Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen

«Social freezing»: Sinn oder Unsinn?

Michael von Wolff

Einleitung

Der Wunsch nach einer Konservierung jeglicher Form ist so alt wie die Menschheit selber. Menschen streben schon seit Urzeiten an, ihre Errungenschaften, die Erinnerungen an ihre Person als auch materielle Güter und Nahrungsmittel zu konservieren. Die Konservierung der Fertilität reiht sich in diese Aufzählung ein, wenngleich natürlich jeder Philosoph, Ethiker und Moralist die Fertilität und somit das Potential, weitere Menschen generieren zu können, als etwas gänzlich anderes ansehen wird.

Letztlich ist aber auch die Konservierung der Fertilität der verzweifelte Versuch, unserer Vergänglichkeit etwas entgegenzustellen und uns die Chance auf Lebensfreuden, das heisst eine Familie neben unserer beruflichen Karriere usw., zu erhalten.

Und nun ist es so weit: Die Reproduktionsmedizin bietet uns die technischen Voraussetzungen [1], auch im Bereich der weiblichen Fortpflanzung konservierend tätig zu werden.

Letztlich ist auch die Konservierung der Fertilität der verzweifelte Versuch, unserer Vergänglichkeit etwas entgegenzustellen.

Natürlich führt dies in unserer modernen, reflektierten und religiös geprägten Gesellschaft zu ethischen und moralischen Konflikten. Entsprechend wird die Möglichkeit der Konservierung einer Fertilitätsreserve neben der Aufklärung über die realen Erfolgschancen dieser Massnahmen zwingend von einer breitgeführten ethischen Diskussion begleitet werden müssen, die aber – und das ist jetzt schon offensichtlich – in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen unterschiedlich geführt werden wird.

Vorweg: Die Natur ist immer noch besser als das reproduktionsmedizinische Labor

Es ist jeder Fachperson bekannt, dass die Fertilität aufgrund der altersbedingten Funktionsstörungen der Oozyten mit 35 Jahren langsam und mit ca. 40 Jahren sehr schnell abnimmt. Nicht bekannt ist aber, dass kein noch so gutausgestattetes reproduktionsbiologisches Labor so gut ist wie die Natur. Eine aus dem Ovar entnommene, in vitro fertilisierte Oozyte wird nie das gleiche Entwicklungspotential haben wie eine in vivo entwickelte Oozyte [2]. Diese Feststellungen sind von einer erheblichen Tragweite. So bedeutet dies zum einen, dass eine fertilitätskonservierende Massnahme vor der biologisch determinierten Abnahme der Oozytenqualität erfolgen muss, das heisst spätestens mit ca. 35 Jahren. Zum anderen ist zu bedenken, dass eine gesunde Frau, die keine prämature Ovarialinsuffizienz erleidet, auf ihre Fertilitätsreserve erst mit frühestens Anfang 40 Jahren zurückgreifen sollte. Vorher sollte sie ihre physiologischen Schwangerschaftschancen maximal ausgeschöpft haben, d.h. mindestens über ein Jahr unter optimalen Bedingungen versucht haben, auf natürliche Weise schwanger zu werden.

Dadurch ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine angelegte Fertilitätsreserve überhaupt in Anspruch genommen werden wird.

La congélation d'ovocytes pour des raisons non médicales («social freezing»): une pratique sensée?

Les progrès de la biologie et de la médecine de la reproduction permettent désormais aux femmes de faire congeler leurs ovocytes voire du tissu ovarien et de se constituer pour ainsi dire une «réserve de fertilité». Cette possibilité est généralement recommandée aux femmes devant subir une thérapie cytotoxique, donc pour des raisons médicales, mais le recours à cette méthode pour des raisons sociales («social freezing») suscite de plus en plus l'intérêt. La probabilité de tomber enceinte avec ce type de techniques extrêmement coûteuses est difficile à estimer; elle se situe probablement autour des 30–60% pour la conservation d'ovocytes, si ceux-ci sont prélevés à plusieurs reprises sur une durée de plusieurs mois, que la femme est âgée de ≤ 35 ans et que sa réserve ovarienne est bonne. La dimension éthique est en revanche plus complexe. Si les éthiciens soulignent le droit de la femme à être autonome, les obstétriciens s'inquiètent quant à eux des risques d'une grossesse tardive pour la mère et l'enfant. Reste à connaître l'impact de ces méthodes sur le don (souvent anonyme) d'ovocytes, une autre mesure qui soulève également de nombreuses questions éthiques.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Michael von Wolff
Inselspital Bern
Universitäts-Frauenklinik
Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Effingerstrasse 102
CH-3010 Bern
Tel. 031 632 13 01
Fax 031 632 13 05

michael.vonwolff[at]insel.ch

Abbildung 1

Anlage zur langfristigen Lagerung von Ovargewebe und Oozyten in der Gasphase flüssigen Stickstoffs (Universitäts-Frauenklinik Bern).

Techniken, Kosten, Erfolgsraten

Wenn dennoch ein Social freezing gewünscht wird: Was gibt es für Techniken, wie teuer sind sie, und wie hoch sind die Erfolgsraten?

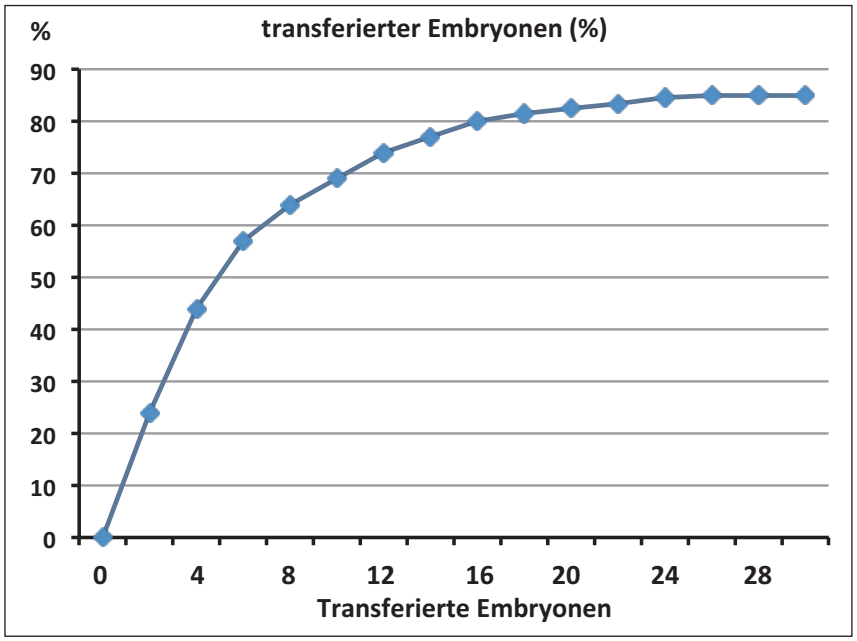
Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, sowohl Ovargewebe als auch Oozyten zu konservieren. Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird bisher erst vor zytotoxischen Therapien durchgeführt. Meist werden 50% eines Ovars laparoskopisch entnommen, in Stickstoff oder dessen Gasphase gelagert (Abb. 1) und für den Fall eines Funktionsverlustes der Ovarien in die verbliebenen Ovarien oder in die Beckenwand transplantiert [3]. Dieses Verfahren ist noch experimentell, aber die ersten ca. 20 Kinder wurden nach einer Transplantation schon geboren. Die Kosten für die Operation zur Entnahme des Gewebes liegen bei ca. 1500 Franken. Die Lagerung kostet jährlich ca. 300–400 Franken, – und die Re-Transplantation kostet geschätzte 2000 Franken. Die Erfolgsrate ist gegenwärtig schwer zu beziffern. Bei einer sachgerechten Durchführung ist aber von einer Geburtenrate von bis zu 30% auszugehen. Ob eine Erfolgschance dank neuer technischer Entwicklungen in Zukunft noch höher liegen könnte, kann noch nicht abgeschätzt werden. Diese Erfolgszahlen gelten aber nur für Frauen, die bei einer Gewebeentnahme ≤35 Jahre alt sind. In einem höheren Alter sind sie wesentlich niedriger und dürften ab 40 Jahren bei nahezu 0% liegen.

Üblicherweise wird jedoch nicht Ovargewebe, sondern werden Oozyten konserviert. Diese werden nach einer Stimulationsbehandlung, entsprechend wie bei einer In-vitro-Fertilisation, gewonnen. Neue Einfriertechniken [4] ermöglichen bei einer hohen, jedoch nicht in allen reproduktionsmedizinischen Laboren vorhandenen Expertise, auch die Konservierung der sehr fragilen Oozyten. Die Kosten für eine Stimulationsbehandlung sowie die Entnahme und Konservierung der Oozyten liegen bei ca. 7000 Franken inkl. der Lagerung. Liegt der Preis eines Zentrums niedriger, so ist in der Regel die Lagerung nicht eingeschlossen. Dazu kommen noch die Kosten der In-vitro-Fertilisation, wenn die Oozyten später genutzt werden sollen. Mit einer Stimulationsbehandlung sind bei einer späteren Fertilisierung der Oozyten schätzungsweise 3 Embryonen zu generieren. Da die Erfolgsrate dieser Behandlung mit der Zahl der Embryonen korreliert, müssten zur Erreichung einer hohen Erfolgsrate mehrere Behandlungen durchgeführt werden. Die sich daraus ableitenden Geburtenraten sind aus der Abbildung 2 zu entnehmen. Gemäss dieser Abbildung wären 3 Therapiezyklen à3 Embryonen zu einem Gesamtpreis von total mindestens 20 000 Franken erforderlich, um eine max. Geburtenchance von ca. 65% zu ermöglichen.

Allerdings gelten auch diese Erfolgsraten wie auch beim Ovargewebe nur bei Frauen mit einem Alter von bis zu 35 Jahren. Ein «Social freezing» sollte deswegen nur bis zu einem Alter von 35 Jahren und bei einer guten Ovarreserve bis maximal 37–38 Jahre durchgeführt werden [5].

Abbildung 2

Kumulative Geburtenrate nach dem Transfer nicht-kryokonservierter Embryonen (modifiziert nach Garrido et al., 2011 [8]).



Was sagt der Gesetzgeber?

In der Schweiz werden assistierte Reproduktionstechniken vom Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) geregelt. Demnach ist die Entnahme von Ovargewebe und Eizellen bei nicht-medizinischen Indikationen zwar nicht verboten. Gelagert werden dürfen diese aber nur dann länger als 5 Jahre, wenn eine ärztliche Behandlung oder eine Tätigkeit, die die Patientin ausübt, zu einer Unfruchtbarkeit führen kann, d.h. nur

bei einer medizinischen Indikation. Es gibt aber in einzelnen Kantonen bereits Bestrebungen, die 5-JahresFist um weitere 5 Jahre zu verlängern.

Unabhängig davon, die Globalisierung und der damit verbundene Medizintourismus kann aber auch diese Regelungen aushebeln. So hat jede Frau das Recht, ihr Gewebe und ihre Oozyten in ein anderes Land zu transportieren, da es sich um ihr Eigentum handelt.

Was sagt der Ethiker?

Die ethische Dimension eines «Social freezings» ist zweifellos komplex und mehrschichtig.

Ethiker sehen die Autonomie der Frau als ein wesentliches Gut an, aufgrund derer sie selber entscheiden kann, ob sie Oozyten konservieren möchte oder nicht [6]. Dieses Argument wurde auch schon bei der Einführung der Pille und der IVF von Befürwortern genutzt. Letztlich ist die Anlage einer Fertilitätsreserve nur eine weitere Massnahme zur Kontrolle der Fortpflanzung. Da die Pille und die IVF inzwischen aus ethischer Sicht weitgehend akzeptiert sind, wäre es ein Widerspruch, das «Social freezing« pauschal als ethisch nicht zulässig zu verurteilen.

Vermutlich wäre die Diskussion einfacher zu führen, wenn die Fertilitätsreserve im Zeitfenster der natürlichen Fertilität, d. h. im Alter von maximal 45 Jahren genutzt würde. Wenn dadurch sogar eine anonyme Oozytenspende, wie sie in Spanien und anderen Ländern zunehmend häufiger durchgeführt wird, verhindert werden könnte, die als solche ebenso eine ethisch schwierige Situation darstellt, so wäre sogar viel gewonnen.

Heikel sind aber sicherlich die Extremformen, die sich aus einem «Social freezing» ergeben können, da Schwangerschaften auch in einem Alter jenseits der biologischen Grenze möglich werden. Schwangerschaften in einem hohen Alter gefährden nicht nur die Mutter, sondern auch das ungeborene (ungefragte) Kind.

Gibt es durch das «Social freezing» demnächst greise Mütter?

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 Oozytenspenden konfrontiert. Viele Zentren, insbesondere in Spanien, limitieren das mütterliche Alter für eine Oozytenspende auf 50 Jahre. In anderen Ländern wird aber selbst diese hohe Altersgrenze noch überschritten.

Kinderwunschzentren versuchen dieser Entwicklung entgegenzuwirken, indem Verträge eine Alters-Obergrenze für einen Transfer regeln. Letztlich ist aber nicht auszuschliessen, dass eine Patientin trotz der Unterzeichnung eines solchen Vertrages die Herausgabe ihrer Oozyten rechtlich erzwingt, um diese später in einem höheren Alter in einem anderen Land zu transferieren.

Vor dem Hintergrund, dass bei einer Schwangerschaft mit 50 Jahren das Risiko für einen Gestationsdiabetes 6 x höher und für eine Präeklampsie 4 x höher als mit 20–30 Jahren ist [7], ist diese Möglichkeit nicht unproblematisch, wird aber wahrscheinlich rechtlich nicht definitiv kontrolliert werden können. Somit ist in der Tat nicht auszuschliessen, dass das «Social freeezing» Schwangerschaften im höheren Alter ermöglicht und somit die Medizin und die Gesellschaft mit neuen Problemen konfrontiert.

Resumee

Eine Fertilitätsprotektion aus nicht-medizinischer Indikation ist technisch inzwischen möglich und wird auch in einigen Zentren in der Schweiz angeboten. Allerdings ist der Aufwand beträchtlich, und die Erfolgschancen sind begrenzt. Ob ein «Social freezing» die in der Schweiz verbotene und ethisch ebenso kontrovers diskutierte Eizellspende begrenzen kann, ist noch nicht abzuschätzen.

Letztlich sind nur zwei Dinge sicher: Der sicherste Weg zu einem eigenen Kind ist eine Schwangerschaft mit <35 Jahren und einer der unsichersten ist ein «Social freezing» mit >35 Jahren.

Literatur

1 von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet. 2011;284:42735.

2 Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation [mini-IVF] for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. Reprod Biomed Online. 2010;21(4):485–95.

3 Donnez J, Silber S, Andersen CY et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. Ann Med. 2011;43:437–50.

4 Rienzi L, Romano S, Albricci L et al. Embryo development of fresh «versus» vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod. 2010;25:66–73.

5 Nawroth F, Dittrich R, Kupka M, Lawrenz B, Montag M, von Wolff M. Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen bei nicht-medizinischen Indikationen («social freezing»). Frauenarzt. 2012;53:528–33.

6 Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum Reprod. 2012; 27:1231–7.

7 Chibber R. Child-bearing beyond age 50: pregnancy outcome in 59 cases «a concern»? Arch Gynecol Obstet. 2005; 271:189–4.

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.