

Reproduktion im Spannungsfeld von Medizin und Gesellschaft

Die Bilanz der deutschen Reproduktionsmediziner kann sich sehen lassen: Über 21.000 Kinder wurden allein im jüngsten Berichtszeitraum (2017) nach assistierter Reproduktion geboren – das entspricht fast drei Prozent der Geburten dieses Jahrgangs. Was sich auf den unterschiedlichen Gebieten der Reproduktionsbiologie und -medizin entwickelt hat, wurde beim 8. Kongress des Dachverbandes, der rund 600 Teilnehmer nach Leipzig lockte, deutlich. Wir haben die Highlights aus andrologischer Sicht zusammengestellt.

Licht im genetischen Dunkel der Azoospermie

In der genetischen Diagnostik bei Azoospermie fehlen seit 20 Jahren neue Erkenntnisse. Die Reproduktionsgenetiker in Münster sind dabei, das zu ändern: In einem neuen diagnostischen Ablauf wurde – neben obligatorischer Karyotypisierung und AZF-Screening – die Whole Genome Sequenzierung eingeführt.

Nach zweieinhalb-jährigen Erfahrungen bei über 900 untersuchten infertilen Männern zeichnet sich ab, dass bei 5 bis 10 % der Azoospermien ein Meiose-Arrest vorliegt, so Prof. Frank Tüttelmann (Münster). In etwa 30 % dieser Fälle (n= 64) konnten validierte oder Kandidaten-Gene ermittelt werden. Damit lassen sich die prognostischen Aussagen für eine Spermien-Gewinnung bei einer TESE sehr viel besser präzisieren.

Anders als bei Klinefelter-Patienten, bei denen die Nachkommen wohl kein erhöhtes Risiko für genetische Erkrankungen haben, besteht bei Translokationen ein hohes Abortrisiko und in den wenigen Fällen einer Geburt ein erhöhtes Risiko für schwere syndromale Erkrankungen.

Immunsuppression und Onkologika beim Mann – Gefahr für Nachkommen?

Wenn eine „versehentliche“ Schwangerschaft eintritt, während der männliche Partner unter Immunsuppressiva steht, ist das kein Grund zur Panik. Auch wenn

auf dem Beipackzettel zum Absetzen geraten wird, können diese Paare beruhigt werden.

Methotrexat etwa scheint sicher zu sein, wie Prof. Jean-Pierre Allam (Bonn) anhand von Literaturdaten erklärte. Mycophenolat Mofetin scheint bei Männern kein erhöhtes Teratogenitäts-Risiko zu bergen. Die EMEA empfiehlt jedoch, die Substanz drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen.

Dies gelte auch für Azathioprin, allerdings wurde der Teratogenitäts-Verdacht hier abgeleitet aus Tierversuchen, in denen die Substanz viel zu hoch dosiert war.

Bei Cyclosporin A ist nach Worten des Andrologen ein Absetzen nicht mehr notwendig, die Substanz werde inzwischen als relativ sicher eingestuft.

Von einer kurzfristigen Anwendung von Glukokortikoiden könnten Subgruppen von Männern sogar profitieren.

Bei neueren onkologischen Therapieformen dagegen fehlen Humandaten zum Einfluss auf die Nachkommen weitgehend. Eine Kryokonservierung von Spermien ist immer anzuraten, so Prof. Sonja Grunewald (Leipzig).

Einige der immunonkologisch wirkenden Substanzen – etwa Checkpoint-Inhibitoren – können eine Autoimmun-Hypophysitis oder auch -Orchitis auslösen. Demgegenüber können die sogenannten zielgerichteten Therapien – „targeted therapies“ – direkt die Spermien durch Blockade der jeweiligen Signalwege schädigen.

Dies kann nicht nur die Fertilität beeinträchtigen, sondern auch zu Fehlbildungen der Kinder führen. Zum Beispiel sind für den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib rund 40 Schwangerschaften beschrieben, bei denen die Männer unter dieser Medikation standen. Es kam zu drei Aborten, einer Interruptio und einer Malformation (Malrotation Magen), die übrigen Kinder sind gesund.

Samenspende: Register nur nach Aufforderung verlinkt

Überwiegend positiv sind die Erfahrungen des Arbeitskreises donogene Insemination mit dem Samenspenderegistergesetz. Als negativ wertete Dr. Andreas Hammel, Vorsitzender des Arbeitskreises, das Meldesystem für Geburten, das er als „anfällig“ für Fehler oder Falschmeldungen einstufte. Er schlug deshalb ein umfassenderes Register vor.

Seit April bis Ende vergangenen Jahres sind beim DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) rund 600 Geburten nach donogener Insemination angezeigt worden, führte Dr. Anne Turley aus Köln aus. Eine Meldung ist erst notwendig, wenn der Arzt Kenntnis von der Geburt – nicht der Schwangerschaft – hat. In 95 % der gemeldeten Fälle wurde nach ihren Worten ein Geburtsdatum angegeben, nur in 5 % ein berechneter Geburtstermin.

Erfasst wird in zwei Datenbanken: Die Register von Empfängerinnen und Spender werden nur auf Antrag verlinkt. Rund ein Drittel der Samenspenden

kommen aus Dänemark. Hier ist für Dr. Hammel nicht sichergestellt, ob der Spender nach deutschem Recht aufgeklärt wurde und ob er vom DIMDI ermittelt werden kann.

Zentrum für Reproduktive Gesundheit gefordert

Das Positionspapier (Essener Manifest) zur Förderung der Reproduktionsforschung in Deutschland – zuerst in einigen Punkten heftig umstritten – könnte zum Kristallisationskeim für eine fachübergreifende politische Forderung nach einem Deutschen Zentrum für Reproduktive Gesundheit werden.

Die aktuelle Situation und künftigen Anforderungen an die Reproduktionsforschung wurden beim Netzwerktreffen zur Reproduktion im vergangenen Jahr in Essen von rund 60 Wissenschaftlern erarbeitet, berichtete Prof. Jörg Gromoll (Münster). Das Ergebnis: Mit der Einrichtung eines Deutschen Zentrums für Reproduktive Gesundheit (DZRG) könnte die gesellschaftlich hoch relevante Forschung interdisziplinär, translational und nachhaltig adressiert werden – und damit verbunden die Prävention, Diagnose und Therapie von Fruchtbarkeitsstörungen.

Breiteres Denken bei in- und subfertilen Männern gefordert

Andrologische Aspekte der Betreuung ungewollt kinderloser Männer gehen über den Kinderwunsch hinaus und umfassen definitiv mehr als Spermienzählerei. In einer Reihe von Studien wurden Assoziationen gefunden, die bei in- und subfertilen Männern auf ein erhöhtes Risiko für onkologische, kardiovaskuläre, metabolische und Autoimmunerkrankungen hinweisen (Choy JT, et al. 2018).

Eine verminderte Fruchtbarkeit des Mannes kann nach Aussagen von Prof.

Frank-Michael Köhn (München) mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben vergesellschaftet sein (Kasman A, Urol 2019). Signifikant erhöht war dies unter anderem bei ischämischen Herzkrankheiten (Eisenberg M, et al. 2016). Es zeigen sich auch Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Karzinome bei infertilen Männern (Choy 2018).

Der Androloge machte sich stark dafür, das Verständnis für die Fertilität des Mannes früher zu fördern, etwa über die beeinflussbaren Risikofaktoren (Lebensstil, Übergewicht, Nikotinkonsum, Infektionskrankheiten) – aber auch Aufklärung über die Risiken einer späten Vaterschaft. Ein Baustein für die frühe Prävention könnten Schnelltests für den „Hausgebrauch“ sein, da sie die Akzeptanz der Männer für eine weitere andrologische Diagnostik erhöhen können.

In therapeutischer Hinsicht spielen Polymorphismen der Gonadotropine und ihrer Rezeptoren als potenzielle Ursache einer idiopathischen Oligozoospermie oder eines OAT-Syndroms bei normogonadotropen Männern derzeit noch eine untergeordnete Rolle. Die europäischen Guidelines sehen in einigen Fällen einen Therapieversuch mit FSH aber schon als möglich an, um die Samen-Parameter qualitativ und quantitativ zu verbessern und so höhere Schwangerschaftsraten zu erzielen (Colpi GM, et al. 2018).

ICSI-Follow-up-Studie III

Die dritte „Untersuchungswelle“ der deutschen ICSI-Studie lieferte insgesamt beruhigende Ergebnisse. Die Daten wurden zwischen 2015 und 2017 erhoben, die Jugendlichen waren im Mittel 16,5 Jahre alt und entwickelten sich vergleichbar wie spontan konzipierte Kontrollen.

Wie Prof. Barbara Sonntag (Hamburg) weiter ausführte, fanden sich keine Unterschiede in der Pubertätsentwicklung, 80 bis 90 % wiesen ein fortgeschrittenes Stadium (Tanner IV/

V) auf. Die weiblichen Jugendlichen zeigten mit Ausnahme eines niedrigeren HDL-Cholesterins keine Unterschiede in metabolischen und endokrinen Parametern.

Die männlichen Jugendlichen wiesen signifikant häufiger einen höheren BMI sowie Taillen- und Hüftumfang auf. Die Stoffwechsel-Parameter waren vergleichbar, der diastolische Blutdruck etwas niedriger. Bei den Hormonwerten fanden sich signifikant höhere Estradiolwerte und ein niedrigerer Testosteron/Estradiol-Quotient.

Definitive Aussagen zur Fertilität sind auf Basis dieser Daten nicht möglich. Die Risiken späterer kardiovaskulärer Ereignisse werden erst in 20 bis 30 Jahren zu beurteilen sein.

Die Referentin befürwortete deshalb Nachfolgeuntersuchungen, um die Tragweite potenzieller medizinischer und gesellschaftlicher Auswirkungen einschätzen zu können.

Neue Krankheiten durch Pornosucht

Die Deutschen sind weltweite Spitzenreiter beim Aufrufen von Pornoseiten. Mit der Folge völlig falscher Erwartungen an das Sexualleben: Die Inhalte pornographischer Darstellungen können „Normwerte“ suggerieren, die weit von den realen Verhältnissen abweichen und zur Frustration im eigenen sexuellen Erleben führen. Durch den Porno-Konsum kommt es nach Angaben von Dr. Christian Leiber (Freiburg) bereits zu neuen sexuellen Störungen wie der situativen Erektionsstörung. „Die Hypersexualität wird zur Epidemie und wird das Sexualleben langfristig nachhaltig verändern“, prognostizierte der Urologe. ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: 8. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR), 5. bis 7. Dezember 2019 in Leipzig.

Rolle des Andrologen bei der Betreuung des kinderlosen Paares

Der die Samenzellen spendende Mann ist vor einem geplanten Verfahren der assistierten Reproduktion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Grundsätzlich sollten Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion einbezogen sein. Gemäß der Richtlinie ist der Mann bei dieser Untersuchung im Hinblick auf seinen Gesundheitszustand und Fertilitätsstatus zu beurteilen und es sind ggf. Kontraindikationen gegen eine Samenspende zu erfassen. Dazu gehören die Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Ejakulatanalyse gemäß Rili-BÄK und bei sich ergebender Indikation eine Sonographie der Skrotalorgane sowie hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen. Behandelbare Störungen müssen therapiert werden, ehe die Indikation für eine Insemination, IVF, ICSI oder TESE/ICSI gestellt werden kann. ◀

Tagungspräsidenten
des 8. DVR-Kongresses



Prof. Dr. med.
Kathleen Herkommer
(München)

Ungewollte Kinderlosigkeit: Fremdsamen heute so sicher wie nie

Samenspenden sind heute weitaus sicherer als früher. Die Nachkommen von Paaren, die mit Hilfe von Fremdsamen gezeugt wurden, können über ein zentrales Register Informationen zum Spender abfragen.

Möglich wurde diese hohe Sicherheit durch das Samenspenderregistergesetz im vergangenen Jahr. Seitdem werden im Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information die Daten zum genetischen Vater gespeichert. Sie sind für Nachkommen ab dem 16. Lebensjahr abrufbar. Seit Juli 2018 wurden dort mehrere Hundert Fälle registriert. Für die Zeit vor dieser verpflichtenden Dokumentation der Samenspende im medizinischen System existieren nur Schätzungen zur Häufigkeit dieser Maßnahme: zwischen 1.000 und 1.200 Kinder jährlich.

„Die Samenspender müssen detaillierte Untersuchungen zu Gesundheitsstatus, potentiellen Infektionskrankheiten und Fruchtbarkeit vornehmen lassen“, verdeutlicht Prof. Kathleen Herkommer (München) als Mit-Präsidentin des DVR-Kongresses. Eine Samenspende kann notwen-

dig sein bei ungewollt kinderlosen Paaren, wenn der Mann unfruchtbar ist und keine befruchtungsfähigen Spermien produziert.

Dieser Zustand kann angeboren sein oder erworben – etwa durch eine Mumps-Infektion in der Kindheit oder als Folge einer behandelten Krebserkrankung. Deswegen werden heute bei Krebskranken Samen- bzw. Eizellen oder Keimzellgewebe eingefroren, wenn zu befürchten ist, dass die Krebstherapie zur Unfruchtbarkeit führt. Die Krankenkassen sind durch das Terminservice- und Versorgungsgesetz vom Juli dieses Jahres verpflichtet, in Zukunft die Kosten hierfür zu tragen. Die Details dazu werden derzeit geregelt. ◀

Deutsches IVF-Register e.V.

D·I·R® präsentierte und veröffentlichte auf dem DVR-Kongress sein D·I·R-Jahrbuch 2018. Es enthält allgemeinverständliche Informationen, Auswertungen und Kommentierungen, den Blick über den Tellerrand nach Europa sowie den Expertenbereich mit neuen Zahlen und Auswertungen. Die Inhalte sind auch online unter www.deutsches-ivf-register.de abrufbar.

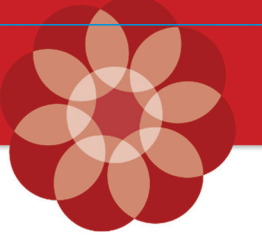
Das Schwerpunktthema des D·I·R-Jahrbuchs 2018 widmet sich der Kryokonservierung (Einfriertechniken) und den sich daraus ergebenden Möglichkeiten zusätzlicher Embryotransfers nach Wieder-Auftau. Weltweit nehmen die Auftauzyklen zu und vorzugsweise wird international der Transfer von lediglich einem Embryo (Single Embryotransfer) durchgeführt mit einem deutlich geringeren Risiko einer Mehrlingschwangerschaft. Der Kryotransfer ist eine wunderbare zusätzliche Chance auf einen Schwangerschaftseintritt ohne Punktion, also einer „vereinfachten“ Therapie für die Patientin, die Ärzte und das IVF-Labor. Und dies mit einer Schwangerschaftsrate von knapp 30%, die somit bereits nahe den Schwangerschaftsraten von Frischzyklen ist. Moderne Kryo-Technologien sollten genutzt werden, um in noch höherer Anzahl Transfers von lediglich einem Embryo durchzuführen. Zu einem späteren Zeitpunkt kann dann ein weiterer Embryo nach Auftauen transferiert werden. Leider übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen weiterhin weder das Einfrieren noch die Auftauzyklen. Hier sollte die Politik fördernd eingreifen, dann würden noch mehr Menschen die sinnvollen Möglichkeiten und Chancen der Kryokonservierung und Auftauzyklen wahrnehmen.

In diesem Jahrbuch kommt die Kooperation des D·I·R mit dem FertiPROTEKT Netzwerk e.V. erstmalig zur Geltung. FertiPROTEKT beschäftigt sich mit der Fertilitätsprotektion, also dem Schutz der Fruchtbarkeit vor geplanten Behandlungen (Operationen, Chemotherapien, Bestrahlungen), welche als unerwünschte Nebenwirkung die künftige Zeugungsfähigkeit der Patientinnen einschränken können.

Das Deutsche IVF-Register erfasst Kinderwunschbehandlungen seit 1982, seit 1997 elektronisch. Es enthält knapp zwei Millionen Be-



Dr. med.
Klaus Bühler
(Stuttgart)



Krankenkassen stellen sich gegen Bezahlung fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen

handlungen, ihre Behandlungsarten und -ergebnisse. Die fast 300.000 im Deutschen IVF-Register dokumentierten Kinder, die nach einer Befruchtung außerhalb des Körpers geboren wurden, entsprechen vergleichsweise der Einwohnerzahl von Städten wie beispielsweise Mannheim oder Augsburg. ◀

Preisverleihung

Das Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Andrologie wurde verliehen an Dr. Kathrin Engel von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Andrologie der Universität Leipzig. Die Preisträgerin führt vergleichende Metabolom-Untersuchungen an Spermien und Seminalplasma von Patienten mit Fertilitätsstörungen und gesunden Patienten durch.

Die Preise der Gesellschaft für die besten Vorträge, die vom Unternehmen Dr. Kade gestiftet wurden, gingen an drei Wissenschaftler:

Dr. Karim S. Haider (Bremerhafen) wurde ausgezeichnet für seine Arbeit zum Hypogonadismus: Die erektile Funktion bessert sich demnach in adipösen hypogonadalen Männern bei bis zu zehn Jahren Behandlung und verschlechtert sich in unbehandelten Kontrollkollektiven.

Alexa Buchen von der Universität Bonn hat untersucht die „Association of oxidative reduction potential and inflammatory sperm parameters“ und unabhängig von einer Leukospermie erhöhte Werte gefunden.

Sarah Hartmann von der Urologie des Klinikums Rechts der Isar hat den Zusammenhang zwischen Libidomangel oder Ejaculatio praecox und einer Vasektomie untersucht, die seltener bzw. häufiger nach Vasektomie waren. Red. ◀

Quelle: 8. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR), 5. bis 7. Dezember 2019 in Leipzig.

Im Mai letzten Jahres ist ein Gesetz in Kraft getreten, das das Einfrieren von Eizellen, Spermien und Keimzellgewebe zur Kassenleistung macht. Diese sogenannte Kryokonservierung kostet bis zu 4.300 Euro für junge Frauen und etwa 500 Euro für junge Männer und musste bisher selbst getragen werden. Dazu kommen Lagerkosten von etwa 300 Euro pro Jahr. Für die Umsetzung des Gesetzes fehlt bislang die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

G-BA-Richtlinie sieht auch Einschränkungen für die Kostenübernahme fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bereits vor der vom Gesetzgeber vorgesehenen oberen Altersgrenze vor

Begründet wird die Formulierung in der geplanten Richtlinie von den Krankenkassen damit, dass es keine formale Zulassung für die Hormone unter 18 Jahren gibt, die für die Stimulation der Eierstöcke notwendig sind. Damit soll dann der komplette Anspruch auf die Bezahlung bei den Jugendlichen entfallen. In der Praxis werden diese seit den 90er Jahren zugelassenen Medikamente aber bei Mädchen unter 18 Jahren erfolgreich eingesetzt, so eine 2019 veröffentlichte Studie aus den USA [1]. „Die niedrige Komplikationsrate und die gute Eizellenausbeute sind eine beruhigende Orientierungshilfe für die Ärzte, die junge Frauen beraten sollen...“, so die amerikanischen Ärzte. Das Problem einer fehlenden Zulassung bei Kindern und Jugendlichen ist bei vielen Medikamenten in Fachkreisen gut bekannt. In der Regel werden jedoch flexible Lösungen im Sinne der Patienten gefunden. Es wird gehofft, dass sich die Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) im Gemein-

samen Bundesausschuss der Meinung ihrer Kollegen aus den USA anschließen werden.

Darüber hinaus möchte der GKV-Spitzenverband etliche Patienten an der oberen Altersgrenze aus der Kryokonservierung ausschließen: Die Kryokonservierung soll es nur geben, wenn auch die künstliche Befruchtung noch vor dem Erreichen der Altersgrenze durchgeführt werden kann und wenn ein Erfolg dabei nicht ausgeschlossen ist. Die Altersgrenze für die Kryokonservierung sieht das Gesetz bei Frauen bei 40 Jahren, für Männer bei 50. „Aber wer soll diese Dinge beurteilen und wie?“, fragt Prof. Dr. med. Mathias Freund, Vorsitzender des Kuratoriums der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs. Betroffen sind die Patienten, wenn sie gerade die Krebsdiagnose erfahren haben und in wenigen Tagen die Therapie beginnen soll. Die Kryokonservierung muss ja vorher durchgeführt werden.

Mit diesem Vorstoß scheint der Verband der Krankenkassen allerdings alleine dazustehen. Leider passt das Vorgehen zu der harten Haltung einiger großer Krankenkassen, die auch in der jetzigen Übergangszeit nicht bereit sind, ihren Mitgliedern bei der Kryokonservierung individuell entgegenzukommen. Aktuelle Informationen zu diesem Thema stellt die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs auf ihrer Website bereit [2]. Red. ◀

[1] Hipp HS, Shandley LM, Schirmer DA, McKenzie L, Kawwass JF. 2019. Oocyte Cryopreservation in Adolescent Women. J Pediatr Adolesc Gynecol 32(4), 377-382.

[2] <https://junge-erwachsene-mit-krebs.de/wissen/kostenuebernahme-durch-kassen-und-versicherungen/>

Kontakt: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs, Tel.: 030 28 09 30 56 - 0, Fax: 030 28 09 30 56 9, E-Mail: info@junge-erwachsene-mit-krebs.de, Internet: <http://www.junge-erwachsene-mit-krebs.de>.

