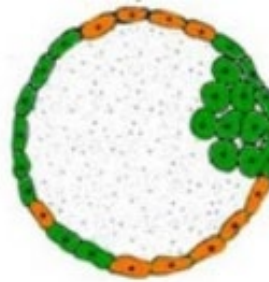


Präimplantationsdiagnostik / screening

- Erkennung von genetischen Veränderungen vor Implantation eines Embryos → Verminderung von Schwangerschaftsabbrüchen/Fehlgeburten
- Erhöhung der Lebendgeburtrate
- **Aber:**
 - Nur ca. 50% aller befruchteten Eizellen entwickeln sich zu Blastozysten
 - Mosaik

Problem Mosaik

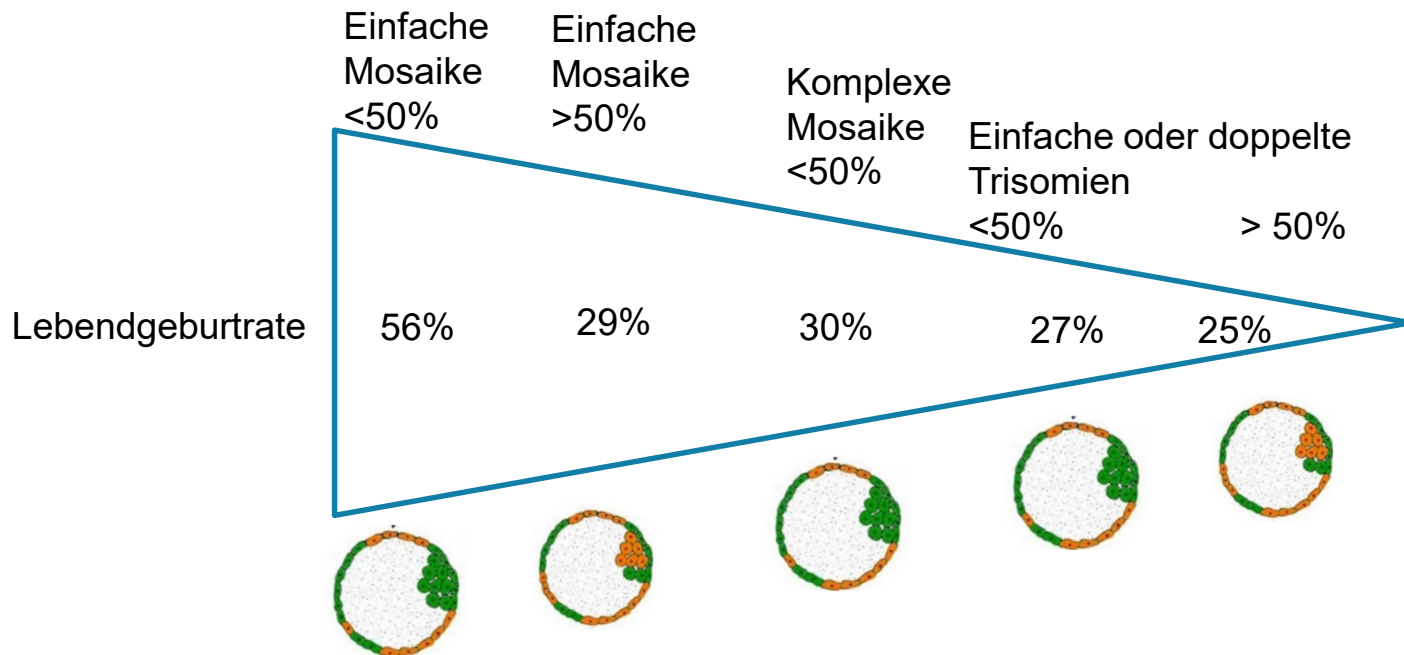
- Mosaik bedeutet, dass in einem Embryo unauffällige und pathologische Zelllinien existieren



- Angaben in der Literatur sind sehr divergent betreffend der Häufigkeit:
 - Bei einem 2 und 3 Tage alten Embryo liegen Mosaikrate in bis zu 70% vor
 - Bei Blastozysten liegt die Mosaik-Rate bei 5-15%

SS-Outcome bei Mosaiken

- Je komplexer die Mosaiken sind, desto geringer sind die Lebendgeburtsraten



PID in der CH

Medizinisch unterstützte Fortpflanzung: Präimplantationsdiagnostik (PID) ¹					T 14.03.07.01.07
2019					
	Polkörperbiopsie PGT-SR ³	Präimplantationsdiagnostik ¹ PGT (M ² +SR ³)	Präimplantations-Screening PGT-A ⁴	PGT (M ² +SR ³) + PGT-A ⁴	Total
	n	n	n	n	n
Anzahl der Paare, die eine PID ¹ durchführen liessen	2	23	306	21	352
Analyse und Verwendung der Eizellen und Embryonen der PID ¹					
Anzahl der untersuchten Eizellen	22	*	*	*	22
Anzahl der untersuchten Embryonen	*	147	1'253	110	1'510
Anzahl der untersuchten und kryokonservierten Embryonen	6	132	1'207	101	1'446
Anzahl der untersuchten und transferierten Embryonen ⁵	0	35	170	13	218
Entbindungen ⁶ nach PID ¹ des Jahres 2019	*	9	48	8	65
Verwendete Zeichen: * = keine Daten					
Stand am 1. März 2021					

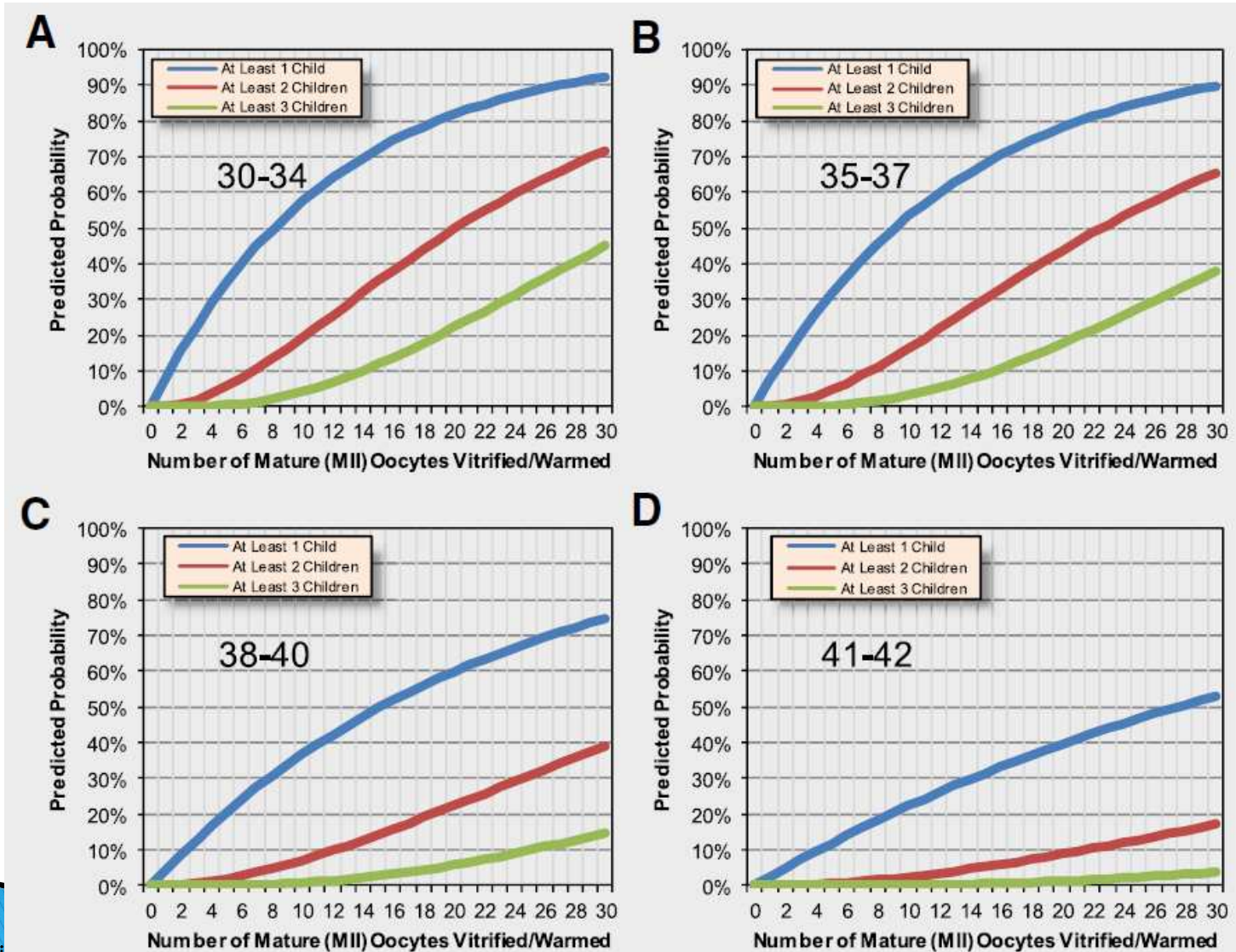
Social Freezing

- Kryokonservierung von Eizellen im jüngeren Alter der Frau

Gründe für Social Freezing?

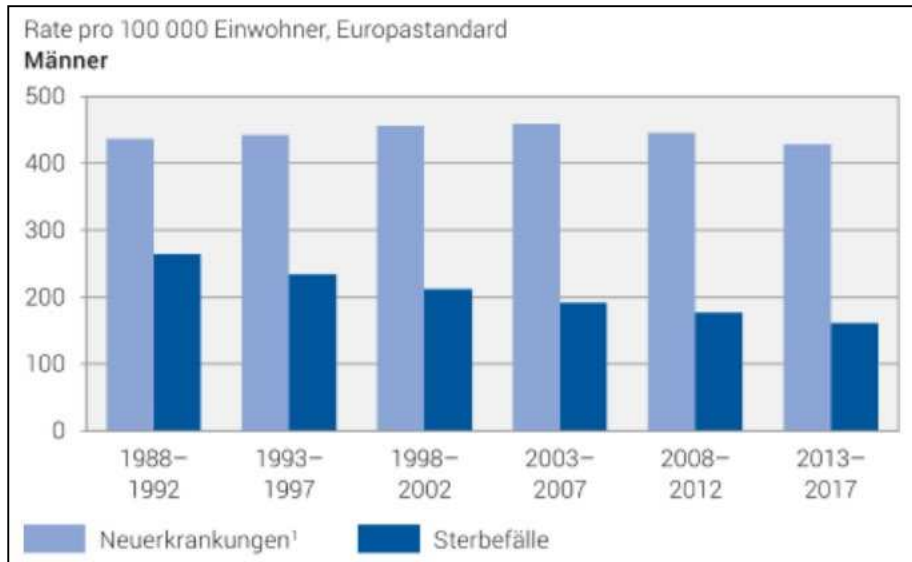
- Fehlender Partner / instabile Partnerschaft
- Trennung nach langjähriger Partnerschaft
- Noch nicht abgeschlossene Ausbildung
- Aktuell fehlende Bereitschaft für eine Elternschaft
- Wunsch nach zunächst Erfüllung beruflicher Ziele/ Karriere
- Angst in der Zukunft zu Bereuen, nichts für die Familienplanung unternommen zu haben

Wie viele Eizellen sind notwendig?



Medical Freezing

Zeitliche Entwicklung der Karzinomerkrankungen in der Schweiz



- Ca. 6% der Krebserkrankungen der Frauen treten im Alter < 40 J. auf

Fertilitätserhaltung bei Patienten mit drohender Azoospermie

- Kryokonservierung von Spermien vor Chemo-/Radiotherapie
- Nach der Heilung, bei persistierender Azoospermie:
Auftauen des Spermas → Durchführung einer ICSI

Fertilitätserhaltung bei Patientinnen mit drohender Ovarialinsuffizienz

Fertilität nach Chemotherapie

- Viele Frauen (um die 90%) sind beunruhigt hinsichtlich dem Einfluss der Chemotherapie auf die Fertilität
- ➔ Zuweisung zu einem Gespräch der Möglichkeiten einer Fertilitätserhaltung wichtig

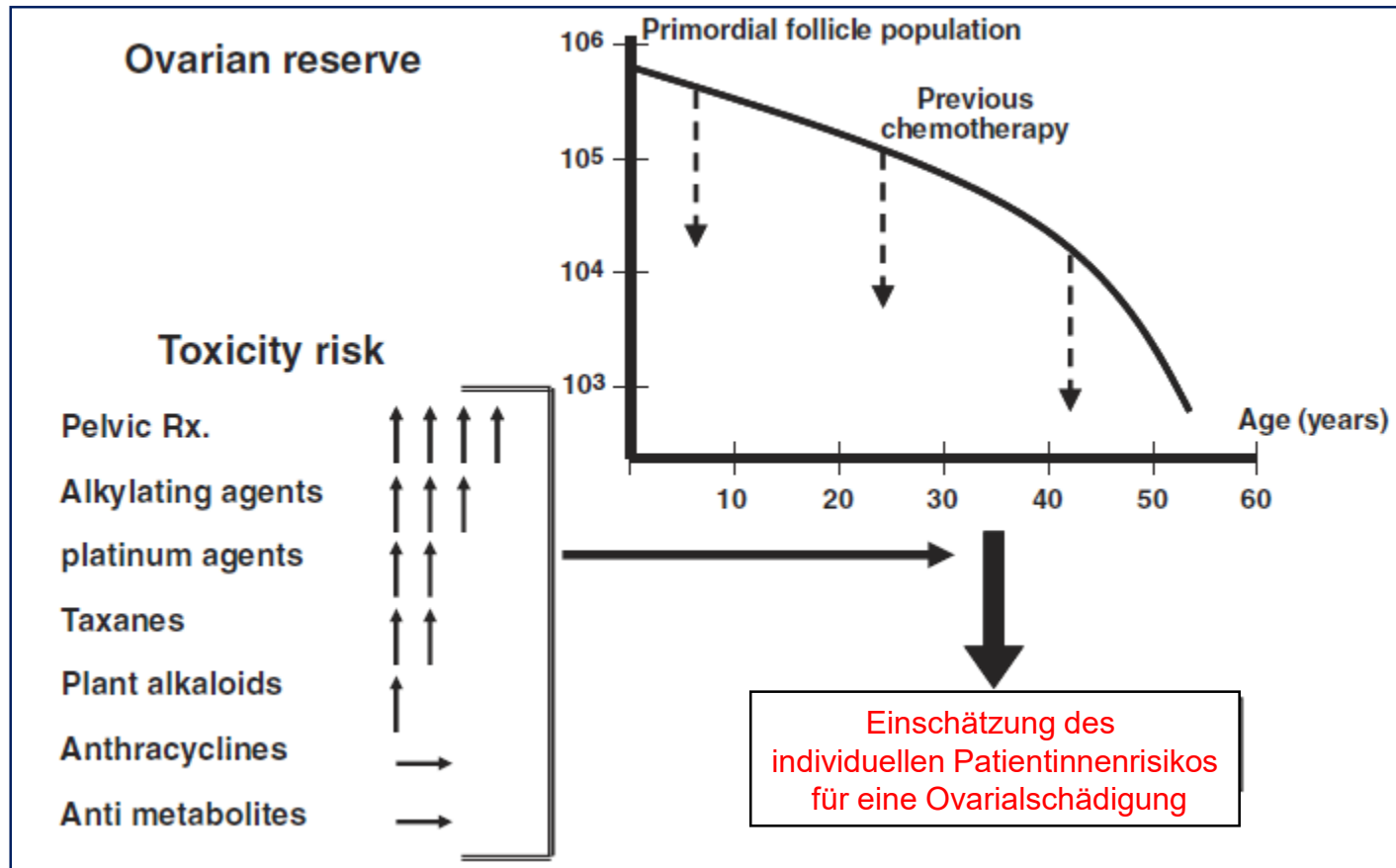
Einflussfaktoren auf den Grad der ovariellen Schädigung

- Typ des Chemotherapeutikums
- und/oder Radiotherapie
- Alter der Patientin/vorhandene ovarielle Reserve

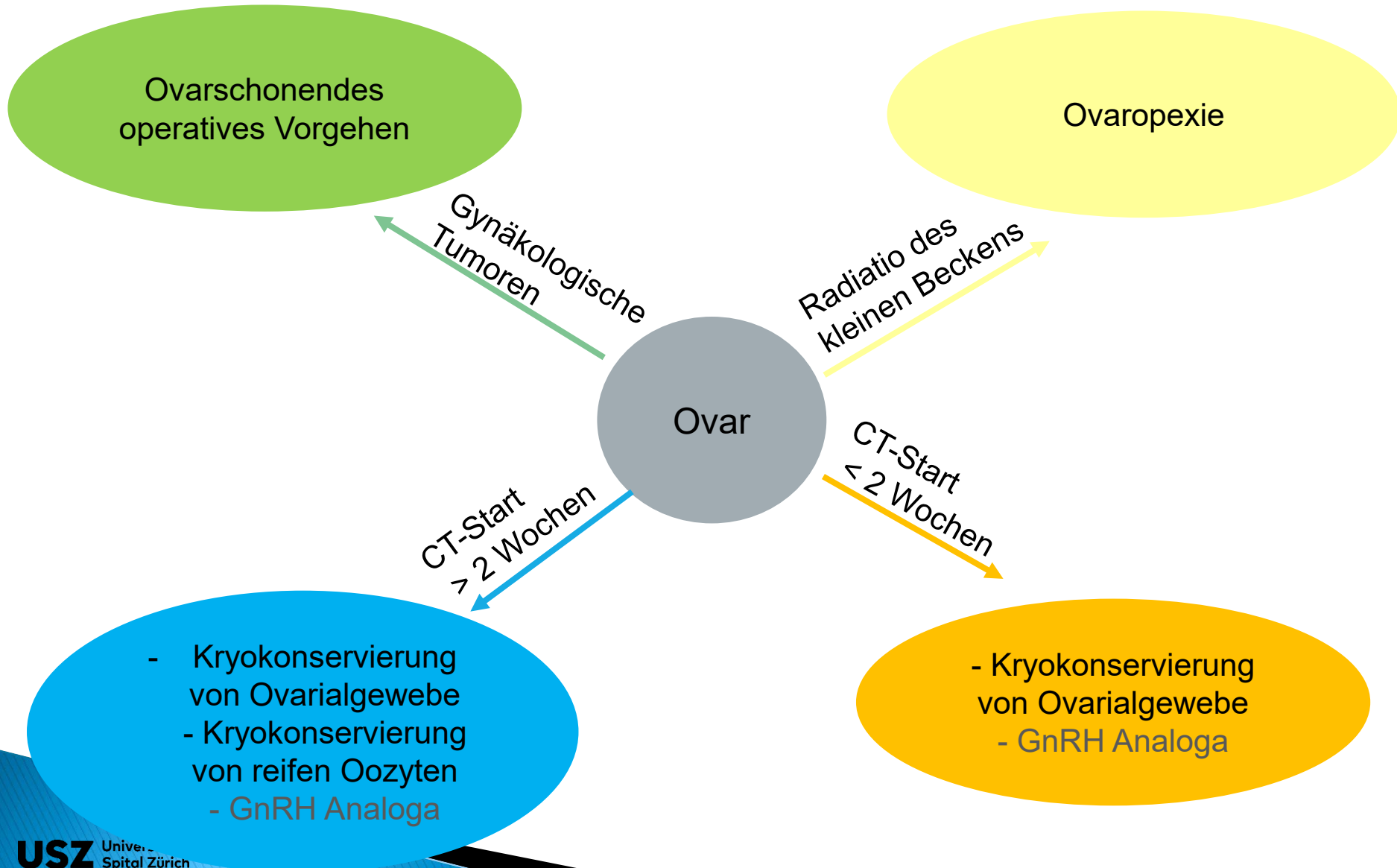
Ovarielle Schädigung – Typ des Chemotherapeutikums

Risk for ovarian failure	Chemotherapeutic agents
High	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Procarbazine Melphalan Chlorambucil Carmustine
Moderate	Doxorubicin Vinblastine Cytosine arabinoside Cisplatin Etoposide
Low	Methotrexate 5-Fluorouracil Vincristine Mitomycin
Uncertain	Trastuzumab Bevacizumab Cetuximab Erlotinib Imatinib Paclitaxel Bleomycin Oxaliplatin

Ovarielle Schädigung – Typ des Chemotherapeutikums und Alter



Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung



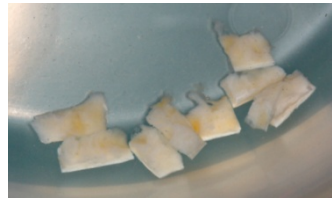
Kryokonservierung von Ovarialgewebe

- In den 1990ern erste Tierversuche am Schaf mit Geburt nach Retransplantation 1994
- 2004 die erste Geburt eines gesunden Mädchens nach Retransplantation von Ovarialgewebe 2003
Die Kryokonservierung des Ovarialgewebes erfolgte 1997 bei der damals 25 j. Patientin mit Hodgkin Lymphom

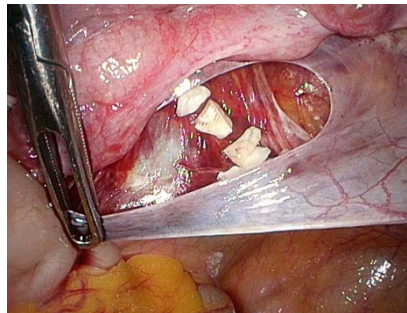
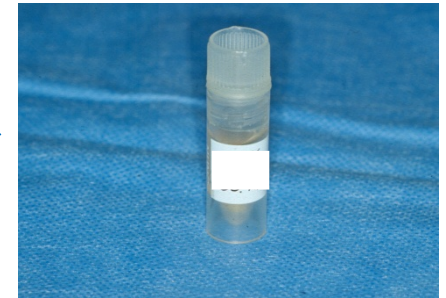
Kryokonservierung/Retransplantation von Ovarialgewebe — Vorgehen



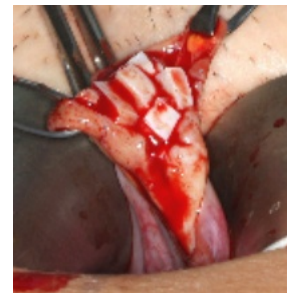
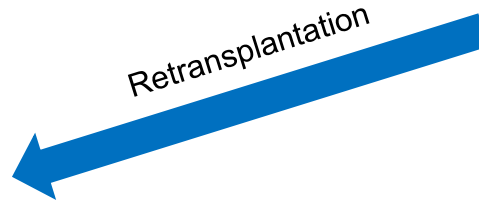
Gewinnung des
ovariellen Kortex
Schneiden in
0.5 cm² Stücke



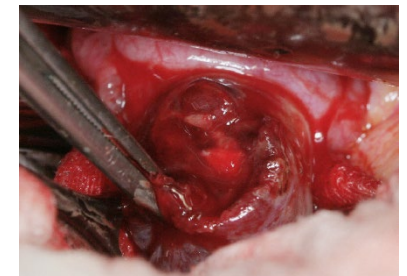
Kryokonservierung



Retransplantation



Retransplantation



Rezidivrisiko von Malignomen nach Retransplantation?

High risk (>11%)	Moderate risk (0.2–11%)	Low risk (<0.2%)
Leukemia	Breast cancer Stage IV Infiltrating lobular subtype	Breast cancer Stages I–II Infiltrating ductal subtype
Neuroblastoma	Colon cancer	Squamous cell carcinoma of the cervix
Burkitt lymphoma	Adenocarcinoma of the cervix Non-Hodgkin's lymphoma Ewing's sarcoma	Hodgkin's lymphoma Osteogenic carcinoma Nongenital rhabdomyosarcoma Wilm's tumor

- Vor der Retransplantation
 - Beurteilung der Situation zusammen mit den Onkologen
 - Gute Aufklärung der Patientin

Ovarialfunktion nach Retransplantation

- Aktives Ovarialgewebe

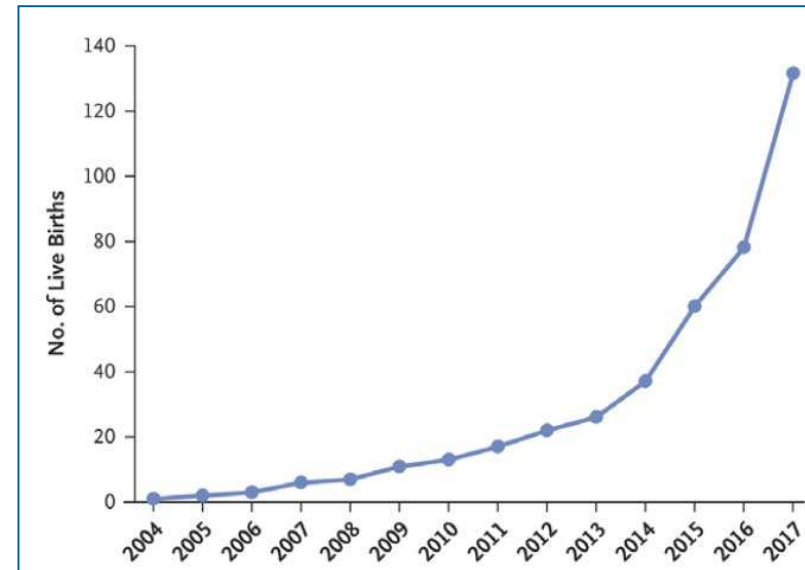
Alter bei der Kryokonservierung	Anzahl	Pos. Ovarialfunktion
< 30 J.	21	66,7%
30-34 J.	9	77,8%
35-39 J.	8	37,5%
40J., 44J.	2	50%

- Dauer der Ovarialfunktion (n=41)

- 2 Frauen > 10 Jahre
- 3 Frauen > 7 Jahre
- 7 Frauen > 4 Jahre
- 15 Frauen 2-4 Jahre
- 7 Frauen 1-2 Jahre
- 6 Frauen < 1 Jahre
- 1 Frau ohne Beginn der ovariellen Funktion

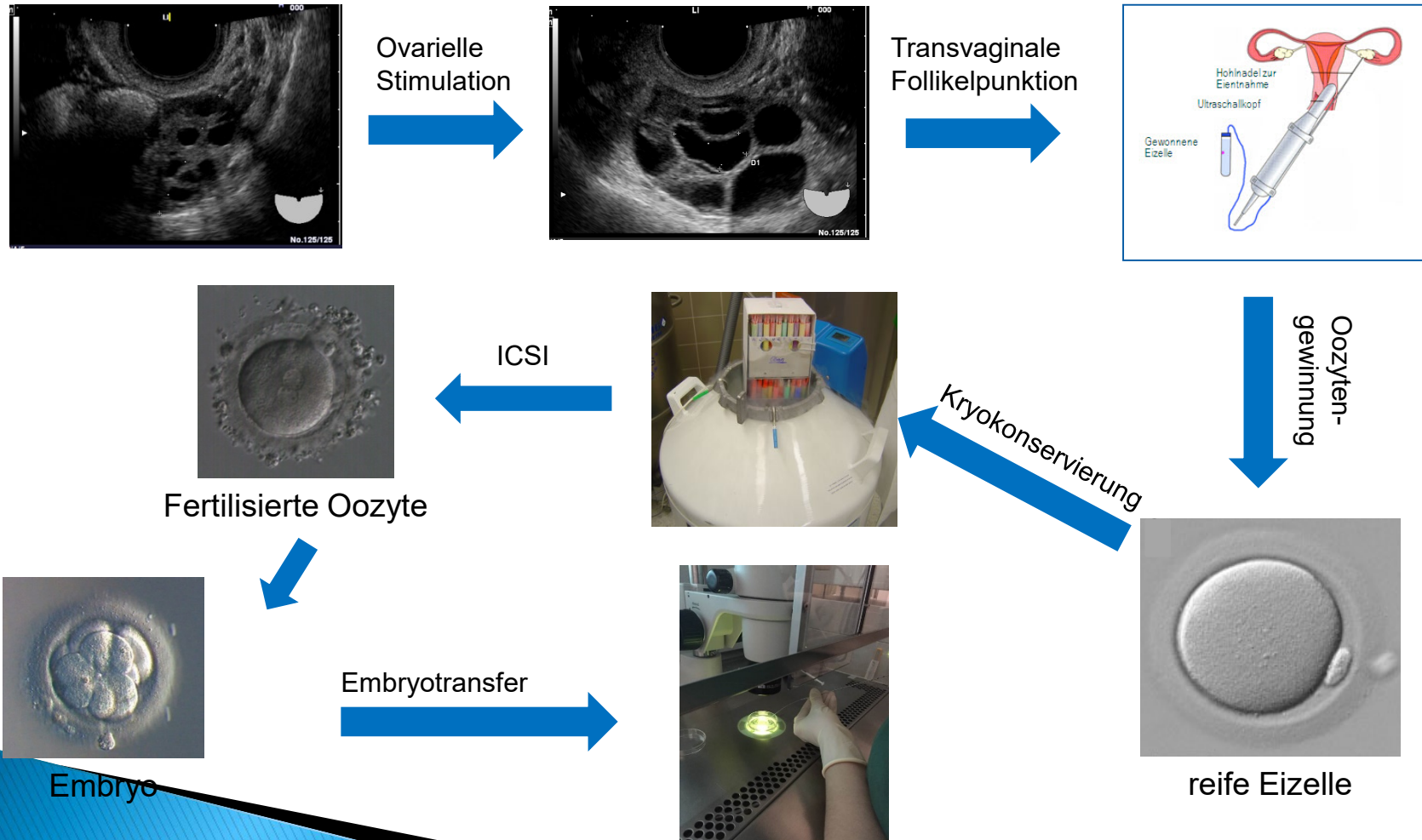
Fertilitätserhaltung?

- Mittlerweile über 130 Geburten nach Ovarialkryokonservierung und Retransplantation
- Lebendgeburtsraten: 31%, bzw.



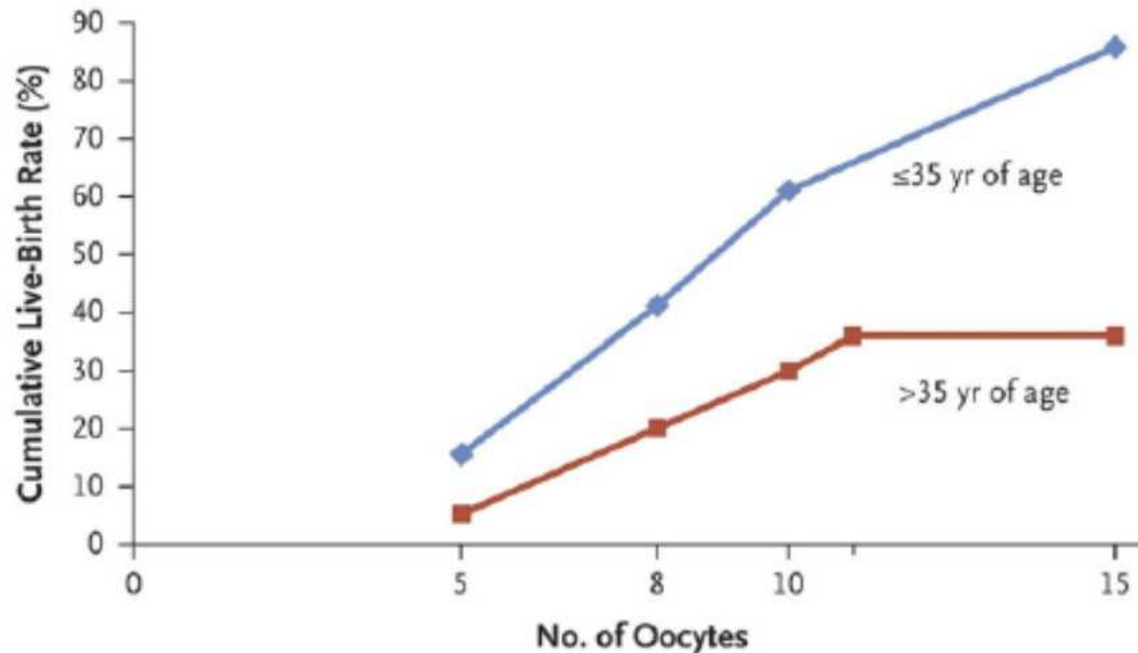
Alter bei der Kryokonsevierung	Anzahl	Lebendgeburt
< 30 J.	21	23,8%
30-34 J.	9	22,2%
35-39 J.	8	25%
40J., 44J.	2	0%

Kryokonservierung von reifen Eizellen



Kryokonservierung reifen Eizellen

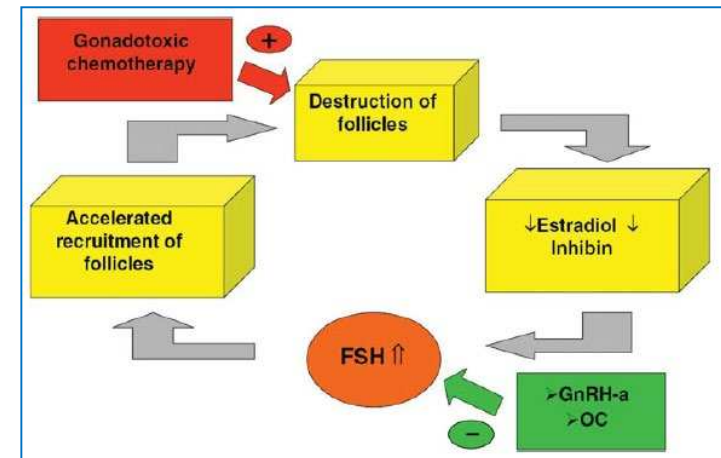
- Schwangerschaftsraten



- Deutlich bessere Schwangerschaftsraten bei Frauen ≤ 35 Jahren

Gonadotropin Releasing Hormon Analoga

- Mögliche Wirkungsweise
 - Schaffung eines hypogonadotropes Milieus
 - dadurch weniger Heranreifen von Eizellen
 - Verminderte Durchblutung des Ovars
 - → geringe Exposition der Ovarien zum CT
 - → geringerer gonadotoxische Effekt



Gonadotropin Releasing Hormon Analoga

- Vorgehen:
 - Injektion möglichst Beginn 10-14 Tage vor Chemotherapie
 - Dauer bis mindestens 2 Wochen nach Ende der Chemotherapie
 - Cave: 10 bis 14 Tage nach der Injektion Start einer flare-up Blutung (meist eine ausgeprägte vaginale Blutung) - Zeitgleich zum Abfall der Thrombozyten durch die Chemotherapie?

RCTs and GnRH-a

RCT in support of GnRH-a use for fertility preservation	No. of female participants in study	RCT not supporting GnRH-a use for fertility preservation	No. of female participants in study
Badawy <i>et al.</i> (2008)	78	Waxman <i>et al.</i> (1987) [45]	17
Sverrisdottir <i>et al.</i> (2009) [40]	285	Munster <i>et al.</i> (2012) [47]	49
Del Mastro <i>et al.</i> (2011) [25]	281	Behringer <i>et al.</i> (2010) [46]	19
Behringer <i>et al.</i> (2012) [42]	331	Leonard <i>et al.</i> (2010) [51]	227
Demeestere <i>et al.</i> (2013) [43]	84	Gerber <i>et al.</i> (2010) [50]	60
Moore <i>et al.</i> (2014) [39]	257	Elgindy <i>et al.</i> (2013) [52]	100
Total	1316	Total	472

- Wirksamkeit umstritten
 - Problem:
 - Unterschiedliche Definitionen von erhaltender Ovarialfunktion (FSH-Level, regelmässige Mens)
 - Kein primärer Studienansatz hinsichtlich SS-Raten

Aufklärungsgespräch

- Weltweites Problem:
Geringe Rate an Zuweisungen für ein
Beratungsgespräch (9,8% - 47%)

Kosten

- Seit 1.7.2019 werden die Kosten von der Krankenkasse übernommen (KLV)
 - die genaue Höhe der erstatteten Beträge sind noch unter Verhandlung

2.5 Krebsbehandlung

...

Massnahmen zur
Erhaltung der Fertilität
bei an Krebs er-
krankten Jugendlichen
und Erwachsenen

Ja

Bei postpubertären Jugendlichen und Erwachsenen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr, die ein mittleres oder hohes Risiko ($> 20\%$) einer therapiebedingten persistierenden Amenorrhö bei der Frau oder einer Azoospermie beim Mann aufweisen.

1.7.2019

Massnahmen bei der Frau:

- Entnahme von Eizellen nach ovarieller Stimulation, Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen; eine allfällige Fertilisierung vor der Kryokonservierung geht nicht zulasten der Versicherung;

oder

- Resektion, Kryokonservierung und Reimplantation von Ovarialgewebe;

Massnahmen beim Mann:

- Kryokonservierung von Spermien;
- wenn erforderlich: Hodenbiopsie (testikuläre Spermienextraktion).

Lagerungsdauer — Kostenübernahme

Kryokonservierung für höchstens 5 Jahre;
Verlängerung für zusätzliche 5 Jahre nur bei
weiter bestehender Ovarialinsuffizienz bzw.
Azoospermie. Übernahme einer darüber hinaus
gehenden Kryokonservierung von Samen- und
unbefruchteten Eizellen bei weiter bestehender
Ovarialinsuffizienz bzw. Azoospermie nur auf
vorgängige besondere Gutsprache des Versiche-
rers, der die Empfehlung des Vertrauensarztes
oder der Vertrauensärztin berücksichtigt.

Vorraussetzung für die Kostenübernahme

Indikationsstellung und Durchführung durch multidisziplinäre Zentren, die an einem multizentrischen Qualitätssicherungsprogramm mit Registerführung für fertilitätserhaltende Massnahmen bei Männern und Frauen im fertilen Alter mit einem Krebsleiden teilnehmen oder mit einem solchen Zentrum assoziiert sind.



Fertisave

 SGRM

FertiSave



Vorstand

FertiSave Zentren

Publikationen

Aufgabe



FertiSave ist ein Schweizer Netzwerk zur Qualitätssicherung fertilitätserhaltender Massnahmen bei Männern und Frauen im fertilen Alter mit einem Krebsleiden.

Der Vorstand von FertiSave ist multidisziplinär zusammengesetzt, mit Vertretern aller Fachgebiete (Onkologie, Onko-Pädiatrie, operative Gynäkologie, Reproduktionsmedizin, IVF-Labor). Es wurde darauf geachtet, dass Ärzte von Universitätsspitalern sowie von nicht-universitären Kliniken (Kantons- und Privatspitäler) vertreten sind.

FertiSave ist eine Kommission der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin mit den folgenden Aufgaben:

- **Qualitätskontrolle (Register)** – Sicherheit
 - Prognose (Schwangerschaft)
 - Langzeitrisko (Mutter/Kind)
- **Multidisziplinarität**
 - Vor jeder fertilitätserhaltenden Massnahme: Diskussion und "work-up"
→ Konsensus von allen beteiligten Ärzten (Onkologen, operative

<https://www.sgrm.org/de/kommissionen/fertisave-main-de>

- Durch effiziente Sterilitätstherapien können vielen Paaren/Menschen geholfen werden, aber nach wie vor gibt es keine Garantie auf ein Kind!
- Seit 1993 sind über 33000 Babys aufgrund IVF/ICSI Behandlungen in der Schweiz geboren worden