

Social freezing

Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen

Die Fortschritte der Reproduktions-Medizin und -Biologie erlauben inzwischen eine Gonadotropinstimulation zur Gewinnung von Oozyten bei nur minimalem Risiko einer Überstimulation sowie die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten. Diese Techniken werden seit einigen Jahren als fertilitätskonservierende Massnahmen bei medizinischen Indikationen, wie z.B. vor Chemo- oder Strahlentherapien, durchgeführt (1). Da die Möglichkeit dieser Techniken bei medizinischen Indikationen bestätigt wurde, war der Schritt zur Durchführung fertilitätskonservierender Massnahmen bei nicht-medizinischen Indikationen nicht mehr gross.

Les progrès de la médecine et de la biologie de reproduction permettent de nos jours d'une part une stimulation ovarienne aux gonadotropines avec peu de risque d'hyperstimulation et d'autre part la cryo-conservation d'ovocytes non-fertilisés. Ces procédés sont appliqués depuis plusieurs années chez des patientes avant chimio- ou radiothérapie, en tant que mesures conservant la fertilité, où elles sont évidemment médicalement indiquées (1). Vu que ces techniques se sont avérées efficaces et praticables dans ces indications, le pas à franchir pour les proposer dans des indications non-médicales n'était pas grand.

Techniken zur Anlage einer Fertilitätsreserve

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, sowohl Ovargewebe als auch unfertilisierte Oozyten zu konservieren. Bei einer festen Partnerschaft können auch fertilisierte Oozyten in Form von Zygoten oder Embryonen eingelagert werden.

Bisher werden für ein „Social freezing“ jedoch nicht Ovargewebe sondern Oozyten konserviert. Diese lassen sich nach einer Stimulationsbehandlung entsprechend dem Vorgehen bei einer IVF gewinnen. Die Vitrifikation, eine neue Einfrieretechnik, ermöglicht auch die Konservierung der kryosensitiven Oozyten mit hohen Überlebensraten.

Für die spätere Verwendung der Oozyten werden diese aufgetaut, fertilisiert und im Embryonalstadium transferiert. Für die Fertilisierung der aufgetauten Zellen ist oft eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erforderlich.

Die Kosten für eine Stimulationsbehandlung sowie die Entnahme der Oozyten liegen inklusive der erforderlichen Medikamente bei ca. CHF 4000–5000 inklusive der Kryokonservierung der Oozyten plus der Lagerung (ca. CHF 300–400/Jahr), können aber in Abhängigkeit u.a. vom Medikamentenverbrauch variieren. Dazu kommen später die Kosten der ICSI und des Transferzyklus, wenn die Oozyten genutzt werden sollen.



Prof. Dr. med.
Michael von Wolff
Bern

Die Erfolgsraten sind nur bedingt kalkulierbar. Sie sind zum einen stark abhängig von der Zahl gewonnener Eizellen und dem Alter der Frau bei der Entnahme als auch von der Expertise des Zentrums bei der Kryokonservierung.

In Tabelle 2 wurden die Zahl der gewonnenen Oozyten pro Stimulationszyklus in drei Altersklassen nach dem FertiPROTEKT-Register (www.fertiprotekt.ch) aufgeschlüsselt und die theoretischen Geburtenraten berechnet. Werden 2 Stimulationszyklen durchgeführt und somit die Zahl transferierbarer Embryonen verdoppelt, verdoppelt sich allerdings die Erfolgchance nicht, da diese bei > 5 kumulativ transferierten Embryonen zunehmend abflacht.

Welche Frauen legen eine Fertilitätsreserve an?

Daten aus der internationalen Literatur können nur bedingt auf die Schweiz übertragen werden, da diese u.a. von kulturellen und monetären Faktoren beeinflusst werden. Interessanterweise ähneln die Daten aus anderen Industrieländern denen aus dem FertiPROTEKT-Register, welches Deutschland, Teile der Schweiz und Österreich umfasst. Im Jahr 2012 wurden nur 30 Beratungen mit 22 resultierenden Behandlungen registriert, 2013 erhöhte sich die Zahl auf 190 bzw. 134 und verdoppelte sich weiter im Jahr 2014. Wie in Tabelle 1 aufgezeigt wird, sind die meisten Frauen zwischen 35 und 39 Jahre alt und sind in der Mehrzahl Akademikerinnen.

Charakteristika der im Jahr 2013 behandelten Frauen und der Therapieergebnisse nach dem FertiPROTEKT-Register	
TAB. 1	
Behandelte Frauen: n	134
Alter <35 Jahre: n (%)	35 (26.12%)
Alter 35–39 Jahre: n (%)	68 (50.75%)
Alter ≥40 Jahre: n (%)	31 (23.13%)
Akademiker*: n (%)	81/106 (76.4%)
Bereits eigene Kinder*: n (%)	3/79 (3.8%)
Partner ja*: n (%)	23/117 (19.7%)
* Daten nicht von allen 134 behandelten Frauen vorliegend	

TAB. 2 Berechnung der theoretischen Geburtenchancen bei einem „Social freezing“ basierend auf der 2013 im FertiPROTEKT-Register gemeldeten Gesamtzahl von Oozyten pro Stimulation und Frau

Alter bei Kryokonservierung	Kryokonservierte Eizellen/Stimulation ($\bar{x} \pm \text{STD}$)	Kryokonservierte Eizellen/Patientin/Jahr ($\bar{x} \pm \text{STD}$)	Zu erwartende geschätzte Zahl transferierbarer Embryonen pro Stimulation*	Zu erwartende geschätzte Geburtenrate pro Stimulation (ca.)**
Alter <35 Jahre: n	11.1 ± 6.5	11.4 ± 6.1	3.3	40%
Alter 35-39 Jahre: n	8.7 ± 7.3	11.1 ± 8.3	2.6	30%
Alter 40-44 Jahre: n	9.1 ± 8.3	9.7 ± 8.8	2.7	15%

* Rate fertilisierter Eizellen nach Auftauen und Fertilisierung: 44% (Nach Levi Setti et al. (3) 63.1% x 70.1%=44%). Rate von Embryonen aus fertilisierten Oozyten: 67% (4). Somit Rate an Embryonen pro aufgetauter Oozyte: 29.5% (44% x 67%=29.5%).

** Geschätzt nach Garrido et al. (5). Die Kalkulationen basieren auf der Annahme, dass das Entwicklungspotential von Embryonen, die aus kryokonservierten Oozyten generiert wurden und denen aus „frischen“ Oozyten vergleichbar ist. Zu beachten ist, dass mehrere Stimulationszyklen nicht zu einer linearen Erhöhung der Geburtenrate führen, da die Erfolgskurve bei >5 kumulativ transferierten Embryonen zunehmend abflacht.

TAB. 3 Mögliche Vor- und Nachteile des „Social freezing“ (hier definiert als die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten)

Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> zeitliche Verschiebung des Kinderwunsches in ein höheres Alter möglich Anlage einer Fertilitätsreserve als Prophylaxe für später auftretende fertilitätsmindernde Erkrankungen wie z.B. eine vorzeitige ovarielle Erschöpfung, eine Endometriose etc. Verwendung von Eizellen, die in einem jüngeren Alter der Frau entnommen wurden und somit möglicherweise zu einem geringeren Risiko für chromosomal bedingte Fehlbildungen (z.B. Down-Syndrom) führen
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Geburtenchancen nur bei mehrmaligen Stimulationen und Oozytenkonservierungen im Alter von <35 Jahren Hohe Kosten: Kosten für jede Stimulation, Gewinnung, Entnahme und Kryokonservierung; jährliche Kosten für die Lagerung; Kosten für die später erforderliche In vitro Fertilisation der Oozyten und die Embryotransfers Höheres Mehrlingsrisiko durch den Transfer von meist 2 Embryonen mit höheren Schwangerschaftsrisiken Erhöhte Schwangerschaftsrisiken wie Präeklampsien und Schwangerschaftsdiabetes bei Schwangerschaften > ca. 40 Jahre Unklare Datenlage bzgl. dem Risiko epigenetischer Veränderungen und anderer Fehlbildungsrisiken durch die erforderliche In vitro Fertilisation

Daten von 10 Studien ab und zeigten einen kontinuierlichen Abfall im gesamten kalkulierten Altersbereich von 25 bis 42 Jahren (6). Die dabei generierte Schätzung deckt sich in etwa mit unserer Kalkulation in Tabelle 2, die allerdings zusätzlich die durchschnittlich gewonnene Oozytenzahl mit einbezieht. Dies unterstreicht, dass eine Kryokonservierung im Alter <35 Jahre durchgeführt werden sollte, zumal auch die Zahl der zu gewinnenden Oozyten bei einer altersbedingten Abnahme der Ovarreserve abnimmt.

Relevante Risiken des Verfahrens sind Blutungen/Verletzungen bei der Follikelpunktion sowie – inzwischen eher selten – das Auftreten eines schweren Überstimulationssyndroms. Die assoziierten Risiken sind also überschaubar, bilden aber einen obligaten Beratungsbestandteil. Die Daten zur Langzeitlagerung vitrifizierter Oozyten sind noch limitiert. Schwangerschaften wurden nach einer mehrjährigen Lagerung generiert, eine Beurteilung hinsichtlich der Risiken erlauben diese Daten jedoch noch nicht.

Relevant bei der Diskussion über das „Social freezing“ ist das Fehlbildungsrisiko für die Kinder. Assistierte Reproduktionstechniken gehen nach einer grossen australischen Studie, die 6163 IVF-Kinder in einem Gesamtkollektiv von 308 974 Kindern untersucht hat, mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko einher. Die Fehlbildungsrate betrug nach einer IVF 8.3% im Vergleich zu 5.8% nach einer Spontankonzeption (7).

Neue Studien zeigen, dass funktionelle organische Veränderungen, die auf epigenetischen Veränderungen beruhen, auch mit der Fertilisierung in vitro per se einhergehen könnten. So wiesen Scherrer et al., 2012, u.a. bei IVF-Kindern Veränderungen der Gefässfunktion wie bei Typ I-Diabetikern nach. Diese dürften gemäss den Autoren am ehesten auf IVF-induzierten epigenetischen Veränderungen beruhen (8).

Deswegen ist zumindest denkbar, dass eine In vitro Fertilisation mit den kryokonservierten Oozyten auch bei gesunden und vermutlich fruchtbaren Frauen zu einem erhöhten Risiko für die Kinder durch die IVF-Technik führen könnte.

Was sagt der Ethiker dazu?

Ethiker sehen die Autonomie der Frau als ein wesentliches Gut an, aufgrund dessen sie selber entscheiden kann, ob sie eine Fertilitätsreserve anlegen lässt oder nicht (9). Dieses Argument wurde auch schon bei der Einführung der oralen hormonalen Kontrazept-

Einige der Frauen leben auch in einer festen Beziehung oder haben sogar schon wenigstens ein Kind.

Wie effektiv und sicher sind die Kryokonservierung und Lagerung von Oozyten?

Die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen ist z.B. zur Fertilitätsprotektion vor onkologischen Therapien oder auch in Eizellspende-Programmen im Ausland schon länger Routine. Die Effektivität der Kryokonservierung bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen ist ähnlich. Die Europäische Fachgesellschaft hat keine Vorbehalte gegenüber der Kryokonservierung von Eizellen bei nicht-medizinischen Indikationen, empfiehlt aber eine kritische Beratung (2).

Cil et al., 2013 schätzten die altersabhängige Reduktion der Lebendgeburtenrate bei einer Oozytenkonservierung anhand der

tion und der IVF von Befürwortern genannt. Da die hormonale Kontrazeption und die IVF inzwischen aus ethischer Sicht weitgehend akzeptiert sind, wäre es nach Ansicht der Ethiker ein Widerspruch, das „Social freezing“ pauschal als ethisch nicht zulässig zu verurteilen. Des Weiteren wird darauf verwiesen, dass „soziale“ Gründe oft nicht klar von „medizinischen“ Gründen zu trennen sind, da beispielsweise eine im höheren Alter drohende Abnahme der Fertilität auch als eine medizinische Indikation interpretiert werden kann.

Dennoch bedarf die Situation beim „Social freezing“ einer mehrschichtigen Betrachtung. So muss die Frau bei der Entscheidung für die Konservierung unfertilisierter Oozyten zwar nur die Risiken für die eigene Gesundheit tragen. Werden jedoch die Oozyten für eine Schwangerschaft genutzt, so trägt sie auch die gesundheitlichen Risiken für das Kind, da eine IVF-Behandlung als solche und eine Schwangerschaft im höheren Alter mit erhöhten Risiken für das Kind einhergehen. In der Stellungnahme Nr. 22/2013 der Nationalen Ethikkommission im Bereich Humanmedizin der Schweiz wurde des Weiteren angemerkt, dass die Konservierung der eigenen Eizellen weder das Problem der Partnersuche noch jenes der Vereinbarkeit von Berufs- und Familienleben löst (10). Nicht diskutiert wurde bisher, was mit den Oozyten und insbesondere den fertilisierten Oozyten in Form von Zygoten und Embryonen geschehen soll, wenn diese nicht für eine Schwangerschaft genutzt werden sollten.

Was sagt der Geburtshelfer dazu?

Ein wesentliches Problem der Anlage einer Fertilitätsreserve ist die Möglichkeit der Generierung einer Schwangerschaft im höheren Alter. Mit dieser Problematik sind die Geburtshelfer bereits durch die zunehmende Anzahl von Eizellspenden im Ausland konfrontiert. In vielen Ländern wird das maximale mütterliche Alter für einen Embryotransfer nach Eizellspende auf ca. 50 Jahre begrenzt. In manchen Ländern wird aber selbst diese hohe Altersgrenze noch überschritten.

Bei einer Schwangerschaft mit 50 Jahren ist das Risiko für einen Gestationsdiabetes bei Einlingen mit 6% 6-fach und für eine leichte Präeklampsie mit 14.4% und einer schweren Präeklampsie mit 9% insgesamt 4-fach höher als mit 20–30 Jahren (11).

Die höheren Komplikationsraten für Mutter und Kind bei Schwangerschaften in einem höheren Alter und bei Mehrlingsgravi-

ditäten als auch die wahrscheinlich erhöhten Komplikationsraten bei IVF/ICSI-Behandlungen per se können sowohl die Medizin als auch die Gesellschaft mit zusätzlichen Herausforderungen konfrontieren.

Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Inselhospital Bern
Effingerstrasse 102, 3010 Bern
Michael.vonWolff@insel.ch

Prof. Dr. med. Ariane Germeyer

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg,
Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. Frank Nawroth

Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie amedes
Hamburg, Deutschland

Nachdruck aus Deutsches Ärzteblatt Heft 3/15, Az.-Nr.: 068/2014

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. von Wolff M, Dian D. Fertility preservation in women with malignant tumors and gonadotoxic treatments. Dtsch Arztebl Int 2012;109:220-6
2. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G et al.: Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum. Reprod. 2012;27:1231-7
3. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P et al.: Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. Fertil Steril 2014;102:90-5
4. DIR. German IVF registry. www.deutsches-ivf-register.de
5. Garrido N, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A: Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. Fertil Steril 2011;96:40-6
6. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. Fertil Steril 2013;100:492-9.e3
7. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ et al.: Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 2012;366:1803-13
8. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E et al.: Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. Circulation 2012;125:1890-6
9. Mertes H, Pennings G. Social egg freezing: for better, not for worse. Reprod Biomed Online 2011;23(7):824-9
10. NEKCNE – Nationale Ethikkommission im Bereich Humanmedizin, Stellungnahme Nr. 22/2013, Bern, November 2013. Verfügbar über: www.nek-cne.ch
11. Chibber R: Child-bearing beyond age 50: pregnancy outcome in 59 cases „a concern?“ Arch Gynecol Obstet 2005;271:189-94

Take-Home Message

- ◆ Eine Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen ist inzwischen möglich
- ◆ In der Regel werden dazu nach einer ovariellen Stimulationsbehandlung Oozyten gewonnen und unfertilisiert konserviert
- ◆ Sollten die Oozyten später genutzt werden, so sind die Risiken für die Mütter definitiv bei einer Schwangerschaft >ca. 40 Jahren und für die Kinder möglicherweise durch die erforderliche In vitro Fertilisation erhöht.
- ◆ Die Effektivität der Techniken ist begrenzt, insbesondere bei einer Kryokonservierung nach dem 35. Lebensjahr
- ◆ Fertilitätskonservierende Massnahmen bei nicht-medizinischen Indikationen bieten Vor- und Nachteile (Tab. 3) und müssen mit den Frauen kritisch diskutiert und individuell entschieden werden.

Messages à retenir

- ◆ La constitution d'une réserve pour conserver la fertilité sans qu'il existe une indication médicale est devenue réalité
- ◆ En règle générale, dans cette indication, des ovocytes sont prélevés après stimulation ovarienne et cryo-conservés sans être fertilisés
- ◆ En cas d'utilisation ultérieure, les risques pendant la grossesse pour la mère sont assurément augmentés après 40 ans, ceux pour le foetus le sont éventuellement en raison de la nécessité d'avoir recours à la fertilisation in vitro
- ◆ L'efficacité de ces technologies est limitée, en particulier en cas de cryo-conservation chez la femme de plus de 35 ans
- ◆ Les mesures de conservation de la fertilité dans des indications non-médicales comportent des avantages et des inconvénients (cf tab. 3) qui doivent être discutés de manière critique avec les patientes pour permettre une prise de décision individuelle