

Aus dem Institut für Rechtsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
(Direktor Prof. Dr. med. Dr. jur. Hans-Jürgen Kaatsch)
des Klinikums der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vergleich der Erfolge in der Reproduktionsmedizin
in Deutschland und den USA vor dem Hintergrund
der rechtlichen und ethischen Unterschiede
- of apples and oranges -

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts Universität zu Kiel

vorgelegt von

Nicole Geremek
aus Ravensburg

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. jur. Hans-Jürgen Kaatsch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Liselotte Mettler

Tag der mündlichen Prüfung: 08. September 2014

zum Druck genehmigt, Kiel, den 07. Juni 2014

gez.: PD Dr. rer. nat. Nicole von Wurmb-Schwark
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

meinen Eltern

1. Gliederung

1. Gliederung.....	1
2. Einleitung.....	3
2.1. Definitionen und Abkürzungen.....	4
2.2. Medizinische Grundlagen	7
2.3. Fragestellung.....	14
3. Material und Methoden	15
3.1. Quellen.....	16
3.2. Statistik.....	18
4. Ergebnisse	19
4.1. Rechtslage	19
4.1.1. Deutschland	19
4.1.2. USA.....	27
4.1.3. Vergleich	33
4.2. Datenvergleich.....	35
4.2.1. frische Zyklen	35
4.2.1.1. Behandlungsverläufe	35
4.2.1.2. Schwangerschaftsverläufe.....	38
4.2.1.3. Geburten.....	42
4.2.2. Kryo-Zyklen	44
4.2.2.1. Behandlungsverläufe	44
4.2.2.2. Schwangerschaftsverläufe.....	46
4.2.2.3. Geburten.....	50
4.2.3. Mehrlinge	52
4.2.3.1. Rate der Embryotransfers in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos.....	52
4.2.3.2. Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos.....	54
4.2.3.3. Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos.....	56

5. Diskussion.....	62
5.1. Allgemeine Diskussion.....	62
5.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
5.1.2. Begriff des „Erfolgs“.....	63
5.1.3. Bisherige Publikationen.....	66
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	68
5.2.1. frische Zyklen.....	68
5.2.1.1. Behandlungsverläufe.....	68
5.2.1.2. Schwangerschaftsverläufe.....	76
5.2.1.3. Geburten.....	79
5.2.2. Kryo-Zyklen.....	80
5.2.2.1. Behandlungsverläufe.....	80
5.2.2.2. Schwangerschaftsverläufe.....	81
5.2.2.3. Geburten.....	82
5.2.3. Mehrlinge.....	83
5.2.3.1. Rate der Embryotransfers in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos.....	83
5.2.3.2. Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos.....	89
5.2.3.3. Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos.....	92
6. Schlussbemerkung und Ausblick.....	100
7. Zusammenfassung.....	105
8. Literaturverzeichnis.....	107
9. Danksagung.....	118
10. Lebenslauf.....	119

2. Einleitung

Seit Louise Brown 1978 als erstes „Reagenzglasbaby“ geboren wurde, steigt die Zahl der weltweit nach künstlicher Befruchtung Geborenen jährlich. Angesichts der derzeit vor allem in Europa niedrigen Geburtenraten, die auf sozioökonomische Faktoren zurückgeführt werden, aber auch mit einer verminderten Fertilität der Bevölkerung assoziiert sein können, gewinnt die Reproduktionsmedizin zunehmend an demographischer Relevanz (Andersen und Erb 2006). Für das Jahr 2000 wurde die Zahl der nach ART-Behandlungen geborenen Kinder weltweit auf ca. 210.000 geschätzt (ICMART 2006), die Schätzung für das Jahr 2002 liegt bei ca. 230.000 (ICMART 2009). Bis 2006 wurden bereits mehr als 3 Millionen Babys nach künstlicher Befruchtung geboren (Lancet Editorial 2006). In Deutschland betrug der Prozentsatz der mit Hilfe von assistierter Reproduktion geborenen Kindern 2003-2005 1,45-2,64% (Zahlen des DIR und des Bundesamts für Statistik), in den USA betrug er 1997-2000 0,07% (Reynolds et al. 2003b).

Mit der Zahl der Geburten stieg aber auch die Zahl der Mehrlinge: Die Rate der Mehrlingskinder betrug in Deutschland 2003-2007 3,26-3,55% im Gegensatz zu 1,8-1,9% zwischen 1970 und 1983 (Statista 2009). In den USA betrug der Anteil der Mehrlinge, die durch ART-Behandlungen geboren wurden, in den Jahren 1997-2000 12% aller Zwillinge und 42% aller höhergradigen Mehrlinge (Reynolds et al. 2003b). Mehrlinge sind nicht nur hinsichtlich der Erfolgsraten von ART-Behandlungen bedeutsam, sondern auch im Hinblick auf medizinische Komplikationsraten und deren Folgen von gesamtgesellschaftlicher Relevanz, da Mehrlinge mit höheren Kosten für die Solidargemeinschaft verbunden sind.

Folglich ist die Reproduktionsmedizin häufiger Gegenstand rechtspolitischer Diskussionen: Mit dem Fortschritt der Wissenschaft und dem Wandel der Moralvorstellungen sind die rechtlichen Rahmenbedingungen häufigen Änderungen unterworfen und divergieren international extrem zwischen einem völligen Verbot (in Costa Rica) und keinerlei gesetzlichen Regelungen (z.B. in Mexiko, Panama, Slowenien, Rumänien und Lettland). Die Etablierung staatlicher Regelungen nimmt stetig zu, seit 2001 wurden insbesondere in Italien, Griechenland, Finnland und Kanada Gesetze und in den bevölkerungsreichen Ländern China und Indien Richtlinien eingeführt.

Vor diesem Hintergrund ist es Ziel dieser Arbeit, die Unterschiede in den Erfolgsraten zwischen Deutschland und den USA zu beleuchten und Zusammenhänge zu den rechtlichen und ethischen Gegebenheiten herzustellen.

2.1 Definitionen und Abkürzungen

Voraussetzung für einen Vergleich muss sein, dass man von den selben Dingen spricht. Dies erscheint problematisch, da das DIR keinerlei Definitionen enthält. Jedoch gibt es Definitionen im Embryonenschutzgesetz und in den Richtlinien der Bundesärztekammer, die für das DIR gültig sind. Das Register der CDC hingegen enthält sowohl am Beginn der Ergebnispräsentation einige Definitionen als auch einen Anhang mit Begriffserklärungen.

Im Folgenden werden die für die Arbeit relevanten Begriffe und Abkürzungen basierend auf obiger Literatur einheitlich alphabetisch aufgeführt und definiert. Dort, wo deutsche und amerikanische Definitionen voneinander abweichen, wird speziell darauf hingewiesen.

Abort: Eine klinische Schwangerschaft, die mit dem spontanen Verlust des Embryos oder Feten vor der 20. Gestationswoche endet.

ART-Behandlung (Assisted Reproductive Technology): Alle Behandlungen und Verfahren, die beinhalten, dass menschliche Eizellen und Spermien oder Embryos in vitro behandelt werden, mit dem Ziel, eine Schwangerschaft herbeizuführen. Diese sind insbesondere IVF, ICSI, GIFT, ZIFT, Kryokonservierung von Gameten und Embryos, Eizell- und Embryospenden und Leihmutterschaft. ART schließt nicht die künstliche Inseminationen (Intrauterine Insemination, IUI) ein.

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

Blastozyste: Keimbläschen, das sich ca. am 4. Tag nach der Befruchtung aus der Morula bildet.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Cleavage: Teilungsstadium zwischen Zygote und Morula.

DIR: Deutsches IVF Register

eDET (elective double embryo transfer): Embryotransfer, bei dem nur zwei Embryos übertragen werden, obwohl mehr zur Verfügung stehen.

EIM: European IVF-monitoring programme

Eizellentnahme: Chirurgischer Eingriff, bei dem Eizellen aus den Ovarien der Frau gewonnen werden.

Embryo: Befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an (§ 8 Abs. 1 ESchG); nach den CDC handelt es sich erst um einen Embryo, wenn die Eizelle durch ein Spermium befruchtet wurde und eine oder mehr Teilungen vollzogen hat. Diese Differenzierung ist für die vorliegenden Daten jedoch nicht relevant.

eSET (elective single embryo transfer): Embryotransfer, bei dem nur ein Embryo übertragen wird, obwohl mehr zur Verfügung stehen.

ESchG: Embryonenschutzgesetz

ESHRE: European Society of Human Reproduction

ET (Embryotransfer): Prozedur, bei der ein oder mehrere Embryos durch die Zervix in den Uterus (oder in den Eileiter) der Frau übertragen werden.

Fertilisierung: Ein Spermium penetriert eine Eizelle, woraufhin genetisches Material fusioniert und sich ein Zygote entwickelt.

Geburt, Lebend-: Die Geburt von einem oder mehreren Kindern mit auch nur dem geringsten Lebenszeichen.

Geburt, Tot-: Die Geburt eines oder mehrerer Kinder nach der 20. Schwangerschaftswoche, welche keinerlei Lebenszeichen zeigen.

GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer – intratubarer Gametentransfer): Ein ART-Verfahren, bei dem die Eizellen aus den Ovarien der Frau entnommen und mit Spermien kombiniert werden, um dann die unbefruchteten Eizellen zusammen mit den Spermien laparoskopisch in den Eileiter der Frau zu platzieren.

ICMART: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology

Implantation: Die Anheftung und folgende Penetration der Blastozyste in das Endometrium, die fünf bis sieben Tage nach der Fertilisierung von statten geht.

imprägnierte Eizellen im Pronukleusstadium – Vorkernstadium (VN): Nachdem das Spermium in die Eizelle eingedrungen ist, liegt diese mit einem weiblichen und einem männlichen Vorkern vor, die noch nicht miteinander verschmolzen sind.

Infertilität: Nichteintreten einer Empfängnis nach wenigstens einem Jahr unverhüteten Beischlafs (umstritten).

IVF (In-vitro-Fertilisation) – ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion): Im deutschen Sprachgebrauch wird zwischen IVF und ICSI unterschieden: Bei der In-vitro-Fertilisation wird die Eizelle zusammen mit den Spermien in ein Reagenzglas gegeben, die Befruchtung muss dort selbst von statten gehen. Bei der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion wird das Spermium mit Hilfe einer feinen Kanüle mit Hilfe von Mikromanipulatoren unter dem Mikroskop in die Eizelle eingespritzt. IVF und ICSI sind also alternative Behandlungsmethoden. Im amerikanischen Sprachgebrauch hingegen stellt die In-vitro-Fertilisation den Überbegriff für die künstliche Befruchtung dar. Man spricht daher von IVF mit oder ohne ICSI. Im Folgenden wird von der deutschen Nomenklatur ausgegangen.

Ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS): Eine der häufigsten Komplikationen bei ART-Behandlungen.

SART: Society for Assisted Reproductive Technology

Schwangerschaft, ektop oder extrauterin: Schwangerschaft, bei der die Implantation außerhalb des Cavum uteri stattgefunden hat.

SS: Schwangerschaft, klinische: Eine Schwangerschaft, bei der mittels Ultraschall ein Gestationssack im Uterus festgestellt wurde. Für ART-Dokumentationszwecke wird eher eine klinische als eine chemische Schwangerschaft als solche definiert. Auch extrauterine Schwangerschaften werden als klinische Schwangerschaften gezählt.

Schwangerschaft, Mehrlings-: Eine Schwangerschaft mit zwei oder mehr Embryos, wobei die Schwangerschaft nur einmal gezählt wird.

Schwangerschaft, präklinisch, biochemisch oder chemisch: Beweis einer Empfängnis, basierend auf biochemischen Werten im Serum oder Urin der Frau.

ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer – intratubarer Zygotentransfer): Ein ART-Verfahren, bei dem Eizellen aus den Ovarien der Frau gewonnen und außerhalb ihres Körpers befruchtet werden. Laparoskopisch wird dann die entstandene Zygote in den Eileiter der Frau platziert.

Zygote: Die diploide Zelle, die aus der Befruchtung einer Oozyte durch ein Spermium entsteht und sich später durch Furchung zu einem Embryo entwickelt.

Zyklus, abgebrochener: Ein ART-Zyklus, in dem die ovarielle Stimulation durchgeführt wurde, der aber abgebrochen wurde, bevor Eizellen gewonnen werden konnten, oder, im Falle eines Kryo-Zyklus, bevor Embryos transferiert werden konnten. Hierbei handelt es sich um Definitionen der CDC und der WHO.

Zyklus, frischer: Ein ART-Zyklus, in dem die imprägnierten Eizellen oder Embryos ohne zwischenzeitliches Einfrieren in die Frau übertragen werden.

Zyklus, gestarteter: Ein ART-Zyklus wird als gestartet bezeichnet, wenn die Frau beginnt, Medikamente einzunehmen, die die Eizellproduktion in ihren Ovarien stimulieren, oder, falls keine Medikamente gegeben werden, zu dem Zeitpunkt, an dem mit dem ovariellen Monitoring (unter Zuhilfenahme von Ultraschall oder Bluttests) bei einer Frau für eine natürliche Eizellproduktion begonnen wird.

Zyklus, Kryo-: Ein ART-Zyklus, in dem die imprägnierten Eizellen oder Embryos in einem vorausgehenden Zyklus gewonnen und zwischenzeitlich eingefroren wurden und nun in einem neuen Zyklus in die Frau übertragen werden.

2006 veröffentlichte das ICMART, das versucht, weltweit ART-Daten zu vergleichen, einen Glossar für ART-Termini simultan in den beiden größten Zeitschriften der Reproduktionsmedizin: in Europa „Human Reproduction“ und in den USA „Fertility and Sterility“ (Zegers-Hochschild et al. 2006), der 2008 nochmals erweitert wurde (Zegers-Hochschild et al. 2009) und den das europäische Register inzwischen als allgemein verbindlich in den teilnehmenden europäischen Ländern durchzusetzen versucht.

2.2 Medizinische Grundlagen

(nach Diedrich 1998, Keck et al. 2002, Feige et al. 2006 und Carr et al. 2005)

Indikationen

Ungefähr 10% aller verheirateten Paare haben unerfüllten Kinderwunsch. Allgemein lässt sich feststellen, dass die Ursache für die ungewollte Kinderlosigkeit in ca. einem Drittel der Fälle bei der Frau, in einem weiteren Drittel beim Mann und im letzten Drittel bei beiden zu finden ist. Im Einzelnen sind die weiblichen Indikationen in absteigender Häufigkeit tubar, Endometriose, polyzystische Ovarien, pathologischer Zyklus, zervikal oder psychogen. Auf Seite der Männer sind meist reduzierte Spermienanzahl, -beweglichkeit oder -morphologie ursächlich.

ART-Behandlung

Ein Behandlungszyklus der künstlichen Befruchtung mit ART lässt sich in die Schritte Stimulation, Punktion, Fertilisierung, Kryokonservierung, Embryotransfer und Unterstützung der Lutealphase unterteilen.

Stimulation

Ziel der medikamentösen Stimulation ist es, durch Manipulation am Hormonhaushalt der Frau mehrere Follikel gleichzeitig zur Reifung zu bringen, ohne dass es zur Ovulation kommt, so dass die Oozyten entnommen werden können.

Dieser Schritt ist nicht unbedingt erforderlich, da eine Follikelpunktion grundsätzlich auch in einem Spontanzklus durchgeführt werden kann. Zwar beträgt die Eizellfindungsrate auch dann 85-95%, bei nur einer gewonnenen Oocyte ist die Wahrscheinlichkeit, eine Schwangerschaft zu erzielen jedoch wesentlich schlechter, als bei einer größeren Anzahl.

Physiologische hormonelle Situation

Das GnRH, das im Hypothalamus gebildet wird, fördert die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Das LH wirkt positiv auf die Gestagensynthese und löst die Ovulation aus. Das FSH fördert die Östrogensynthese. Wichtigster Vertreter der Östrogene ist das Östradiol, das die Follikel- und Eireifung, sowie die Proliferation der Uterusschleimhaut fördert. Außerdem spielt das Östradiol beim Befruchtungsvorgang eine wichtige Rolle, indem es die Wandergeschwindigkeit der Eizelle durch die Tube regelt. Nach vorausgegangener oder gleichzeitiger Wirkung des Östradiols kann das Progesteron, das wirksamste Gestagen, seine Wirkung entfalten: Es fördert das Wachstum des Myometriums, den drüsigen Umbau des Endometriums und im Falle der Konzeption die Nidation der befruchteten Oocyte.

Hormonelle Stimulation

Der Eingriff in diesen Regelkreislauf kann auf unterschiedlichen Ebenen erfolgen:

Auf unterster Stufe setzt das Clomiphencitrat an. Als Antiöstrogen ähnelt es strukturell dem Östradiol und verdrängt dieses kompetitiv vom Rezeptor. Dadurch wird eine Östrogenmangelsituation simuliert und die Gonadotropinsekretion aufgrund des Mechanismus der negativen Rückkopplung stimuliert. Folglich kommt es bei intaktem Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Regelsystem zur Follikelreifung. Der ovulatorische Zyklus wird initiiert, nicht aber die Ovulation selbst. Hierfür ist gegebenenfalls die zusätzliche Gabe von HCG erforderlich. Heutzutage wird Clomiphencitrat nur noch vereinzelt für die Stimulation zur Punktion genutzt, da die Anzahl der heranreifenden Eizellen gering ist. Es wird hauptsächlich für die ovarielle Stimulation für den „Verkehr zum Optimum“ (VZO) eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird die Produktion weniger Oozyten angestrebt, um die Gefahr einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren.

Auf der nächsthöheren Ebene greift das HMG in das hormonelle System ein. Es ist ein therapeutisches Gemisch, das zu gleichen Teilen aus LH und FSH besteht und aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen wird. Nach intramuskulärer Injektion führt es zur Stimulierung des Follikelwachstums.

Im Normalfall reicht hierfür die alleinige Gabe von FSH aus. Rekombinantes FSH wird gentechnisch hergestellt und ist aus diesem Grunde nahezu chemisch rein. Dies birgt die Vorteile der ständigen Verfügbarkeit, eines geringeren allergischen Potenzials und der Abwesenheit des LHs, so dass die Gefahr der vorzeitigen Ovulation vermindert wird. Außerdem hat es subkutan injiziert die gleiche Bioverfügbarkeit wie intramuskulär injiziertes HMG und ist daher anwendungsfreundlicher.

Die GnRH Sekretion kann manipuliert werden, indem ein Analogon appliziert wird. Der Agonist besitzt eine höhere Affinität zum GnRH-Rezeptor und verweilt dort länger. Dies hat zunächst eine kurzzeitige Steigerung der Gonadotropinsekretion zur Folge (flare up-Effekt), führt langfristig jedoch zur Down-Regulierung der Rezeptoren und Desensitivierung der Hypophyse. Konsekutiv kommt es zu einer reversiblen Suppression der hypophysären und gonadalen Funktion und damit zu einem reversiblen hypogonadotropen Hypogonadismus.

Das gleiche Ergebnis erzielt die Gabe eines GnRH-Antagonisten. Hierbei entfällt der flare up-Effekt, stattdessen führt die kompetitive Hemmung an der Hypophyse zum sofortigen Arrest der follikulären Reifung. Hiermit kann der Eisprung beliebig hinausgeschoben werden, die Behandlung wird planbar.

Der individuellen ovariellen Stimulation können verschiedene Schemata zu Grunde gelegt werden:

Beim sog. „Langen Protokoll“ erfolgt die Stimulation mit Gonadotropinen aus der Suppression heraus. Hierfür wird bereits in der späten Luteal- oder frühen Follikelphase des Vorzyklus ein GnRH-Agonist eingesetzt, um einen vorzeitigen LH-Anstieg zu verhindern. Im Punktionszyklus stimuliert man von Beginn an mit HMG oder FSH.

Im „Kurzen Protokoll“ wird der GnRH-Agonist erst ab dem ersten Tag des Punktionszyklus gegeben. Man versucht den flare up-Effekt zur Stimulation zu nutzen. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass die Behandlungsdauer kürzer ist, dadurch weniger Medikamente benötigt werden und folglich geringere Kosten entstehen.

Ebenfalls auf den Punktionszyklus beschränkt ist die Behandlung unter Verwendung von GnRH-Antagonisten. Ab dem 2. Zyklustag wird mit HMG oder rekombinantes FSH stimuliert. Nach sechsmaliger Gabe gibt man zusätzlich einen GnRH-Antagonisten zur Blockierung der Ovulationsauslösung.

Abhängig vom Regime der Medikation erfolgt eine Follikulometrie mittels Ultraschall und eine serologische Hormonbestimmung, auf die die weiteren Dosierungen individuell abgestimmt werden.

Punktion

Die Punktion dient der Gewinnung der Eizellen. Ideal ist der Zeitpunkt unmittelbar vor dem Eisprung, wenn die Zellen reif sind, sich jedoch noch in den Ovarien befinden.

Aufgrund der Blockade des GnRHs ist der Eisprung supprimiert, so dass die Ovulation durch die subkutane Injektion von HCG ausgelöst werden muss. Dadurch wird der LH-Anstieg in der Mitte des Zyklus imitiert. Voraussetzung für die Induktion ist zum einen ein Durchmesser des Leitfollikels von min. 16 mm (bei FSH-Stimulation) und zum anderen ein Östradiolwert von ca. 200 pg/ml bei FSH-Stimulation bzw. ca. 300 pg/ml bei HMG-Stimulation pro Follikel ab 16 mm. Die Punktion erfolgt 36 Stunden später.

Bei der transvaginalen Punktion wird eine Ultraschallsonde mit aufmontierter Punktionsnadel in die Vagina einer Patientin in Steinschnittlage eingeführt. Nach sonographischer Umgebungsdarstellung wird ein zu punktierender Follikel so eingestellt, dass die zu durchdringende Gewebsschicht möglichst dünn ist. Durch eine Einschussbewegung der Nadel wird der Follikel punktiert und sein Inhalt aspiriert. Der Erfolg kann durch den auf dem Ultraschallbildschirm sichtbaren Kollaps des Follikels verifiziert werden. Die benachbarten Follikel werden entweder durch Verschieben der Nadel innerhalb des Ovars abpunktiert, oder die Nadel wird zurückgezogen und die Bewegung erneut ausgelöst, bis alle reifen

Follikel entleert sind. Anschließend wird das kontralaterale Ovar auf die gleiche Weise punktiert.

Eine Allgemeinanästhesie ist nicht notwendig, kann aber auf Wunsch der Patientin erfolgen. Die bedarfsweise Gabe eines (Opioid-)Analgetikums erscheint jedoch angezeigt.

Die Patientin kann kurze Zeit nach der Punktion entlassen werden, falls Ultraschall- und Blutbildkontrolle einen komplikationslosen Verlauf bestätigen.

Alternativ besteht die Möglichkeit eines laparoskopischen Zugangs, der aber nur in Ausnahmefällen gewählt wird, wenn beispielsweise aufgrund anatomischer Besonderheiten eine transvaginale Punktion nicht möglich oder zu gefährlich erscheint.

Fertilisierung

Vorab wird die Qualität des Ejakulats des Partners bestimmt. Das Spermogramm wird üblicherweise nach dem WHO-Schema beurteilt (WHO 2010). Die Normalwerte der entscheidenden Parameter betragen:

Ejakulationsvolumen	≥ 1,5 ml
Spermiengesamtzahl	≥ 39 Mio. Spermatozoen
Spermienkonzentration	≥ 15 Mio. Spermatozoen/ml
Motilität	≥ 40% bewegliche Spermatozoen ≥ 32% progressiv bewegliche Spermatozoen
Vitalität	≥ 58% lebend
Morphologie	≥ 4% normal geformt

Bis zu welchen Grenzwerten eine IVF sinnvoll ist, wird unterschiedlich beurteilt. Ist das Spermogramm zu minderwertig oder eine Befruchtung mehrfach gescheitert, so besteht die Möglichkeit einer ICSI.

Eine IVF erfolgt in Kulturmedien unter Aufbewahrung in Brutschränken nach allgemeinen Prinzipien der Zellkultivierung.

Für die Fertilisierung wird eine Probe des Patienten im Labor derart aufbereitet, dass morphologisch unauffällige Spermien der oberen Motilitätskategorien von den langsameren sowie dem Seminalplasma, Mikroorganismen, Agglutinaten und zellulären Bestandteilen getrennt werden. Hierfür stehen verschiedene Verfahren, wie Waschung, „swim-up“ oder Filtration zur Verfügung.

Nach Adaptation der Oozyte im Nährmedium werden die aufbereiteten Spermien hinzugegeben. Am nächsten Tag wird die Eizelle von den Residuen der sie umgebenden Granulosazellen gereinigt. Zu diesem Zeitpunkt lässt sich im Falle einer erfolgreichen

Befruchtung das Pronukleusstadium mit den beiden elterlichen, noch nicht verschmolzenen Vorkernen unter dem Mikroskop feststellen.

Die Einzelheiten der Vorgehensweise differieren in den verschiedenen Laboratorien.

Für die Durchführung einer ICSI werden die Oozyten von den Kumuluszellen und der Corona radiata befreit. Befinden sie sich in der Metaphase II, so wird unter einem Lichtmikroskop mit Mikromanipulationseinrichtung ein Spermium des aufbereiteten Ejakulats in eine Injektionspipette eingesaugt. Eine Eizelle wird mittels einer Haltepipette in einer Petrischale so fixiert, dass das Polkörperchen bei 6 oder 12 Uhr einer gedanklich auf die Schale projizierten Uhr liegt. Die Pipetten befinden sich ungefähr auf 3 und 9 Uhr. Auf diese Weise wird der Spindelapparat der Eizelle nicht verletzt, wenn nun die Injektionspipette in ihr Zytoplasma eingestochen, und die Samenzelle injiziert wird. Hierbei muss nicht nur die Zona pellucida, sondern auch die Zellmembran durchdrungen werden, um eine Verschmelzung der Zellkerne zu ermöglichen. Anschließend werden die Eizellen in ein Medium umgesetzt und in den Brutschrank verbracht. Nach einem Tag können sie auf das Vorhandensein von Vorkernen untersucht werden.

Kryokonservierung

Sind mehr Eizellen vorhanden, als zurückgesetzt werden sollen, so besteht die Möglichkeit, die überzähligen einzufrieren (Kryokonservierung). Häufig geschieht dies nach Eindringen eines Spermiums, im Pronukleusstadium, oder als Embryo.

Bei der Kryokonservierung wird mit unterschiedlichen Geräten, Techniken und unter Zusetzung von Kryoprotektiva die Temperatur zumeist computergesteuert auf -196° Celsius gesenkt und mit flüssigem Stickstoff aufrechterhalten. Beim Auftauen kann es zur Schädigung der Zellen kommen, die insbesondere von der Wahl des Gefrierschutzmittels und dessen Konzentration, dem Seeding, der Auftaugeschwindigkeit, den geeigneten Serumzusätze und der Umsetztemperatur, vor allem aber der Einfriergeschwindigkeit abhängig ist.

Das Verfahren hat den Vorteil, überschüssiges Material nicht verwerfen zu müssen. Es bietet die Möglichkeit, bei Misserfolg oder dem Wunsch nach mehr Kindern, in einem neuen Zyklus ohne Stimulation und Punktion die aufgetauten imprägnierten Eizellen oder Embryos transferieren zu können.

Transfer

Nach erfolgreicher Fertilisierung wird die Zygote mit Hilfe eines Katheters durch den Zervikalkanal in den Uterus eingebracht. Klassischerweise erfolgt dies 24 Stunden nach Erreichen des Vorkernstadiums. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich die Embryos zumeist im Vierzellstadium (Cleavage), aber sowohl niedrigere als auch höhere Teilungsstadien können transferiert werden. Die Embryos können auch in vitro bis zum Morula- oder Blastozystenstadium kultiviert werden. Dies ist allerdings nur sinnvoll, wenn zu diesem späteren Zeitpunkt auf Grund der dann besser beurteilbaren Qualität über das weitere Schicksal des Embryos entschieden werden kann. Folglich bestehen Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Transfers.

Ebenso wurden hinsichtlich der Lagerung der Patientin beim Transfer, der Art der verwendeten Katheter, der Lokalisation des Embryos im Uterus und etwaiger Kontrollen mittels Ultraschall unterschiedliche Strategien entwickelt.

Lutealphase

Die auf den Transfer folgende Lutealphase wird teilweise durch HCG s.c. oder Progesteron (oral, vaginal oder i.m. applizierbar) gestützt, um eine etwaige Störung der natürlichen Lutealphase durch die medikamentöse ovarielle Stimulation und die Follikelpunktion zu kompensieren.

Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen einer ART-Behandlung bilden Probleme bei der Follikelpunktion und das Ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS).

Grundsätzlich ist die Eizellentnahme als risikoarm, mit den Risiken einer Aszitespunktion vergleichbar, einzustufen. Kommt es dennoch zu Komplikationen, so sind vaginale Blutungen am häufigsten, gefolgt von intraabdominellen Blutungen, Organverletzungen (insbesondere Darm), Peritonitiden und Entzündungen. Es liegt jedoch keine einheitliche Definition vor, ab wann eine vaginale Blutung eine Komplikation darstellt. Dies wäre jedoch erforderlich, da eine gewisse Blutung bei der Punktion der Ovarien durch das Scheidengewölbe physiologisch ist.

Das OHSS tritt in der zweiten Zyklushälfte auf, häufig nach der Gabe von HCG und ist mit den luteinisierten Ovarien assoziiert. Die Pathogenese ist jedoch immer noch nicht vollständig geklärt.

Die Symptome des OHSS lassen sich nach Golan in drei Schweregrade einteilen (Golan et al. 1989):

mild	Grad 1: abdominales Spannungsgefühl und Unwohlsein Grad 2: Merkmale des ersten Grades plus Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhöen; Vergrößerung der Ovarien auf 5-12 cm
mäßig	Grad 3: Merkmale des milden OHSS plus sonographisch nachweisbarer Aszites
schwer	Grad 4: Merkmale des mäßigen OHSS plus klinisch nachweisbarer Aszites und/oder Pleuraerguss oder Dyspnoe Grad 5: alle oben genannten Merkmale plus Veränderung des Blutvolumens, erhöhte Blutviskosität auf Grund der Hämokonzentration, erhöhte Gerinnung und verminderte renale Perfusion und Funktion

Klinisch relevant sind vor allem Eiweißverlust, Wasser- und Elektrolytverschiebungen, sowie der Anstieg des Hämatokrits mit der damit vergesellschafteten Thrombosegefahr, der dann in der Regel mit der prophylaktischen Gabe von Heparin begegnet wird. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die Wahrscheinlichkeit eines OHSS mit der Intensität der Follikelstimulation steigt.

2.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zunächst einen Vergleich der rechtlichen Rahmenbedingungen der Reproduktionsmedizin in Deutschland und den USA vorzunehmen. Sodann sollen bei dem Vergleich des amerikanischen und des deutschen Registers über die Ergebnisse der ART-Behandlungen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es Unterschiede bei frischen Zyklen
 - a. auf den einzelnen Stufen der Behandlungsschritte?
 - b. bei den Schwangerschaftsverläufen?
 - c. bei den Geburtsraten?
2. Differieren bei Kryo-Zyklen
 - a. die einzelnen Stufen der Behandlungsschritte?
 - b. die Schwangerschaftsverläufe?
 - c. die Geburtsraten?
3. Inwiefern unterscheiden sich die Mehrlingsraten
 - a. bezüglich der Anzahl der übertragenen Embryos?
 - b. bezüglich der Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos?
 - c. bezüglich der Rate der Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos?

Danach wird die Herstellung eines Zusammenhangs zwischen den rechtlichen Gegebenheiten und den entsprechenden Erfolgen in den jeweiligen Ländern angestrebt, sowie die Identifizierung des Einflusses ethischer Anschauungen.

3. Material und Methoden

In dem anstehenden Vergleich der in der Reproduktionsmedizin erzielten Ergebnisse und der diesbezüglichen Rechtslage in Deutschland und den USA wurden nach ausführlicher Recherche des weltweit verfügbaren Materials diese beiden Länder ausgewählt, da sie nach derzeitigem Kenntnisstand (Nygren et al. 2011) die beiden Länder mit der mit Abstand größten Anzahl berichteter Zyklen sind. Außerdem liegen hier jeweils nationale Register von international anerkannter Qualität vor, die Daten publizieren.

Das Jahr 2003 wurde gewählt, weil hierzu nunmehr auch die europäischen und weltweiten Vergleichsdaten vorliegen: Das European IVF-monitoring programme (EIM) für die European Society of Human Reproduction (ESHRE) veröffentlicht jährliche Zusammenschauen der Ergebnisse in Europa (Nygren und Andersen 2001, 2002, Andersen et al. 2004-2009, de Mouzon et al. 2010) und Daten der ganzen Welt werden seit 1989 von der International Working Group for Registers on Assisted Reproduction (IWGROAR) gesammelt. IWGROAR wurde im Verlauf durch das International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) ersetzt, das die Berichte über die Jahre 2000 (ICMART 2006) und 2002 (ICMART 2009) und mit achtjähriger Verzögerung über das Jahr 2003 (Nygren et al. 2011) veröffentlichte.

Bei dem angestellten Rechtsvergleich wurde dementsprechend insbesondere die Rechtslage sowohl in Deutschland als auch in den USA im Jahre 2003 berücksichtigt.

Die online Literaturrecherche in den einschlägigen Datenbanken blieb bei der Suche nach deutschen und amerikanischen Erfolgsraten von ART-Behandlungen zunächst erfolglos, da die nationalen Register von den jeweiligen Organisationen intern publiziert werden; erst seit dem Jahrgang 2009 werden die deutschen Daten vollständig in einer Zeitschrift veröffentlicht (Bühler et al. 2010 und 2011). Bei einer ausführlichen allgemeinen Internetrecherche stößt man auf das Deutsche IVF-Register (DIR). Unter www.deutsches-ivf-register.de sind die Jahrbücher seit 1996 kostenlos erhältlich. Auch das amerikanische Register kann von der Homepage der zuständigen Organisation unentgeltlich unter www.cdc.gov/ART/ für die Jahrgänge ab 1995 heruntergeladen werden.

3.1 Quellen

Das Deutsche IVF-Register (DIR) wurde 1982 von universitären Arbeitsgruppen gegründet. IVF bezieht sich hierbei entgegen der sonst in Deutschland üblichen Verwendung des Begriffs (vgl. oben 2.1 Definitionen) auf sämtliche aktuelle Techniken der extrakorporalen Befruchtung (DIR 2002). Das DIR als Institution ist eine Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, getragen von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und dem Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren. Es hat seine Bundesgeschäftsstelle bei der Landesärztekammer Schleswig-Holstein in Bad Segeberg und steht unter der Schirmherrschaft der Bundesärztekammer.

Seit 1999 verpflichtet die (Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (MBOÄ) gem. § 5 alle Ärztinnen und Ärzte zur Teilnahme an den von der Ärztekammer eingeführten Maßnahmen zur Qualitätssicherung. 2003 wurden in Deutschland in 116 Zentren ART-Behandlungen durchgeführt. Gemäß § 13 Abs. 1 der MBOÄ in Verbindung mit Punkt 5.4.1 der (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion, Novelle 2006, sind alle in Deutschland praktizierenden Reproduktionsmediziner dazu verpflichtet, ihre Daten an das DIR zu melden (BÄK 2006). Der Mindestumfang der Dokumentation wird in dieser Richtlinie dezidiert aufgelistet. Außerdem wird eine prospektive Datenerhebung gefordert und dies sogleich als gegeben definiert, wenn innerhalb der ersten acht Tage nach Beginn der hormonellen Stimulation die ersten Angaben zum Behandlungszyklus eingegeben werden. Zweck des Registers ist die Kontrolle und die Qualitätssicherung der reproduktionsmedizinischen Tätigkeit in Deutschland. Zielgruppe der Veröffentlichungen sind deshalb laut Richtlinie in erster Linie Ärzte, aber auch interessierte Patientinnen. Dementsprechend bestehen die 20 bis 38 Seiten umfassenden Jahrbücher vornehmlich aus Tabellen, in denen die Erfolgszahlen in verschiedenen relevanten Aufgliederungen dargestellt werden.

In den USA werden die Ergebnisse der ART-Behandlungen jährlich von den CDC berichtet. Das Fertility Clinic Success Rate and Certification Act von 1992 verpflichtet das National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP), Division of Reproductive Health, die Schwangerschaftsraten der amerikanischen IVF-Kliniken zu veröffentlichen. Das NCCDPHP ist Teil der CDC, die wiederum eine von 13 Komponenten des U.S. Department of Health and Human Services bilden. Seit 1995 werden die Daten durch das CDC/NCCDPHP unter Rücksprache mit der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) und der Society for Assisted Reproductive Technology (SART) publiziert.

Die SART, der dabei die Aufgabe der Sammlung der Daten zukommt, ist eine Organisation der Reproduktionsmedizin betreibenden Zentren und an die ASRM angegliedert. Diese ist nach eigenen Angaben eine freiwillige, nicht profitorientierte Organisation, die das Ziel hat, das Wissen und die Kenntnisse in der Reproduktionsmedizin zu verbessern. 2004 wurde diese Rolle von der Westat, Inc. übernommen, einem privaten Unternehmen für statistische Umfragenforschung, das auch in anderen Bereichen für die Regierung der USA tätig ist. Es verfügt über eine Liste aller aktiven Zentren und verfolgt auch deren Umstrukturierung und Schließungen. Die Datensammlung erfolgt über ein web-basiertes System namens National ART Surveillance System , mit dem alle ART-Kliniken arbeiten.

Die Berichte beinhalten neben dem durchschnittlich 50-seitigen Landesbericht auch eine Darstellung der Ergebnisse jeder einzelnen berichtenden Kliniken auf jeweils einer Seite identischen Aufbaus (399 im Jahr 2003). Des Weiteren werden Antworten auf häufig gestellte Fragen, technische Anmerkungen zur Statistik und ein kurzer Bericht über die stichprobenartig durchgeführten Kontrollen (Anhang A) gegeben. Anhang B enthält einen Glossar. In Anhang C sind die Adressen aller ART-Kliniken der USA, auch derer, die ihre Daten nicht gemeldet haben, sowie der beiden Verbraucherorganisationen aufgeführt. So umfassen die an die Patienten als Verbraucher gerichteten Berichte regelmäßig über 500 Seiten, wobei der für die vorliegende Arbeit relevante Teil des Landesberichts vornehmlich Diagramme zur Veranschaulichung und im Vergleich zum deutschen Register wenige konkrete Zahlen enthält.

3.2 Statistik

Bei dem in dieser Arbeit vorgenommenen Vergleich von Rohdaten, bei denen keine Durchschnittswerte vorliegen, ist der Chi-Quadrat Test die geeignete Methode, um die Signifikanz der Unterschiede nachzuweisen. Diesem Test liegt folgende Formel zu Grunde:

$$\hat{X}^2 = \frac{n \cdot (a \cdot d - c \cdot b)^2}{(a + c) \cdot (b + d) \cdot (a + b) \cdot (c + d)}$$

Die Variablen entsprechen dabei den jeweiligen Vierfeldertafeln.

Beispiel:

	Anzahl der Zyklen, aus denen <u>eine</u> SS hervorging	Anzahl der Zyklen, aus denen <u>keine</u> SS hervorging
Deutschland	a	b
USA	c	d

Das Quantil der Chi-Quadrat-Verteilung mit einem Freiheitsgrad und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ beträgt 3,841, folglich wurden Werte $>3,841$ als signifikant bewertet.

Die Statistik habe ich manuell mit dem Programm Excel 2007 (Microsoft Office) berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Rechtsvergleich

4.1.1 Rechtslage in Deutschland

Verfassungsrechtliche Grundlage

Art. 2 Abs. 2 S. 1 Grundgesetz besagt: „Jeder hat das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit.“ Kontrovers diskutiert wird dabei die Frage, ab wann befruchtete Eizellen, Embryos oder erst das Neugeborene schützenswerte Grundrechtsträger sind. Anknüpfungspunkt ist also der Begriff „jeder“ und nicht das zu gewährende Rechtsgut „Leben“.

Der entscheidende Standpunkt des Bundesverfassungsgerichts wird in der Abtreibungsentscheidung deutlich: Nach der Wortlautinterpretation ist „jeder“ sowohl in der Umgangs- als auch in der Rechtssprache gemeinhin eine „fertige“ menschliche Person. Nach der teleologischen Auslegung ist jedoch Sinn und Zweck des Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG, den Lebensschutz auch auf das sich entwickelnde Leben auszudehnen, da anderenfalls die Sicherung der menschlichen Existenz unvollständig wäre, wenn sie nicht auch das ungeborene Leben als Vorstufe des „fertigen Lebens“ umfasste. Der Beginn des Sicherungsbedarfs wird explizit erst vom 14. Tag, dem Zeitpunkt der Nidation und Individuation, an bejaht (Entscheidung des BVerfG vom 25.02.1975, Az 1 BvF 1-6/74). Dem extrakorporalen Embryo wird dieser Schutz demzufolge nicht zuteil.

Embryonenschutzgesetz

Das deutsche Embryonenschutzgesetz (ESchG) liegt in der Fassung vom 13.12.1990 vor (BGBl. I S. 2747) und ist am 1.1.1991 in Kraft getreten, grundlegende Änderungen wurden seither nicht vorgenommen (letzte Änderung gemäß Art. 22 des Gesetzes vom 23.10.2001, BGBl. 2001 S. 2705: Umstellung von DM auf Euro). Es handelt sich um ein Nebengesetz des Strafrechts. Hierauf finden die Vorschriften des Allgemeinen Teils des Strafgesetzbuches gem. Art. 1 Abs. 1 des Einführungsgesetzes (EGStGB) Anwendung.

Gemäß § 1 Abs. 1 Nr. 1, 6 und 7 wird die gespaltene Mutterschaft (eine Aufteilung von genetischer und biologischer Mutterschaft) in ihren verschiedenen Konstellationen verboten: Sowohl Eizellspenden, die Entnahme von Embryos als auch Leihmutterschaft werden mit einer Freiheitsstrafe von bis zu drei Jahren oder Geldstrafe geahndet.

Zentrale Regelung des Gesetzes ist § 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG:

- Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer (...)
3. es unternimmt, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen,

Das Setzen einer Höchstgrenze für den Embryotransfer war im Gesetzgebungsverfahren umstritten. Der Regierungsentwurf sah ursprünglich keine zahlenmäßige Begrenzung der zu übertragenden Embryos vor (Keller et al. 1992). Letztlich wurde jedoch eine Maximalzahl von drei Embryos durchgesetzt, die nunmehr eindeutig und insofern unstrittig in § 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG geregelt ist.

Umstritten ist hingegen die Regelung des § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG:

Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer (...) 5. es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen,

Zunächst muss eine berichtigende Auslegung des Wortlauts vorgenommen werden: Die Vorschrift muss lauten „... mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr *Embryos* innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen“ (Günther et al. 2008). Insofern handelt es sich lediglich um eine unsorgfältige Formulierung des Gesetzgebers, die nur diese eine sinnvolle Interpretation zulässt.

Problematisch und umstritten ist vielmehr, wie viele Eizellen befruchtet und kultiviert werden dürfen, denn diese Frage beantwortet die Vorschrift nur unzureichend: Der Wortlaut lässt diesbezüglich zwei grundsätzlich unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten zu: Einerseits könnte die Vorschrift in Verbindung mit Nr. 3 des selben Paragraphen so zu verstehen sein, dass nur drei Eizellen befruchtet werden dürfen, da maximal drei Embryos übertragen werden dürfen. Andererseits legt Nr. 5 keine genaue Anzahl fest, so dass die Prognose über den Befruchtungserfolg dem Behandlungsteam anheim gestellt wird und es der ärztlichen Erkenntnis und Erfahrung unter Berücksichtigung der individuellen Umstände des Einzelfalls unterliegt, die Wahrscheinlichkeit der Fertilisation einzuschätzen (Frommel 2004).

Die sog. „Dreier-Regel“, wie die erstgenannte Auffassung bezeichnet wird, entspricht der herkömmlichen Leseart und wird von der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion vertreten (BÄK 2006). Im juristischen Schrifttum hingegen dominiert die gegenteilige Auffassung, die die „Dreier-Regel“ als formalistische Auslegung betrachtet (Frommel 2002, Hepp 2003).

Daraus entwickelte sich der sog. Deutsche Mittelweg als Mitte zwischen konservativer Auslegung und liberaler Sichtweise des Auslands, der so teilweise in Deutschland auch praktiziert wird (Frommel 2007). Dabei handelt es sich um einen Algorithmus, auf Grund dessen im Rahmen einer ärztlichen Einzelfallbewertung das Ziel verfolgt wird, zwei entwicklungsfähige Embryos herzustellen und zu übertragen. Hiernach sollen die behandelnden Ärzte die benötigte Zahl von Befruchtungsversuchen vorhersagen, so dass überzählige, als entwicklungsfähig prognostizierte Embryos möglichst nicht entstehen; sollte dies dennoch eintreten, werden die überzähligen Embryos kryokonserviert. Wird die

Vermeidung einer Vorratsbefruchtung im Behandlungsplan, insbesondere in der Vereinbarung mit dem Patientenpaar und in der Dokumentation, erkennbar, verstößt der Arzt nach dieser Ansicht nicht gegen das Embryonenschutzgesetz, selbst wenn es unvermeidbar in Einzelfällen zu überzähligen Embryos kommen sollte (Frommel 2007, Günther et al. 2008).

Die historische Auslegung der Vorschrift ergibt, dass der deutsche Gesetzgeber 1990 bewusst davon abgesehen hat, die Zahl „3“ in den Gesetzestext des § 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG zu schreiben (amtliche Begründung des Regierungsentwurfs zum ESchG, BT-Drucks. 11/5460,9). Der Gesetzgeber ging damals davon aus, dass Befruchtungen nur in ca. 80% erfolgreich sein würden und dass deshalb in der Regel **vier** Eizellen befruchtet werden sollten, um drei Embryos für den Transfer zu erhalten. Ein Änderungsantrag, der die Anzahl der zu befruchtenden Eizellen auf drei begrenzen sollte, wurde jedoch abgelehnt (Günther et al. 2008).

Wie viele Eizellen der behandelnde Arzt zur Vermeidung überzähliger Embryos befruchten und kultivieren darf, ohne sich strafbar zu machen, kann inzwischen niemand mehr zuverlässig beantworten (Günther et al. 2008). Diese Situation ist für die Praxis untragbar und kollidiert mit dem Bestimmtheitsgebot des Art. 103 Abs. 2 GG, so dass ein Eingreifen des Gesetzgebers dringend erforderlich ist.

Meines Erachtens sollte der ursprünglichen Intention des Gesetzgebers Beachtung geschenkt werden und es folglich im Ermessen des Kinderwunschteams liegen, wie viele Eizellen befruchtet werden. Hierfür spricht auch die Formulierung „...übertragen werden **sollen**“, die eben nicht „dürfen“ lautet, wie man es bei einer Bezugnahme auf Nr. 3 erwarten würde. „Sollen“ bezieht sich vielmehr auf eine Absicht und streitet damit für eine subjektivierende Auslegung des § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG.

Solange der Gesetzgeber jedoch untätig bleibt, muss den Medizinern, um sich sicher nicht strafbar zu machen, dazu geraten werden, sich an die Richtlinie der Bundesärztekammer zu halten und entsprechend nicht mehr als drei Eizellen zu befruchten.

Eine andere Frage ist, ob alle befruchteten Eizellen der Patientin übertragen werden müssen. Auch hierauf gibt der Wortlaut des § 1 Abs. 1 Nr. 5 keine Antwort. Es sind mehrere praktische Konstellationen denkbar, in denen einer Frau nicht das gesamte verfügbare Material transferiert werden kann: Eine vorübergehende Unmöglichkeit des Transfers besteht beispielsweise bei einer Erkrankung der Patientin oder akuter psychischer Belastung, in derartigen Fällen wird das Einfrieren der Embryos als zulässig erachtet. Weiter kann der Transfer endgültig unmöglich werden, etwa wenn die Patientin stirbt, tödlich erkrankt oder den Transfer verweigert, in diesen Konstellationen können die Embryos verworfen aber auch einem anderen Paar gespendet werden (Beitz 2008). Liegen solche

besonderen Umstände nicht vor, stellt sich die Frage, ob von den befruchteten Eizellen auch nur ein Teil transferiert werden darf.

Unstreitig dürfen solche Entitäten ausgeschieden werden, die sich nicht entwickeln, sog. arretierte Embryos. Dies folgt einerseits daraus, dass das Embryonenschutzgesetz nur lebende Embryos schützt, andererseits ist es der Patientin nicht zumutbar, sich einen Embryo übertragen zu lassen, der ohnehin nicht implantationsfähig ist (Günther et al. 2008). Ob das Embryonenschutzgesetz darüber hinaus auch ein Embryo-Scoring erlaubt, also eine Differenzierung zwischen gut und schlecht entwickelten Embryos, ist dagegen umstritten. Entscheidend ist dabei, dass es sich bei dem Embryo-Scoring um eine bloße morphologische Beobachtung handelt. Die reine Betrachtung der Struktur und Form sei kein Urteil zu Ungunsten etwaig behinderten menschlichen Lebens und wird daher aus ethischer Sicht als unproblematisch bezeichnet (Körner 2003, Kreß 2005a und b).

Aus rechtlicher Sicht ist für die Praxis vor allem entscheidend, dass der Arzt verpflichtet ist, die Frau vor dem Transfer über den von ihm erkannten Grad der Entwicklungsfähigkeit der jeweiligen Embryos und dem damit verbundenen Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft aufzuklären. Es ist sodann die Entscheidung der Patientin, wie viele (max. drei, § 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG) und welche Embryos sie sich transferieren lassen möchte. Es ist also nicht zutreffend, dass alle Embryos, die sich zum Zeitpunkt der Übertragung noch entwickeln, auf die Patientin übertragen werden müssen (Günther et al. 2008, anderer Ansicht Michelmann 2000, Müller-Terpitz 2006).

In rechts-politischer Hinsicht ist zu beachten, dass gegenteiliges Vorgehen unter Umständen eine spätere Abtreibung zur Folge hätte, die sowohl für die Frau als auch für den inzwischen herangewachsenen Embryo bzw. Fötus viel gravierender ist. Dieses Argument hat inzwischen auch den BGH in Bezug auf die Zulässigkeit der Präimplantationsdiagnostik überzeugt (Entscheidung vom 06.07.2010, Az 5 StR 386/09). Gleichwohl besteht eine nicht unerhebliche Rechtsunsicherheit, die dazu führt, dass die Patienten nur selten über alle Möglichkeiten aufgeklärt werden, ein Umstand, der für die Praxis der deutschen Fortpflanzungsmedizin und insbesondere für die betroffenen Paare nicht akzeptabel ist.

Bei allen Verboten des § 1 ESchG sind die Patientinnen von der Strafe ausgenommen (Abs. 3).

Die §§ 2 bis 7 ESchG enthalten Strafvorschriften für die missbräuchliche Verwendung menschlicher Embryos, verbotene Geschlechtswahl, eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstlicher Befruchtung nach dem Tode, sowie für künstliche Veränderungen der menschlichen Keimbahnzellen, das Klonen und Chimären- und Hybridbildungen.

§ 8 ESchG enthält folgende Begriffsbestimmungen:

(1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.

(2) In den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Kernverschmelzung gilt die befruchtete menschliche Eizelle als entwicklungsfähig, es sei denn, dass schon vor Ablauf dieses Zeitraums festgestellt wird, dass sich diese nicht über das Einzellstadium hinaus zu entwickeln vermag.

§§ 9 und 11 ESchG enthalten einen Arztvorbehalt, potentielle Eltern sind gemäß § 11 Abs. 2 von der Strafe ausgenommen. § 10 normiert, dass niemand verpflichtet werden darf, an ART mitzuwirken.

Berufsordnung

Grundsätzlich sind Regelungen auf dem Gebiet der Heilberufe gem. Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG ein Fall der konkurrierenden Gesetzgebung. Dies bedeutet, dass die Gesetzgebungskompetenz bei den Ländern liegt, solange und soweit der Bund nicht von seiner Zuständigkeit Gebrauch macht (Art. 72 Abs. 1 GG).

Gemäß § 2 Abs. 2 ihrer Satzung wirkt die Bundesärztekammer (BÄK) darauf hin, eine möglichst einheitliche Regelung der ärztlichen Berufspflichten und der Grundsätze für die ärztliche Tätigkeit auf allen Gebieten zu erreichen. Zu diesem Zwecke wurde 1997 die (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (MBOÄ) beschlossen. Diese wurde von den jeweiligen Landesärztekammern mit geringen Abweichungen übernommen, die jedoch die vorliegende Thematik nicht berühren. Ihre Rechtswirkung entfaltet die MBOÄ aufgrund des Beschlusses der Vertreterversammlung der Landesärztekammern, sie als Satzung zu übernehmen. Rechtsgrundlage ist das jeweils im Land geltende Kammer-/Heilberufsgesetz.

Seit 1999 verpflichtet die Berufsordnung gemäß § 5 alle Ärztinnen und Ärzte zur Teilnahme an den von der Ärztekammer eingeführten Maßnahmen zur Qualitätssicherung und geht damit mit der Forderung des § 135a Abs. 1 SGB V konform (Ratzel 2002). Damit werden alle praktizierenden Reproduktionsmediziner dazu verpflichtet, ihre Daten dem Deutschen IVF-Register zu melden.

§ 13 Abs. 1 MBOÄ regelt die Richtlinienkompetenz der Ärztekammer für besondere medizinische Verfahren, die ethische Probleme aufwerfen. Diese Empfehlungen zur Indikationsstellung und Ausführung haben die Ärztinnen und Ärzte zu beachten. Als Beispiel

für ein solches ethisch problematisches Verfahren wird in der Fußnote zu § 13 MBOÄ die assistierte Reproduktion genannt. Die Absätze 2 und 3 des § 13 regeln die Anzeige- und Nachweispflicht solcher Tätigkeiten.

Als letzten Teil enthält die MBOÄ ergänzende Bestimmungen zu einzelnen Berufspflichten. Unter Nr. 15 wird als Pflicht in einer besonderen medizinischen Situation die Behandlung der Sterilität als ärztliche Tätigkeit definiert und als zulässig erklärt unter der Maßgabe des § 13. Außerdem regelt Abs. 2, vergleichbar der Situation beim Schwangerschaftsabbruch, dass Ärztinnen und Ärzte nicht verpflichtet werden können, derartige Maßnahmen durchzuführen. Der materielle Gehalt der Norm erschöpft sich in dem Verweis auf § 13, formell sind die Anzeigepflicht und das Weigerungsrecht relevant. Der übrige Inhalt der Norm wird vom Embryonenschutzgesetz überlagert (Ratzel 2002).

Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion

Die Kompetenz der Bundesärztekammer für ihre Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion ergibt sich aus § 13 MBOÄ. Danach ist jeder Arzt, der die Gesamtverantwortung für solche Maßnahmen trägt, verpflichtet, der Ärztekammer gegenüber nachzuweisen, dass die berufsrechtlichen Anforderungen erfüllt sind und etwaige Änderungen anzuzeigen. Auch hier wird darauf verwiesen, dass kein Arzt gegen sein Gewissen verpflichtet werden kann, an einer assistierten Reproduktion mitzuwirken.

In der Richtlinie werden, nach Begriffsbestimmungen, die Indikationen und Kontraindikationen für die einzelnen Verfahrenstechniken, sowie elterliche und diagnostische Voraussetzungen aufgelistet. Hinweise zu Aufklärung und Einwilligung werden gegeben. Dem folgen detailliert die fachlichen, personellen und technischen Voraussetzungen für die Zulassung im Hinblick auf Qualifikation des Arbeitsgruppenleiters, Kenntnisse und Erfahrungen der Mitglieder der Arbeitsgruppe, sowie sachliche Voraussetzungen. Die Voraussetzungen für spezielle Methoden unter Punkt 5 gehen unter 5.1 auf den Embryotransfer ein:

Ziel einer Sterilitätstherapie ist die Herbeiführung einer Einlingsschwangerschaft, da diese Schwangerschaft im Vergleich zu Mehrlingsschwangerschaften das geringste Risiko für Mutter und Kind darstellt.

Zwillingsschwangerschaften beinhalten für die Mutter erhöhte Risiken (...) Die Risiken für das Kind sind bei Zwillingen im Vergleich zu Einlingen ebenfalls erhöht (...)

Höhergradige Mehrlinge (mehr als Zwillinge) sollen verhindert werden, da hierbei sowohl das Leben oder die Gesundheit der Mutter gefährdet als auch die Morbidität und Mortalität der meist frühgeborenen Kinder deutlich erhöht sein können.

Das Risiko besonders für höhergradige Mehrlinge mit allen gesundheitlichen und sozialen Problemen für Kinder und Eltern wiegt so schwer, dass das Ziel, eine Schwangerschaft herbeizuführen, untergeordnet werden muss. (...)

Es ist daher unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes zu empfehlen, bei Patientinnen unter 38 Jahren im ersten und zweiten IVF- und/oder ICSI-Versuch nur zwei Embryonen zu transferieren.

Anderenfalls muss eine spezielle Aufklärung über das Drillingsrisiko mit den entsprechenden Gefahren erfolgen und dokumentiert werden. Die für den Zeitpunkt der Datenerhebung relevante Fassung der Richtlinie von 1998 empfahl den Transfer von lediglich zwei Embryos für unter 35-jährige Patientinnen (BÄK 1998).

Kostenübernahme

Gesetzliche Krankenversicherung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (der 2004 zum Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übergegangen ist) beschließt gemäß § 91 Abs. 5 SGB V die Richtlinien zur Sicherung der vertragsärztlichen Versorgung, darunter auch die Richtlinie über Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung gemäß § 27a Abs. 4 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 10 und § 135 Abs. 1 SGB V.

Die Leistung der Krankenkasse ist gemäß § 27a SGB V an folgende Voraussetzungen geknüpft:

Die Maßnahme muss erforderlich sein, d.h. das Patientenpaar muss anderweitige Maßnahmen zur Herstellung der Empfängnisfähigkeit ausgeschöpft haben, verheiratet sein, und es dürfen nur die Gameten des Paares verwendet werden (homologes System). Die Frau muss zwischen 25 und 40 Jahr alt, der Mann zwischen 25 und 50 sein. Auch muss eine Überweisung durch einen nicht die Behandlung durchführenden Arzt vorgelegt werden. Des Weiteren müssen folgende Voraussetzungen erfüllt werden: Für beide Partner wird ein negativer HIV-Test gefordert, für die Frau außerdem Rötelschutz. Die Kostenübernahme ist an das Vorliegen bestimmter Indikationen für die verschiedenen Behandlungen gebunden. Insbesondere werden für die ICSI zwei Spermioogramme im Abstand von min. 12 Wochen gefordert, die beide folgende Werte kumulativ unterschreiten müssen:

	Nativ	swim-up
Konzentration (Mio/ml)	10	5
Gesamtmotilität in %	30	50
Progressivmotilität in % (WHO A)	25	40
Normalform in %	20	20

Ist eines dieser Kriterien nicht erfüllt, so ist die Progressivmotilität ausschlaggebender Parameter: Entsprechen die Spermien in weniger als 15 % im Nativpräparat bzw. 30 % nach swim-up der Kategorie A nach WHO, werden die Kosten für die ICSI übernommen.

Die Zuständigkeit der Krankenkasse erstreckt sich nur auf den Teil der Leistungen, der bei ihrem Versicherungsnehmer durchgeführt wurde und nur auf die künstliche Befruchtung selbst.

Die Genehmigung umfasste bis zum 31.12.2003 vier IVF-, vier ICSI-, zwei GIFT-, sechs IUI-Zyklen unter Stimulation und acht IUI im Spontanzklus, jeweils mit der Möglichkeit der Genehmigung zusätzlicher Zyklen in begründeten Ausnahmefällen, seither nur noch drei IVF-, drei ICSI-, zwei GIFT-, drei IUI-Zyklen unter Stimulation und acht IUI im Spontanzklus ohne Ausnahmen. Tritt dabei keine klinische Schwangerschaft ein, so bestehe keine hinreichende Aussicht auf Erfolg, um eine weitere Behandlung zu finanzieren. Dies wird für IVF und ICSI schon nach zwei Zyklen angenommen, wenn keine Eizelle befruchtet wird. Inzwischen (seit dem 01.01.2004) übernimmt die gesetzliche Krankenversicherung nur noch 50 % der durch die ART-Behandlung entstehenden Kosten (Richtlinien über künstliche Befruchtung, GBA 2010).

Private Krankenversicherung

Die Bedingungen der privaten Krankenversicherungen sind unterschiedlich. Der wesentliche Unterschied zu den gesetzlichen Krankenkassen besteht darin, dass die Kosten voll übernommen werden und es keine prinzipielle Beschränkung der Anzahl der Behandlungszyklen gibt, es müssen jedoch ausreichende Erfolgsaussichten bestehen. Dies ist nach Urteilen des BGH jedenfalls bei einer Erfolgswahrscheinlichkeit von min. 15% gegeben (Entscheidung vom 17.12.1986, Az IV ZR 78/85), die im Durchschnitt bei Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres vorliegt, entscheidend sind jedoch die individuellen Faktoren der Patienten (Entscheidung vom 21.09.2005, Az IV ZR 113/04).

4.1.2 Rechtslage in den USA

Verfassungsrechtliche Grundlagen

In den Vereinigten Staaten von Amerika ist die Gesetzgebungskompetenz des Bundes auf die Bereiche beschränkt, die ihm in der Verfassung zugewiesen werden. In vielen Bereichen bestehen sowohl Gesetze des Bundes als auch der Staaten. In diesen Fällen müssen beide beachtet werden, wobei in Konfliktsituationen dem Bundesrecht Vorrang zu gewähren ist.

Ein verfassungsrechtlicher Schutz von Embryos kommt nicht in Betracht, da Embryos nicht als Personen angesehen werden (außer in Louisiana, s.u.) und folglich nicht Gegenstand der Konstitution sind.

Embryoschutzgesetze

Auf Bundesebene gibt es als grundlegendes Gesetz das Fertility Clinic Success Rate and Certification Act aus dem Jahre 1992. Dieses regelt jedoch lediglich zwei Bereiche: Zum einen soll ein Modellprogramm zur Inspektion und Zertifizierung von ART-Laboratorien entwickelt werden, das von den Staaten durchgeführt wird. Zwar wurde 1999 ein Modellgesetz erlassen, doch hat bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit kein Staat ein solches Programm etabliert. Zum anderen werden die ART-Zentren verpflichtet, ihre Daten dem Department of Health and Human Services zu melden. Auf deren Grundlage entsteht der jährliche Bericht der CDC.

Des Weiteren existieren Bundesgesetze, die die staatliche Unterstützung der medizinischen Forschung regeln. Dadurch wird auch die Forschung an Embryos verboten, jedoch nur insoweit, als dass es nicht erlaubt ist, diese staatlich zu finanzieren. Dieses Verbot ist zwar nicht kodifiziert, aber seit den späten 90er Jahren als Teil des Gesetzes anerkannt, das Geld für das DHHS bewilligt (Jost 2007). Die private Forschung wird hiervon nicht betroffen. Bisher ist auch kein nationales Verbot für Stammzellforschung und Klonen vorhanden.

In den einzelnen Bundesstaaten existieren unterschiedliche Regelungen, so dass kein einheitliches Bild der Situation gezeichnet werden kann. Aber auch diese bilden keine umfassenden Regelwerke sondern vielmehr, zumeist auf Grund einzelner Skandale erlassene, stichpunktartige Verbote. So hat z.B. Kalifornien den unbefugten Gebrauch von Gameten und Embryos unter Strafe gestellt. In einigen Staaten wurden die Rechte und Pflichten der Eltern geregelt, in manchen Staaten existieren unterschiedlich umfangreiche Regelungen bezüglich der verschiedenen Verfahren. Keine davon ist jedoch auch nur annähernd umfassend (Jost 2007).

- Louisiana ist der einzige Staat mit einem Zivilgesetzbuch, da das ehemals französische Gebiet im Gegensatz zu allen anderen Staaten, in denen angloamerikanisches Recht gilt, zum romanischen Rechtskreis gehört. In § 26 des Louisiana Civil Code wird das ungeborene Kind als juristische Person anerkannt. § 124 der Revised Statutes 9 weitet dies auf durch künstliche Befruchtung entstandene Embryos aus und verbietet deren Vernichtung (§ 129 Revised Statutes 9). Allerdings sind keine Berichte über Rechtsstreitigkeiten verzeichnet, die diese Vorschriften betreffen und weiter ausfüllen.
- Das Gesetz von New Hampshire regelt die Voraussetzungen, unter denen sich eine Patientin einer ART-Behandlung unterziehen darf, und die für eine Gametenspende erforderlich sind und bestimmt, dass ein Embryo nicht länger als 14 Tage ex utero kultiviert werden darf, außer bei Kryokonservierung (Abschnitt 168-B 13 bis 15 New Hampshire statutes).
- Andere Staaten regeln die Thematik in geringerem Maße: So verbietet z.B. New Mexico die Forschung an Embryos, erlaubt jedoch ART-Behandlungen, aber nur, wenn alle lebenden Embryos einer Frau übertragen werden (Kapitel 24 Artikel 9 A, 1 D Statutory Chapters in New Mexico Statutes Annotated 1978).
- Der Verkauf von Eizellen ist nur in Louisiana verboten, in allen anderen Staaten wird der Handel mit Eizellen nicht geahndet. Es wäre jedoch denkbar, die Gesetze mancher Staaten, die den Verkauf von Gewebe und Organen verbieten, weiter auszulegen und dadurch auf Eizellen auszuweiten.
- Umstritten ist auch die Frage, ob Sterilität als Krankheit eingestuft wird, die für die Frage der Haftung durch die Krankenversicherung relevant ist. Dies wird zumeist bejaht, allerdings eine Fertilitätsbehandlung nicht als medizinisch notwendig beurteilt und damit ein Versicherungsschutz abgelehnt.
- In 23 Staaten bestehen Leihmutterschaft betreffende Regelungen. Die meisten legen jedoch nur fest, dass die Leistungen der geschlossenen Verträge nicht einklagbar sind. Zwei Staaten verbieten derartige Verträge, acht weitere nur entgeltliche, wobei eine Aufwandsentschädigung toleriert wird. In zehn Staaten darf für die Vermittlung einer Leihmutterschaft kein Geld verlangt werden, in Washington werden besonders schützenswerte Personen wie Minderjährige und geistig Behinderte von einer Leihmutterschaft ausgeschlossen. Florida beschränkt die Zulässigkeit auf die Fälle, in denen die spätere Mutter selbst nicht in der Lage ist, das Kind auszutragen. In Virginia und New Hampshire wird die Leihmutterschaft einer Adoption vergleichbar gehandhabt. In den übrigen

Staaten bestehen keine Gesetze, so dass ausschließlich common law greift. Diese Fälle betreffen jedoch hauptsächlich zivilrechtliche Konstellationen, in denen es um die Einhaltung der Verträge geht.

- Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik sind ebenfalls nicht zentral geregelt. Zehn Bundesstaaten verbieten die Forschung an Embryos, sechs dieser Staaten nehmen davon jedoch die Präimplantationsdiagnostik aus, während die anderen diese Ausnahme für den Fall vorsehen, dass es zum Wohle des Embryos oder ohne Risiken für ihn geschieht.

In den meisten Staaten jedoch greifen nur die allgemein gültigen Regeln für Ärzte, wie die Zulassungsordnung, Zertifizierungsanforderungen, das Recht der Fahrlässigkeitshaftung und das Gesetz des informed consent.

Darüber hinaus ist dem angloamerikanischen System des case-law die Relevanz einzelner Entscheidungen immanent. Diese betreffen jedoch zumeist zivilrechtliche Streitigkeiten bezüglich des Schicksals eingefrorener Embryos oder Gameten, wenn im Verlauf eine Partei mit der Behandlung fortfahren oder endgültig beenden möchte, die Gegenpartei jedoch nicht einverstanden ist.

So findet man eine große Bandbreite verschiedener Regelungen der Verfassung, des Bundesverwaltungsrechts, des Strafrechts einzelner Staaten und einzelner zivilrechtlicher Fälle, deren Zusammenschau aber kein komplettes Bild ergibt.

Insgesamt wird wohl immer den Eltern der Vorzug gegeben werden, wenn die Rechte eines Embryos mit dem Persönlichkeitsrecht seiner Eltern interferieren, da nur deren Recht in der Verfassung verankert ist. Das Persönlichkeitsrecht, law of privacy, das vor Eingriffen des Staates in Bereiche wie Heirat oder Kontrazeption schützt, ist als Penumbra der Verfassung seit dem Präzedenzfall Roe v. Wade (410 U.S. 113 (1973)) vom Supreme Court auch für die Abtreibung anerkannt und wird nun als Recht der Fortpflanzungsfreiheit (right of procreational liberty) erweitert ausgelegt. Dem gegenüber wird der Embryo nicht als menschliche Person und damit auch nicht als von der Verfassung schützenswert betrachtet (außer in Louisiana). Zwar stammt die bill of rights aus dem 18. Jahrhundert, so dass damals die künstliche Befruchtung noch gar nicht berücksichtigt werden konnte, aber es handelt sich dabei um ein lebendes Dokument, das insbesondere in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts vom obersten Gerichtshof dahingehend ausgeweitet wurde, dass auch ein Recht auf Fortpflanzung umfasst wird. Im Rahmen dieser Erweiterung wurde das absolute Recht des Embryos als Person abgelehnt. Allerdings gehen die meisten Regelungen und

Entscheidungen davon aus, dass dem Embryo ein erhöhtes Maß an Respekt zu zollen ist und er damit eines gewissen Schutzes bedarf.

Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion

Die überwiegende Mehrheit der Kliniken unterwirft sich freiwillig den Richtlinien der ASRM. Diese hat im Laufe der Jahre zu den wichtigsten Themen Richtlinien erlassen und in ihrer Zeitschrift „Fertility and Sterility“ veröffentlicht. 2004 erschien erstmals ein Kompendium von 58 Publikationen des Practice Committee und 16 des Ethikkomitees (ASRM und SART 2004a). Diese Zusammenschau wurde seither erweitert und aktualisiert (ASRM und SART 2006a, 2008a).

Schon im Vorwort des Kompendiums macht die ASRM deutlich, dass es sich nicht um verbindliche Richtlinien sondern vielmehr um allgemeine Empfehlungen handelt:

„Diese Richtlinien wurden entwickelt, um Ärzte bei ihren Entscheidungen bezüglich der Behandlung ihrer Patienten zu unterstützen. Sie sind nicht als Protokoll gedacht, das in allen Situationen befolgt werden muss, und können nicht das individuelle Urteil der behandelnden Ärzte ersetzen, das sie aufgrund ihrer Informationen über ihre Patienten und der speziellen Umstände fällen. Die Empfehlungen in diesen Richtlinien mögen nicht die geeignetste Herangehensweise für alle Patienten sein. Die medizinische Wissenschaft und Ethik unterliegt einem ständigen Wechsel und Ärzte sollten sich nicht ausschließlich auf diese Richtlinien verlassen.“

Die meisten, vor allem die neueren Berichte, enthalten am Ende nochmals eine entsprechende Anmerkung.

Des Weiteren wird zwischen Richtlinien, Komiteemeinungen, technischen und aufklärenden Bekanntmachungen (Educational Bulletin), gemeinsamen Berichten und Stellungnahmen (Position Statement) differenziert, denen auch unterschiedliche Bedeutung zugeschrieben wird.

Richtlinie bezüglich der Anzahl der zu transferierenden Embryos

Zunächst werden die Zentren ermuntert, eigene Daten zu erheben und Schemata zu entwickeln. In der Neufassung von 2006 wird darauf hingewiesen, dass die Anzahl der Embryos so angeglichen werden sollte, dass unerwünschte Ergebnisse minimiert werden. Außerdem werden Zentren, die in zwei aufeinander folgenden Jahren Mehrlingsraten

berichten, die mehr als zwei Standardabweichungen über dem Durchschnittswert sind, von der SART geprüft.

Sodann werden in der Richtlinie Patientinnen nach Alter in prognostische Gruppen eingeteilt, in denen weiter berücksichtigt wird, ob Faktoren für eine besonders günstige oder ungünstige Prognose vorliegen. Als günstig werden der erste Zyklus der künstlichen Befruchtung, gute Qualität der Embryos, sowie überzählige Embryos, die für Kryokonservierung genutzt werden können, eingestuft. Auch vorheriger Erfolg bei ART-Behandlungen gilt als positiver Prädiktor. Außerdem soll der Wunsch der Patienten berücksichtigt werden. Des Weiteren wird zwischen Cleavages nach ca. 2-3 Tagen nach Befruchtung und Blastozysten nach ca. 5-6 Tagen differenziert. In den Richtlinien von 2006 werden für letztere für alle Alterskategorien gesonderte Empfehlungen ausgesprochen, 2008 wurden keine Änderungen vorgenommen. 2009 erschien eine Aktualisierung der Richtlinie, die eine Differenzierung für Patientinnen über 40 Jahre einführte (ASRM und SART 2009).

Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2003 relevante Richtlinie lautete:

- Bei Frauen unter 35 Jahren sollten nicht mehr als zwei Embryos zurückgesetzt werden, wenn keine besonderen Umstände vorliegen. Bei Patientinnen mit außerordentlich guter Prognose, sollte der Transfer von nur einem Embryo in Betracht gezogen werden.
- Frauen zwischen 35 und 37 Jahren mit günstiger Prognose sollten nicht mehr als zwei, alle anderen nicht mehr als drei Embryos erhalten.
- Bei zwischen 38- und 40-Jährigen sollten nicht mehr als vier Embryos transferiert werden, bei besserer Prognose sollte erwogen werden, nicht mehr als drei Embryos zu übertragen.
- Patientinnen die über 40 Jahre alt sind, sollten nicht mehr als fünf Embryos erhalten.
- Bei Patientinnen, die zwei oder mehr Zyklen ohne Erfolg durchlaufen haben, und solchen mit ungünstiger Prognose, können den individuellen Umständen entsprechend nach angemessener Beratung mehr Embryos zurückgesetzt werden.
- Bei Eizellspenden sollte das Alter der Spenderin ausschlaggebend sein.
- Bei GIFT sollte eine Eizelle mehr als die empfohlene Anzahl an Embryos einer Gruppe transferiert werden.

Alter	< 35	35-37	38-40	> 40
besonders günstige Prognose	1-2	2	3	5
alle anderen Fälle	2	3	4	5

Andere Richtlinien

Darüber hinaus wurden Richtlinien zu den Mindestbedingungen von ART-Zentren veröffentlicht. Darin wird das benötigte Personal, deren Erfahrung und Weiterbildung sowie ethische Aspekte ebenso wie die Dokumentation und Datenerhebung geregelt.

Kostenübernahme

Auch bezüglich der Versicherungsleistungen liegen unterschiedliche Regelungen in den einzelnen Bundesstaaten vor. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2003 gab es insgesamt 15 Bundesstaaten³ staatlich angeordnete Versicherungsleistungen, wobei zu unterscheiden ist: In zwei Staaten⁴ können Zusatzversicherungen abgeschlossen werden. Nur in fünf Staaten⁵ werden alle ART-Behandlungsmethoden übernommen, in dreien⁶ ist IVF (und damit auch ICSI) explizit ausgeschlossen. In drei Staaten⁷ gelten die Vorschriften nur für health maintenance organizations (HMOs)⁸ (ASRM 2011).

³ Arkansas, California, Connecticut, Hawaii, Illinois, Louisiana, Maryland, Massachusetts, Montana, New Jersey, New York, Ohio, Rhode Island, Texas, West Virginia

⁴ California, Texas

⁵ Connecticut, Illinois, Massachusetts, New Jersey, Rhode Island

⁶ California (nur GIFT), Louisiana, New York

⁷ Montana, Ohio, West Virginia

⁸ HMOs sind Anbieter von Gesundheitsfürsorge, die Verträge mit Krankenhäusern, Ärzten und anderen Anbietern geschlossen haben, und decken nur die Kosten, die durch die Inanspruchnahme dieser Vertragspartner entstanden sind. Umgekehrt sind die Vertragspartner verpflichtet, sich den HMO Richtlinien und Beschränkungen zu unterwerfen (www.wikipedia.com).

4.1.3 Rechtsvergleich

Ebenso wie die Bundesrepublik Deutschland sind die Vereinigten Staaten von Amerika ein Zusammenschluss von Ländern bzw. Staaten. In beiden gewährt die Verfassung bei der Gesetzgebungskonkurrenz den Ländern den Vorrang, im Falle einer bundesweiten Regelung setzt sich diese durch. Trotz dieser großen Ähnlichkeit der Grundvoraussetzungen haben die beiden Länder äußerst unterschiedlich Wege gewählt, dem Thema Reproduktionsmedizin einen rechtlichen Rahmen zu geben.

Verfassungsrechtliche Grundlagen

In Deutschland stehen Embryos ab der Nidation unter dem Schutz der Verfassung, in den USA greift ein verfassungsrechtlicher Schutz erst ab der Geburt des Kindes.

Embryoschutzgesetze

Traditionell steht in den USA die Souveränität der Bundesstaaten im Vordergrund, wohingegen in Deutschland der Bund häufiger von seiner Gesetzgebungskompetenz Gebrauch macht. Dementsprechend wurde in Deutschland mit dem Embryonenschutzgesetz ein verbindliches Bundesgesetz geschaffen, dessen Kernpunkte die Verbote von Transfers mit mehr als drei Embryos oder Eizellen, Kryokonservierung von Embryos, Eizellspende, Embryospende und Leihmutterchaft sind. In den USA gibt es hingegen nur punktuelle Regelungen einzelner Bundesstaaten, so dass auch der Handel mit menschlichen Zellen nicht grundsätzlich unter Strafe gestellt ist, und selbst verbrauchende Forschung an Embryos und Klonen lediglich nicht staatlich finanziert werden.

Meldepflichten

In beiden Ländern sind die ART-Zentren bundesweit dazu verpflichtet, ihre Daten an ein nationales Register zu melden, in Deutschland ergibt sich dies aus der MBOÄ, in den USA aus dem Fertility Clinic Success Rate and Certification Act (1992).

Richtlinien

In beiden Ländern gibt es die Reproduktionsmedizin betreffende Richtlinien. Es werden jeweils auch Aussagen über die Maximalzahl der zu transferierenden Embryos gemacht: Zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2003 empfahlen die Richtlinien der deutschen Bundesärztekammer den Transfer von maximal zwei Embryos bei unter 35-jährigen Patientinnen. Ansonsten gilt der gesetzliche Rahmen von maximal drei Embryos. Das Mehrlingsrisiko wird als so schwerwiegend eingestuft, dass ihm die Chance auf eine Schwangerschaft untergeordnet werden muss. In den USA hingegen empfahl die ASRM zu diesem Zeitpunkt je nach Voraussetzungen den Transfer von einem bis fünf und mehr

Embryos. Diese Empfehlung wird jedoch innerhalb der Richtlinie relativiert und auf die Notwendigkeit der Anpassung an die jeweiligen Umstände hingewiesen.

Kostenübernahme

In Deutschland wurden 2003 noch die gesamten Kosten für ART-Behandlungen übernommen, seit 2004 werden für gesetzlich versicherte Patienten nur noch 50% bezahlt. Allerdings ist die Übernahme der Kosten an Voraussetzungen geknüpft. In den USA bestehen nur in 15 der 50 Staaten Regelungen über die Kostenübernahme von ART-Behandlungen durch die Versicherungen, lediglich in 5 Staaten besteht ein umfassender Versicherungsschutz. Insgesamt kann nicht von einer flächendeckenden Kostendeckung gesprochen werden.

Die deutschen Regelungen sind eine der restriktivsten Europas. Dennoch werden sie hierzulande von großen Teilen der Juristen und Ärzteschaft gut geheißen (Frommel et al. 2010). In den USA hingegen, in denen im Vergleich zu Deutschland nur punktuelle Regelungen vorliegen, besteht das Gefühl, eingeschränkt zu sein und dadurch im Wettbewerb benachteiligt zu werden (Jost 2007).

4.2 Datenvergleich

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der künstlichen Befruchtungen in Deutschland und den USA zu vergleichen. Bei der Sichtung des deutschen und des amerikanischen Registers waren diese nicht direkt vergleichbar. Um die Vergleichbarkeit herstellen zu können, waren Rechenschritte und Umwandlungen des jeweiligen Zahlenmaterials notwendig, die den Hauptinhalt dieser Arbeit bilden. Dennoch war eine solche Vergleichbarkeit in einigen Punkten nicht herstellbar. Diese werden an den entsprechenden Stellen der Arbeit gesondert benannt. Im Folgenden werden die Ergebnisse jeweils für frische und für Kryo-Zyklen zu den Kapiteln „Behandlungsschritte“, „Schwangerschaftsverläufe“ und „Geburten“ zusammengefasst, anschließend werden die „Mehrlinge“ näher betrachtet. Die jeweiligen Kapitel werden mittels Tabellen und Abbildungen veranschaulicht.

4.2.1 frische Zyklen

4.2.1.1 Behandlungsschritte bei frischen Zyklen

Fragestellung: Als erstes wurden die Erfolgsraten der einzelnen Schritte der ART-Behandlungen bei frischen Zyklen in Deutschland und den USA verglichen.

Quellen: Die Daten für Deutschland wurden dem DIR 2003 entnommen. Die absoluten Zahlen der durchgeführten Zyklen, Punktionen und gewonnenen Eizellen wurden der Kurzstatistik auf Seite 8 des DIR 2003 entnommen. Die Gesamtzahl der Fertilisationen, Transfers und Schwangerschaften in Deutschland im Jahr 2003 waren in der Zusammenfassung der Kurzstatistik auf Seite 9 des DIR 2003 verfügbar.

Den Daten für die USA liegt Abbildung 3 der Seite 15 des CDC-Reports 2003 zu Grunde. Hierin sind Daten bezüglich der Anzahl der gestarteten Zyklen, Punktionen, Transfers und Schwangerschaften enthalten. Daten über ektopre Graviditäten sind in Abbildung 6 auf Seite 18 des CDC-Reports 2003 enthalten. Zu der Gewinnung und Befruchtung von Eizellen sind im Gegensatz zum deutschen im amerikanischen Register keine Zahlen verfügbar. Auch auf telefonische, postalische und per E-Mail erfolgte Anfragen beim Center for Disease Control hin konnten diese Angaben nicht ergänzt werden.

Beschreibung: Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschritte von ART-Behandlung des Jahres 2003 im deutsch-amerikanischen Vergleich. Links werden die deutschen Behandlungsergebnisse des Jahres 2003 dargestellt, rechts die entsprechenden Ergebnisse in den USA im gleichen Zeitraum.

Jeweils in den Spalten A sind die absoluten Zahlen für die beschriebenen Stadien der ART-Behandlung aufgeführt. Die Spalten B geben an, wie häufig die jeweils nächste Stufe erreicht wurde, also das prozentuale Verhältnis zweier aufeinander folgenden Stadien zueinander. Die Spalten C bilden das Verhältnis des jeweiligen Stadiums zur Gesamtzahl der Punktionen ab und Spalte D das jeweilige Verhältnis zur Gesamtzahl der begonnenen Zyklen.

In Deutschland werden die klinischen Schwangerschaften dokumentiert, so dass darin auch die ektopen Graviditäten enthalten sind. In den USA werden diese gesondert aufgeführt. Um vergleichbare Daten zu erhalten mussten folglich den im CDC-Report enthaltenen Schwangerschaften die extrauterinen hinzuaddiert werden. Hierfür wurde die Anzahl der ektopen Graviditäten errechnet, indem der zugehörige Prozentsatz mit der Gesamtzahl der gestarteten Zyklen multipliziert wurde (0,7% von 91032 = 637). Diese Anzahl der extrauterinen Graviditäten wurde zu den 31348 Schwangerschaften hinzuaddiert, woraus sich die Anzahl der klinischen Schwangerschaften für die USA ergab.

Aus den nunmehr vergleichbaren Anzahlen der Behandlungsstadien der beiden Länder wurde der prozentuale Unterschied der einzelnen Stufen der ART-Behandlung im Verhältnis zur jeweils vorausgehenden Stufe der Behandlung, sowie zur Gesamtzahl der durchgeführten Punktionen und begonnenen Zyklen errechnet.

	Deutschland				USA			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Verlauf	Gesamtanzahl	Prozent vom vorherigen Stadium	Prozent von Punktionen	Prozent von Zyklen	Gesamtanzahl	Prozent vom vorherigen Stadium	Prozent von Punktionen	Prozent von Zyklen
Zyklen	89016				91032			
Punktionen	82441	92,6%		92,6%	79602	87,4%		87,4%
Eizellentnahmen	81042	98,3%	98,3%	91,0%	n.v.			
Fertilisation	75754	93,5%	91,9%	85,1%	n.v.			
Transfers	74169	97,9%	90,0%	83,3%	74296	93,3%	93,3%	81,6%
klinische SS	20753	28,0%	25,2%	23,3%	31985	43,1%	40,2%	35,1%

Tabelle 1: Ablauf einer ART-Behandlung bei frischen Zyklen in Deutschland und den USA
Dieser Ablauf gliedert sich, wie in der ersten Spalte der Tabelle abgebildet, in folgende Schritte:

- Zyklen: Anzahl aller begonnenen Zyklen
- Punktionen: Zyklen, in denen eine Punktion durchgeführt wurde
- Eizellentnahmen: Punktionen, in denen Eizellen gewonnen wurden
- Fertilisationen: Zyklen mit Eizellen, in denen eine Befruchtung stattgefunden hat
- Transfers: Behandlungen, in denen ein Embryotransfer vorgenommen wurde
- klinische Schwangerschaften (SS)

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt; n.v. = nicht verfügbar.

Vergleich: Auf Grund dieser Berechnungen waren nunmehr, wie aus der Tabelle 1 ersichtlich, die Behandlungserfolge von Deutschland und den USA hinsichtlich

1. Punktionen pro Zyklus
 2. Transfers pro Punktion und pro Zyklus
 3. Schwangerschaften pro Transfer, pro Punktion und pro Zyklus
- vergleichbar.

1. Die Punktionsrate pro Zyklus ist in Deutschland um 5,2 Prozentpunkte signifikant höher als in den USA.
2. Die Transferrate pro Punktion hingegen liegt in Deutschland um 3,3 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA. In Relation zu den begonnenen Zyklen ist die Transferrate in Deutschland 1,7 Prozentpunkte signifikant höher als in den USA.
3. Die Schwangerschaftsrate pro Transfer ist in Deutschland 15,1 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA, die Schwangerschaftsrate pro Punktion ist 15,0 Prozentpunkte signifikant niedriger. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus ist 11,8 Prozentpunkte signifikant niedriger.

Diese Ergebnisse werden in Tabelle 2 einander gegenübergestellt und in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
Punktionen pro Zyklus	92,6%	87,4%	1336	sig.
Transfers pro Punktion	90,0%	93,3%	598	sig.
Transfers pro Zyklus	83,3%	81,6%	91	sig.
SS pro Transfer	28,0%	43,1%	3680	sig.
SS pro Punktion	25,2%	40,2%	4155	sig.
SS pro Zyklus	23,3%	35,1%	3037	sig.

*Tabelle 2: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Ergebnisse der Behandlungsschritte bei frischen Zyklen in Deutschland und USA aus Tabelle 1
sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht*

Schlussfolgerungen: Die Raten der Punktionen sowie der Embryotransfers sind im Verhältnis zur Gesamtzahl der Zyklen in Deutschland höher als in den USA, d.h. die Wahrscheinlichkeit einer Punktion ist bei einem in Deutschland gestarteten Zyklus höher als in den Vereinigten Staaten von Amerika. In Deutschland werden jedoch weniger Transfers im Verhältnis zur Gesamtzahl der Punktionen durchgeführt, also ist dort nach einer Punktion die Wahrscheinlichkeit eines Embryotransfers geringer. Die Schwangerschaftsraten pro Zyklus, pro Punktion und pro Transfer sind in Deutschland durchweg niedriger als in den USA.

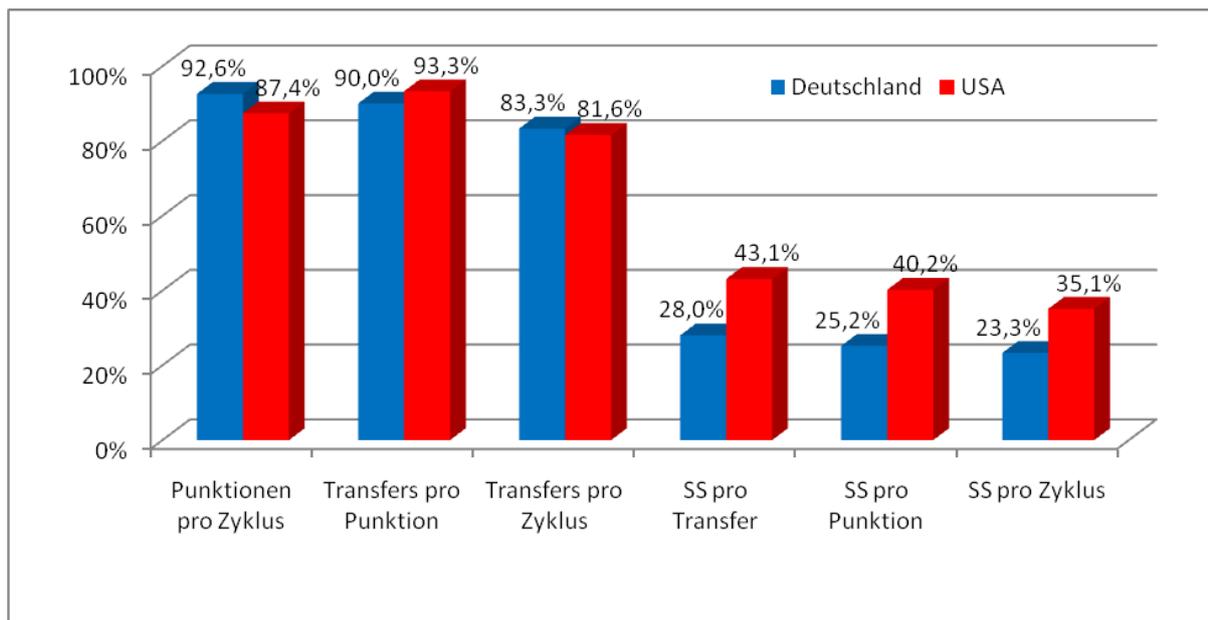


Abbildung 1: Grafische Darstellung der vergleichbaren Ergebnisse der Behandlungsschritte bei frischen Zyklen in Deutschland und den USA aus Tabelle 1

4.2.1.2 Schwangerschaftsverläufe bei frischen Zyklen

Der wichtigste Faktor bei der Betrachtung von Schwangerschaftsverläufen ist die Abortrate. Für den Vergleich der Abortraten der beiden Länder erscheint es am naheliegendsten, die jeweiligen Register auf explizite Tabellen über Abortraten zu durchsuchen. Eine solche Tabelle findet sich im DIR 2003 auf den Seiten 19 und 20. Bei näherer Prüfung des Zahlenmaterials stellte sich heraus, dass diese Abortstatistik nur die bekannten Schwangerschaftsverläufe des beschriebenen Jahrgangs zu Grunde legt. Zum Zeitpunkt des Erscheinens des DIR 2003 waren jedoch mehr als ein Drittel (34,6%) der Schwangerschaftsverläufe noch nicht erfasst, so dass die Abortstatistik mögliche Aborte der nicht erfassten Verläufe nicht mit einbezog. Daraus folgt, dass die in der Abortstatistik aufgeführte Abortrate zu niedrig ausfallen muss.

Bei der Durchsicht des DIR Jahrbuches 2004 fanden sich retrospektive Angaben zu Abortraten für das Jahr 2003, die tatsächlich signifikant höher waren, als die im DIR 2003 erschienenen⁹. Aus diesem Grunde wurde auf die im Jahrbuch 2004 erschienenen komplettierten Daten für das Jahr 2003 zurückgegriffen.

Fragestellung: Im Folgenden wurden die deutschen mit den amerikanischen Schwangerschaftsverläufen nach ART-Behandlung im Jahr 2003 verglichen.

⁹ Meine zu Grunde liegenden Berechnungen zur Signifikanz der Unterschiede würden den Rahmen der Arbeit an dieser Stelle sprengen.

Quellen: Das DIR 2004 enthält auf Seite 13 oben den Nachtrag für die Verläufe der Schwangerschaften, die aus Zyklen hervorgegangen sind, die im Jahr 2003 gestartet wurden. Die Daten sind aufgeschlüsselt nach der Methode der Fertilisierung, namentlich Schwangerschaftsverläufe nach IVF-Behandlungen, nach ICSI, sowie nach Zyklen, in denen sowohl IVF als auch ICSI durchgeführt wurden.

Das amerikanische Register gibt in Abbildung 7 auf Seite 19 des CDC-Reports 2003 die Prozentsätze für folgende Schwangerschaftsverläufe an: Lebendgeburten, Aborte, Totgeburten, Abtreibungen und fehlende Angaben.

Entstehung der Tabelle: Um eine direkte Vergleichbarkeit der deutschen und amerikanischen Daten herzustellen, war es zunächst erforderlich, die Ergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsmethoden in Deutschland zusammenzufassen, da das amerikanische Register keine Aufschlüsselung der Daten nach der Methode der Fertilisation vornimmt. Durch Addition der Anzahlen bezüglich IVF, ICSI sowie IVF und ICSI ergab sich die Gesamtzahl aller Schwangerschaften, Geburten, Aborte und extrauterinen Graviditäten (Spalte A). Spalte B enthält den jeweiligen Prozentsatz an allen Schwangerschaften.

Die im DIR aufgeführten Prozentzahlen für Geburten, Aborte und extrauterinen Graviditäten ergeben zusammen nur 87,8%. Die nicht erfassten Verläufe werden dort als zusätzlicher Posten mit aufgeführt. Um die deutschen Daten mit den amerikanischen vergleichen zu können, mussten somit die Schwangerschaftsverläufe für die nicht erfassten Fälle hochgerechnet werden, unter der Annahme, dass die nicht erfassten Fälle statistisch gesehen anteilig den gleichen Verlauf an Geburten, Aborten und extrauterinen Graviditäten wie die erfassten Fälle nehmen (Spalte C).

Die amerikanischen Daten mussten ebenfalls angeglichen werden:

- Zunächst wurden die absoluten Zahlen der jeweiligen Schwangerschaftsverläufe berechnet, indem die in Abbildung 7 auf Seite 19 des CDC-Reports 2003 aufgeführten Prozentsätze der Lebendgeburten (82,2%), Aborte (15,5%), Totgeburten (0,6%), Abtreibungen (0,9%) und unbekanntem Verläufen (0,9%) durch Multiplikation mit der Gesamtzahl von 31348 Schwangerschaften, die aus der Abbildung 3 der Seite 15 des CDC-Reports stammt, umgewandelt wurden (Spalte A unten).
- Um mit den deutschen Daten vergleichbare Zahlen zu erhalten, wurden, wie schon in Tabelle 1, die 637 extrauterinen Graviditäten zu den 31348 regelrechten Schwangerschaften addiert (Schwangerschaften gesamt).

- Da im deutschen Register nicht zwischen Tot- und Lebendgeburten unterschieden wird, wurden die amerikanischen Daten von 188 Totgeburten und 25768 Lebendgeburten zur Gesamtzahl der Geburten von 25956 addiert (Geburten gesamt).
- Da in Deutschland außerdem nicht zwischen Aborten und Abtreibungen differenziert wird, wurden die Daten des CDC-Reports bezüglich der Abtreibungen und natürlichen Aborte (4859 und 282) zu Aborte gesamt summiert.
- Basierend auf diesen absoluten Zahlen konnten die Prozentsätze aller Schwangerschaftsverläufe neu berechnet werden, zum einen als Anteil aller Schwangerschaften (Spalte B) und zum anderen als Anteil an allen erfassten Schwangerschaftsverläufen (Spalte C).

Beschreibung: Tabelle 3 stellt die Schwangerschaftsverläufe nach ART-Behandlung in Deutschland und den USA gegenüber.

2004 lagen nur noch in 12,2% der Schwangerschaften nach frischen Zyklen keine Daten über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft vor. Nach Hochrechnung dieser Fälle mündeten die Schwangerschaften nach ART-Behandlung 2003 in 74,6% in Geburten, in 23,0% in Aborten und in 2,5% traten extrauterine Graviditäten auf.

In den USA sind nur zu 0,9% der Schwangerschaftsverläufe keine Angaben verfügbar. Die Hochrechnungen ergaben, dass aus 81,8% aller Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung Geburten hervorgegangen sind, in 16,2% resultierten die Schwangerschaften in Aborten (im Sinne des DIR) und der Anteil der ektopen Graviditäten beträgt 2,0%.

Vergleich: Die nunmehr vergleichbaren Raten werden in Tabelle 4 und Abbildung 2 dargestellt. Die Geburtsrate pro Schwangerschaft nach ART-Behandlung ist in Deutschland um 7,2 Prozentpunkte hoch signifikant niedriger als in den USA. Die Abortrate ist um 6,8 Prozentpunkte hoch signifikant höher. Der Anteil extrauteriner Graviditäten ist in Deutschland um 0,5 Prozentpunkte signifikant höher.

Schlussfolgerungen: Die Schwangerschaften nach ART-Behandlung resultieren in Deutschland deutlich seltener in Geburten als in den USA.

Verlauf	Deutschland			USA		
	A	B	C	A	B	C
	Anzahl	Prozent von SS gesamt	Prozent von erfasst	Anzahl	Prozent von SS gesamt	Prozent von erfasst
SS gesamt	20919			31985		
Geburten gesamt	13688	65,4%	74,6%	25956	81,2%	81,8%
Aborte gesamt	4216	20,2%	23,0%	5141	16,1%	16,2%
EU gesamt	454	2,2%	2,5%	637	2,0%	2,0%
Erfasst	18358	87,8%		31734	99,2%	
Keine Angaben	2561	12,2%		282	0,9%	

Tabelle 3: Verlauf der klinischen Schwangerschaften nach frischen Zyklen in Deutschland und den USA:

- daraus entstandene Geburten,
- Fehlgeburten und
- extrauterine Schwangerschaften (EU),
- sowie die Summe der erfassten
- im Gegensatz zu den nicht erfassten Verläufen

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

Aufgrund der Rundungen ergibt die Summe der Prozentsätze nicht immer 100%. Dementsprechend ergibt auch im Tabellenteil USA die Summe der erfassten und nicht erfassten Verläufe nicht die Gesamtzahl der Schwangerschaften.

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
Geburten pro SS	74,6%	81,8%	368	sig.
Aborte pro SS	23,0%	16,2%	350	sig.
EU pro SS	2,5%	2,0%	12	sig.

Tabelle 4: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Schwangerschaftsverläufe nach frischen Zyklen in Deutschland und USA aus Tabelle 3

sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht

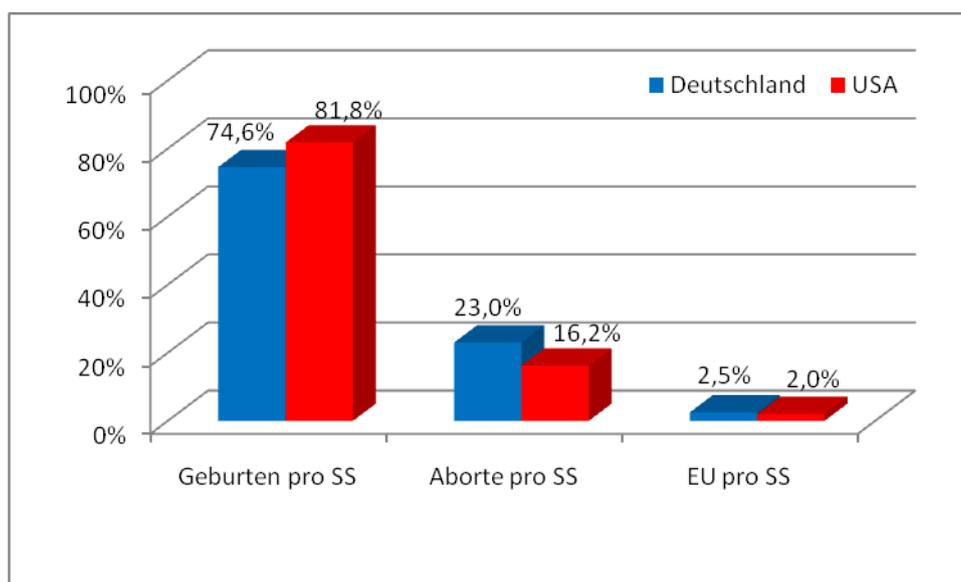


Abbildung 2: Grafische Darstellung der vergleichbaren Ergebnisse der Schwangerschaftsverläufe nach ART-Behandlungen mit frischen Zyklen in Deutschland und den USA aus Tabelle 3

4.2.1.3 Geburten bei frischen Zyklen

Die Vergleichbarkeit der Daten für die beiden Länder wurde dadurch erschwert, dass das amerikanische Register grundsätzlich den Erfolg der Fertilitätsbehandlung in Geburten misst, im deutschen Register hingegen die Schwangerschaft die Zielgröße bildet.

Fragestellung: Es wurden die Geburtsraten nach ART-Behandlungen in Deutschland und den USA vergleichend gegenübergestellt.

Quellen: Grundlage für die nun folgende Tabelle 5 bildeten die Vorausberechnungen über die Behandlungsverläufe aus Tabelle 1. Aus letzterer konnten aufgrund der eben dargestellten Ergebnisse der Abortraten (Tabelle 3) die Geburtsrate errechnet werden.

Beschreibung: Die deutschen Daten mussten um die Hochrechnung der Geburten ergänzt werden: Der Prozentsatz der Geburten pro Schwangerschaft in Spalte E ergibt sich aus der Tabelle 3. Damit konnte die Anzahl der Geburten hochgerechnet werden (74,6% der 20.753 Schwangerschaften = 15.481 Geburten). Mit der so gewonnenen Anzahl der Geburten konnte das Verhältnis zu allen Zyklen (17,4%), Punctionen (18,8%) und Transfers (20,9%) berechnet werden.

Der rechte Teil der Tabelle mit den amerikanischen Daten wurde ebenfalls um entsprechend berechnete Geburten ergänzt: Der Prozentsatz der Geburten im Verhältnis zu den Schwangerschaften (81,8%) ergibt sich aus Tabelle 3. Damit konnte die Anzahl der Geburten auch für die nicht erfassten Schwangerschaftsverläufe hochgerechnet werden (26.161), so dass sich das Verhältnis zu den Zyklen (28,7%), Punctionen (32,9%) und Transfers (35,2%) berechnen ließ.

Vergleich: Die Geburtsraten pro Zyklus, Punction, Transfer und Schwangerschaft sind in Deutschland um 11,3 Prozentpunkte, 14,1 Prozentpunkte, 14,3 Prozentpunkte und 7,2 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA, wie in Tabelle 6 und Abbildung 3 gezeigt.

Schlussfolgerungen: Alle Geburtsraten nach ART-Behandlung sind in Deutschland signifikant niedriger als in den Vereinigten Staaten.

Verlauf	Deutschland					USA				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
	Gesamtzahl	Prozent von Zyklen	Prozent von Punktionen	Prozent von Transfer	Prozent von SS	Gesamtzahl	Prozent von gesamt	Prozent von Punktionen	Prozent von Transfer	Prozent von SS
Zyklen	89016					91032				
Punktionen	82441	92,6%				79602	87,4%			
Transfers	74169	83,3%	90,0%			74296	81,6%	93,3%		
klinische SS	20753	23,3%	25,2%	28,0%		31985	35,1%	40,2%	43,1%	
Geburten	15481	17,4%	18,8%	20,9%	74,6%	26161	28,7%	32,9%	35,2%	81,8%

Tabelle 5: Vergleich der Behandlungsverläufe inklusive klinischer Schwangerschaften und Geburten bei frischen Zyklen in Deutschland und den USA

Die nunmehr vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
Geburten pro Zyklus	17,4%	28,7%	3265	sig.
Geburten pro Punktion	18,8%	32,9%	4215	sig.
Geburten pro Transfer	20,9%	35,2%	3788	sig.
Geburten pro SS	74,6%	81,8%	396	sig.

Tabelle 6: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Behandlungsergebnisse bei frischen Zyklen in Deutschland und USA aus Tabelle 5

sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht

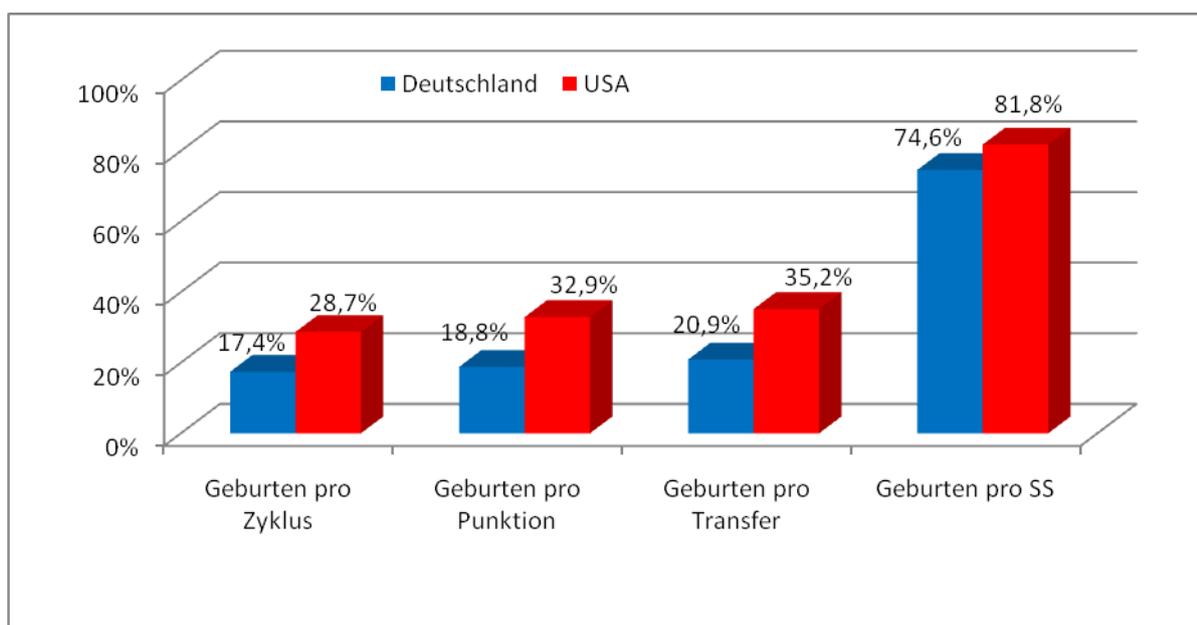


Abbildung 3: Grafische Darstellung der vergleichbaren Behandlungsergebnisse bei frischen Zyklen in Deutschland und den USA aus Tabelle 5

4.2.2 Kryo-Zyklen

Die Behandlungen unter Verwendung kryokonservierter Zellen (in Deutschland meistens imprägnierte Eizellen im Vorkernstadium, in den USA zumeist Embryos) bedarf auf Grund der Andersartigkeit des Verfahrens der gesonderten Betrachtung. Zum einen erfährt nur ein Teil des Patientinnenkollektivs eine Behandlung mit Kryo-Zyklen, zum anderen handelt es sich um ein Verfahren, das sich einerseits in seinem Ablauf, andererseits in seiner Methodik von dem frischer Zyklen unterscheidet und damit andere Fehlerquellen birgt.

4.2.2.1 Behandlungsverläufe bei Kryo-Zyklen

Fragestellung: Die Verläufe der Kryo-Zyklen wurden für Deutschland und die USA vergleichend gegenübergestellt.

Quellen: Die Daten über die Anzahl der in Deutschland 2003 durchgeführten Kryo-Zyklen und deren Verlauf bis zum Stadium der Schwangerschaft wurden der Kurzstatistik des DIR 2003 S. 8 entnommen.

Die Erfolgsraten von Kryo-Zyklen in den USA enthält die Abbildung 36 auf Seite 48 des CDC-Reports 2003. Die Gesamtzahl der Kryo-Zyklen in den USA ist der Übersicht auf Seite 14 CDC-Reports 2003 zu entnehmen.

Beschreibung der Tabelle 7: Spalte A zeigt die absoluten Fallzahlen, in denen das in der ersten Spalte beschriebene Stadium erreicht wurde. Spalte B gibt an, wie häufig das jeweils nächste Stadium erreicht wurde, also das prozentuale Verhältnis zweier Verlaufsstufen zueinander. In Spalte C ist das Verhältnis der einzelnen Stadien zur Gesamtzahl der Auftauungsvorgänge dargestellt.

Da das amerikanische Register keine Angaben über die Rate der Transfers pro Auftauungsvorgang enthielt, wurde diese wie folgt berechnet: Die Erfolgsraten der USA bei Kryo-Behandlungen betragen 26,3% Geburten pro Auftauung und 27,0% Geburten pro Transfer. Die Gesamtzahl der Kryo-Zyklen beträgt 17.517, daraus wurden zunächst die Anzahl der Geburten und daraus sodann die Anzahl der Transfers errechnet. So konnte schließlich die Rate der Transfers pro Auftauungsvorgang berechnet werden.

Vergleich: Vergleichbar war an dieser Stelle lediglich die in Tabelle 6 fettgedruckte Rate der Transfers pro Auftauungsvorgang, da im deutschen Register keine direkt vergleichbaren Daten über Geburten und im amerikanischen überhaupt keine Daten über Schwangerschaften verfügbar sind. In Tabelle 8 werden die vergleichbaren Raten einander

gegenüber gestellt und in Abbildung 4 grafisch dargestellt. In Deutschland ist die Transferrate pro Auftauungsvorgang um 3,6 Prozentpunkte signifikant niedriger.

Verlauf	Deutschland			USA		
	A	B	C	A	B	C
	Anzahl Kryo	Prozent vom vorherigen Stadium	Prozent von Auftauungsvorgang	Anzahl Kryo	Prozent vom vorherigen Stadium	Prozent von Auftauungsvorgang
Zyklen	16838			n.v.		
Auftauungsvorgänge	14265	84,7%		17517		
Transfers	13376	93,8%	93,8%	17063	97,4%	97,4%
klinische SS	2150	16,1%	15,1%	n.v.	n.v.	n.v.
Geburten	n.v.	n.v.	n.v.	4607	27,0%	26,3%

Tabelle 7: Verlauf der Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA

Der Verlauf gliedert sich, wie in der ersten Spalte der Tabelle dargestellt, in folgende Schritte:

- Zyklen
- Auftauungsvorgänge
- Transfers
- klinische Schwangerschaften und
- Geburten

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt; n.v. = nicht verfügbar.

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
Transfers pro Auftauungsvorgang	93,8%	97,4%	257	sig.

Tabelle 8: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Behandlungsergebnisse der Kryo-Zyklen in Deutschland und USA aus Tabelle 7
sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht

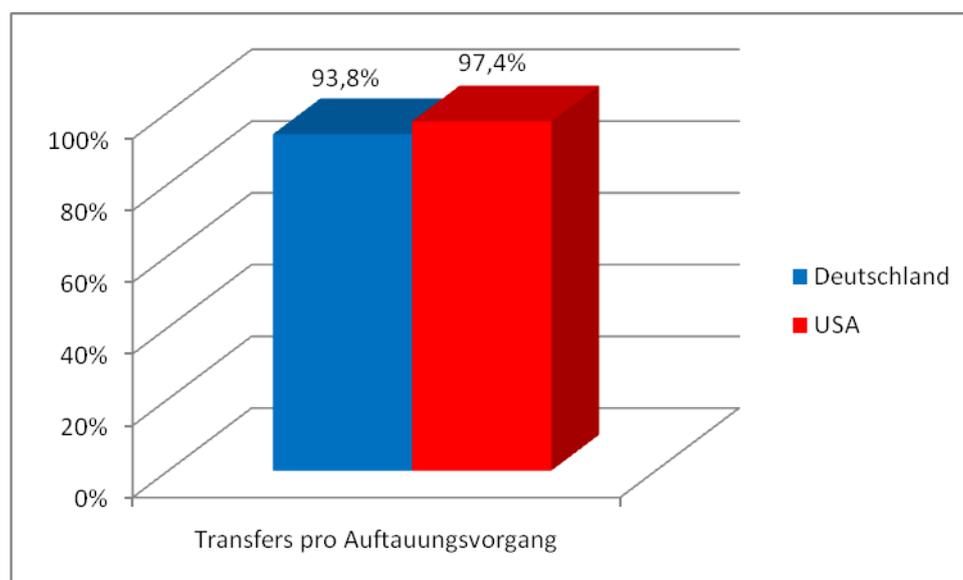


Abbildung 4: Grafische Darstellung der vergleichbaren Behandlungsergebnisse der Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA aus Tabelle 7

Schlussfolgerungen: In Deutschland wird seltener das Stadium des Transfers erreicht als in den Vereinigten Staaten.

Für einen Vergleich der Schwangerschafts- und Geburtsraten bedarf es der gesonderten Betrachtung der Schwangerschaftsverläufe.

4.2.2.2 Schwangerschaftsverläufe bei Kryo-Zyklen

Fragestellung: Verglichen werden sollten die Schwangerschaftsverläufe der Kryo-Zyklen für Deutschland und die USA.

Quellen: Die in Kapitel 4.2.1.2 verwendete aktualisierte Kurzstatistik auf Seite 13 des DIR 2004 enthält auch Daten über Schwangerschaftsverläufe bei Kryo-Zyklen und konnte folglich auch hier zu Grunde gelegt werden. Die Daten sind dort ebenfalls nach der Methode der Fertilisation aufgeschlüsselt.

Daten über die Schwangerschaftsverläufe nach Kryo-Zyklen sind im Bericht des CDC nicht enthalten.

Beschreibung von Tabelle 9: Auch hier mussten die deutschen Daten zunächst unabhängig von der Behandlungsmethode zusammengefasst werden. Durch Summierung der jeweiligen Anzahlen konnten die Raten der Schwangerschaften, Geburten, Aborte und extrauterinen Graviditäten für IVF, ICSI sowie IVF und ICSI insgesamt neu berechnet werden.

Wiederum waren auch hier die nicht erfassten Fälle separat angegeben, so dass die Schwangerschaftsverläufe wie schon in Teil 4.2.1.2 unter der Annahme des statistisch gleichen Verlaufs hochgerechnet werden konnten.

Deutschland	A	B	C
	Kryo-Zyklen	Prozent von SS	Prozent von erfasst
SS	2333		
Geburten	1438	61,6%	67,5%
Aborte	629	27,0%	29,5%
EU	62	2,7%	2,9%
Erfasst	2129	91,3%	
Keine Angaben	204	8,7%	

*Tabelle 9: Schwangerschaftsverläufe bei Kryo-Zyklen in Deutschland
Aufgrund der Rundungen ergibt die Summe der Prozentsätze nicht immer 100%.*

Eine direkte Rückrechnung der Geburten in Schwangerschaften ist für die USA nicht möglich, da keinerlei Daten über Aborte in Kryo-Zyklen verfügbar sind. Eine Verwendung der Abortrate frischer Zyklen liefert kein exaktes Ergebnis, da zwischen den Schwangerschaftsverläufen frischer und Kryo-Zyklen ein signifikanter Unterschied besteht, wie der Vergleich in Tabelle 10 und Abbildung 5 der diesbezüglichen deutschen Daten aus den Tabellen 3 und 9 zeigt.

Deutschland	frische Zyklen	Kryo-Zyklen	Chi-Quadrat	Signifikanz
Geburten pro erfasster SS	74,6%	67,5%	49	sig.
Aborte pro erfasster SS	23,0%	29,5%	46	sig.
EU pro erfasster SS	2,5%	2,9%	2	n.s.

*Tabelle 10: Schwangerschaftsverläufe bei frischen Zyklen im Vergleich zu Kryo-Zyklen in Deutschland
sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht; n.s. = Signifikanzniveau wurde nicht erreicht*

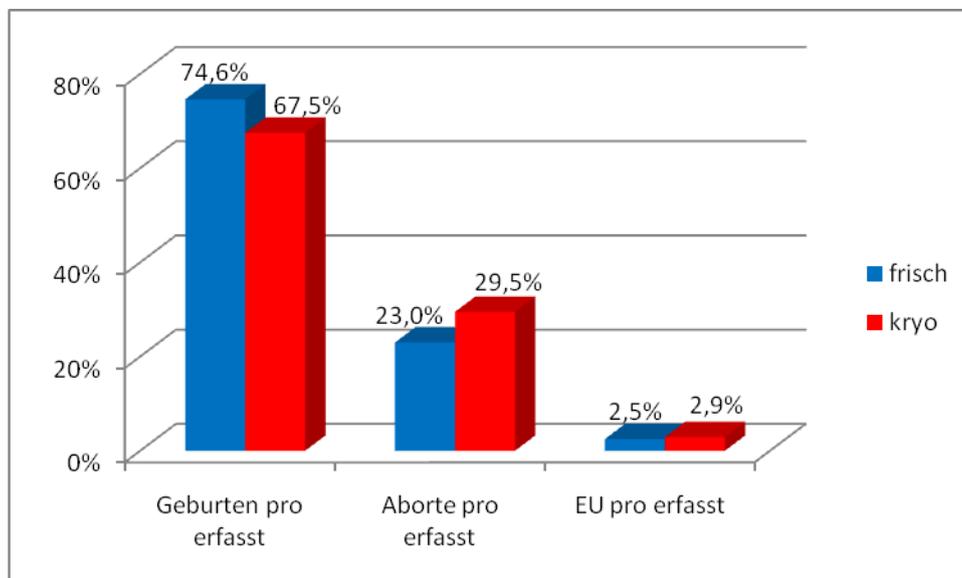


Abbildung 5: Grafische Darstellung der vergleichbaren Ergebnisse der Schwangerschaftsverläufe nach frischen im Vergleich zu Kryo-Zyklen in Deutschland aus Tabelle 10

Es kann auch nicht direkt auf die deutschen Schwangerschaftsverläufe zurückgegriffen werden, da diese sich von den amerikanischen signifikant unterscheiden, wie aus Tabelle 4 anhand der frischen Zyklen deutlich wird.

Da jedoch die Schwangerschaftsverläufe amerikanischer frischer Zyklen im Vergleich zu denen amerikanischer Kryo-Zyklen zu geringe Abortraten aufweisen und die Schwangerschaftsverläufe deutscher Kryo-Zyklen im Vergleich zu amerikanischen Kryo-Zyklen zu hohe Abortraten, sollen im Folgenden beide Rechenmodelle angestrengt werden, um sich so dem wahren Wert amerikanischer Schwangerschaften nach Kryo-Zyklen zu nähern.

Fragestellung: Es wurden die Schwangerschaftsraten bei Kryo-Zyklen in den USA unter Zugrundelegung der Abortraten von frischen Zyklen in den USA berechnet und sodann mit den deutschen Schwangerschaftsraten nach Kryo-Zyklen verglichen.

Quellen: Die deutschen Daten im rechten Teil der Tabelle 11 stammen aus Tabelle 7.

Um auch für die USA Schwangerschaftsraten bei Kryo-Zyklen berechnen zu können, wurde die Geburtsrate pro Schwangerschaft bei frischen Zyklen in den USA von 81,8% (Tabelle 3) sowie die Anzahl der Geburten (4607, s. Tabelle 7) herangezogen.

Beschreibung der Tabelle: In den Spalten A werden die Anzahlen der Kryo-Zyklen gezeigt, in denen das jeweilige Stadium erreicht wurde. Die Spalten B geben den Prozentsatz pro Auftauungsvorgang und die Spalten C pro Transfer an.

Die Anzahl der Schwangerschaften bei Kryo-Zyklen in den USA (5632) ergab sich aus der Anzahl der Geburten dividiert durch den Prozentsatz der Geburten pro Schwangerschaft. Hiernach konnte die Schwangerschaftsrate pro Auftauungsvorgang sowie pro Transfer berechnet werden.

	Deutschland			USA		
	A	B	C	A	B	C
Verlauf	Anzahl Kryo	Prozent von Auftauungsvorgang	Prozent von Transfer	Anzahl Kryo	Prozent von Auftauungsvorgang	Prozent von Transfer
Auftauungsvorgänge	14265			17517		
Transfers	13376	93,8%		17063	97,4%	
klinische SS	2150	15,1%	16,1%	5632	32,2%	33,0%

Tabelle 11: Schwangerschaftsraten bei Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA unter Zugrundelegung der Geburtsraten bei amerikanischen frischen Zyklen.

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

Vergleich: Die Schwangerschaftsrate pro Auftauungsvorgang ist in Deutschland um 17,1 Prozentpunkte signifikant niedriger. Die Schwangerschaftsrate pro Transfer ist um 16,9 Prozentpunkte signifikant niedriger (s. Tabelle 12).

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
SS pro Auftauungsvorgang	15,1%	32,2%	1240	sig.
SS pro Transfer	16,1%	33,0%	1130	sig.

Tabelle 12: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Schwangerschaftsraten der Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA unter Zugrundelegung der Geburtsraten bei amerikanischen frischen Zyklen aus Tabelle 11

sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht

Fragestellung: Es wurden die Schwangerschaftsraten bei Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA unter Zugrundelegung der Abortraten von Kryo-Zyklen in Deutschland verglichen.

Der Aufbau und die Entstehung der Tabelle 13 entspricht der Tabelle 11, bis auf die Geburtsrate pro Schwangerschaft für die Berechnung der Anzahl der amerikanischen Schwangerschaften, für die hier die Rate von 67,5% aus Tabelle 9 herangezogen wurde. Daraus ergaben sich 6825 Schwangerschaften bei Kryo-Zyklen in den USA.

	Deutschland			USA		
	A	B	C	A	B	C
Verlauf	Anzahl Kryo	Prozent von Auftauungsvorgang	Prozent von Transfer	Anzahl Kryo	Prozent von Auftauungsvorgang	Prozent von Transfer
Auftauungsvorgänge	14265			17517		
Transfers	13376	93,8%		17063	97,4%	
klinische SS	2150	15,1%	16,1%	6825	39,0%	40,0%

Tabelle 13: Schwangerschaftsraten bei Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA unter Zugrundelegung der Geburtsraten bei deutschen Kryo-Zyklen

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

Vergleich: Sowohl die Schwangerschaftsrate pro Auftauungsvorgang als auch die pro Transfer war in Deutschland um 23,9 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA, wie in Tabelle 14 dargestellt wird.

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
SS pro Auftauungsvorgang	15,1%	39,0%	2214	sig.
SS Transfer	16,1%	40,0%	2064	sig.

Tabelle 14: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Schwangerschaftsraten der Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA unter Zugrundelegung der Geburtsraten bei deutschen Kryo-Zyklen aus Tabelle 13

sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht

Abbildung 6 zeigt zusammenfassend die vergleichbaren Schwangerschaftsraten der Tabellen 12 und 14.

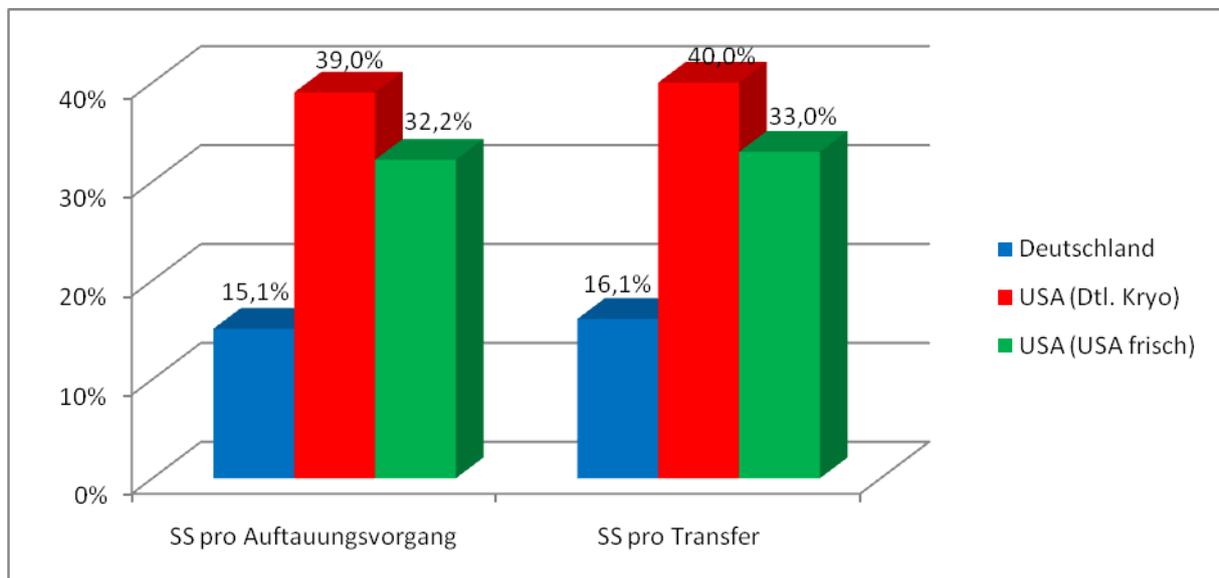


Abbildung 6: Grafische Darstellung der vergleichbaren Schwangerschaftsraten bei Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA unter Zugrundelegung der Geburtsraten bei amerikanischen frischen Zyklen und unter Zugrundelegung der Geburtsraten bei deutschen Kryo-Zyklen der Tabellen 12 und 14

Schlussfolgerung: Sowohl unter Zugrundelegung der Geburtsrate pro Schwangerschaft bei frischen Zyklen in den USA als auch unter Zugrundelegung der Geburtsrate pro Schwangerschaft bei Kryo-Zyklen in Deutschland wäre die Schwangerschaftsrate pro Auftauungsvorgang und pro Transfer in Deutschland hoch signifikant niedriger als in den USA.

4.2.2.3 Geburten bei Kryo-Zyklen

Fragestellung: Es wurden die Geburtsraten bei Kryo-Zyklen für Deutschland und die USA vergleichend gegenübergestellt.

Quellen: Die Daten über die Anzahl der in Deutschland 2003 durchgeführten Kryo-Zyklen und Auftauungsvorgänge wurden der Kurzstatistik des DIR 2003 S. 8 entnommen. Die für die Hochrechnung der Geburten erforderliche Geburtsrate pro Schwangerschaft entstammt der Tabelle 9.

Die Erfolgsraten von Kryo-Zyklen in den USA enthält die Abbildung 36 auf Seite 48 des CDC-Reports 2003. Die Gesamtzahl der Auftauungsvorgänge in den USA ist der Übersicht auf Seite 14 CDC-Reports 2003 zu entnehmen.

Beschreibung der Tabelle 15: Spalte A zeigt die absoluten Fallzahlen, in denen das in der ersten Spalte beschriebene Stadium erreicht wurde. In Spalte B ist das Verhältnis der einzelnen Stadien zur Gesamtzahl der Auftauungsvorgänge, in Spalte C im Verhältnis zur Gesamtzahl der Transfers dargestellt.

Um auch Informationen über die Anzahl der Geburten in Deutschland zu erhalten, wurde mit dem in Tabelle 9 ermittelten Prozentsatz von 67,5% Geburten pro Schwangerschaft die Anzahl der Geburten nach Kryo-Behandlung auf 1451 hochgerechnet.

Verlauf	Deutschland			USA		
	A	C	D	A	C	D
	Anzahl Kryo	Prozent von Auftauungsvorgang	Prozent von Transfer	Anzahl Kryo	Prozent von Auftauungsvorgang	Prozent von Transfer
Zyklen	16838			n.v.		
Auftauungsvorgänge	14265			17517		
Transfers	13376	93,8%		17063	97,4%	
Geburten	1451	10,2%	10,9%	4607	26,3%	27,0%

Tabelle 15: Verlauf der Kryo-Zyklen inklusive Geburten in Deutschland und den USA

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt; n.v. = nicht verfügbar.

Vergleich: Vergleichbar waren nach diesen Rechenschritten neben der bereits oben dargestellten Transferrate pro Auftauungsvorgang (4.2.2.1) die in Tabelle 15 fettgedruckten Raten der Geburten pro Auftauungsvorgang und pro Transfer. In Tabelle 16 werden diese Raten einander gegenüber und in Abbildung 7 dargestellt:

In Deutschland sind die Geburtsraten sowohl in Bezug auf die Auftauungsvorgänge (16,1 Prozentpunkte) als auch in Bezug auf die vorgenommenen Transfers (16,1 Prozentpunkte) signifikant niedriger als in den USA.

	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
Geburten pro Auftauungsvorgang	10,2%	26,3%	1324	sig.
Geburten pro Transfer	10,9%	27,0%	1226	sig.

Tabelle 16: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Geburtsraten bei Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA aus Tabelle 15

sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht

Schlussfolgerungen: In Deutschland werden bei Kryo-Zyklen durchweg niedrigere Geburtsraten erzielt als in den USA.

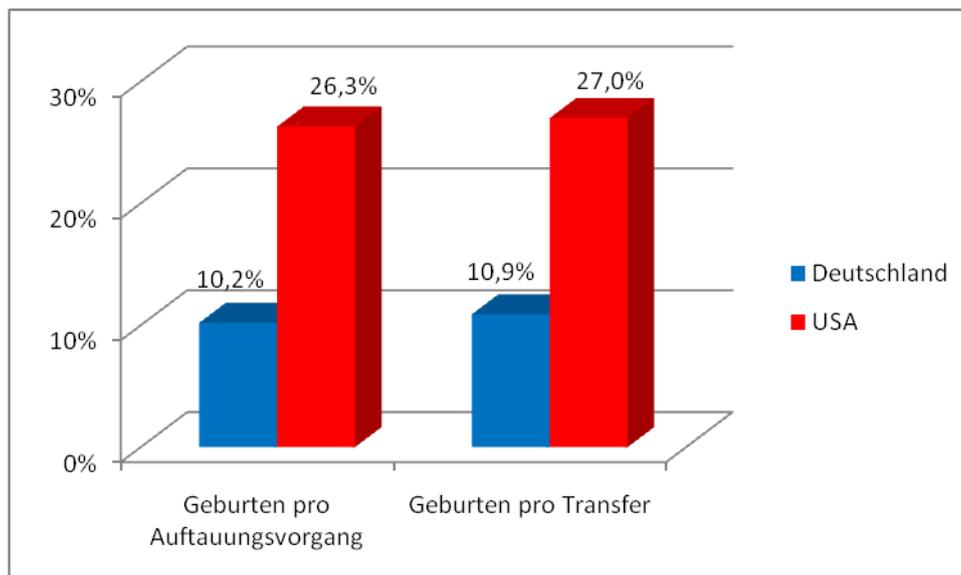


Abbildung 7: Grafische Darstellung der vergleichbaren Geburtsraten bei Kryo-Zyklen in Deutschland und den USA aus Tabelle 16

4.2.3 Mehrlingsraten

Das letzte Kapitel des Ergebnisteils dieser Arbeit widmet sich dem Vergleich der Mehrlingsraten nach ART-Behandlungen. Auf Grund unterschiedlicher Gesetzeslagen in Deutschland und den USA dürfen verschiedene Anzahlen von Embryos transferiert werden. Daraus ergeben sich unterschiedliche Schwangerschafts-, aber auch Mehrlingsraten. Deshalb bedarf die Fragestellung der Differenzierung nach „Rate der Embryotransfers in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos“, „Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos“ und „Mehrlingsraten in Abhängigkeit von der Anzahl übertragener Embryos“.

4.2.3.1 Rate der Embryotransfers in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos

Fragestellung: Hier wurde verglichen, wie oft wie viele Embryos in Deutschland und den USA nach ART-Behandlung zurückgesetzt wurden.

Quellen: Die Anzahl der Zyklen, in denen in Deutschland die jeweilige Anzahl von Embryos transferiert wurde, wurden der obersten Tabelle der Seite 14 des DIR entnommen.

Die entsprechenden Prozentsätze für die USA wurden dem CDC-Report 2003 Abbildung 27 auf Seite 39 entnommen. Der CDC-Report differenziert zwischen den Transfers von einem bis sieben und mehr Embryos. Die Gesamtzahl der vorgenommenen Embryotransfers in 2003 konnten der Abbildung 3 Seite 15 CDC-Reports entnommen werden.

Beschreibung: In Spalte A im linken Teil der Tabelle 17 finden sich die dem DIR entnommenen Anzahlen, mit denen Embryotransfers mit einer bestimmten Anzahl von Embryos vorgenommen wurden, inklusive der Gesamtzahl der Embryotransfers. Den jeweiligen Prozentsatz an allen Embryotransfers wurde berechnet und in Spalte B dargestellt.

Für die USA waren lediglich die prozentualen Häufigkeiten, mit denen bestimmte Anzahlen von Embryos zurückgesetzt wurden, verfügbar (Spalte B). Durch Multiplikation der Gesamtzahl der Embryotransfers mit den Prozentsätzen der Spalte B ergaben sich die Anzahlen der Transfers in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos (Spalte A).

Da in Deutschland maximal drei Embryos zurückgesetzt werden, wurden zur Herstellung der Vergleichbarkeit die amerikanischen Daten für drei bis sieben und mehr transferierter Embryos in der vorletzten Zeile zu drei und mehr Embryos (3+ Embryos) zusammengefasst.

	Deutschland		USA	
	A	B	A	B
	Anzahl ET	pro ET gesamt	Anzahl ET	pro ET gesamt
1 Embryo	7474	10,8%	5572	7,5%
2 Embryos	41956	60,7%	26895	36,2%
3 Embryos	19715	28,5%	24295	32,7%
4 Embryos	0	0%	11590	15,6%
5 Embryos	0	0%	53789	5,1%
6 Embryos	0	0%	1412	1,9%
7+ Embryos	0	0%	669	0,9%
3+ Embryos	19715	28,5%	41754	56,2%
ET gesamt	69145		74296	

Tabelle 17: Embryotransfers (ET) in Deutschland und in den USA im Jahr 2003, jeweils aufgeschlüsselt nach der Anzahl der übertragenen Embryos

Die verschiedenen Anzahlen sind in der ersten Spalte aufgelistet. 7+ Embryos steht für sieben und mehr transferierte Embryos; 3+ Embryos steht für drei und mehr transferierte Embryos, die zu Vergleichszwecken zusammengefasst wurden. Die letzte Zeile der Tabelle enthält die Gesamtanzahl der Embryotransfers (ET gesamt).

Aufgrund der Rundungen ergibt die Summe der Prozentsätze nicht immer 100%; in Folge dessen entspricht die Summe der Anzahlen der ET für die USA auch nicht „ET gesamt“.

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

Vergleich: In Tabelle 18 und Abbildung 8 wurden die nun vergleichbaren Prozentsätze der Übertragung der unterschiedlichen Anzahlen von Embryos einander gegenüber gestellt. Daraus ergeben sich folgende signifikante Unterschiede: In Deutschland wird 3,3 Prozentpunkte häufiger ein Embryo und 24,5 Prozentpunkte häufiger zwei Embryos

transferiert. In den USA werden dagegen 4,2 Prozentpunkte öfter exakt drei und 27,7 Prozentpunkte öfter drei und mehr Embryos zurückgesetzt.

Häufigkeit des Transfers	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
1 Embryo	10,8%	7,5%	474	sig.
2 Embryos	60,7%	36,2%	8598	sig.
3 Embryos	28,5%	32,7%	295	sig.
3 und mehr Embryos	28,5%	56,2%	11211	sig.

*Tabelle 18: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Embryotransfers, aufgeschlüsselt nach der Anzahl der übertragenen Embryos in Deutschland und den USA aus Tabelle 17
sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht*

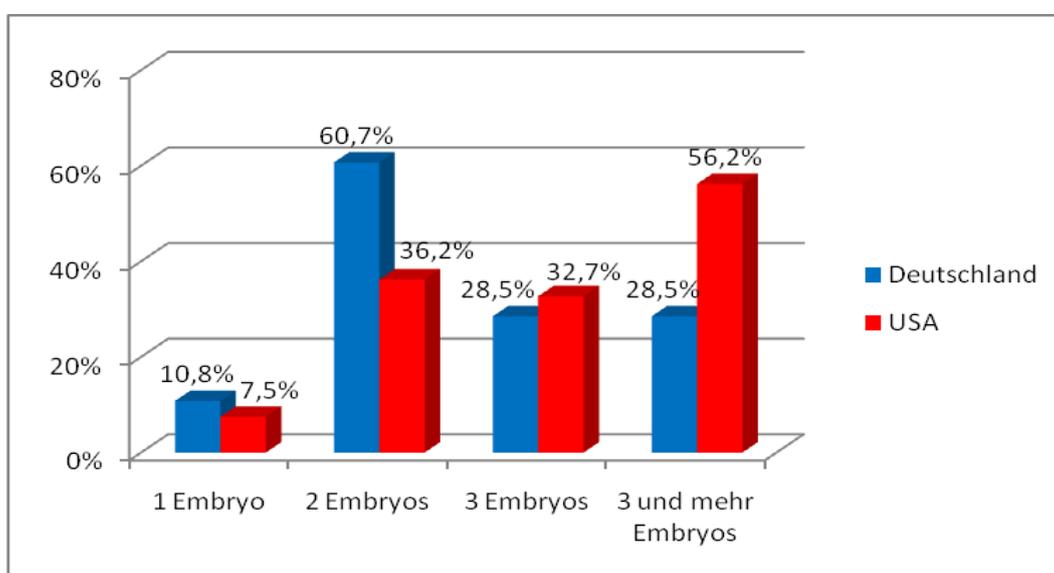


Abbildung 8: Grafische Darstellung der vergleichbaren Embryotransfers, aufgeschlüsselt nach der Anzahl der übertragenen Embryos in Deutschland und den USA aus Tabelle 17

Schlussfolgerungen:

In Deutschland werden häufiger ein und zwei Embryos, in den USA hingegen häufiger drei und mehr Embryos transferiert.

4.2.3.2 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl übertragener Embryos

Fragestellung: Es wurde verglichen, wie hoch die Schwangerschaftsraten in Deutschland und den USA ausfielen, je nachdem wie viele Embryos zuvor übertragen worden waren.

Quellen: Für Deutschland wurden die Anzahlen der Embryotransfers in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos wie schon in der Tabelle 17 der Tabelle des DIR 2003 auf Seite 14 oben entnommen. Die Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer in

Abhängigkeit der Anzahl transferierter Embryos entstammen ebenfalls der obersten Tabelle des DIR Seite 14.

Die Anzahl der Embryotransfers in den USA wurden Spalte A der Tabelle 17 entnommen. Als Information über das Resultat der Transfers in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos war lediglich die Rate der Lebendgeburten in der Abbildung 28 auf Seite 40 des CDC-Reports 2003 verfügbar. Diese differenziert im Gegensatz zu der Abbildung 27 auf Seite 39, die der vorausgegangenen Tabelle zu Grunde lag, nach Transfers von einem bis zu fünf und mehr transferierten Embryos und nicht von einem bis sieben und mehr.

Beschreibung der Tabelle 19: Die Anzahl der deutschen Schwangerschaften (Spalte B) errechnete sich durch Multiplikation der Werte der Spalten A und C.

Demnach sind in Deutschland im Jahr 2003 13,1% aller Patientinnen, die einen einzelnen Embryo erhalten haben, schwanger geworden. Hingegen wurde in 30,3% der Zyklen, in denen zwei Embryos transferiert wurden, eine Schwangerschaft erzielt. Nach Transfer von drei Embryos wurden 28,7% der Frauen schwanger.

Für die USA wurde zunächst durch Multiplikation der Anzahlen der Embryotransfers von einem bis fünf und mehr transferierten Embryos mit den Lebendgeburtsraten die jeweiligen Anzahlen der Lebendgeburten berechnet. Erst hiernach konnte die Anzahl der Lebendgeburten für die Transfers von drei und mehr Embryos zusammengefasst werden (14235). Um hiernach die Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer zu erhalten, die für eine Vergleichbarkeit mit den deutschen Daten erforderlich sind, mussten den Lebendgeburten zunächst die Totgeburten hinzugerechnet und die Gesamtzahl der Geburten anschließend in Schwangerschaften umgerechnet werden:

Dazu wurden zunächst die Totgeburten hochgerechnet: Wie sich aus den bereits der Tabelle 3 zu Grunde liegenden Daten ergibt, kommen auf 25.768 Lebendgeburten 188 Totgeburten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 0,7%. Dementsprechend wurde die Anzahl der Geburten jeweils um 0,7% erhöht. Diese Gesamtgeburtenanzahlen wurde mit der oben in Tabelle 3 hergeleiteten Geburtsrate von 81,8% multipliziert, um so die Anzahl der Schwangerschaften zu erhalten. Sodann konnte die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer (Spalte C) als Quotient aus Spalte B und C errechnet werden.

In der letzten Zeile ist jeweils die Gesamtzahl der durchgeführten Embryotransfers aufgeführt.

	Deutschland			USA		
	A	B	C	A	B	C
	Anzahl ET	Anzahl SS	SS pro ET	Anzahl ET	Anzahl SS	SS pro ET
1 Embryo	7474	975	13,1%	5572	906	16,3%
2 Embryos	41956	12717	30,3%	26895	13316	49,5%
3 Embryos	19715	5650	28,7%	24295	11036	45,4%
3+ Embryos	19715	5650	28,7%	41754	17531	42,0%
ET gesamt	69145	19342	28,0%	74296	31753	42,8%

Tabelle 19: Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryos und unabhängig von der Anzahl der transferierten Embryos (ET gesamt) in Deutschland und den USA

Aufgrund der Rundungen ergibt die Summe der Anzahlen der Schwangerschaften nicht die Anzahl für „ET gesamt“.

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

Vergleich: Die Schwangerschaftsrate nach Transfer von einem einzelnen Embryo ist in Deutschland um 3,2 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA. Nach Transfer von zwei bzw. drei Embryos ist die Rate um 19,2 bzw. 16,7 Prozentpunkte hoch signifikant niedriger. Nach Transfer von drei und mehr Embryos ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in Deutschland um 13,3 Prozentpunkte hoch signifikant niedriger, als wenn in den USA drei und mehr Embryos übertragen werden (s. Tabelle 20 und Abbildung 9).

Schwangerschaftsrate	Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
1 Embryo	13,1%	16,3%	27	sig.
2 Embryos	30,3%	49,5%	2570	sig.
3 Embryos	28,7%	45,4%	1300	sig.
3+ Embryos	28,7%	42,0%	1013	sig.

*Tabelle 20: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Test der Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos in Deutschland und den USA
sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht*

Schlussfolgerungen: In Deutschland werden für jede Anzahl transferierter Embryos im Vergleich zu den USA niedrigere Schwangerschaftsraten erzielt.

4.2.3.3 Mehrlingsraten in Abhängigkeit von der Anzahl übertragener Embryos

Fragestellung: Letztlich wurden die Rate der Mehrlingsgeburt in Abhängigkeit von der jeweiligen Anzahl der übertragenen Embryos verglichen.

Quellen: Die Anzahl der Einlings- und Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit der Anzahl der übertragenen Embryos wurden der Tabelle des DIR auf Seite 14 unten entnommen. Dort

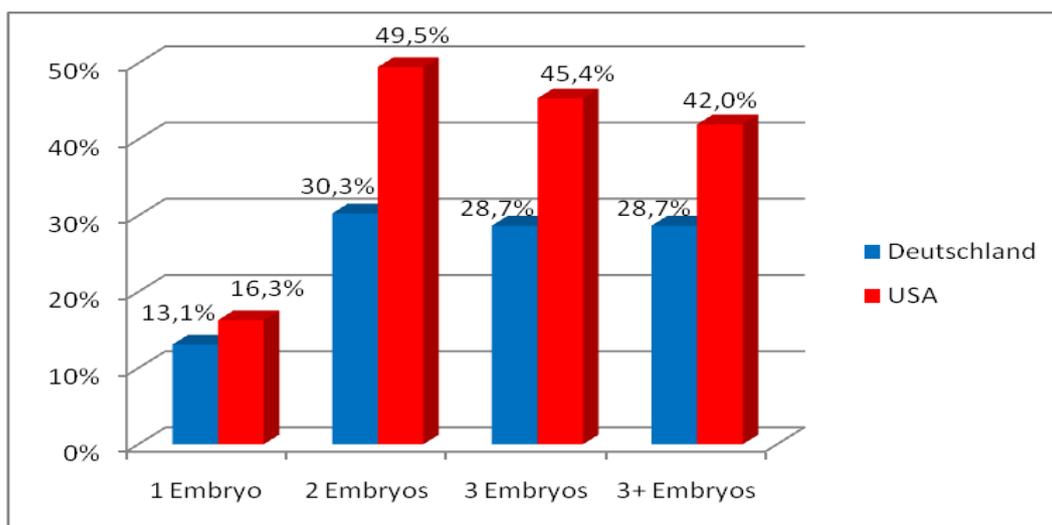


Abbildung 9: Grafische Darstellung der vergleichbaren Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer in Abhängigkeit von der Anzahl transferierter Embryos in Deutschland und den USA aus Tabelle 19

sind die Daten getrennt für Patientinnen bis einschließlich 35 Jahre und Patientinnen über 35 Jahre aufgeführt.

Der Prozentsatz der Einlings-, Zwillings- und höhergradigen Mehrlingsgeburten, aufgeschlüsselt nach Transfers von einem bis zu fünf und mehr Embryos, wurde der Abbildung 28 auf Seite 40 des CDC-Reports entnommen.

Beschreibung: Spalte A der Tabelle 21 enthält die Gesamtgeburtenanzahl in Abhängigkeit der Anzahl transferierter Embryos, die sich für Deutschland als Summe der in Spalte B aufgeführten jeweilige Anzahlen der transferierten Embryos ergibt. Diese wiederum ergab sich durch Addition der im DIR enthaltenen nach Patientenalter differenzierten Daten. In Spalte C wurde der Anteil der Einlings-, Zwillings- und höhergradigen Mehrlingsgeburten an der jeweiligen Geburtengesamtzahl errechnet. Dabei wurden die Drillings- mit den Vierlingsgeburten zu höhergradigen Mehrlingsgeburten zusammengefasst, um die Vergleichbarkeit mit den amerikanischen Daten herzustellen, da in den USA höhergradige Mehrlinge nicht weiter differenziert werden.

Die Gesamtanzahl der Geburten in den USA ergab sich, wie schon bei der Entstehung der Tabelle 19, aus der Addition der Lebendgeburten und der Totgeburten, die dort bereits auf 0,7% der Lebendgeburten hochgerechnet wurden. Zunächst wurden die Anzahlen der Einlings-, Zwillings- und höhergradigen Mehrlingsgeburten für die Zyklen, in den drei, vier oder fünf und mehr Embryos transferiert wurden errechnet und jeweils addiert, so dass sich

		Deutschland				USA			
		A	B	C	D	A	B	C	D
Anzahl transferierter Embryos		Gesamtanzahl Geburten	Anzahl Geburten	Prozent von Gesamtzahl Geburten	Prozent aller Geburten	Gesamtanzahl Geburten	Anzahl Geburten	Prozent von Gesamtzahl Geburten	Prozent aller Geburten
1 Embryo		498			4,9%	741			2,9%
	Einlinge		490	98,4%			724	97,7%	
	Zwillinge		8	1,6%			17	2,3%	
2 Embryos		6875			67,3%	10891			41,9%
	Einlinge		5328	77,5%			7308	67,1%	
	Zwillinge		1511	22,0%			3485	32,0%	
	höhergr.		36	0,5%			98	0,9%	
3 Embryos		2848			27,9%	9028			34,8%
	Einlinge		2021	71,0%			5679	62,9%	
	Zwillinge		702	24,7%			2889	32,0%	
	höhergr.		125	4,4%			469	5,2%	
3+ Embryos		2848			27,9%	14339			55,2%
	Einlinge		2021	71,0%			9068	63,2%	
	Zwillinge		702	24,7%			4556	31,8%	
	höhergr.		125	4,4%			724	5,1%	
Gesamt		10221				25971			
	Einlinge		7839	76,7%			17100	65,8%	
	Zwillinge		2221	21,7%			8058	31,0%	
	höhergr.		161	1,6%			822	3,2%	

Tabelle 21: Einling- und Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos in Deutschland und den USA

Aufgrund der Rundungen ergibt die Summe der Prozentsätze nicht immer 100%. Die Gesamtzahl der Geburten, unabhängig von der Anzahl der transferierten Embryos (25971), ergibt sich hier als Summe der in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos berechneten Gesamtgeburtenszahlen und entspricht daher aufgrund der vorgenommenen Rundungen nicht den Geburtenzahlen der vorausgegangenen Tabellen.

Die vergleichbaren Zahlen wurden zur Verdeutlichung in Fettdruck dargestellt und werden in der folgenden Tabelle zueinander in Beziehung gesetzt.

die Gesamtgeburtenanzahl sowie die Anzahlen der Einlings-, Zwillings- und höhergradigen Mehrlingsgeburten für den Transfer von drei und mehr Embryos ergab. Daraus konnte der Prozentsatz der Einlings-, Zwillings- und höhergradigen Mehrlingsgeburten berechnet werden.

Für Zyklen, in denen ein, zwei oder exakt drei Embryos transferiert wurden, ergaben sich die Anzahlen der Einlings-, Zwillings- und höhergradigen Mehrlingsgeburten (Spalte B) als Produkt der Spalten A und C.

In Spalte D wurde jeweils den Anteil der Geburten, der durch die Übertragung der jeweiligen Anzahl der transferierten Embryos erreicht wurde, errechnet.

Vergleich in Tabelle 22: Nach dem Transfer von einem Embryo kam es in Deutschland in 0,7 Prozentpunkte häufiger zur Geburt eines Einlings als in den USA, dementsprechend in 0,7 Prozentpunkte seltener zu Zwillingen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Nach Transfer von zwei Embryos kam es in Deutschland um 10,4 Prozentpunkte signifikant häufiger zur Geburt eines Einlings, um 10,0 Prozentpunkte signifikant seltener zur Geburt von Zwillingen und um 0,4 Prozentpunkte signifikant seltener zu einer höhergradigen Mehrlingsgeburt.

Nach Transfer von genau drei Embryos kam es in Deutschland um 8,1 Prozentpunkte signifikant häufiger zur Geburt eines Einlings, um 7,3 Prozentpunkte signifikant seltener zur Geburt von Zwillingen und um 0,8 Prozentpunkte seltener zur Geburt höhergradiger Mehrlinge. Der Unterschied bezüglich der höhergradigen Mehrlinge ist nicht signifikant.

Nach Transfer von drei und mehr Embryos kam es in Deutschland um 7,8 Prozentpunkte signifikant häufiger zur Geburt eines Einlings, um 7,1 Prozentpunkte signifikant seltener zur Geburt von Zwillingen und um 0,7 Prozentpunkte seltener zur Geburt höhergradiger

		Deutschland	USA	Chi-Quadrat	Signifikanz
1 Embryo					
	Einlinge	98,4%	97,7%	1	n.s.
	Zwillinge	1,6%	2,3%	1	n.s.
2 Embryos					
	Einlinge	77,5%	67,1%	222	sig.
	Zwillinge	22,0%	32,0%	209	sig.
	höhergradige	0,5%	0,9%	8	sig.
3 Embryos					
	Einlinge	71,0%	62,9%	62	sig.
	Zwillinge	24,7%	32,0%	55	sig.
	höhergradige	4,4%	5,2%	3	n.s.
3+ Embryos					
	Einlinge	71,0%	63,2%	62	sig.
	Zwillinge	24,7%	31,8%	57	sig.
	höhergradige	4,4%	5,1%	2	n.s.
gesamt					
	Einlinge	76,7%	65,8%	403	sig.
	Zwillinge	21,7%	31,0%	312	sig.
	höhergradige	1,6%	3,2%	70	sig.

*Tabelle 22: Vergleich und Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests der Einlings- und Mehrlingsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos in Deutschland und den USA
n.s. = Signifikanzniveau wurde nicht erreicht; sig. = Signifikanzniveau wurde erreicht*

Mehrlinge. Letzteres ist wiederum nicht signifikant.

Diese Ergebnisse werden in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

Betrachtet man die Häufigkeit der Mehrlingsgeburten unabhängig von der Anzahl der transferierten Embryos (Abbildung 11), so ist die Einlingsrate in Deutschland um 10,9 Prozentpunkte signifikant höher, die Zwillingsrate ist um 9,3 Prozentpunkte und die Rate höhergradiger Mehrlinge um 1,6 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA.

Schlussfolgerungen: In Deutschland werden unabhängig von der Anzahl der übertragenen Embryos durchweg niedrigere Mehrlingsraten erzielt als in den USA.

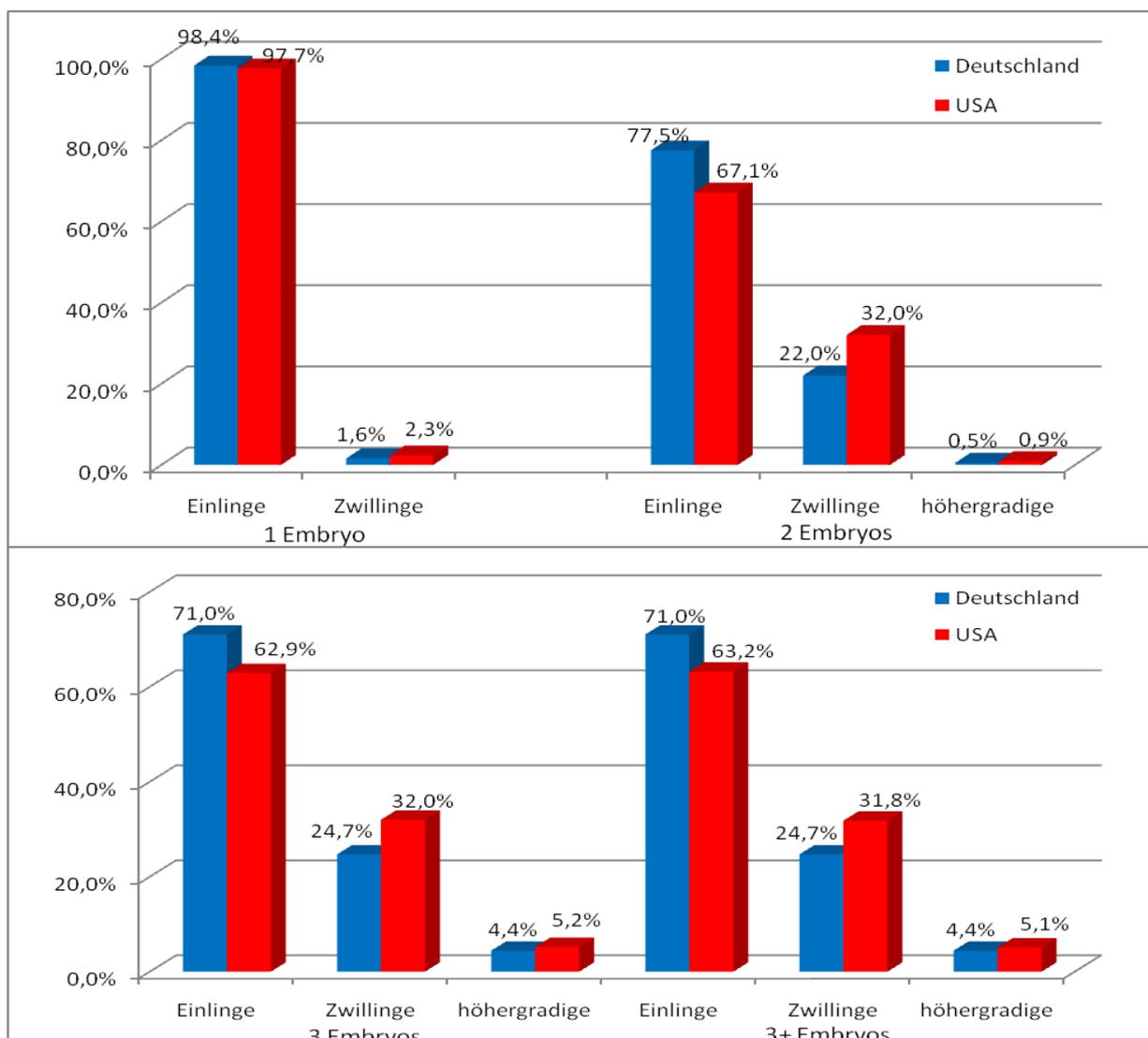


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Einlings- und Mehrlingsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos in Deutschland und den USA aus Tabelle 21

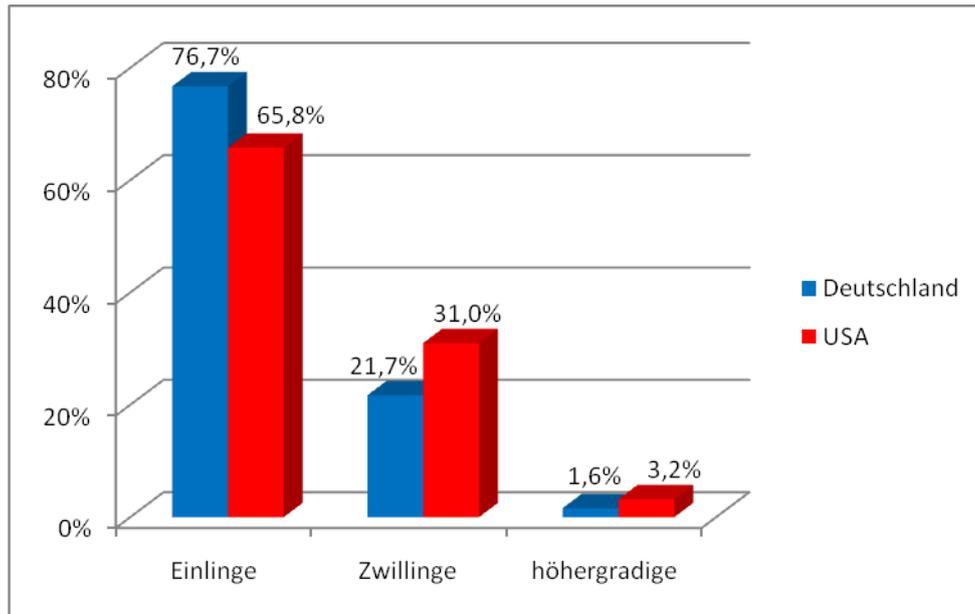


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Einlings- und Mehrlingsraten unabhängig von der Anzahl der transferierten Embryos in Deutschland und den USA aus Tabelle 21 (gesamt)

5. Diskussion

In der folgenden Diskussion werden zunächst im Rahmen einer allgemeinen Diskussion die Resultate des Datenvergleichs zusammengefasst, sodann wird geklärt, was „Erfolg“ im Zusammenhang mit ART-Behandlungen bedeutet, und ein Überblick der Literatur zum Thema geben. Schließlich werden die Ergebnisse im Einzelnen in Bezug zur Literatur diskutiert, um herauszuarbeiten, ob die Unterschiede zwischen Deutschland und den USA ihre Ursache eher in der Qualität der Labore, den rechtlichen Rahmenbedingungen oder ethischen Anschauungen haben.

5.1 Allgemeine Diskussion

5.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. In Deutschland war bei frischen Zyklen die Rate der Punktionen und der Embryotransfers pro Zyklus um 5,2 bzw. 1,7 Prozentpunkte signifikant höher als in den USA, die Rate der Transfers pro Punktion war hingegen in Deutschland um 3,3 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA, ebenso wie die Schwangerschaftsraten pro Transfer, Punktion und Zyklus (um 15,1, 15,0 und 11,8 Prozentpunkte) (Tabelle 2).
2. Die Geburtsrate pro Schwangerschaft war in Deutschland nach frischen Zyklen um 7,2 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA. Sowohl die Abortrate als auch die Rate der extrauterinen Graviditäten war in Deutschland um 6,8 Prozentpunkte bzw. 0,5 Prozentpunkte signifikant höher als in den USA (Tabelle 4).
3. In Deutschland waren die Geburtsraten nach frischen Zyklen unabhängig vom Bezugspunkt durchweg signifikant niedriger als in den USA: um 11,3 Prozentpunkte pro Zyklus, 14,1 Prozentpunkte pro Punktion, 14,3 Prozentpunkte pro Transfer und 7,2 Prozentpunkte pro Schwangerschaft (Tabelle 6).
4. Bei Kryo-Zyklen war die Rate der Transfers pro Zyklus in Deutschland um 3,6 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA (Tabelle 8).
5. Schwangerschaftsverläufe nach frischen Zyklen divergieren von denen nach Kryo-Zyklen: In Deutschland war die Geburtsraten nach Kryo-Zyklen um 7,1 Prozentpunkte signifikant niedriger als nach frischen Zyklen, die Abortrate entsprechend um 6,5 Prozentpunkte signifikant höher, bezüglich der extrauterinen Graviditäten nach frischen und nach Kryo-Zyklen in Deutschland bestand kein signifikanter Unterschied (Tabelle 10).
6. Ein Vergleich der Schwangerschaftsverläufe nach Kryo-Zyklen musste in Ermangelung amerikanischer Daten näherungsweise kalkuliert werden: Unter Zugrundelegung der Abortraten von frischen Zyklen in den USA war die Schwangerschaftsrate pro Zyklus in Deutschland um 17,1 Prozentpunkte und die Schwangerschaftsrate pro Transfer um 16,9

Prozentpunkte signifikant niedriger (Tabelle 12). Unter Zugrundelegung der Abortraten von Kryo-Zyklen in Deutschland war die Schwangerschaftsrate sowohl pro Zyklus als auch pro Transfer um 23,9 Prozentpunkte signifikant niedriger (Tabelle 14).

7. In Deutschland waren die Geburtsraten nach Kryo-Zyklen sowohl pro Zyklus als auch pro Transfer um 16,1 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA (Tabelle 16).
8. In Deutschland wurden weniger Embryos pro Transfer übertragen als in den USA (Tabelle 18): Es wurden 3,3 Prozentpunkte häufiger ein Embryo und 24,5 Prozentpunkte häufiger zwei Embryos transferiert, hingegen um 27,7 Prozentpunkte seltener drei (und mehr) Embryos, alle Unterschiede waren signifikant.
9. Die Schwangerschaftsrate war in Deutschland für jede Anzahl übertragener Embryos signifikant niedriger als in den USA und zwar bei einem Embryo um 3,2 Prozentpunkte, bei zwei Embryos um 19,2 Prozentpunkte und bei drei (und mehr) Embryos um 13,3 Prozentpunkte (Tabelle 20).
10. In Deutschland wurden sowohl für jede Anzahl übertragener Embryos als auch insgesamt signifikant niedrigere Mehrlingsraten erzielt als in den USA, außer nach Transfers von einem einzelnen Embryo. Nach Transfer von zwei Embryos kam es in Deutschland um 10,4 Prozentpunkte signifikant häufiger zu einer Einlingsgeburt, entsprechend um 10,0 Prozentpunkte signifikant seltener zur Geburt von Zwillingen und um 0,4 Prozentpunkte signifikant häufiger zur Geburt höhergradiger Mehrlinge. Nach Transfer von drei und mehr Embryos kam es in Deutschland um 7,8 Prozentpunkte signifikant häufiger zu Einlingsgeburten, die Zwillingsrate war um 7,1 Prozentpunkte signifikant niedriger, der Unterschied bezüglich höhergradiger Mehrlinge war nicht signifikant. Insgesamt, also unabhängig von der Anzahl der übertragenen Embryos, kam es in Deutschland um 10,9 Prozentpunkte signifikant häufiger zu Einlingsgeburten, um 9,3 Prozentpunkte signifikant seltener zu Zwillingsgeburten und um 1,6 Prozentpunkte signifikant seltener zur Geburt höhergradiger Mehrlinge (Tabelle 22).

5.1.2 Der Begriff des „Erfolgs“

Datenvergleiche in der Reproduktionsmedizin werden üblicherweise an Hand von Erfolgsraten angestellt. Bevor der Vergleich der Raten im Einzelnen diskutiert wird, muss zunächst geklärt werden, was als „Erfolg“ zu bewerten ist- mit welcher Zahl oder welchen Zahlen ART-Behandlungen am besten beschrieben werden können. Hierzu wurde 2004 auf dem Forum der Zeitschrift Human Reproduction eine wissenschaftliche Debatte geführt, allein innerhalb derer 14 verschiedene Standpunkte vertreten wurden (Min et al., Schieve und Reynolds, Dickey et al., Buckett und Tan, Land und Evers, Davies et al., Pinborg et al., Griesinger et al., Messinis und Domali, Heijnen et al., Bhattacharya und Templeton,

Wennerholm und Bergh, Tiitinen et al. sowie Germond et al. 2004), die in der Folgezeit noch um neue Aspekte erweitert wurden (u.a. Witsenburg et al. 2005, Wang 2006, Jahn et al. 2006, James 2007, Nelen et al. 2007, Pennings and Ombet 2007, van Empel et al. 2008). Im Folgenden werden ausgewählte Definitionen kritisch gegenübergestellt. Umstritten ist dabei sowohl, was als Erfolg gezählt werden soll, als auch der Bezugspunkt innerhalb der ART-Behandlung, mithin sowohl Zähler als auch Nenner des Bruchs bzw. Prozentsatzes, der die Erfolgsrate angibt.

Bezüglich des Zählers werden insbesondere folgende Vorschläge diskutiert:

- BESST: Birth Emphasizing a Successful Singleton at Term

Dabei handelt es sich um die Rate der Einlinge, die termingerecht lebend geboren werden. Es werden ausschließlich diese Einlinge gezählt, Mehrlinge (also auch Zwillinge) bleiben unberücksichtigt. Die Veröffentlichung dieses alleinigen Erfolgsparameters soll dazu dienen, das Ziel der Geburt eines gesunden Einlings hervorzuheben (Min et al. 2004). Problematisch erscheint bei diesem Wert, dass eine hohe BESST-Rate häufig mit einer hohen Mehrlingsrate korreliert (Davies et al. 2004). Eine völlige Nichterwähnung der Mehrlinge lässt diesen Effekt unberücksichtigt. Außerdem wird bei BESST außer Acht gelassen, dass eine Vielzahl der zwischen der 34. und 37. Schwangerschaftswoche geborenen Kinder völlig gesund sind (Pinborg et al. 2004). Die Gleichsetzung einer Frühgeburt mit dem Nichterzielen einer Schwangerschaft entspricht der Gleichsetzung einer Komplikation mit dem Fehlschlagen einer Behandlung (Buchett und Tan, 2004) und ist von daher methodisch problematisch. Außerdem ist die BESST-Rate ein minimaler Wert, der am Zentrum der diese Definition vorstellenden Wissenschaftler 11,1% betrug (Min et al. 2004), und damit auf Paare mit Kinderwunsch ohne nähere Erläuterung entmutigend wirken kann. Noch niedriger ist die

- SLBRPCS – MLBRPCS = singleton live birth rate per cycle started minus multiple live birth rate per cycle started,

also die Rate der lebend geborenen Einlinge abzüglich der lebend geborenen Mehrlinge. Lediglich die Differenz wird als Erfolgsrate publiziert (Land and Evers, 2004). Dies entspricht einer Pönalisierung von Mehrlingen und könnte dazu führen, dass auch bei Patientinnen mit schlechten Voraussetzungen nur noch ein Embryo transferiert würde, was weitgehend nicht als angemessen angesehen wird (s.u. 5.2.3.3). Vielmehr ist die Dokumentation und Publikation der Mehrlingsraten neben den Einlingsraten wünschenswert.

Neben dem Zähler ist jedoch auch der Nenner der Erfolgsraten umstritten.

- Setzt man den Erfolgsparameter in Bezug zu der Anzahl der durchgeführten **Eizellentnahmen oder Embryotransfers**, so werden diejenigen Patienten nicht erfasst, deren Stimulation zuvor abgebrochen wurde, oder bei denen keine Eizellen gewonnen oder

befruchtet werden konnten. Aber eben diese Stadien bedeuten für die Patienten eine erhebliche physische wie psychische Belastung, bergen nahezu das gesamte Komplikationsrisiko (Überstimulation sowie ggf. Komplikationen der Eizellentnahme) und fallen monetär ins Gewicht. Die Nichterwähnung dieser Daten birgt die Gefahr, dass Zentren die Erfolgsraten positiv beeinflussen, indem die Indikation zum vorzeitigen Abbruch oder zur Unterlassung des Transfers großzügiger gestellt wird.

- Um dieses Problem zu umgehen könnte man die **gestarteten Zyklen** als Bezugspunkt wählen. Hierbei wird insbesondere die kumulative Lebendgeburtenrate pro gestartetem Zyklus als Erfolgsparameter diskutiert (Bhattacharya and Templeton 2004 und Tiitinen et al. 2004). Dieser Wert hat den Vorteil, dass damit umfassend alle relevanten Stadien erfasst werden (Griesinger et al. 2004).

Gegen die Anzahl der initiierten Zyklen als Nenner spricht der Umstand, dass der Beginn eines Zyklus zwischen Kliniken und international unterschiedlich definiert wird. Außerdem bestehen statistische Probleme: Patientinnen, die mehrere Zyklen durchlaufen, werden mehrfach aufgeführt, so dass statistische Unabhängigkeit nicht gegeben ist. Dies ist insbesondere deshalb bedenklich, da dies meistens Patientinnen sind, deren Behandlung nicht sofort von Erfolg gekrönt war. Sie überwiegen deutlich die Gruppe derer, die mehrere Kinder nacheinander mit Hilfe künstlicher Befruchtung bekommen. Streng betrachtet sind statistische Vergleiche und Analysen daher bei Raten, die sich auf Zyklen beziehen, nicht möglich. Dies kann nur umgangen werden, wenn die Rate

- **pro Paar oder pro Patientin** angegeben wird. Dies ist beispielsweise bei der kumulativen baby-take-home-Rate der Fall. Das ist die Rate der Paare, die durch ART-Behandlungen ein Baby bekommen. Sie wird als idealer Erfolgsparameter betrachtet, da sie dem Wert entspricht, der das Paar vornehmlich interessiert (Heijnen et al. 2004, Vail and Gardener, 2003). Bei einer Kumulierung der Daten können spätere Kryo-Zyklen mit einbezogen werden (Pinborg et al. 2004), was insbesondere beim elektiven Transfer eines einzelnen Embryos (eSET) eine große Rolle spielt. Eine solche Kumulierung ist aber aus praktischen Gründen zumeist nicht möglich, da hierfür eine langfristige Weiterverfolgung der Patienten erforderlich ist. Weiterhin macht dies eine jährliche Publikation der Daten, wie sie unter anderem in Deutschland und den USA vorgeschrieben ist, unmöglich. Andernfalls handelt es sich nur um Hochrechnungen, die die Gefahr statistischer Fehler bergen. Ein Lösungsansatz besteht darin, die Kumulation auf ein oder zwei Jahre zu beschränken (Wang 2006). So kann einerseits ein Großteil der Zyklen, insbesondere der im Verlauf vorgenommenen Kryo-Zyklen miterfasst werden, andererseits ist durch die zeitliche Begrenzung die Dokumentation und Veröffentlichung der Daten zeitnah möglich.

Aus der Vielzahl der Vorschläge wird ersichtlich, dass es schwierig ist, den komplexen Vorgang der Fertilitätsbehandlung mit nur einer Zahl zu erfassen, eine Zusammenschau verschiedener Aspekte ist zu bevorzugen (Davies et al. 2004, Schieve et al. 2004):

- Aus Dänemark kommt der Vorschlag, stets drei verschiedene Werte anzugeben, die den prä-in vitro, in vitro und post-in vitro Abschnitt veranschaulichen, namentlich die Anzahl der Eizellen pro Aspiration, die Anzahl der Implantationen pro transferiertem Embryo und die Anzahl der Geburten pro transferiertem Embryo (Pinborg et al. 2004).
- Dickey et al. 2004 empfehlen die Lebendgeburtenrate von Zwillingen und Einlingen ab der 34. Schwangerschaftswoche, aufgeschlüsselt nach Alter, Anzahl antraler Follikel, Spermienqualität, Tubenstatus und vorausgegangenen Behandlungen anzugeben.
- Ein neuerer Ansatz für die Messung des Erfolgs von ART-Behandlungen geht von der „healthy baby take home-Rate“ aus und bezieht neben den Kosten für die Patienten und die Krankenkassen auch das Risiko für Mutter und Kind sowie die Belastung für das Paar mit ein (Pennings and Ombelet, 2007).
- Die WHO empfiehlt als Zielparameter die Einlings- und Mehrlingsgeburtssraten pro gestartetem Behandlungszyklus. Des Weiteren sollten die Raten von Aborten und Totgeburten sowie neonataler Morbidität und Mortalität publiziert werden, ebenso wie Daten über Mehrlingsreduktionen durch Fetozid (Vayena et al. 2002).

Nur eine Vielzahl von Daten ermöglicht es den Patienten ebenso wie dem Fachpersonal, gezielt Fragen zu beantworten und eine ihren Bedürfnissen entsprechende Behandlung zu finden. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit alle vergleichbaren Daten einander gegenübergestellt, um möglichst genau die Unterschiede auf den einzelnen Stufen der ART-Behandlung ausfindig zu machen. Denn nur die konkrete Identifikation unterschiedlicher Erfolgsraten lässt Schlüsse auf verschiedene Vorgehensweisen oder Einflüsse von rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen zu.

5.1.3 Bisherige Publikationen

Vergleichende Daten über ART-Behandlungen werden jährlich für Europa und in unregelmäßigen Abständen für die ganze Welt veröffentlicht (vgl. oben 3.1). Diese Berichte sind jedoch alle rein deskriptiv, beinhalten also keine Ursachenforschung für die gefundenen Unterschiede, sondern können nur Grundlage für solche sein. Alle drei Jahre werden Berichte über die weltweiten Richtlinien und gesetzlichen Regelungen in der Reproduktionsmedizin veröffentlicht (IFFS 1999, 2001, 2004, 2007, 2010). Darin wird jedoch nur der jeweilige Status quo beschrieben, die ursprüngliche Zielsetzung einer Einigung und

Vereinheitlichung (IFFS 1999) wird auf Grund der hierbei aufgetretenen Schwierigkeiten nicht weiterverfolgt (IFFS 2007).

Die einzigen der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Untersuchungen wurden 2006 und 2007 von **Gleicher** et al. veröffentlicht. Die Autoren nahmen einen Vergleich der Ergebnisse von ART-Behandlungen von USA und Europa für das Jahr 2001 vor und ergänzten diesen in der folgenden Publikation um die Ergebnisse des Jahres 2002. Die detaillierten Ergebnisse von Gleicher et al. 2006 werden im Folgenden bei der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit im Einzelnen besprochen. Das von Gleicher et al. verwendete europäische Register unterliegt jedoch einigen Beschränkungen: Die Herausgeber selbst bezeichnen es als noch nicht ausgereift (Karl G. Nygren, damals Vorsitzender des EIM und des ICMART im persönlichen Gespräch, Athen 2005) und mahnen zur Vorsicht bei der Interpretation der Daten (Andersen et al. 2005, 2006, 2007). Zwar beschloss das EIM 2003 und 2005 Verbesserungen für die europaweite Datenerhebung (einheitliche Definitionen und neue Formulare), diese wirkten sich jedoch erst in den darauf folgenden Jahren aus (Andersen et al. 2008, 2009).

Im Hinblick auf die Diversität der europäischen Staaten, der damit einhergehenden Heterogenität der gesetzlichen Bestimmungen und ethischen Anschauungen erscheint eine gründliche Analyse der Problematik nur auf der Ebene der einzelnen Staaten möglich. Ein Vergleich des Kontinents Europa mit den USA, wie ihn Gleicher et al. 2006 und 2007 vorgenommen haben, ist auf Grund der enormen innereuropäischen Unterschiede zur Herstellung eines Zusammenhangs zu rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen nicht geeignet (Nygren et al. 2006). Im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit wurde dargestellt, dass sowohl ein Rechtsvergleich als auch ein Vergleich der Erfolgsraten nach ART-Behandlungen zweier Länder nur begrenzt möglich ist, insbesondere wenn diese Staaten aus vielen Bundesstaaten bzw. -ländern mit eigener Gesetzeskompetenz bestehen. Der Vergleich der Vereinigten Staaten von Amerika mit einem aus zahlreichen souveränen Ländern bestehenden Kontinent muss daher auf noch deutlich größere Schwierigkeiten stoßen. Trotz dieser Kritik werden im Folgenden Parallelen und Unterschiede der Ergebnisse dieser Arbeit zu den von Gleicher et al. gefundenen Resultaten hergestellt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 frische Zyklen

5.2.1.1 Behandlungsschritte bei frischen Zyklen

Im Ergebnisteil wurde gezeigt, dass in allen Schritten einer IVF oder ICSI in den USA höhere Erfolgsraten erzielt wurden als in Deutschland, lediglich die Raten der Punktionen und Transfers pro Zyklus waren in Deutschland höher. In Deutschland betrug bei frischen Zyklen die Rate der Punktionen pro Zyklus 92,6% im Gegensatz zu 87,4% in den USA und die Rate der Embryotransfers pro Zyklus 83,3% im Gegensatz zu 81,6% in den USA. Die Rate der Transfers pro Punction waren hingegen in Deutschland 90,0% gegenüber 93,3% in den USA, die Schwangerschaftsraten pro Transfer, Punction und Zyklus betragen in Deutschland 28,0%, 25,2% und 23,3%, hingegen in den USA 43,1%, 40,2% und 35,1 % (Tabelle 2).

Gleicher et al. 2006 und 2007 beschrieben eine entsprechende Tendenz für ganz Europa im Vergleich zu den USA: Die Rate der Transfers pro Eizellentnahme ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den USA und Europa (94,0% im Gegensatz zu 94,1%). Die Rate der Eizellentnahmen pro Zyklus sowie der Embryotransfers pro Zyklus waren in den USA niedriger als in Europa (86,0% bzw. 80,8% im Gegensatz zu 92,5% bzw. 87,0%). Hingegen war die Schwangerschaftsrate pro Zyklus höher, nämlich 32,8% gegenüber 24,3%, ebenso die Schwangerschaftsraten pro Eizellentnahme und pro Transfer: 38,2% bzw. 40,6% im Gegensatz zu 26,2% und 27,9% in Europa.

a) Punktionsraten

Fraglich ist, weshalb die Punktionsrate pro Zyklus in Deutschland um 5,2 Prozentpunkte höher war als in den USA. Die Ursache könnte bereits in der Datenerhebung zu finden sein, da keine in beiden Ländern einheitliche Definition eines abgebrochenen Zyklus existiert. Es ist unklar, ob sich das DIR der Definition der CDC und der WHO zu Eigen macht (vgl. oben 2.1), so dass hierüber keine abschließende Aussage getroffen werden kann, jedoch die weitere Ursachensuche mit Vorsicht betrieben werden sollte.

In den USA waren Anlässe für den Abbruch von Zyklen vor der Eizellentnahme im Jahr 2003

- in erster Linie die nicht oder nicht-adäquate Produktion von Eizellen (82,9%),
- gefolgt vom Abbruch durch die Patienten aus verschiedenen (persönlichen) Gründen (11,9%),
- zu hoher Reaktion auf die ovarielle Stimulationsmedikation (4,4%) und
- anderweitigen Erkrankungen (0,9%) (CDC 2003 Abb. 4 S. 16).

Das deutsche Register enthält keine Angaben über die Abbruchgründe, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

- Grund für die in Deutschland höhere Punktionsrate als in den USA könnten Unterschiede in den Stimulationsprotokollen sein (Nygren et al. 2006), wenn diese ursächlich für die erfolgreiche **Eizellproduktion** wären. Es liegen keine Daten über das amerikanische Stimulationsvorgehen vor, so dass auch diesbezüglich nur spekuliert werden kann. Eine Metaanalyse des Cochrane Institutes ergab jedoch, dass unterschiedliche Stimulationsprotokolle keine signifikante Auswirkung auf die Abbruchrate wegen ungenügender Eizellproduktion haben (Al-Inany et al. 2011), so dass dies wohl nicht der Hauptgrund für den Unterschied ist.

Auch eine erfolgreichere Stimulation im Sinne einer höherzahligen Eizellproduktion erscheint eher unwahrscheinlich, da dann in den folgenden Stadien der Behandlung in Deutschland weiter von den größeren Eizellanzahlen profitiert werden würde, was aber nicht der Fall ist.

- Wahrscheinlicher ist, dass in den Grenzfällen, bei denen die Eizellgewinnung bei der Punktion zweifelhaft erscheint, in Deutschland eher dazu tendiert wird, trotz Schwierigkeiten zu punktieren, wohingegen in den USA die Stimulation eher abgebrochen wird, mithin in Deutschland eine andere **Grundeinstellung zu Zyklusabbrüchen** vorliegt als in den Vereinigten Staaten von Amerika (Nygren et al. 2006). Dies könnte sich in dem in den USA relativ hoch erscheinenden Prozentsatz der Abbrüche aus sonstigen, persönlichen Gründen widerspiegeln. Auch Gleicher et al. 2006 spekulierten, dass in Europa eher gezögert würde, einen Stimulationszyklus abubrechen, als in den USA. Grund hierfür könnte sein, dass in den USA versucht wird, weitere Kosten zu vermeiden, wenn die Stimulationsphase nicht vielversprechend verläuft. Aber auch in Deutschland können die Zentren versucht sein, die Indikation zum Zyklusabbruch großzügig zu stellen, da ein Zyklus versicherungsrechtlich erst dann als durchgeführt gilt, wenn Eizellen und Spermien zusammengeführt wurden. Folglich haben Patientinnen in Deutschland nach einer abgebrochenen Stimulation Anspruch auf die Versicherungsleistungen für einen weiteren, ggf. besser verlaufenden Zyklus.

- Weiterhin könnten Unterschiede in der Häufigkeit und der Schwere von **OHSS** ursächlich für die divergierenden Punktionsraten sein. In Deutschland traten 2003 in 0,66% der Stimulationen OHSS 3. Grades auf (DIR 2003 S. 24). Das amerikanische Register enthält keine Angaben über Nebenwirkungen von ART-Behandlungen, so dass ein direkter Vergleich auch hier nicht möglich ist. Es kann jedoch exemplarisch auf Daten aus der Shady Grove Klinik in Rockville, Maryland zurückgegriffen werden, die im Jahr 2003 insgesamt 2855 Zyklen durchführten und damit eines der größten Zentren der USA ist: Dort beträgt die Rate der OHSS, bei denen eine transvaginale Aszitespunktion erforderlich war, aktuell 1,6%, wobei diese Rate bis vor 2 Jahren doppelt so hoch gewesen sei (persönliche Mitteilung R.J. Stillman vom 23.12.2011). Da die Definition der amerikanischen Klinik nur schwerere Fälle

erfasst als in Deutschland, muss davon ausgegangen werden, dass die OHSS Rate mindestens fünfmal so hoch war wie in Deutschland (mindestens 2,5 Prozentpunkte höher). Verschiedene Stimulationsprotokolle führen zu unterschiedlichem Auftreten von OHSS: Bei Verwendung von GnRH-Antagonisten tritt signifikant seltener ein OHSS auf, und es werden aus diesem Grunde auch signifikant seltener Zyklen abgebrochen (Al-Inany et al. 2011). Demnach könnten in Deutschland häufiger GnRH-Antagonisten eingesetzt werden und dadurch zumindest teilweise die in Deutschland höhere Punktionsrate erklärlich sein. Im Gesamtverlauf scheint sich dieser Effekt jedoch auszugleichen: In der vorliegenden Arbeit waren trotz höherer Punktionsraten die Schwangerschafts- und Geburtsraten in Deutschland niedriger als in den USA, und auch Al-Inany et al. 2011 fanden keinen signifikanten Unterschied in den Lebendgeburtsraten in Abhängigkeit vom Stimulationsprotokoll.

- Bezüglich **anderweitiger Erkrankungen** liegen keine Unterschiede zwischen den beiden betrachteten Ländern nahe, außer dass sich hier wiederum die generelle Bereitschaft, einen Zyklus abubrechen, niederschlagen kann.

Schlussfolgerung: Die in Deutschland höhere Punktionsrate könnte zum einen darin begründet sein, dass seltener oder mildere OHSS auftreten, was wiederum an einem häufigeren Einsatz von GnRH-Antagonisten liegen könnte. Zum anderen scheint eine in den USA generell höhere Bereitschaft zum Abbruch eines Zyklus vorzuliegen.

b) Transferrate

aa) Die **Rate der Transfers pro Zyklus** war in Deutschland 1,7 Prozentpunkte höher als in den USA. Dies ist jedoch nur eine Folge der häufigeren Punktionen, was daraus ersichtlich ist, dass die Rate der Transfers pro Punktion in Deutschland niedriger war als in den USA. Folglich ist die Quote der Transfers pro Zyklus in Deutschland nur scheinbar höher.

bb) Die **Transferrate pro Punktion** war in Deutschland im Vergleich zu den USA um 3,3 Prozentpunkte niedriger. Gleicher et al. 2006 fanden im amerikanisch-europäischen Vergleich eine annähernd gleiche Rate von Transfers pro Punktion, zogen daraus jedoch keine weiteren Schlüsse.

Gründe für die in Deutschland niedrigere Transferrate pro Punktion kann sein, dass hierzulande

- bei den Punktionen seltener oder weniger Eizellen gewonnen werden,
- seltener eine Fertilisation erreicht wird oder
- aus anderen Gründen das weitere Verfahren abgebrochen wird.

Eine Differenzierung dieser Alternativen ist nicht möglich, da das amerikanische Register keine Daten über Eizellentnahmen und Fertilisierungen enthält. Eine Rückrechnung der Eizellentnahmen und Fertilisationen aus den Transfers oder Hochrechnung aus den Punktionen ist nicht möglich, da keinerlei amerikanische Daten in den erhältlichen Veröffentlichungen für die Jahre 1995-2006 verfügbar sind, die Rückschlüsse zuließen. Auch konnten auf den Homepages der zehn größten amerikanischen IVF-Zentren keine diesbezüglichen Angaben gefunden werden.

- Die erfolgreiche Entnahme einer **Vielzahl reifer Eizellen** hängt neben der oben diskutierten idealen Wahl des Stimulationsprotokolls vom Punktionszeitpunkt und dem Geschick des punktierenden Arztes ab. Es liegen jedoch keine Daten vor, inwiefern hierbei in den USA erfolgreicher vorgegangen wird.

- Bezüglich des Erfolgs der **Befruchtung** der gewonnenen Eizellen können wiederum beispielhaft die aktuellen Zahlen aus der Shady Grove Klinik, Rockville, herangezogen werden. Dort wird die Fertilisierungsrate mit 76% angegeben (persönliche Mitteilung durch R.J. Stillman) im Gegensatz zu 85,1% pro begonnenem Zyklus in Deutschland 2003. Der Erfolg der Befruchtung ist von der Qualität der Labore abhängig, insbesondere von den Nährmedien, den Bebrütungsbedingungen und der Aufbereitung der Spermien. Des Weiteren bedarf es bei der ICSI guter Mikromanipulationsgeräte sowie geschulten Personals, das insbesondere auch bei der Auswahl der einzelnen zu injizierenden Spermien viel Erfahrung hat. Der genaue Ablauf der Fertilisation divergiert von Labor zu Labor und wird in den Registern nicht publiziert. Die in Deutschland höhere Fertilisierungsrate spräche für eine bessere Laborqualität hierzulande, muss jedoch auf Grund des exemplarischen Charakters der amerikanischen Daten mit Vorsicht betrachtet werden.

- Die **anderweitigen Behandlungsabbrüche** betreffend könnte insbesondere die bereits oben erwähnte Möglichkeit eines unterschiedlich häufigen Auftretens von OHSS einen Einfluss auf die Transferrate haben, da diese Komplikation häufig erst nach der Punktion auftritt (Diedrich 1998) und dann oftmals dazu führt, dass kein Embryotransfer vorgenommen wird sondern die Zellen bzw. Embryos eingefroren werden, auch wenn das neueste Update der einschlägigen Cochrane-Studie ergeben hat, dass noch immer nicht ausreichend Daten vorliegen, um die Überlegenheit des Einfrierens gegenüber einem sofortigen Transfer zu beweisen, sowohl im Hinblick auf das Auftreten und der Schwere eines OHSS als auch im Hinblick auf die Schwangerschafts- und Geburtsrate (D'Angelo und Amso 2009). Wie oben bereits erwähnt sind jedoch keine amerikanischen Daten über Nebenwirkungen verfügbar und ein Vergleich mithin nicht möglich. .

In der Gesamtbetrachtung der ART-Zyklen macht der Verlust auf dieser Behandlungsstufe (Transferrate pro Punktion) lediglich 3,36 Prozentpunkte aus. Allerdings können die unterschiedlichen Oozytenzahlen und Labormethoden weiteren Einfluss auf den nachfolgenden Verlauf der künstlichen Befruchtung haben.

Schlussfolgerung: Die Gründe für die in Deutschland niedrigere Transferrate pro Punktion können hier in Ermangelung weiterführender Daten nicht abschließend geklärt werden .

c) Schwangerschaftsraten

Die für die in Deutschland um 15,1 Prozentpunkte niedrigere Rate der Schwangerschaften pro Transfer bzw. 15,0 Prozentpunkte pro Punktion und 11,8 Prozentpunkte pro Zyklus in Betracht kommenden Gründe sind vielfältig: Wichtigster Prognosefaktor für den Erfolg von ART-Behandlungen ist das Alter der Patientin. Neben den oben genannten, die vorherigen Stadien betreffenden Einflüssen werden die Ätiologie der Infertilität, der Zeitpunkt des Transfers, die Embryoqualität, die Technik des Transfers, die Anzahl der transferierten Embryos sowie eine Vielzahl weiterer Faktoren diskutiert. Gleicher et al. 2006 und 2007 machten zu anderen Einflussgrößen als dem Alter keine Aussage, gingen jedoch davon aus, dass die Unterschiede eher gering ausfallen.

- Je älter eine Patientin ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, eine Schwangerschaft zu erreichen (Templeton et al. 1996, Lintsen et al. 2007). Eine Hypothese ist demnach, dass die Patientinnen in Deutschland durchschnittlich älter waren als in den USA und deshalb die Schwangerschaftsraten in Deutschland niedriger waren. Die **Altersstruktur** des Patientengutes ist nur sehr begrenzt vergleichbar: Zum einen sind in Deutschland keine Daten über die Altersverteilung der Patientinnen bei Zyklusbeginn verfügbar, sondern lediglich bei Punktion, Transfer und späteren Stadien. Zum anderen wird im DIR die untere Alterskategorie zumeist bis einschließlich 35 Jahre gewählt, im Register der CDC hingegen immer jünger als 35 Jahre. Da aber die 35-Jährigen einen großen Anteil (in den USA sogar den größten) stellen, führt dies zu erheblichen Unterschieden.

Der Anteil der Frauen bis einschließlich 35 Jahren, bei denen eine Punktion zur Durchführung einer IVF- oder ICSI-Behandlung durchgeführt wurde, betrug in Deutschland 67,87% (DIR 2003 S. 12), in den USA waren 43,78% aller Patientinnen, bei denen eine Behandlung mit frischem, nicht gespendetem Zellen vorgenommen wurde, unter 35 Jahre alt (Erklärungstext CDC 2003 S. 25). Korrigiert man die Zahl aus den USA um den dortigen Anteil der 35-Jährigen an allen Patientinnen von ca. 8% (Kurve auf S. 21 CDC 2003, ohne genaue Angabe der Werte) und addiert diesen Wert zu den unter 35-Jährigen, so wird deutlich, dass in den USA der Anteil der bis einschließlich 35-Jährigen mit 51-52% deutlich

niedriger ist als in Deutschland, d.h. die Patientinnen in den USA durchschnittlich älter waren.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des Punktionsstadiums mit steigendem Alter sinkt (in den USA 91% bei unter 35-Jährigen bis hin zu 77% bei über 42-Jährigen, CDC 2003 S. 25). Folglich sind Patientinnen, die das Punktionsstadium erreichen durchschnittlich jünger als der Durchschnitt derer, die eine Behandlung begonnen haben. Für den Anteil der unter 35-Jährigen macht dies in den USA knapp 2 Prozentpunkte aus (43,8% bei Behandlungsbeginn, 45,6% bei Punktion), so dass davon ausgegangen werden kann, dass die amerikanischen Patientinnen dennoch durchschnittlich älter waren. Grund hierfür könnte sein, dass die Kosten für einen IVF-Zyklus in den USA nach Auskunft der ASRM durchschnittlich \$ 12.400 (ASRM 2004) betragen, die in den meisten Bundesstaaten von den Patienten getragen werden müssen, in Deutschland hingegen die Kosten pro Zyklus zum Zeitpunkt der Datenerhebung ca. 3.000 € betragen, die damals vollständig von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wurden. Diese in den USA erhebliche finanzielle Belastung könnte dazu führen, dass die Patienten länger zögern, sich einer ART-Behandlung zu unterziehen und bereit sind, zuvor natürliche oder alternative Methoden ausführlicher zu versuchen. Dafür spricht auch, dass in Deutschland seit der Gesetzesänderung zur Kostenübernahme (seit dem 1.1.2004 übernimmt die GKV nur noch 50% der Kosten) das durchschnittliche Alter angestiegen ist: Nachdem in den Jahren 2000-2003 das Durchschnittsalter relativ konstant um 33,4 Jahre lag, stieg es 2004 sprunghaft auf 34,2 Jahre an und stieg seither sukzessive auf inzwischen 34,8 Jahre in 2010 (DIR 2010 S. 28). Hingegen blieb das Durchschnittsalter in den USA von 2004 bis 2009 konstant bei 36 Jahren (CDC 2004-2009).

Auch Gleicher et al. 2006 und 2007 fanden, dass die Patientinnen in den USA durchschnittlich älter waren als in Europa. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die Autoren die Altersgruppe der unter 35-Jährigen in den USA und Europa direkt verglichen, wobei die europäischen Daten teilweise auf Schätzungen beruhen und die Alterskategorie auch für Deutschland unter 35 Jahre gewählt wurde, wobei die Herkunft dieser Daten unklar bleibt.

Schlussfolgerung: Die in Deutschland niedrigere Schwangerschaftsrate lässt sich nicht auf die Altersverteilung zurückführen, da die Patientinnen nicht, wie erwartet, durchschnittlich älter sind als in den USA, sondern im Gegenteil, in Deutschland durchschnittlich jüngere Patientinnen behandelt werden. Somit müssen andere Gründe vorliegen, die diesen zusätzlichen Unterschied erklären.

- Es wird diskutiert, inwiefern die **Ätiologie der Infertilität** einen Prognosefaktor für den Erfolg einer ART-Behandlung darstellt. Sowohl das deutsche als auch das

amerikanische Register enthält Angaben zur Indikationsverteilung (DIR 2003 S. 10 und CDC 2003 Fig. 14, S. 26), wobei jedoch große Unterschiede in der Darstellung und Einteilung bestehen, so dass nur die Indikationen Tubenpathologie, Endometriose und eingeschränktes Spermogramm annähernd vergleichbar sind. Zu berücksichtigen ist, dass auch hier für diese Indikationen keine klaren Definitionen vorliegen. In beiden Ländern sind die häufigsten alleinstehenden Indikationen tubare Probleme bei den Frauen und eingeschränkte Spermogramme bei den Männern. Tubenpathologie ist in Deutschland um 1,7 Prozentpunkte seltener Ursache der Unfruchtbarkeit als in den USA (10,6% zu 12,3%), Endometriose ist um 4,1 Prozentpunkte seltener (2,5% zu 6,6%). Eingeschränkte Spermogramme sind hingegen in Deutschland um 14,4 Prozentpunkte häufiger zu verzeichnen (33,2% zu 18,8%) als in den USA. Die Ursache hierfür könnte wiederum in den für amerikanische Paare deutlich höheren Kosten liegen, denn dies könnte zur Folge haben, dass nur die Patienten ART-Behandlungen vornehmen lassen, bei denen andere Verfahren völlig aussichtslos erscheinen, und dies ist bei tubaren Problematiken eher der Fall als bei androgenen.

Schon Templeton et al. 1996 fanden jedoch, dass keine signifikanten Unterschiede der verschiedenen Infertilitätsdiagnosen bestehen. Neuere, auch prospektive Studien bestätigten dies insbesondere auch für männliche Faktoren nach der Etablierung der ICSI (Lintsen et al. 2007, Stollwerk et al. 2000, Metaanalyse von Leushuis et al. 2009). Dementsprechend kann aus den unterschiedlichen Indikationen kein Einfluss auf die Schwangerschaftsraten hergeleitet werden.

- In der einschlägigen Fachliteratur herrscht derzeit eine rege Diskussion über die Frage, inwiefern der **Zeitpunkt des Transfers** für den Erfolg der Behandlung relevant ist, ob der Embryo als „cleavage“ oder im Blastozystenstadium zurückgesetzt werden soll, also 2-3 oder erst 5-6 Tage nach der Befruchtung. In den USA wurden 2003 23,1% aller Embryotransfers nach dem dritten Tag durchgeführt (CDC 2003 S. 42), in Deutschland hingegen werden fast alle Embryotransfers am 2.-3. Tag durchgeführt.

Folglich könnte die Vornahme von Blastozysten transfers ein Grund für die in den USA höheren Schwangerschaftsraten darstellen, wenn der Transfer zu einem späteren Zeitpunkt dem früheren überlegen ist. Eine Cochrane Review zu diesem Thema umfasste 18 Studien und kam zu dem Ergebnis, dass die Schwangerschaftsrate sowie die Lebendgeburtsrate nach Blastozysten transfer signifikant höher war als nach einem früher vorgenommenen Transfer (Blake et al. 2007 und 2009). Erklärbar ist dies damit, dass es für den Embryo nicht physiologisch ist, vor dem 16-Zell-Stadium, das dem 4. Tag in vitro entspricht, in den Uterus zu gelangen, da der Weg der befruchteten Eizelle durch die Tube bis in die Gebärmutter im Regelfall bis zu diesem Entwicklungsstadium dauert. Auf diesem Weg ist die befruchtete

Eizelle bzw. der Embryo im Eileiter anderen nutritiven Bedingungen ausgesetzt als den im Uterus vorherrschenden (Gardner et al. 1996). Außerdem ist die Serumöstrogenkonzentration der Patientinnen bei der Punktion höher als nach einem nichtstimulierten Zyklus, ein Effekt, der sich negativ auf die Implantationsrate auswirkt, jedoch mit der Zeit abklingt (Valbuena et al. 2001). Des Weiteren ist die Pulsation des Uterus in den ersten Tagen nach der induzierten Ovulation stärker und kann so zu einer höheren Abstoßungsrate führen (Fanchin et al. 2001). Auch haben Blastozysten eine höhere Implantationsrate, da im Rahmen einer Selbst-Selektion nur die entwicklungsfähigeren Embryos in dieses Stadium gelangen. Unter diesen Blastozysten kann sodann vom medizinischen Personal eine weitere Selektion anhand von Embryo-Scores vorgenommen werden, die mit der Wahrscheinlichkeit der Implantation und Schwangerschaft korrelieren (Sjöblom et al. 2006, Puissant et al. 1987).

Dementsprechend kann die Vornahme von Blastozystentransfers in den USA ein Grund für die dort höheren Schwangerschaftsraten sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass hier nur der einzelne Zyklus betrachtet wurde und nicht die gesamte ART-Behandlung. Im Hinblick auf eine kumulative Schwangerschafts- oder Geburtsrate dürfte sich der positive Effekt abschwächen, da durch die längere Verweildauer in vitro auch solche Embryos absterben, die hätte man sie früher eingefroren und in einem späteren Zyklus zurückgesetzt, Implantationschancen gehabt hätten. Folglich wird auch hier in den USA versucht, möglichst schnell eine Schwangerschaft zu erzielen, wohingegen in Deutschland eher auf das Gesamtergebnis der Behandlung abgezielt wird.

In Deutschland besteht jedoch gar keine echte Wahl bezüglich des Zeitpunktes des Embryotransfers: Gemäß des deutschen Embryonenschutzgesetzes dürfen in Deutschland nicht mehr als drei Embryos transferiert (§ 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG) und nicht mehr Eizellen befruchtet werden, als innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen (§ 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG). Daraus folgt, dass keine Embryos kryokonserviert (die Kryokonservierung der imprägnierten Eizellen muss im Vorkernstadium erfolgen) und demnach nur drei Embryos kultiviert werden dürfen. Damit hätte die natürliche Selektion zur Folge, dass man nur noch wenige oder keine Blastozysten transferieren könnte, was sinnlos ist. Folglich hat Deutschland einen Nachteil auf Grund der restriktiven Gesetzgebung. Eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes wäre demnach wünschenswert wie von der DGGEF, DGGG, DGRM, BRZ und DGA schon 2000 gefordert (DGGEF et al. 2001).

- Im deutschen Register wird bezüglich der **Embryoqualität** zwischen solchen idealer und nicht idealer Qualität in Abhängigkeit von der Höhe des Qualitätsscores unterschieden. Angaben, wie dieser Qualitätsscore zu Stande kommt und wo die Grenze zwischen hoch und niedrig gezogen wird, enthält das DIR jedoch nicht. Es gibt eine Vielzahl von

Embryoscores, die meisten werden am zweiten Tag erhoben und berücksichtigen insbesondere die Anzahl der Zellen, also die Entwicklungsgeschwindigkeit und eine etwaige Fragmentierung (zunächst Cummins et al. 1986 und Puissant et al. 1987), seit Desai et al. 2000 gibt es jedoch auch Scores für den dritten Tag und inzwischen wird häufig mit gestaffelten Scores (graduated embryo scoring) gearbeitet (erstmal Fisch et al. 2001). Das amerikanische Register trifft keinerlei Aussage über Embryoqualität. Folglich kann diesbezüglich kein Unterschied herausgearbeitet werden.

- Die **Technik des Transfers** hat ebenfalls Einfluss auf die Schwangerschaftsraten, insbesondere ist die Zusammensetzung des Mediums, in dem die Embryos transferiert werden, Ausschlag gebend (Cochrane Studie von Bontekoe et al. 2010). Weiterhin scheint der Ultraschall-gesteuerte Transfer dem herkömmlichen überlegen zu sein, wobei hier laut Cochrane Institut noch weiterer Klärungsbedarf besteht (Brown et al. 2010).

- Auf die **Relevanz der Anzahl der transferierten Embryos** auf die Schwangerschaftsrate wird in Teil „5.2.5 Mehrlinge“ der Diskussion eingegangen.

- **Weitere Einflüsse** auf die Erfolgchancen von ART-Behandlungen sind nach Kupka et al. 2004 vor allem weitere Voraussetzungen der Patienten wie Dauer der Infertilität, vorausgehende Schwangerschaften, vorausgehende ART-Behandlungen und vorausgehende Fehlgeburten. Bezüglich dieser Einflussgrößen liegen jedoch ebenfalls keine Vergleichsdaten vor.

Schlussfolgerung: Die in Deutschland deutlich niedrigere Schwangerschaftsrate lässt sich nicht mit der Altersstruktur der Patienten erklären. Ein wesentlicher Grund dürfte aber im Zeitpunkt des Transfers liegen, der in den USA im Gegensatz zu Deutschland häufiger erst im Blastozystenstadium vorgenommen wird. Ursache hierfür sind die rechtlichen Regelungen in Deutschland, nach denen maximal drei Embryos kultivieren zu dürfen, diese jedoch auch alle transferieren zu müssen, so dass ein späterer Transfer keine Vorteile birgt.

5.2.1.2 Schwangerschaftsverläufe bei frischen Zyklen

In Deutschland waren bei frischen Zyklen die Raten der Aborte und der extrauterinen Graviditäten um 6,8 Prozentpunkte bzw. 0,5 Prozentpunkte signifikant höher und damit die Rate der Geburten pro Schwangerschaft um 7,2 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA (Tabelle 4).

Letzteres entspricht dem von Gleicher et al. 2006 im Vergleich zu Europa gefundenen Ergebnis, wobei sie einen Unterschied von 10,6 Prozentpunkten feststellten. Allerdings nahmen die Autoren keine Stellung zu Aborten und ektopen Schwangerschaften. Weiterhin berücksichtigten die Verfasser nicht, dass in Deutschland und damit zumindest auch teilweise in Europa im Gegensatz zu den USA

- klinische Schwangerschaften gezählt werden, also intra- und extrauterine zusammen,
- zwischen Aborten und Abtreibungen unterschieden wird jedoch
- nicht zwischen Tot- und Lebendgeburten.

Es muss davon ausgegangen werden, dass diese drei Unterschiede den Vergleich von Gleicher et al. 2006 beeinflussten.

Fraglich ist, wie sich die in Deutschland niedrigere Geburtsrate pro Schwangerschaft erklären lässt (74,6% im Gegensatz zu 81,8%). Dies kann zum einen an Unterschieden in der Datenerhebung liegen, zum anderen an den in Deutschland höheren EU- und Abortraten (2,5% bzw. 23,0% im Gegensatz zu 2,0% und 16,2% in den USA).

- In den USA sind die Kliniken per Gesetz verpflichtet, bis November des Folgejahres die **ART-Daten** für das abgelaufene Jahr an die CDC zu **melden** und haben dadurch ausreichend Zeit, um alle Schwangerschaftsverläufe abwarten zu können (SART und ASRM 2007). So werden im jeweiligen Bericht die Resultate von 99% aller Schwangerschaften erfasst. In Deutschland hingegen ist die Weiterverfolgung der Schwangerschaften nicht geregelt und damit die Vollständigkeit und Qualität der Daten über Geburten nicht gesichert. Die IVF-Zentren selbst melden den Ausgang der Schwangerschaft dem DIR- auf welche Art und Weise sie an diese Daten gelangen, ist ihnen überlassen. Regelmäßig werden die Schwangeren jedoch nicht von der Kinderwunschpraxis oder -klinik weiterbetreut, sondern an den niedergelassenen Gynäkologen überwiesen. Dementsprechend schwierig ist es für die ART-Spezialisten, Informationen über erfolgte Geburten einzuholen. In Kiel beispielsweise wird nach Ablauf einer entsprechenden Frist ein Fragebogen an die ehemaligen Patientinnen versandt, den diese ausfüllen und zurückschicken sollen. Teilweise wird auch versucht, telefonisch Informationen zu erlangen. Es ist Aufgabe des Kinderwunschteams, Patienten aufzufinden und von der Herausgabe der Informationen zu überzeugen. Die Familien ziehen jedoch häufig um, da mit der Vergrößerung der Familie oftmals auch größerer Wohnraum nötig wird. Zur Suche nach den ehemaligen Patienten ist das Personal in den Kliniken und Praxen jedoch weder ausgebildet, noch stehen Zeit und Geld dafür zur Verfügung. Darüber hinaus besteht die Gefahr, dass die Bereitschaft zur Rückmeldung bei den Patienten vom Ausgang der Schwangerschaft abhängig ist: Bei Patientinnen, deren Schwangerschaft nicht in der Geburt eines gesunden Kindes resultierte,

ist die Frustration oftmals so groß ist, dass sie das Erlebte zu verdrängen suchen, nichts mehr mit der ART-Einrichtung zu tun haben wollen und deshalb den Fragebogen nicht zurücksenden oder Anrufe nicht beantworten. Die Paare, deren Kinderwunsch in Erfüllung gegangen ist, tendieren eher dazu, auf Nachfrage Auskunft zu geben (Hammarberg et al. 2001). Aus diesem Grund ist die Annahme, dass sich die nicht erfassten Fälle statistisch gleich verteilen wie die erfassten, die den Berechnungen im Ergebnisteil zu Grunde gelegt wurden, bedenklich. Es muss davon ausgegangen werden, dass dadurch die Rate der Lebendgeburten eher höher ausfällt, als es der Wirklichkeit entspricht. In Ermangelung besserer Möglichkeiten war dies jedoch der einzige Weg, überhaupt Vergleiche über Schwangerschaften und Geburten anstellen zu können, auch wenn die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen.

- In den USA entsprechen die Raten der **ektopen Schwangerschaften** nach ART-Behandlung denen nach natürlicher Empfängnis (SART und ASRM 2004 und 2007), in Deutschland sind extrauterine Graviditäten nach künstlicher Befruchtung häufiger (Feige et al. 2006). Auch weltweit werden diesbezüglich höhere Raten beobachtet (Diedrich 1998). Hauptrisikofaktoren für eine extrauterine Gravidität nach ART-Behandlungen sind neben dem hormonellen Milieu vor allem gestörte Tubenfunktion und Endometriose sowie die Wahl der ART-Methode und die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Embryoimplantation (Chang und Suh 2010 mwN).

Bezüglich der Indikation zur ART-Behandlung ist, wie oben bereits dargelegt, sowohl die Tubenpathologie (1,7 Prozentpunkte) als auch Endometriose (4,1 Prozentpunkte) in Deutschland seltener als in den USA. Dies ließe jedoch eine in Deutschland niedrigere Rate an ektopen Schwangerschaften erwarten und vermag den im Gegensatz zu den USA erhöhten Wert nicht zu erklären.

Die Wahl der ART-Methode betreffend besteht neben den unten gesondert zu betrachtenden Kryo-Zyklen kein Unterschied zwischen den beiden Ländern.

Hauptfaktor für die Implantationswahrscheinlichkeit ist der Zeitpunkt des Embryotransfers. Diesbezüglich besteht (wie oben dargelegt) ein Unterschied: Der Transfer von Embryos erst im Blastozystenstadium ist auf Grund der rechtlichen Gegebenheiten nur in den USA sinnvoll. Allerdings ließe dies eine höhere Rate extrauteriner Graviditäten in den USA, also ein gegenteiliges Ergebnis vermuten.

Die Gründe für die in Deutschland höheren Raten an ektopen Schwangerschaften nach ART-Behandlungen bleiben somit unklar.

- Hauptgrund für **Aborte** sind Abweichungen im Genom des Embryos, die mit seinem Überleben nicht vereinbar sind. Die in Deutschland signifikant höhere Abortrate könnte

folglich darauf zurückzuführen sein, dass in Deutschland bei den transferierten Embryos häufiger genetische Störungen vorliegen als in den USA. Dies könnte einerseits daran liegen, dass in den Vereinigten Staaten von Amerika in Ermangelung limitierender rechtlicher Regelungen zu einem späteren Zeitpunkt und aus einer größeren Anzahl von Embryos ausgewählt werden kann, so dass das Risiko der genetischen Abweichung verringert wird, da nur die entwicklungsfähigeren Embryos in dieses Stadium gelangen. Zu diesem Zeitpunkt kann erfolgreicher selektiert werden (Sjöblom et al. 2006, Puissant et al. 1987). Andererseits könnte die Möglichkeit, durch Präimplantationsdiagnostik (PID) eine Aussage über die genetische Gesundheit der Embryos zu treffen, Einfluss auf die unterschiedlichen Abortraten haben, denn zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2003 war die PID in Deutschland rechtlich nicht eindeutig geklärt und wurde daher nicht praktiziert im Gegensatz zu den USA. Inwiefern die PID positive Auswirkungen auf die Geburtsraten hat, ist nach der aktuellen Cochrane-Studie zu diesem Thema derzeit noch unklar (Twisk et al. 2009). Mit dem Urteil vom 06.07.2010 hat der BGH entschieden, dass die Präimplantationsdiagnostik mit dem Embryonenschutzgesetz vereinbar ist, wenn dabei lediglich pluripotente Zellen biopsiert und untersucht werden. Auch das anschließende nicht Weiterkultivieren von Embryonen mit positivem Befund fällt als Unterlassen erhaltender Maßnahmen nicht unter die Strafbarkeit gemäß Embryonenschutzgesetz (Az 5 StR 386/09). Auf Grund dieser Entscheidung kann davon ausgegangen werden, dass die PID sich in Deutschland in den nächsten Jahren etablieren und somit ein etwaiger Nachteil zumindest in der Zukunft nivelliert werden wird.

Schlussfolgerung: Die Unterschiede in der Datenerhebung führen eher dazu, dass die Rate der Schwangerschaften, die nicht in einer Lebendgeburt enden, in Deutschland unterschätzt wird, so dass dies die im Vergleich zu den USA höhere Rate nicht zu erklären vermag. Die höhere Abortrate dürfte vielmehr mit den in den USA gegebenen Möglichkeiten der (späteren) Selektion und der PID zu begründen sein.

5.2.1.3 Geburten bei frischen Zyklen

Die Geburtsraten nach frischen Zyklen sind in Deutschland unabhängig vom Bezugspunkt signifikant niedriger als in den USA und zwar um 11,3 Prozentpunkte pro Zyklus, 14,1 Prozentpunkte pro Punktion, 14,3 Prozentpunkte pro Transfer und 7,2 Prozentpunkte pro Schwangerschaft. Der große Unterschied in den Geburtsraten ergibt sich aus der Summe der Unterschiede bei den Schwangerschaftsraten und den Schwangerschaftsverläufen. Die Gründe für die in Deutschland niedrigeren Geburtsraten ergeben sich dementsprechend aus einer Zusammenschau der in den entsprechenden Kapiteln genannten Gründe.

Gleicher et al. 2006 fanden ebenfalls höhere Raten für Lebendgeburten pro Zyklus, Eizellentnahme und Embryotransfer in den USA (27,0%, 31,4% und 33,4%) im Gegensatz zu Europa (17,4%, 18,8% und 20,0%).

5.2.2 Kryo-Zyklen

5.2.2.1 Behandlungsschritte bei Kryo-Zyklen

Wie im Ergebnisteil dargelegt, konnte bezüglich der Kryo-Zyklen zunächst nur die Transferrate pro Auftauungsvorgang verglichen werden, da im deutschen Register keine Daten über Geburten und im amerikanischen keine über Schwangerschaften enthalten sind. Die Transferrate pro Auftauungsvorgang war in Deutschland um 3,6 Prozentpunkte signifikant niedriger als in den USA (Tabelle 8). Gleicher et al. 2006 und 2007 konnten über Kryo-Zyklen in Ermangelung europäischer Daten keine direkten Vergleiche anstellen.

Gründe dafür, dass die deutsche Transferrate 93,8% betrug im Gegensatz zu 97,4% in den USA können sein, dass die Zellen in unterschiedlichen Stadien eingefroren werden, von unterschiedlicher Qualität sind (worüber es keine Daten gibt), technische Unterschiede während des Auftauungsvorgangs bestehen oder unterschiedliche Anzahlen von imprägnierten Eizellen oder Embryos aufgetaut werden.

- In Deutschland und den USA werden die Zellen in **unterschiedlichen Stadien** kryokonserviert: Auf Grund des Verbotes des deutschen Embryonenschutzgesetzes, Embryos einzufrieren (Umkehrschluss aus § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG), werden in Deutschland imprägnierte Eizellen im Vorkernstadium kryokonserviert, in den USA hingegen zumeist Embryos im cleavage- oder Blastozystenstadium. Der unterschiedliche Zeitpunkt des Einfrierens könnte Ursache für die in Deutschland niedrigere Transferrate sein, wenn die Kryokonservierung in einem späteren Stadium zu besseren Ergebnissen führt. Ob dies der Fall ist, ist Gegenstand derzeitiger wissenschaftlicher Diskussion: Salumets et al. 2003 und Senn et al. 2000 fanden, dass Zygoten nach dem Auftauen seltener beschädigt waren als Embryos, Kattera et al. 1999 kamen zum gegenteiligen Ergebnis, Horne et al. 1997 fanden keinen signifikanten Unterschied. Die neueste Studie zu diesem Thema (Surrey et al. 2010) hat ergeben, dass durch das Einfrieren von Blastozysten höhere Implantations- und Lebendgeburtswahrscheinlichkeiten erzielt werden, als nach Einfrieren von Zellen im Vorkernstadium, obwohl die Überlebensraten bei letzteren höher waren als bei ersteren. Der Einfluss des Zeitpunkts des Einfrierens kann deshalb derzeit nicht abschließend bewertet werden und damit auch nicht der Einfluss der deutschen rechtlichen Regelung auf das Ergebnis.

- Abgesehen vom Zeitpunkt des Einfrierens können auch **technische Unterschiede** Ursache dafür sein, dass in Deutschland mehr Zellen während des Auftauvorgangs zu Grunde gehen. Dies würde bedeuten, dass in den USA technisch besser gearbeitet wird. Worin diese Unterschiede bestehen, kann jedoch in Ermangelung entsprechender Daten nicht näher bestimmt werden.

- Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Transfer vornehmen zu können, mit der **Anzahl des aufgetauten imprägnierten Eizellen bzw. Embryos** steigt. Die Gefahr, dass alles zu Grunde geht ist höher, wenn man mit einer geringeren Anzahl den Auftauvorgang startet. In Deutschland dürfen durch die Regelungen des Embryonenschutzgesetzes bei jedem Vorgang maximal drei Zellen im Vorkernstadium aufgetaut werden (§ 1 Abs. 1 Nr. 5 iVm Nr. 3 ESchG). In den USA hingegen liegt die Anzahl der aufgetauten Embryos im Ermessen des Personals. Es kann davon ausgegangen werden, dass somit in den USA durchschnittlich mehr Eizellen bzw. Embryos pro Zyklus aufgetaut werden, als in Deutschland. Folglich ist die Wahrscheinlichkeit, nicht transferieren zu können, in Deutschland auf Grund der gesetzlichen Regelung höher.

Schlussfolgerung: Eine mögliche Erklärung für die in Deutschland niedrigere Transferrate liegt darin, dass hierzulande im Vorkernstadium eingefroren werden muss, wobei die Auswirkung noch nicht abschließend wissenschaftlich geklärt ist. Hingegen kann davon ausgegangen werden, dass in den USA größere Anzahlen von Embryos aufgetaut werden und daher die Transferrate höher ist.

5.2.2.2 Schwangerschaftsverläufe bei Kryo-Zyklen

In Deutschland sind die Abortraten nach Zurücksetzung zuvor kryokonservierter imprägnierter Eizellen höher (29,5% pro Schwangerschaft) im Vergleich zu den deutschen Abortraten nach Transfer frischer Embryos (23,0% pro Schwangerschaft). Bezüglich extrauteriner Graviditäten war der Unterschied zwischen frischen und Kryo-Zyklen nicht signifikant (2,9% versus 2,5%).

Ein direkter Vergleich der deutschen Schwangerschaftsverläufe nach Kryo-Zyklen mit den USA konnte in Ermangelung amerikanischer Daten über die Anzahl der Schwangerschaften bei Kryo-Zyklen nicht angestellt werden. Eine näherungsweise Berechnung war jedoch als Rückrechnung aus den Geburtsraten möglich: Zum einen wurden die amerikanischen Daten über die Schwangerschaftsverläufe bei frischen Zyklen zu Grunde gelegt, zum anderen die deutschen Daten über Schwangerschaftsverläufe nach Kryo-Zyklen. In ersterem Fall muss

davon ausgegangen werden, dass die Abortrate zu niedrig und damit die Schwangerschaftsrate bei der Rückrechnung aus der Geburtsrate zu niedrig kalkuliert wurde, in zweiterem dürfte die Abortrate zu hoch und damit auch die Schwangerschaftsrate zu hoch berechnet sein. Folglich kann angenommen werden, dass die wahre Schwangerschaftsrate für Kryo-Zyklen in den USA zwischen 32,2% und 39,0% pro Auftauungsvorgang und 33,0% und 40,0% pro Transfer liegt. Jedenfalls war sie signifikant höher als in Deutschland, wo die Schwangerschaftsrate pro Auftauungsvorgang bei 15,1% und pro Transfer bei 16,1% lag.

Gleicher et al. 2006 unternahmen nicht den Versuch, Schwangerschaftsraten nach Kryo-Zyklen zu vergleichen.

Auf der Suche nach den Gründen für die in Deutschland niedrigeren Schwangerschaftsraten muss hier die Transferphase näher betrachtet werden: Ein Unterschied zwischen den beiden Ländern könnte darin liegen, ob bzw. inwiefern und mit welchem Protokoll die Patientinnen auf den Transfer vorbereitet werden. Entsprechende Daten gehen aus dem amerikanischen Register jedoch nicht hervor. Allerdings haben nach aktuellen Cochrane-Metastudien etwaige Unterschiede in der Vorbereitung des Endometriums vor, während und nach dem Transfer ebenso wenig eine Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten (Glujovsky et al. 2010) wie unterschiedliche Zyklusregimes (Ghobara und Vanderkerchove 2009), so dass sich hierdurch die unterschiedlichen Raten nicht erklären lassen.

Weiterhin könnten verschiedene Anzahlen transferierter Embryos unterschiedlich hohe Schwangerschaftsraten bedingen. Diese Diskussion soll jedoch der folgenden über Mehrlinge vorbehalten bleiben.

5.2.2.3 Geburten bei Kryo-Zyklen

Die Geburtsrate sowohl pro Auftauungsvorgang als auch pro Transfer war in Deutschland nach Kryo-Zyklen signifikant niedriger als in den USA (Deutschland 10,2% bzw. 10,9% versus USA 26,3% bzw. 27,0%). Dies ergibt sich als Konsequenz aus den zuvor beschriebenen jeweils in Deutschland im Vergleich zu den USA niedrigeren Ergebnissen auf den einzelnen Stufen der Kryo-Zyklen.

Gleicher et al. 2006 berechneten die europäische Geburtsrate pro Schwangerschaft, indem sie die Verläufe von Schwangerschaften nach frischen Zyklen heranzogen und kamen damit für Europa auf eine Geburtsrate pro Embryotransfer von 11,7%. Wie eben (5.2.2.2) dargelegt, greift dies jedoch zu kurz, da die Schwangerschaften nach frischen Zyklen günstiger verlaufen als nach Kryo-Zyklen. Es muss davon ausgegangen werden, dass die

europäischen Geburtsraten von Gleicher et al. zu hoch berechnet wurde. Dem stellten sie eine Geburtsrate pro Transfer in den USA von 17,2% gegenüber. Dabei handelt es sich jedoch um die Rate der Einlinge pro Transfer, die vergleichbare Rate der Geburten insgesamt betrug in dem von Gleicher et al. untersuchten Jahr 2001 in den USA 23,4%.

5.2.3 Mehrlinge

5.2.3.1 Rate der Embryotransfers in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos

In Deutschland wurden häufiger ein oder zwei Embryos transferiert, nämlich in 10,8% und 60,7% der Fälle, in den USA häufiger exakt drei sowie drei oder mehr, nämlich in 32,7% bzw. 56,2% der Fälle (jeweils Tabelle 18).

Dies entspricht den von Gleicher et al. 2006 und 2007 gefundenen Ergebnissen im Vergleich der USA mit Europa: In den USA wurde im untersuchten Zeitraum in 6,2% ein Embryo, in 27,3% zwei Embryos, in 34,5% drei Embryos und in 31,9% vier und mehr Embryos transferiert, in Europa lagen die entsprechenden Werte bei 12,0%, 51,7%, 30,8% und 5,5%.

Dem Transfer von größeren Anzahlen von Embryos liegt die Annahme zu Grunde, dass dadurch, neben höheren Mehrlingsraten, auch höhere Schwangerschaftsraten erzielt werden können. Diese Annahme wird teilweise bestritten, worauf in Kapitel 5.2.5.2 eingegangen werden wird.

Die Ursache für die in Deutschland durchschnittlich niedrigere Anzahl übertragener Embryos könnte rechtlicher Natur sein, sich aus einem unterschiedlichen Kostendruck oder Konkurrenzkampf ergeben oder Folge einer unterschiedlichen Einstellung zu Mehrlingsreduktion mittels Fetozyd sein.

- Die **rechtlichen Regelungen** bezüglich der Maximalzahl der zu transferierenden Embryos unterscheiden sich zwischen den beiden Ländern: In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz unter Androhung von Strafe, mehr als drei Embryos zurückzusetzen. Die Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion der deutschen Bundesärztekammer sah zum Zeitpunkt der Datenerhebung vor, dass bei unter 35-jährigen Patientinnen zunächst nur zwei Eizellen befruchtet und zurückgesetzt werden sollen, nunmehr gilt dies sogar für alle unter 38-Jährigen (Novelle 2006). Dem wird in Deutschland Folge geleistet. In den USA hingegen gibt es kein Gesetz, das die Anzahl der transferierten Embryos beschränkt. Zwar empfiehlt die ASRM unter idealen Bedingungen nur den Rücktransfer eines einzelnen Embryos, unter den oben (4.1.2) dargelegten

Voraussetzungen jedoch auch die Übertragung von fünf und mehr Embryos. Weiterhin werden die einzelnen Zentren aufgefordert, die Richtlinien entsprechend den klinischen Bedingungen zu modifizieren und aus ihren eigenen Daten individuelle Programme zu entwickeln (ASRM und SART 2004b, 2006b, 2008, 2009). Eine 2008 durchgeführte Umfrage ergab, dass 6% der Ärzte nach ihren eigenen Richtlinien handeln und über 50% von den Richtlinien der ASRM abweichen, wenn dies von den Patienten gewünscht wird (Jungheim et al. 2010). Seit 2006 wird auf die Kliniken insofern Druck ausgeübt, als dass Zentren, deren höhergradige Mehrlingsrate mehr als zwei Standardabweichungen über der mittleren Rate aller SART-Kliniken liegt, und bei denen dies in zwei aufeinander folgenden Jahren der Fall war, von SART überprüft werden. Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich dies in niedrigeren Anzahlen transferierter Embryos niederschlägt.

- Ein weiterer Grund, mehr Embryos pro Zyklus zu transferieren, können die **Kosten** sein, die in den USA deutlich höher ausfallen als in Deutschland: So kostete, wie oben bereits erwähnt, in den USA ein IVF-Zyklus nach Auskunft der ASRM durchschnittlich \$ 12.400 (ASRM 2004), die zumeist von den Patienten selbst getragen werden müssen, in Deutschland hingegen zum Zeitpunkt der Datenerhebung ca. 3.000 €, die vollständig von den gesetzlichen und privaten Krankenkassen übernommen wurden, so dass auf die Patienten hierzulande keine finanzielle Belastung zukam (derzeit betragen die Kosten für gesetzlich versicherte Patienten ca. 1500 € Selbstbeteiligung, inklusive der notwendigen Medikamente). Durch die in den USA hohen Kosten für die Patienten entsteht ein höherer Erfolgsdruck im Sinne hoher Schwangerschafts- und Geburtsraten, um in möglichst wenigen Zyklen einen Erfolg zu erzielen.

Die unterschiedliche Kostenübernahme könnte auch Auswirkung auf die Häufigkeit der Inanspruchnahme von ART-Behandlungen sein. Gleicher et al. 2006 und 2007 fanden, dass in den USA nur ca. halb so viele ART-Zyklen pro Einwohner durchgeführt wurden wie in Europa (414 zu 829 pro 1 Mio. Einwohner für 2001). In Deutschland wurden sogar mehr als dreimal so viele Zyklen pro Einwohner begonnen wie in den USA (1305 pro 1 Mio. Einwohner für 2003: 107.675 Zyklen bei 82.531.671 Einwohnern (Statistisches Bundesamt Deutschland 2010)). Den Grund dafür sehen die Autoren in der Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen. Dafür spricht, dass auch innerhalb der USA, in denen die Übernahme von Fertilitätsbehandlungen durch Versicherungen zwischen den einzelnen Bundesstaaten divergiert, ART-Behandlungen in den Staaten, in denen ein Versicherungsschutz besteht, häufiger in Anspruch genommen werden als in jenen, welche keine Versicherungsleistungen bieten (Reynolds et al. 2003a, Jain et al. 2002, Bitler und Schmidt 2006, Schmidt 2007).

Es stellt sich grundsätzlich die Frage, ob eine Übernahme der Kosten für ART-Behandlungen durch die Krankenversicherungen vertretbar, wünschenswert oder sogar ethisch notwendig ist: Einerseits kann man Unfruchtbarkeit als ein medizinisches Problem betrachten, das einer medizinischen Behandlung bedarf und damit auch dem Leistungskatalog der Krankenkasse unterfallen sollte (DGGEF et al. 2001). Andererseits wird vertreten, Unfruchtbarkeit sei gar kein medizinisches, sondern ein soziales Problem. Eine Behandlung sei daher medizinisch nicht notwendig und damit auch nicht erstattungsfähig (so beispielsweise der Oberste Gerichtshof Neuschottlands, Kanada, zit. in Hughes und Giacomini, 2001). Grundlegenden Bedürfnissen der Gemeinschaft sollte dieser Meinung nach Vorrang eingeräumt werden. Dem kann entgegengehalten werden, dass die Kosten selbst bei der Übernahme aller erforderlichen ART-Behandlungen relativ klein sind (in Kanada beispielsweise nur ca. 0,003% des landesweiten Gesundheitsetats (Hughes und Giacomini, 2001)). Im Falle der vollen Finanzierung durch die Patienten besteht hingegen die Gefahr, dass ART-Behandlungen nur für finanziell besser Gestellte verfügbar sind (Stauber 1998). Dies widerspricht jedoch den ethischen Grundsätzen der Gleichheit und der Gerechtigkeit unserer Gesellschaft, insbesondere, wenn man den Paaren mit Kinderwunsch eine prokreative Freiheit zuerkennt (DGGEF et al. 2001).

Wie im Rahmen einer jeder Diskussion über Fortpflanzungsmedizin so wird auch bei der Frage nach der Kostenübernahme auf die Möglichkeit der Adoption verwiesen. Adoptionen sind jedoch kostspielig und es werden, zumindest in Deutschland, nur wenige Neugeborene zu Adoption freigegeben. Außerdem kann eine Adoption den Wunsch nach einem genetisch eigenen Kind nicht befriedigen (Hughes und Giacomini, 2001).

Die Auswirkungen der Herausnahme der Kostenerstattung aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen lassen sich am Beispiel Deutschlands betrachten, wo seit dem 01.01.2004 lediglich die Hälfte der Kosten übernommen wird. Dies hat dazu geführt, dass 2004 nur noch insgesamt 59.448 ART-Behandlungen (IVF, ICSI und Kryo) vorgenommen wurden, im Vergleich zu 105.854 Behandlungen im Jahre 2003, also knapp die Hälfte weniger. 2005 sank die Zahl weiter auf 56.232 ab. Zwar kann man davon ausgehen, dass 2003 die Anzahl der Zyklen überdurchschnittlich hoch war, da einige Paare in Erwartung der Gesetzesänderung die Fertilitätsbehandlung vorzogen, wie sich aus den Zahlen der Vorjahre ergibt: 2001 und 2002 lag die Zahl der durchgeführten Zyklen bei 73.819 und 87.044. Dennoch besteht ein drastischer Abfall, der 2004 noch dadurch gepuffert wurde, dass zu einem wesentlichen Teil die therapeutischen Ressourcen der Vorjahre aufgebraucht wurden, wie aus dem ungewöhnlich hohen Anteil von Kryo-Zyklen (30,88% in 2004 im Gegensatz zu 15,91% in 2003) ersichtlich ist (alle Zahlen aus den jeweiligen Kurzstatistiken der DIR-Jahrbücher).

Folge der geringeren Anzahl der Behandlungen war ein Rückgang der nach assistierter Reproduktion geborenen Kinder (Lebendgeburten) von 18.682 in 2003 auf 10.197 Kinder im Jahr 2004. 2005 ging die Zahl weiter auf 9.961 Kinder zurück (DIR 2005, 2006). Dies entspricht einem Anteil der nach assistierter Reproduktion geborenen Kindern an allen in Deutschland geborenen Kindern von 2,64% im Jahr 2003, der sich auf 1,45% in den Jahren 2004 und 2005 verringerte (Geburtenzahlen des Bundesamts für Statistik). Folglich werden durch die Halbierung der Kostenübernahme in Deutschland jedes Jahr mehr als ein Prozentpunkt weniger Kinder geboren, also fast 10.000 Kinder pro Jahr, was einem bundesweiten Geburtenrückgang von ca. 1,4% entspricht. Bei der derzeitigen politischen Diskussion, wie der Geburtenrückgang aufgehalten werden kann, ist die Kürzung der Kostendeckung von Fertilitätsbehandlungen kontraproduktiv. Mit einer suffizienten, flächendeckenden Kinderwunschtherapie könnte dem Geburtenrückgang deutlich entgegengetreten werden (so auch Andersen und Erb 2006).

Wenn Krankenversicherungen ART-Behandlungen nicht oder nur teilweise abdecken, steht dies auch in Diskrepanz zu der Schwangerschafts- und Kinderversorgung, für die Krankenversicherung generell aufkommen. Damit trifft die Patienten zwar das finanzielle Risiko der künstlichen Befruchtung, nicht hingegen die finanzielle Belastung durch etwaige Mehrlingsschwangerschaften, die enorme Kosten verursachen (Faber 1997). Dies führt in den USA dazu, dass in den Bundesstaaten, in denen eine Kostenübernahme durch die Versicherungen besteht, durchschnittlich weniger Embryos transferiert werden, obwohl die Versicherungen keine Vorschriften diesbezüglich vorgeben (Reynolds et al. 2003a, Jain et al. 2002, Bitler und Schmidt 2006, Schmidt 2007). Folglich hat die Übernahme der Kosten durch die Versicherungen zur Folge, dass einerseits seltener Mehrlingsschwangerschaften auftreten, andererseits jedoch insgesamt mehr Kinder geboren werden. Ersteres könnte durch entsprechende Einflussnahme der Versicherungen, insbesondere in den legislativ zurückhaltenden Vereinigten Staaten von Amerika, noch weiter verstärkt werden. Belgien könnte hier als Beispiel dienen: Dort werden derzeit bis zu sechs Zyklen finanziert, wobei bei Frauen unter 36 Jahren in den ersten beiden Zyklen nur ein einzelner Embryo zurückgesetzt wird (www.wikipedia.nl). Eine Kostendeckung für ART-Behandlungen durch das öffentliche Gesundheitssystem ist daher ubiquitär wünschenswert.

- Weiterhin besteht in den USA ein größerer **Konkurrenzkampf** zwischen den IVF-Zentren, insbesondere dadurch, dass das amerikanische Register neben den diesen Ergebnissen zu Grunde liegenden nationalen Daten einen zweiten Teil enthält, in dem alle ART-Kliniken einzeln mit ihren Ergebnissen aufgelistet werden (Schieve et al. 2002). Die Resultate sind jedoch stark verkürzt auf einer einzelnen Seite pro Zentrum dargestellt, was angesichts der Masse der 399 im Jahr 2003 berichtenden Zentren verständlich erscheint.

Hierbei werden stets zunächst die Raten der Lebendgeburten aufgelistet, erst weiter unten die Anzahl der transferierten Embryos, und nur für die frischen Embryos von nicht gespendeten Eizellen werden auch Daten über Mehrlingsgeburten veröffentlicht. Für Kryozyklen und Zyklen, in denen gespendeten Eizellen verwendet wurden, werden keine Daten über Mehrlingsschwangerschaften und -geburten pro Klinik präsentiert. Weil aber eine jede Klinik darauf angewiesen ist, sich in diesem Bericht positiv darzustellen, ist es wichtiger, hohe Geburtsraten als niedrige Mehrlingsraten zu erzielen. Der Erfolgsdruck auf die einzelne Klinik und damit die Bereitschaft, Risiken einzugehen, wird dadurch noch gesteigert (so auch Jones und Schnorr 2001). Des Weiteren hat der Konkurrenzkampf zur Folge, dass Patienten mit schlechter Prognose (zu den Prognosefaktoren vgl. oben) von vielen Zentren abgelehnt werden (Dickey et al. 2004, Bancsi et al. 2002).

Ursprünglicher Zweck bei Etablierung der SART-Datenbank war, die Patienten vor Kliniken mit sehr schlechten Schwangerschaftsraten zu schützen. Heute wird sie als Werbepattform und zur Austragung des Erfolgswettkampfes zwischen den Kliniken genutzt (Faber 1997). Zwar werben die CDC auf ihrer Homepage inzwischen für den Transfer von einem einzelnen Embryo (elective Single Embryo Transfer, eSET) und stellen Informationsblätter (www.cdc.gov/art/PreparingForArt/ESET.htm) und Videos (www.cdc.gov/art/PreparingForArt/index.htm) zur Verfügung, mit denen versucht werden soll, die Verbraucher von den Risiken von Mehrlingsschwangerschaften und den damit assoziierten Komplikationen zu überzeugen. Mit einer anderen Gewichtung und Darstellung der Daten im Register jedoch könnten die Centers for Disease Control auf die Meinungsbildung der Patienten und damit des Verhalten der ART-Kliniken positiv einwirken.

- Ein weiterer Grund dafür, dass in den USA mehr Embryos pro Transfer zurückgesetzt werden als in Deutschland, könnte in einer anderen Einstellung der US-Amerikaner zur **Mehrlingsreduktion mittels Fetozyd** bestehen.

Medizinisch betrachtet führt die elektive Mehrlingsreduktion einerseits zu niedrigeren Raten von Frühgeburten sowie von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, birgt andererseits aber die Gefahr, die Schwangerschaft insgesamt zu verlieren (Stone et al. 2002 und 2008, Evans und Britt 2005 und 2008, Evans et al. 2001). Die eben genannten Studien sind jedoch weder prospektiv noch randomisiert (was bei Mehrlingsreduktionen ethisch nicht vertretbar wäre), weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen (Saugstad 2006, Dodd und Crowther 2010).

In rechtlicher Hinsicht ist ein Fetozyd in Deutschland lediglich unter den Voraussetzungen der §§ 218 – 219d StGB zulässig. In den USA hingegen sind Schwangerschaftsabbrüche generell bis zur Lebensfähigkeit des Kindes zulässig und teilweise auch darüber hinaus, nur in manchen Bundesstaaten bestehen zusätzliche Auflagen wie Bedenkzeiten, Einverständnis

des Ehemannes oder Möglichkeit für medizinisches Personal und Einrichtungen, Abtreibungen aus Gewissensgründen grundsätzlich nicht vorzunehmen (Jost 2007). Damit liegen in den Vereinigten Staaten keine grundsätzlichen Beschränkungen vor.

Zu betrachten ist weiterhin, inwiefern Mehrlingsreduktionen ethisch bedenklich sind: Neben der allgemeinen Diskussion um Schwangerschaftsabbrüche, sind bei Mehrlingsreduktionen insbesondere die ethischen Prinzipien der Autonomie der Schwangeren, des Respektierens des Fötus als Patient und des individuellen Gewissens des Arztes zu beachten. In den USA wird in Bezug auf den Fötus ärztlicherseits teilweise vertreten, dass für den noch nicht lebensfähigen Fötus die einzige Verbindung zwischen ihm und seinem später zu erreichenden moralischen Status die Autonomie der schwangeren Frau liege, und damit der Fötus keinen Anspruch auf einen Status als Patient habe (Chervenak und McCullough 2009). Der Autonomie der Schwangeren den Vorzug gebend liegt es in den Vereinigten Staaten von Amerika im Ermessen der Gravida, Fetozide vornehmen zu lassen. Chervenak und McCullough gehen sogar so weit zu empfehlen, dass Ärzte nicht in den Entscheidungsfindungsprozess der Frau eingreifen sollten, um das individuelle Gewissen des Arztes nicht zu belangen und der Verantwortung zu entgehen. In Deutschland hingegen ist durch die Regelungen des Embryonenschutzgesetzes und der §§ 218 ff StGB ab der abgeschlossenen Befruchtung der Eizelle bzw. der Nidation des Embryos dieser geschützt, und sein Wohlergehen kann nur bei Vorliegen der in diesen Vorschriften geregelten Bedingungen der Autonomie der Schwangeren untergeordnet werden. Dementsprechend liegen in Deutschland und den USA grundsätzlich unterschiedliche Voraussetzungen und sich daraus ergebende Konsequenzen bezüglich Mehrlingsreduktionen vor.

Hält man Mehrlingsreduktionen für rechtlich und ethisch unbedenklich, so kann nach dem Konzept vorgegangen werden, möglichst viele Embryos pro Transfer zu übertragen, dadurch gegebenenfalls höhere Schwangerschaftsraten zu erzielen und im Falle des Auftretens von (höhergradigen) Mehrlingsschwangerschaften diese mittels Fetozid wieder zu reduzieren. Aus einigen Ländern wird ein solches Vorgehen berichtet (so z.B. aus Griechenland vor Einführung des Gesetzes zur Reproduktionsmedizin, Messinis und Domali, 2004). Auch die Richtlinien der ASRM zur Anzahl der zu transferierenden Embryos verweisen bereits im zweiten Absatz auf die Möglichkeit der Mehrlingsreduktion. Zu bedenken sei lediglich, dass ein solches Vorgehen für viele Frauen keine akzeptable Option sei (ASRM und SART 2004b, 2006b, 2008, 2009), eine Stellungnahme oder Wertung wird nicht vorgenommen. Zwar empfehlen sowohl internationale als auch amerikanische Gremien an anderer Stelle (FIGO 2005, ASRM 2006, ACOG 2007), die Prävention von Mehrlingsschwangerschaften einer anschließender Reduktion mittels Fetozid vorzuziehen, jedoch wird für den Fall der

eingetretenen Mehrlingsschwangerschaft eine Reduktion empfohlen. Diese Empfehlungen sind nicht verbindlich und finden dementsprechend unter dem herrschenden Erfolgsdruck nur begrenzt Beachtung.

Aus dem international geltenden medizinisch-ethischen Grundsatz des Nicht-Schadens kann abgeleitet werden, dass die Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften nicht für höhere Schwangerschaftsraten in Kauf genommen werden darf. Eine solche Abwägung ist jedoch gar nicht erforderlich, da inzwischen die Möglichkeit des elektiven Single Embryo Transfer (eSET) besteht, die zu hohen kumulativen Schwangerschaftsraten bei niedrigen Mehrlingsraten führt (s.u.).

Schlussfolgerung: Ursachen für die in Deutschland durchschnittlich niedrigere Anzahl übertragener Embryos dürften zum einen die rechtlichen Rahmenbedingungen sein, zum anderen dürften der in den USA höhere Kostendruck, Konkurrenzkampf sowie die liberalere Einstellung zu Mehrlingsreduktion mittels Fetozyd sein.

5.2.3.2 Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos

Die Schwangerschaftsraten waren in Deutschland für jede Anzahl transferierter Embryos signifikant niedriger: um 3,2 Prozentpunkte nach Transfer von einem Embryo, um 19,2 Prozentpunkte nach Transfer von zweien, um 16,7 Prozentpunkte nach Transfer von exakt drei Embryos und um 13,3 Prozentpunkte nach Transfer von drei und mehr Embryos (Tabelle 20). Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit einzeln nach der Anzahl der übertragenen Embryos diskutiert, da unterschiedliche Gründe für die Differenzen bestehen.

a) Schwangerschaftsraten nach Transfer von einem Embryo

Nach Transfer von einem Embryo betrug die Schwangerschaftsrate in Deutschland 13,1% im Gegensatz zu 16,3% in den USA.

Bei der Ursachensuche für unterschiedlich hohe Schwangerschaftsraten nach Transfer von einem einzelnen Embryo muss zwischen jenen Fällen differenziert werden, in denen mehr Embryos vorhanden waren, man sich allerdings bewusst für die Übertragung eines einzelnen entschied (elektive Single Embryo Transfer, eSET) und solchen, bei denen nur ein Embryo für den Transfer zur Verfügung stand. Denn in einem Zyklus, in dem insgesamt nur eine Eizelle gewonnen oder befruchtet werden kann, liegen keine idealen Bedingungen vor: Entweder hat die Patientin auf die Stimulation nicht mit ausreichender Eizellproduktion reagiert (low responder), oder die Befruchtung war erschwert (z.B. auf Grund schlechter Qualität der Spermien). Damit ist auch die Wahrscheinlichkeit, mit dieser einen befruchteten

Eizelle eine Schwangerschaft zu erzielen, deutlich vermindert im Gegensatz zur Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach eSET (Vilksa et al. 1999).

Da jedoch weder im deutschen noch im amerikanischen Register Daten über den Anteil der eSET an den Transfers mit einem Embryo enthalten waren, kann der Einfluss auf die Schwangerschaftsraten nicht näher bestimmt werden.

Das Alter der Patientinnen spielt auch bei dieser Fragestellung eine Rolle: Je älter die Patientinnen sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, eine Schwangerschaft zu erzielen nach Transfer von einem einzelnen Embryo (Giorgetti et al. 1995). Allerdings waren die amerikanischen Patientinnen durchschnittlich älter als die deutschen, so dass dies den Unterschied nicht zu erklären vermag, sondern diesen noch größer erscheinen lässt.

b) Schwangerschaftsraten nach Transfer von zwei Embryos

Nach Transfer von zwei Embryos betrug die Schwangerschaftsrate in Deutschland 30,3% im Gegensatz zu 49,5% in den USA.

Wie unter Punkt a) so muss auch bei den Transfers von zwei Embryos differenziert werden, ob nicht mehr verfügbar waren, oder sich freiwillig für den Transfer von zwei Embryos entschieden wurde (elective Double Embryo Transfer, eDET). Die diesbezüglichen Richtlinien sind in beiden Ländern ähnlich: Die Empfehlung der deutschen Bundesärztekammer lautete 2003, bei unter 35-jährigen Patientinnen nur zwei Embryos zurückzusetzen. Auch die ASRM empfiehlt, den Transfer von höchstens zwei Embryos bei Patientinnen dieser Altersgruppe. Folglich muss auch in der Gruppe der Transfers von zwei Embryos davon ausgegangen werden, dass ein Teil eDETs waren. Wie häufig die Richtlinien tatsächlich befolgt wurden, geht aus den jeweiligen Registern jedoch nicht hervor, so dass sich die Größe des Anteils der eDETs mit den entsprechenden besseren Schwangerschaftschancen nicht bestimmen lässt.

c) Schwangerschaftsraten nach Transfer von drei Embryos

Nach dem Transfer von drei Embryos betrug die Schwangerschaftsrate in 28,7% in Deutschland im Gegensatz zu 45,4% in den USA. Es fällt auf, dass die Rate jeweils niedriger ist, als nach Transfer von zwei Embryos. Dies legt die Hypothese nahe, dass nur in solchen Fällen mehr als zwei Embryos transferiert werden, in denen von vorneherein von einer geringeren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ausgegangen wird, wie insbesondere bei älteren Patientinnen. Weshalb aber die Schwangerschaftsrate in diesen Fällen in den USA deutlich höher ausfällt bleibt unklar.

d) Schwangerschaftsraten nach Transfer von drei und mehr Embryos

Nach dem Transfer von drei und mehr Embryos betrug die Schwangerschaftsrate in Deutschland 28,7% im Gegensatz zu 42,0% in den USA. Ursache hierfür könnte sein, dass in Deutschland in dieser Kategorie immer nur drei Embryos zurückgesetzt wurden, in den USA hingegen in 15,6% aller Transfers vier, in 5,1% fünf, in 1,9% sechs und in 0,9% sieben und mehr Embryos. Es ist jedoch umstritten, ob mit höheren Anzahlen von transferierten Embryos nur die Mehrlingsrate oder auch die Schwangerschaftsrate steigt:

Gleicher et al. 2006 schreiben den höheren Anzahlen transferierter Embryos nur einen sehr geringen Effekt auf die unterschiedlichen Ergebnisse in den USA und Europa zu, da die Schwangerschaftsraten beim Transfer von mehr als zwei Embryos nicht weiter steigen würden, und beziehen sich dabei auch auf eine Studie von Templeton und Morris aus dem Jahr 1998. Diese Studie differenziert jedoch: Lediglich bei jungen Frauen mit guter Prognose führt der Transfer von mehr als zwei Embryos zu keiner Steigerung der Schwangerschaftsrate. Bei älteren Patientinnen sowie Patientinnen mit schlechten Ausgangsbedingungen oder mehreren vorausgegangenen, fehlgeschlagenen ART-Versuchen, führt der Transfer von mehr Embryos sehr wohl zu höheren Schwangerschaftsraten (Templeton und Morris 1998). Hintergrund hierfür kann sein, dass das Hauptkriterium für die Einnistung des Embryos in die Uterusschleimhaut die chromosomale Gesundheit desselben ist (Navot et al. 1991). Da insbesondere bei älteren Frauen häufiger genetische Störungen der Embryos vorliegen, profitieren besonders diese Patientinnen von einer größeren Anzahl transferierter Embryos. Wie bereits erwähnt sind die Patientinnen in den USA durchschnittlich älter, so dass dieser Effekt dort besonders stark zu tragen kommt. Insgesamt führt der Transfer von größeren Anzahlen von Embryos in Abhängigkeit von den Voraussetzungen zu höheren Schwangerschaftsraten (Murdoch 1998 mwN).

Schlussfolgerung: Bezüglich der unterschiedlichen Schwangerschaftsraten nach Transfer von ein, zwei und drei Embryos kann derzeit keine abschließende Begründung gefunden werden, es sollten Daten darüber gesammelt und veröffentlicht werden, inwiefern es sich dabei um Transfers handelt, bei denen mehr Embryos zur Verfügung gestanden haben. Die in Deutschland niedrigere Schwangerschaftsrate nach Transfer von drei Embryos im Vergleich zu drei und mehr Embryos in den USA erklärt sich zumindest teilweise durch die dort höheren Anzahlen transferierter Embryos.

5.2.3.3 Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit von der Anzahl der übertragenen Embryos

Die Raten der Einlinge waren in Deutschland für jede Anzahl übertragener Embryos höher als in den USA, die Raten sowohl der Zwillingsgeburten als auch der Geburten höhergradiger Mehrlinge waren niedriger. Nach Übertragung von einem Embryo waren die Unterschiede nicht signifikant. Nach Transfer von zwei Embryos kam es in Deutschland um 10,0 Prozentpunkte seltener zur Geburt von Zwillingen und um 0,4 Prozentpunkte signifikant häufiger zur Geburt höhergradiger Mehrlinge. Nach Transfer von exakt drei bzw. drei und mehr Embryos war die Zwillingsrate in Deutschland um 7,3 bzw. 7,1 Prozentpunkte signifikant niedriger, der Unterschied bezüglich höhergradiger Mehrlinge war jeweils nicht signifikant. Insgesamt kam es in Deutschland um 10,9 Prozentpunkte häufiger zu Einlingsgeburten, um 9,3 Prozentpunkte seltener zu Zwillingsgeburten und um 1,6 Prozentpunkte seltener zur Geburt höhergradiger Mehrlinge (Tabelle 22).

Gleicher et al. 2006 und 2007 fanden entsprechend in Europa niedrigere Mehrlingsraten als in den USA, nämlich 25,5% im Gegensatz zu 38,6%. Sie differenzierten jedoch nicht zwischen Zwillingen und höhergradigen Mehrlingen. Die Komplikationsrate von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten steigt jedoch überproportional mit der Anzahl der Mehrlinge (ESHRE Capri 2000), so dass eine genauere Unterscheidung zur Beleuchtung des Ausmaßes der Problematik sinnvoll ist.

a) Transfer von einem Embryo

Nach Transfer von einem einzelnen Embryo war die Zwillingsrate in Deutschland 1,6% im Gegensatz zu 2,3% in den USA, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Aus der annähernd gleich hohen Zwillingsrate der beiden Länder lässt sich folgern, dass weder unterschiedlich hohe natürliche Zwillingsraten vorliegen, die vor allem durch das Alter der Mutter beeinflusst werden (Fauser et al. 2005), noch ART-Behandlungen die Mehrlingsrate in unterschiedlichem Maße erhöhen. Denn die Manipulation an der Zona pellucida, wie beispielsweise durch das Einbringen des Spermiums bei der ICSI, führt zu höheren Mehrlingsraten (Blickstein et al. 1999, Vitthala et al. 2009). Dieser Effekt besteht aber in beiden Ländern gleichermaßen und beeinflusst somit die im Folgenden beschriebenen Mehrlingsraten nicht.

b) Transfer von zwei Embryos

Nach Transfer von zwei Embryos betrug die Zwillingsrate sowie die der höhergradigen Mehrlinge in Deutschland 22,0% und 0,5% im Gegensatz zu 32,0% und 0,9% in den USA. Inwiefern der Anteil elektiven Vorgehens (eDET, vgl. oben 5.2.5.2 b) auf die Mehrlingsrate Einfluss hat, lässt sich aus den oben genannten Gründen nicht ermessen.

Fraglich ist, worin weitere Gründe für die in Deutschland niedrigere Mehrlingsrate bei gleicher Anzahl transferierter Embryos bestehen könnten. Die Rate der Mehrlingsschwangerschaften hängt insbesondere von zwei Faktoren ab: erstens und vor allem von der Qualität des Embryos und zweitens vom uterinen Faktor (Murdoch 1998). Die **Embryoqualität** wird beeinflusst durch den ovariellen Status der Frau, der von ihrem Alter (Biggers 1988), der basalen FSH-Konzentration (van Rooij et al. 2003) und der Anzahl und Qualität der gewonnenen Eizellen (Navot et al. 1991) abhängt. Daher stellt die Eizellspende eine effektive Möglichkeit dar, bei Patientinnen in fortgeschrittenem Alter die Chancen einer Schwangerschaft zu erhöhen (Sauer 1998). Allerdings sind die Patientinnen in den USA, wie oben dargelegt, durchschnittlich älter als in Deutschland, so dass dies die höhere Mehrlingsrate nicht zu erklären vermag. Der **uterine Faktor** beinhaltet vor allem die Qualität des (vorbereiteten) Endometriums, das insbesondere bei High-respondern mit hohen Östradiolspiegeln ungünstiger ist (Simón et al. 1995). Die Qualität der Spermien ist auf Grund der Verfügbarkeit von ICSI zweitrangig. Eine große Rolle spielt hingegen die Qualität des Labors (Murdoch 1998), bezüglich derer jedoch keine weiteren Informationen zur Verfügung stehen.

Wenn die Schwangerschaftsraten insgesamt schlecht sind und die Mehrlingsraten niedrig, so kann dies ein Hinweis auf schlechte Embryoqualität sein. Die Mehrlingsrate ist dann niedrig, weil die Chance eines jeden Embryos, sich einzunisten, gering ist. Im Umkehrschluss kann gefolgert werden, dass Zentren mit hohen Mehrlingsraten eher Embryos guter Qualität produzieren, so dass die Implantation vor allem von den uterinen Voraussetzungen und der Technik des Embryotransfers abhängt. In diesen Fällen wird die Schwangerschaftsrate nur unwesentlich höher sein als bei größeren Anzahlen transferierter Embryos, die Mehrlingsrate steigt jedoch in Abhängigkeit von der Anzahl, da dann die Implantationswahrscheinlichkeit von den uterinen Gegebenheiten abhängt und folglich eher eine „alle oder keiner“-Situation für die Embryos herrscht (Murdoch 1998). In Deutschland mit seinen niedrigen Schwangerschafts- und Mehrlingsraten könnten demzufolge die Schwangerschaftsraten eher durch Verbesserung der Laborqualität gesteigert werden als durch den Transfer höherer Embryoanzahlen. In den USA hingegen, wo Schwangerschafts- wie Mehrlingsraten höher sind, könnte es möglich sein, weniger Embryos zu transferieren, ohne wesentliche Einbußen bei den Schwangerschaftsraten hinnehmen zu müssen.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass in den USA zunehmend auch Zwillingsschwangerschaften mittels Fetozid reduziert werden, worüber jedoch keine umfassenden Daten verfügbar sind. So wurden zum Beispiel an einem Zentrum in New York 15,6% aller Mehrlingsreduktionen an Zwillingen vorgenommen (Stone et al. 2007). Es kann

folglich davon ausgegangen werden, dass die Raten der Zwillingsschwangerschaften in den USA noch höher liegen (Jones 2007). Um das Ausmaß und den Einfluss beurteilen zu können, sollten Daten über Mehrlingsreduktionen gesammelt und publiziert werden (so auch Vayena et al. 2002).

Schlussfolgerung: Der größte Einflussfaktor, das Alter der Frau, vermag die höheren Mehrlingsraten in den USA nicht zu erklären, da das Durchschnittsalter dort höher ist als in Deutschland. Es muss davon ausgegangen werden, dass in den USA insgesamt medizinisch-technisch erfolgreicher behandelt wird als in Deutschland. Unter Zugrundelegung dieser Annahme könnten in den USA weniger Embryos transferiert werden, um bei gleich bleibenden Schwangerschaftsraten niedrigere Mehrlingsraten erzielen zu können.

c) Transfer von drei Embryos

Nach Transfer von drei Embryos kam es in Deutschland in 24,7% der Fälle zur Geburt von Zwillingen im Gegensatz zu 32,0% in den USA, der Unterschied bezüglich der höhergradigen Mehrlingsgeburten war nicht signifikant.

Grundsätzlich kann bei der Ursachensuche auf das eben zu den Mehrlingsraten nach dem Transfer von zwei Embryos Gesagte verwiesen werden. Allerdings dürfte hier die Rolle der fetalen Reduktion noch eine größere Rolle spielen, da insbesondere höhergradige Mehrlinge in den USA reduziert werden. Dies vermag eventuell auch zu erklären, warum in den USA die Rate höhergradiger Mehrlinge in dieser Kategorie nicht signifikant höher ist, wie man im Zusammenhang mit den anderen Daten erwarten könnte.

d) Transfer von drei und mehr Embryos

Nach Transfer von drei und mehr Embryos kam es in Deutschland in 24,7% der Fälle zur Geburt von Zwillingen im Gegensatz zu 31,8% der Fälle in den USA, der Unterschied bezüglich der höhergradigen Mehrlingsgeburten war nicht signifikant. Es fällt auf, dass amerikanischen Mehrlingsraten für die Übertragung von drei und mehr Embryos sich nur marginal von denen für die Übertragung von exakt drei Embryos unterscheiden.

Ein Grund für die höhere Zwillingsrate könnte sein, dass in den USA teilweise mehr als sieben Embryos transferiert wurden, da, wie oben dargelegt, durch die höhere Anzahl der übertragenen Embryos die Häufigkeit der Mehrlinge steigt. Allerdings zeigte sich keine Auswirkung auf höhergradige Mehrlingsraten insgesamt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass hierbei eine Differenzierung nach dem Grad der Mehrlinge nicht möglich war: In Deutschland wurden 2003 insgesamt nur 6 Kinder lebend als Vierlinge geboren. Dem amerikanischen Register können keine Daten entnommen werden, wie viele

Vier-, Fünf- oder Sechslinge geboren wurden. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass nach Transfer von sieben und mehr Embryos auch deutlich höhergradige Mehrlingsschwangerschaften und –geburten auftreten.

Bei den höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften muss noch mehr als oben bei den Zwillingschwangerschaften davon ausgegangen werden, dass in den USA regelmäßig die Anzahl der geborenen Mehrlinge mittels Fetozid reduziert wird. Vergleichbar waren jedoch nur die Mehrlingsgeburten, nicht die -schwangerschaften, die in den USA noch deutlich höher sein müsste. Daten über Mehrlingsreduktion mittels Fetozid werden in Vereinigten Staaten von Amerika jedoch nicht publiziert (Jones 2007). Wiederum kann nur darauf gedrängt werden, Daten über Mehrlingsreduktionen zu sammeln und zu publizieren.

e) Mehrlingsrate insgesamt

In der Gesamtbetrachtung, unabhängig von der Anzahl der übertragenen Embryos, kam es in Deutschland in 76,7% der Geburten zur Geburt eines Einlings im Gegensatz zu 65,8% in den USA. Zu Zwillingsgeburten kam es in 21,7% im Gegensatz zu 31,0% und zu höhergradigen Mehrlingen in 1,6% im Gegensatz zu 3,2% in den USA. Alle Unterschiede waren signifikant. In den USA werden folglich deutlich häufiger und höhergradige Mehrlinge geboren. Die Gründe hierfür ergeben sich als Zusammenschau derer, die oben in den Kapiteln der Mehrlingsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryos genannt wurden.

f) Konsequenz

Fraglich ist, ob und in welchem Maße die Anzahl der Embryos pro Transfer begrenzt werden sollte. Seit 1997 wird in der Zeitschrift Human Reproduction eine Debatte über Embryotransfers und Mehrlingsschwangerschaften geführt (Bronson 1997, Bavister und Boatman 1997, van Blerkom 1997, Faber 1997, Bustillo 1997, Palmer 1997, Coetsier und Dhont 1998, Lieberman 1998, Murdoch 1998, Hazekamp et al. 2000, Templeton 2000, Gerris und Van Royen 2000, Pennings 2000, Ozturk et al. 2001). Aus der Anzahl der Beiträge wird die Relevanz und das große Interesse an diesem Thema deutlich, aus den Publikationsdaten, dass diese Debatte eigentlich historisch ist. Mehrheitlich wurde dafür plädiert, standardmäßig nur noch zwei Embryos zu transferieren (aa), inzwischen werden aber auch immer mehr Stimmen laut, die den elektiven Transfer von einem einzelnen Embryo (eSET) propagieren (bb). Dagegen gibt es noch heute insbesondere amerikanische Gynäkologen, die den Transfer von individuell verschiedenen, höheren Anzahlen von Embryos befürworten (cc).

aa) Die Empfehlung, **maximal zwei Embryos zurückzusetzen** (eDET), beruht auf der Überlegung, die Mehrlingsraten, insbesondere die höhergradigen, gering zu halten, allerdings unter Umständen um den Preis einer geringeren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, so dass man sich in dem Dilemma befindet, sich zwischen hohen Schwangerschaftsraten und hohen Mehrlingsraten entscheiden zu müssen. Mehrlingsgeburten stellen eine schwerwiegende Komplikation der ART-Behandlung dar, denn sie sind sowohl für Mutter als auch Kind mit erheblichen Risiken behaftet: In der Schwangerschaft sind arterielle Hypertension, vorzeitige zervixwirksame Wehen, Anämie, Geburtskomplikationen sowie postpartale Blutungen häufiger. Die mütterliche Morbidität und Mortalität sind dadurch erhöht (ESHRE Capri 2000, Wennerholm 2003, Ozturk und Templeton 2002). Die neonatalen Risiken umfassen vor allem Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht (Finnstroem 2002, Fauser et al. 2005). Die perinatale Sterblichkeit von Zwillingen ist viermal und von Drillingen sechsmal höher als die von Einlingen (ESHRE Capri 2000). Auch psychisch stellen Zwillingenkinder für die Eltern eine stärkere Belastung dar (häufigere Depressionen, Thorpe et al. 1991). Die Kosten für die Familie sind bei Zwillingen vervierfacht, bei Drillingen elfmal so hoch wie bei Einlingen (ESHRE Capri 2000). Eine australische Studie über Drillinge berichtet, dass die Versorgung von 6 Monate alten Drillingen 197,5 Netto-Arbeitsstunden pro Woche in Anspruch nimmt, eine Woche hat jedoch insgesamt nur 168 Stunden (zit. in Denton und Bryan 2002). Es gilt also, Mehrlinge zu vermeiden, denn im Falle eines erfolglosen Zyklus besteht immer die Möglichkeit eines weiteren Versuches während eine Mehrlingsschwangerschaft oder –geburt ein irreversibles Ergebnis darstellt.

bb) Derzeit aktuell ist die internationale Diskussion um die Frage, ob der **elective Single Embryo Transfer** (eSET) gegenüber dem elective Double Embryo Transfer (eDET) zu bevorzugen ist (Barlow 2005, Lukassen et al. 2005, Roberts et al. 2009, schon ESHRE Campus 2001, Wølner-Hanssen und Rydhstroem 1998 sahen die Zukunft im eSET). Eine Cochrane Studie (Pandian et al. 2004) ergab, dass die Schwangerschafts- und Geburtsrate pro Zyklus nach DET höher war, bei Zusammenfassung der Studien auch signifikant, allerdings war auch die Mehrlingsrate signifikant erhöht. Für diese ursprüngliche Metaanalyse standen jedoch nur Studien zur Verfügung, die die Raten pro Zyklus verglichen. Vorteil des eSET ist es jedoch, nacheinander in immer neuen Zyklen einzelne, kryokonservierte Embryos transferieren zu können, so dass ein Vergleich nur mit der kumulativen Rate pro Eizellentnahme sinnvoll ist (siehe hierzu auch 5.1.2: Der Begriff des „Erfolgs“). Eine Erweiterung der oben genannten Cochrane Studie von vier auf acht beinhalteten Studien ergab, dass unter Einbeziehung der aus einer Eizellentnahme folgenden Kryo-Zyklen die Geburtsraten vergleichbar sind, die Zwillingsrate hingegen

deutlich niedriger (Pandian et al. 2009). Die Studie von Veleva et al. 2009 zeigt, dass eSET bei geringeren Kosten zu höheren Schwangerschaftsraten führt als DET.

Ein viel bemühtes Argument gegen den eSET sind die Kosten für die weiteren Kryo-Zyklen, die erforderlich sind, um entsprechende Schwangerschafts- und Geburtsraten zu erzielen. Hiergegen spricht folgendes Beispiel aus **Belgien**: Im Jahre 2002 beschloss die belgische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (nach einer Studie von De Sutter et al. 2002), Drillinge zu verhindern und die Zwillingsrate zu halbieren. Zu diesem Zweck wurden ab Juli 2003 für alle Frauen unter 43 Jahren die Kosten für sechs Zyklen übernommen, wobei bei Frauen unter 35 Jahren in den ersten beiden Zyklen ein SET vorgenommen wurde. Die zusätzlichen Kosten für die Behandlungen betrugen 8,4 Mio. €. Diese Kosten wurden allerdings durch 9,1 Mio. € kompensiert, die durch die Verringerung der Mehrlingsraten und damit weniger intensivmedizinische Maßnahmen und schwere Behinderungen, eingespart wurden (Ombelet et al. 2005, Bhattacharya und Templeton, 2004, zit. als personal communication von W. Ombelet).

Aus **Finnland**, wo inzwischen der eSET Standard ist, wird berichtet, dass die Kosten für die zusätzlichen Zyklen bereits durch die Einsparung der höheren Kosten von Mehrlingsschwangerschaften ante partum ausgeglichen werden (Tiitinen et al. 2004).

In **Schweden** wurde 2003 ein Gesetz erlassen, das den SET vorschreibt, allerdings Ausnahmen zulässt, wenn die Mehrlingswahrscheinlichkeit sehr gering ist (schlechte Embryoqualität, Alter der Mutter >39 Jahre, ≥ 3 fehlgeschlagene Embryotransfers). Diese Ausnahmekriterien erfüllten nur rund 30% der Patientinnen, so dass in ca. 70% aller Zyklen in Schweden ein SET vorgenommen wurde, im Gegensatz zu 25% zuvor. Daraufhin fiel die Mehrlingsschwangerschaftsrate von 23% auf 6%, die Schwangerschaftsrate blieb jedoch mit 33-37% konstant (Saldeen und Sundström 2005, Karlström und Bergh 2007). Gleicher und Barad 2006 behaupten hingegen, dass nur 10% ihrer Patientinnen für eSET günstige Voraussetzungen mitbringen.

Auch in den **USA** könnte durch die Verhinderung von Mehrlingsschwangerschaften genug Geld eingespart werden, um alle ART-Behandlungen des Landes zu finanzieren (Fauser et al. 2002): Die durchschnittlichen Kosten für die medizinische Versorgung der Neugeborenen werden von den Autoren für einen Zwilling auf das 13-fache dessen geschätzt, was die Versorgung eines Einlings kostet, für einen einzelnen Drilling auf das 41-fache und für einen einzigen Vierling auf das 77-fache. Das bedeutet, dass für eine Vierlingsgeburt die Kosten sich auf das 308-fache einer Einlingsgeburt belaufen (Denton und Bryan 2002, Callahan et al. 1994 und ESHRE 2000 gingen noch vom doppelten bzw. vierfachen pro Baby aus). Diese Mehrkosten führen dazu, dass in den USA die Kosten für durch ART-Behandlung entstandene Mehrlingsgeburten seit 1998 die Kosten für die ART-Behandlungen übersteigen

und im Jahr 2001 60% höher waren als die Kosten der ART-Zyklen (Collins 2002). Da die Kosten, die aufgrund der Komplikationen bei Mehrlingsschwangerschaften und -geburten aber stets und allerorts von den Krankenkassen getragen werden, liegt es im Interesse der Kassen, eSET zu fördern.

In **Deutschland** besteht die Möglichkeit des eSET jedoch in dieser Form nicht. Zwar kann auch hierzulande ein einzelner Embryo zurückgesetzt werden, um aber vergleichbare Schwangerschaftsraten zu erzielen, ist eine Kultivierung im Reagenzglas mit anschließender Selektion erforderlich, die in Deutschland jedoch durch das Embryonenschutzgesetz ebenso untersagt ist wie das Einfrieren der anderen Embryos, das für die folgenden Kryo-Zyklen notwendig wäre. Ohne dieses Vorgehen sind die Schwangerschaftsraten jedoch, wie oben gezeigt, viel niedriger als bei einem DET. Aus diesem Grund sollte das deutsche Embryonenschutzgesetz an den derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik angepasst werden (so auch Diedrich et al. 2008).

cc) Die Gegenposition, die insbesondere in den USA vertreten wird, lehnt eine generelle Obergrenze für die Anzahl transferierter Embryos ab und bevorzugt eine den Voraussetzungen und Wünschen der **Patientinnen individuell angepasste Anzahl von Embryos**, die ggf. deutlich größer sein kann als zwei. Diese Meinung beruht auf dem Grundgedanken, dass Zwillinge ein wünschenswertes Ergebnis von ART-Behandlungen seien (Dickey et al. 2004, Buckett und Tan 2004, Gleicher und Barad 2006 und 2009). Gleicher und Barad 2006 und 2009 argumentieren, dass Risiken in der Medizin universell seien und dass sie stets in Relation zu dem Nutzen gesehen werden müssten, und fordern damit eine Verhältnismäßigkeitsprüfung. Vor einer solchen Abwägung ist jedoch stets die Erforderlichkeit zu prüfen. Wie im vorherigen Abschnitt gezeigt, können mittels eSET gleich hohe Geburtsraten wie beim Transfer von mehr Embryos erzielt werden bei niedrigeren Mehrlingsraten. Der Transfer von mehr als einem Embryo ist folglich nicht erforderlich, so dass eine Verhältnismäßigkeit ausgeschlossen ist.

Gleicher und Barad 2009 gehen weiter davon aus, dass Mehrlinge nach ART einen wesentlich besseren Verlauf nehmen als natürlich empfangene Mehrlinge. Dies führe zu einer falschen Einschätzung der mit Mehrlingen nach ART-Behandlungen verbundenen Risiken, da regelmäßig auf die Daten über Mehrlinge insgesamt zurückgegriffen werde, unabhängig von der Art, wie sie gezeugt wurden. Eine Metaanalyse von McDonald et al. 2005 zeigte hingegen, dass die Ergebnisse von Zwillingen nach ART-Behandlung gleich waren wie die von natürlich gezeugten Zwillingen und in Bezug auf die Raten der Frühgeburtslichkeit und der Sectiones sogar schlechter, obwohl auf Grund der deutlich

geringeren Rate von monozygoten Zwillingen, die ein höheres perinatales Risiko haben, das Gegenteil zu erwarten wäre.

Außerdem weisen Gleicher und Barad 2009 darauf hin, dass die Risiken und Kosten nicht pro Geburt sondern pro Kind berechnet werden müssen, da viele Patienten mehrere Kinder wünschen und so der Wunsch nach zwei Kindern mit einer Zwillingsgeburt vollständig erfüllt sei. Das Risiko und die Kosten einer Zwillingsgeburt sind jedoch gegenüber einer Einlingsgeburt weit mehr als verdoppelt: Eine Metaanalyse und eine neuere Studie (Helmerhorst et al. 2004, Boulet et al. 2008) zeigen, dass die Risiken von ART-Zwillingen die einer Einlingsschwangerschaft wesentlich überwiegen.

Als weiteres Argument für den Transfer höherer Embryoanzahlen wird angeführt, dass **Paare nach Zwillingen verlangen**. Beispielsweise betrachten in Deutschland über 80% der Paare, die eine ART-Behandlung anstreben, Zwillingschwangerschaften als risikolos und wünschenswert, über ein Drittel wünscht sich Drillinge (Borkenhagen et al. 2007). Vor die Wahl gestellt würde sich weit über die Hälfte sogar für Vierlinge entscheiden, wenn die Alternative keine leibliche Kinder zu haben wäre (ebenda). Dies dürfte zumindest teilweise durch mangelnde Informationen über die damit verbundenen Risiken, sowie übermäßiger Optimismus und Opferbereitschaft, um das Ziel „Familie“ zu erreichen, zu erklären sein. Die meisten Patienten werden von der später behandelnden ART-Klinik aufgeklärt, so dass es in deren Verantwortung, damit aber auch unter deren Einfluss steht, die Wünsche der Kinderwunschpaare zu steuern. In einer australischen Studie wurde festgestellt, dass Patienten nur selten von sich aus den Transfer eines einzelnen Embryos wünschen (20% nach Murray et al. 2004). Problematisch erscheint, dass selbst durch zusätzliche Informationen in Form von Broschüren und Aufklärungsgesprächen diese Position in der australischen Studie nicht nennenswert verändert werden konnte (Murray et al. 2004), in einer kanadischen hingegen sehr wohl (Child et al. 2004). Es widerspricht dem Instinkt und der Intuition der Patienten, wenn Ärzte erklären, dass die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nicht mit der Anzahl der transferierten Embryos steige (Murdoch 1998). Allerdings würden über die Hälfte aller Paare einen eSET bevorzugen, wenn für sie dadurch keine weiteren Kosten bei den folgenden Kryo-Zyklen entstünden (Murray et al. 2004). Wenn die Schwangerschaftsraten mit denen des eDET identisch wären, würden über 80% dem eSET den Vorzug geben (Murray et al. 2004, entsprechend für Finnland: Tiitinen et al. 2004). Gleicher und Barad 2009 gehen davon aus, dass Patienten einen nicht beeinflussbaren Wunsch nach Mehrlingen hegen, der dadurch erklärlich sei, dass eine zweite sukzessive Schwangerschaft nicht garantiert werden kann. Auch der oben in Kapitel 5.2.5.1 erläuterte finanzielle Druck verstärkt die mehrlingsfreundliche Einstellung der Kinderwunschpaare (Faber 1997).

Erweitert man den Blickwinkel auf ART-Behandlungen insgesamt, so muss festgestellt werden, dass die Raten der Paare, deren Kinderwunsch erfüllt wurde, in den USA noch höher war als in Deutschland, da in den USA im Jahr 2003 14.323 Zyklen mit **gespendeten Eizellen** durchgeführt wurden, mit Geburtsraten pro Transfer von 50,8% bei frischen und 30,1% bei kryokonservierten Embryos. All diesen Patientinnen hätte in Deutschland keine entsprechend effektive Behandlung zu Teil werden können, da hierzulande eine gespaltene Mutterschaft gesetzlich verboten ist.

6. Schlussbemerkung und Ausblick

Aus dem im vorausgehenden Kapitel Gesagten folgt, dass der elective Single Embryo Transfer die Vorgehensweise ist, mit der am günstigsten die höchsten Schwangerschaftsraten bei geringsten Mehrlingsraten erreicht werden kann. Fraglich bleibt, auf welchem Wege auf die Anzahl der übertragenen Embryos pro Transfer Einfluss genommen werden könnte.

Im Spannungsfeld zwischen der Autonomie des Paares und der Verantwortung der Ärzte und/oder des Staates für das Kind bzw. die Kinder stellt sich die Frage, ab welchem Punkt ein paternalistisches Handeln zulässig oder notwendig ist. Die Autorität der Eltern basiert auf ihrem Recht zu entscheiden, wie viele Kinder sie in ihrer Familie haben möchten, die der Ärzte fundiert in ihrer Verantwortlichkeit für die Folgen ihres Handelns für Mutter und zukünftigen/m Kind/ern (ESHRE 2003). Im Falle, dass sich Patienten und Ärzte nicht einigen können, sollte immer die niedrigste gewünschte Anzahl von Embryos transferiert werden.

Gegen eine Reglementierung durch den Staat spricht, dass die intime und individuelle Entscheidung des Arztes mit der Einwilligung des Kinderwunschaars im Rahmen eines „informed consent“ an die Öffentlichkeit gebracht und zum Politikum gemacht wird, um letztlich nicht von denjenigen getroffen zu werden, die die größte fachliche Kompetenz haben (Bronson 1997). Auch wird durch absolute Regelungen ein individuelles, den Bedürfnissen der Patienten und den Gegebenheiten der Zentren angepasstes Vorgehen unmöglich.

Die Auswirkung einer restriktiven Gesetzgebung auf die Ergebnisse der ART-Behandlungen wird auch am Beispiel **Italiens** deutlich: 2004 trat in Italien ein neues Gesetz in Kraft (Legge 40 vom 19.02.2004). Dieses beinhaltet insbesondere ein Verbot der Kryokonservierung von Embryos (wobei das Gesetz keine Definition dieses Begriffs enthält, Boggio 2007) und eine Limitierung auf max. drei Eizellen, die befruchtet werden dürfen, sowie damit verbunden die Verpflichtung, alle befruchteten Eizellen auf die Frau zu transferieren. Es ist damit das derzeit restriktivste in Europa. Derzeit liegt diesbezüglich ein Fall dem Europäischen Gerichtshof für Menschenrechte in Straßburg zur Prüfung vor (Costa und Pavan vs. Italien, Antrag Nr. 54270/10 vom 20.09.2010, wird derzeit geprüft (Pressemitteilung des ECHR vom 27.06.2011)). Ein Vergleich der Ergebnisse vor und nach Inkrafttreten des Gesetzes zeigte: Bei schwerer männlicher Unfruchtbarkeit führt die Limitierung der zu befruchtenden Eizellen zu einer Reduktion der Schwangerschaftsraten (Ciriminna et al. 2007, Ferraretti et al. 2005). Auch das Verbot, Embryos einzufrieren, wirkte sich negativ auf die kumulative Erfolgsrate aus (Ragni et al. 2005, Ferraretti et al. 2005).

Weltweit ist vor allem Costa Rica zu nennen, wo jegliche Form von ART-Behandlung vom obersten Gerichtshof verboten ist (Lunenfeld und Van Steirteghem 2004), da nach der

dortigen Rechtsauffassung das Menschsein bereits mit der Fertilisierung eintrete (IFFS 2010). In beiden Ländern besteht eine Nähe der Regierung zur katholischen Kirche, die jeden Eingriff in die Fortpflanzung als „schlimme Aberration“ ansieht, die „ein Zeichen der tiefen Schlechtigkeit unserer Zivilisation“ sei (Pontificia Academia Pro Vita 1997). Danach sei Fruchtbarkeit eine Gabe Gottes und nicht ein Recht des Menschen. Dies steht in Widerspruch zu der Position der WHO und der Deklaration der Menschenrechte der Vereinten Nationen (beides zit. In Lunenfeld und Van Steirteghem 2004) und wird zumindest teilweise als „absurde und anti-historische Sicht“ betrachtet, die den wissenschaftlichen und technologischen Fortschritt, die Demokratie und die persönliche Freiheit gefährde (Corbellini 2007).

Solch restriktive Gesetze im Gegensatz zu anderen Ländern wie Rumänien, in denen keinerlei Vorschriften bestehen, führen zu einem **Reproduktionstourismus**, d.h. Paare mit unerfülltem Kinderwunsch begeben sich für die Behandlung ins Ausland. Diese Maßnahme der Patienten wird in der Literatur vielerorts erwähnt, wobei es sich zumeist nur um spektakuläre Einzelfälle handelt, wie der einer Engländerin, die die Spermien ihres verstorbenen Ehemannes mit nach Belgien nahm, um sich dort befruchten zu lassen (Pennings 2004), die Fünflinge, die zwar in Deutschland geboren, aber in der Türkei eingepflanzt wurden (Spar 2005) oder eine 66-jährige Erstgravida in England, die eine Klinik in der Ukraine aufgesucht hatte (Dawar 2009). US-Amerikaner fahren nach Mexiko, um immunologische Behandlungen zu erhalten, Deutsche besorgen sich Eizellen in Spanien, lesbische australische Paare kaufen Spermien im Ausland (Spar 2005). Auch für die Möglichkeit der Geschlechtsbestimmung des Kindes begeben sich Paare ins Ausland (z.B. nach Jordanien). So kann man mit den entsprechenden monetären Ressourcen inzwischen weltweit nahezu alles bekommen. Für die finanziell schlechter gestellten Paare hingegen sind Länder attraktiv, in denen die Kosten niedriger sind (Engländer und Italiener gehen nach Slowenien, Ungarn oder Rumänien) (Storrow 2005).

Inzwischen wurden erste wissenschaftliche Studien zu grenzüberschreitenden Fertilitätsbehandlungen publiziert. Eine multizentrische Studie dazu berichtet über mehr als 2000 ausländische Patienten pro Jahr in Belgien (Pennings et al. 2009). 30% der Patienten in Belgien kommen aus dem Ausland, sogar 60% der Patienten, die eine Eizellspende bekommen (Pennings 2004). Bei der PID in Belgien kommen 50% der Patienten allein aus Deutschland und Frankreich (Vandervorst et al. 2000). Shenfield et al. 2010 erhoben Daten eines Monats aus einzelnen Zentren aus Belgien, Dänemark, der Schweiz, Slowenien, Spanien und Tschechien. Die ausländischen Patienten kamen aus 49 Ländern, wobei über 80% aus Italien, Deutschland, den Niederlanden, Frankreich, Norwegen, England und Schweden stammten. Shenfield et al. schätzen, dass jährlich 11.000-14.000 Patienten in

Europa sich grenzübergreifend reproduktionsmedizinisch behandeln lassen. Die deutschen Patienten gingen überwiegend nach Tschechien (67,2%) und gaben in über 80% an, auf Grund der hiesigen gesetzlichen Regelungen ins Ausland gegangen zu sein. Auf Grund des langsam publik werdenden Ausmaßes der grenzüberschreitenden Reproduktionsmedizin wurde von der ESHRE eine Task Force zu diesem Thema eingerichtet (ESHRE Task Force on Cross Border Reproductive Care).

Solange sich unmittelbare Nachbarstaaten an beiden Enden des Kontinuums eines möglichen staatlichen Handelns befinden wie in Mittelamerika, wo Costa Rica mit einem generellen Verbot jeglicher ART-Behandlung direkt neben Panama liegt, wo keinerlei Gesetze oder Richtlinien in Kraft sind, ist das Streben der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, sich im Ausland behandeln zu lassen, nachvollziehbar. So kann man den Reproduktionstourismus einerseits als „zivilen Ungehorsam“ verstehen, mit dem Ziel, eine Änderung der nationalen Regelungen zu erreichen, andererseits kann das Ausweichen ins Ausland auch als „Sicherheitsventil“ betrachtet werden, mittels dessen der Druck auf eine Reform verringert wird (Pennings et al. 2008). Durch eine Annäherung der national unterschiedlichen Regelungen könnte dem Reproduktionstourismus entgegengewirkt werden. Erstrebenswert wäre dabei eine weltweit einheitliche völkerrechtlich verbindliche Regelung– jedoch erscheint derzeit selbst eine europaweite utopisch (Koch 2001). Zugleich besteht ein breiter Konsens darüber, dass einzelstaatliche Vorschriften nicht ausreichen, um den mit der modernen Biomedizin verbundenen Problemen zu begegnen (Taupitz und Schelling 1999). Dennoch wäre das Erlassen bzw. die Verschärfung oder die Kontrolle bestehender Gesetze und/oder Richtlinien in den Ländern mit unzureichenden Regelungen wünschenswert. Steuerungsmöglichkeiten bestehen weiterhin über die Qualitätssicherung, Verteilung finanzieller Unterstützungen und Subventionen sowie Einflussnahme durch die Krankenversicherungen. Die bestehenden Deklarationen des Weltärztebundes von Lissabon und Helsinki (1964, zuletzt revidiert 2008) stellen lediglich Selbstverpflichtungsregeln der Ärzteschaft ohne unmittelbare Verantwortlichkeit des parlamentarischen Gesetzgebers und ohne sichere Rechtsverbindlichkeit dar (Taupitz und Schelling 1999) und vermögen daher dem Regelungsbedarf nicht gerecht zu werden. Die Grundlage für eine supranationale Regelung wurde mit der Europäischen Menschenrechtskonvention zur Biomedizin geschaffen, eine Vereinbarung eines Minimalkonsenses, bei dem sich verschiedene Rechtskulturen über Differenzen hinweg geeinigt haben. Deutschland hat diese Konvention jedoch bis heute, im Gegensatz zu 34 anderen Mitgliedstaaten, weder unterzeichnet noch ratifiziert (Seith 2007). Im Sinne eines „weniger ist mehr als nichts“ wäre dies jedoch ein erstrebenswertes Zwischenziel.

Für Deutschland ist eine Anpassung des Embryonenschutzgesetzes an den Stand der Wissenschaft nötig. Insbesondere die Vorschrift über die Maximalzahl der zu befruchtenden Eizellen (§ 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG) bedarf der Aktualisierung, so dass einerseits die derzeit bestehende Rechtsunsicherheit behoben (s. die Ausführungen zu dieser Vorschrift unter 4.1.1) und andererseits eine Auswahl der Embryos zu einem späteren Zeitpunkt und damit auch eSET, eDET und die Kryokonservierung von Embryos möglich würde.

In den USA hingegen sollten die Richtlinien insbesondere bezüglich der Anzahl der zu transferierenden Embryos verschärft und auf ihre Einhaltung hingewirkt werden.

International sollte es das Ziel sein, sich auf bestimmte weltweit verbindliche Grundprinzipien und Mindeststandards zu verständigen, denn in ca. der Hälfte der Daten veröffentlichenden Länder ist es erlaubt, verbrauchende Forschung an Embryos zu betreiben, in 10% der berichtenden Ländern (darunter auch die USA) ist das Klonen von Menschen grundsätzlich erlaubt (IFFS 2010), und auch die Geschlechtsauswahl der Embryos ohne medizinische Indikation ist nicht ubiquitär untersagt.

Ideal wäre eine volle Kostenübernahme durch das jeweilige Gesundheitssystem, um die Verfügbarkeit von ART-Behandlungen nicht von den monetären Möglichkeiten der Patienten abhängig zu machen und um nicht zusätzlich den Erfolgsdruck unter Inkaufnahme von Risiken und Nebenwirkungen zu erhöhen.

Die Sammlung und der Vergleich des status quo im Sinne einer Bestandaufnahme im Ländervergleich dieser Arbeit, auf europäischer Ebene durch ESHRE und auf weltweiter Ebene durch ICMART sind ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung, können jedoch nur ein Anfang sein auf dem Weg hin zu einer Diskussion des Wünschenswerten und Konsensfähigen, um diese Ziele schließlich flächendeckend durchzusetzen.

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Erfolge der Reproduktionsmedizin, die diesbezüglichen rechtlichen Regelungen und ethischen Ansichten in Deutschland und den USA zu vergleichen und mediko-legale Zusammenhänge herzustellen. Bezüglich folgender Punkte ließ sich ein Einfluss der unterschiedlichen rechtlichen Regelungen oder ethischen Grundeinstellungen den differierenden Erfolgen zuordnen:

Die Schwangerschaftsraten waren in Deutschland unabhängig vom Bezugspunkt signifikant niedriger als in den USA. Dies könnte zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass in den USA die Embryos häufig erst im Blastozystenstadium transferiert werden, in Deutschland hingegen ein solches Vorgehen nicht sinnvoll ist, da das deutsche Embryonenschutzgesetzes es nicht erlaubt, mehr Eizellen zu befruchten, als innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen. Damit ist eine Selektion und Kryokonservierung von Embryos in Deutschland verboten. Ohne diese Möglichkeiten ist in Deutschland ein Transfer zu einem späteren Zeitpunkt jedoch nicht von Vorteil.

In Deutschland war die Abortrate nach IVF- und ICSI-Behandlungen signifikant höher als in den USA. Hauptgrund für den Verlust einer Schwangerschaft sind genetische Störungen des Embryos. Folglich könnte der Umstand, dass in den USA im Gegensatz zu Deutschland zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2003 die Präimplantationsdiagnostik zulässig war, zu einer niedrigeren Abortrate geführt haben.

Weiterhin wurden in Deutschland weniger Embryos pro Transfer übertragen als in den USA. Gründe hierfür sind zum einen die unterschiedlichen Regelungen über die Maximalzahl der zu transferierenden Embryos. In Deutschland ist die Anzahl per Gesetz auf max. drei beschränkt, für jüngere Patientinnen wird der Transfer von zwei Embryos empfohlen; in den USA hingegen liegt nur eine Richtlinie der Fachgesellschaft ASRM vor, nach der in Abhängigkeit von den Voraussetzungen der Transfer von einem bis zu fünf Embryos empfohlen wird. Zum anderen können die Kosten eine Rolle spielen: So beträgt ein IVF-Zyklus in den USA ein Vielfaches der deutschen Kosten. In Deutschland wurden die Kosten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch gänzlich von den Krankenkassen übernommen. Die Kostenübernahme führt zusammen mit einem in den USA größeren Konkurrenzkampf zwischen den Kliniken zu einem höheren Erfolgsdruck, so dass teilweise mehr als sieben Embryos transferiert und damit höhere Mehrlingsraten in Kauf genommen werden. In diesem Zusammenhang muss angenommen werden, dass in den USA häufiger die Möglichkeit der Mehrlingsreduktion mittels Fetozid von vorneherein in Betracht gezogen wird.

In Deutschland wurden für jede Anzahl übertragener Embryos signifikant niedrigere Raten von Mehrlingsgeburten erzielt als in den USA. Dies könnte einerseits auf durchschnittlich schlechtere Laborqualität in Deutschland zurückzuführen sein, andererseits auf die höheren Anzahlen transferierter Embryos in den USA. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Raten der Mehrlingsschwangerschaften in den USA noch deutlich höher sind, da hierfür zu den Mehrlingsgeburten die (nicht veröffentlichten) Mehrlingsreduktionen hinzugezählt werden müssten.

Weltweiter Goldstandard heutzutage ist der elective Transfer von je einem einzelnen Embryo, der jedoch von vielen US-Amerikanern abgelehnt wird, da sie Zwillingsschwangerschaften als wünschenswert betrachten. In Deutschland ist ein solches Vorgehen nicht möglich, da das hierfür notwendige Befruchten größerer Anzahlen von Eizellen, Selektieren und Kryokonservieren der Embryos gesetzlich verboten ist.

Das deutsche Embryoschutzgesetz verhindert zwar höhergradige Mehrlinge, wirkt sich aber auch negativ auf die Schwangerschaftsraten aus. Um letztere zu steigern ist eine Anpassung des deutschen Gesetzes an den weltweiten Stand der Wissenschaft erforderlich. In den USA hingegen sollten die Richtlinien verschärft und deren Einhaltung strenger kontrolliert werden. Ubiquitär sollte im Hinblick auf den Geburtenrückgang eine volle Kostenübernahme durch die Versicherungen gewährleistet sein. Schließlich sollten weitere Daten über Vorgehensweisen insbesondere über Mehrlingsreduktionen erhoben und publiziert werden, denen einheitliche Definitionen zu Grunde liegen sollten, so dass künftig Unterschiede demaskiert werden können, und ein gegenseitiges Profitieren von Wissen und Erfahrung möglich wird.

8. Literaturverzeichnis

- ACOG Committee American College of Obstetricians and Gynecologists (2007): Multifetal pregnancy reduction. *Obstet Gynecol* 109, 1511-5
- Al-Inany, H.G., Youssef, M.A.F.M., Aboulghar, M., Broekmans, F.J., Sterrenburg, M.D., Smit, J.G., Abou-Setta, A.M. (2011): Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* CD001750
- Andersen, A.N., Erb, K. (2006): Register data on assisted reproductive technology (ART): in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl* 29, 12-6
- Andersen, A.N., Gianaroli, L., Nygren, K.G. (2004): Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 19, 490-503
- Andersen, A.N., Gianaroli, L., Felberbaum, R., de Mouzon, J., Nygren, K.G. (2005): Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 20, 1158-76
- Andersen, A.N., Gianaroli, L., Felberbaum, R., de Mouzon, J., Nygren, K.G. (2006): Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 21, 1680-97
- Andersen, A.N., Goossens, V., Gianaroli, L., Felberbaum, R., de Mouzon, J., Nygren, K.G. (2007): Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 22, 1513-25
- Andersen, A.N., Goossens, V., Ferraretti, A.P., Bhattacharya, S., Felberbaum, R., de Mouzon, J., Nygren, K.G., EIM for ESHRE (2008): Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 23, 756-71
- Andersen, A.N., Goossens, V., Bhattacharya, S., Ferraretti, A.P., Kupka, M.S., de Mouzon, J., Nygren, K.G., EIM for ESHRE (2009): Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 24, 1267-87
- ASRM (American Society for Reproductive Medicine) (2004): Frequently asked questions about infertility. <http://www.asrm.org/awards/index.aspx?id=3012> (20.09.2010)
- ASRM (American Society for Reproductive Medicine) (2006): Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertil Steril* 86, Suppl. 4, S106-10
- ASRM (American Society for Reproductive Medicine) (2011): State infertility insurance laws. <http://www.asrm.org/insurance.aspx> (09.10.2011)
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2004a): 2004 Compendium of ASRM practice committee and ethics committee reports. *Fertil Steril* 82, Suppl. 1
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2004b): Guidelines on the number of embryos transferred. *Fertil Steril* 82, 773-4
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2006a): 2006 Compendium of ASRM practice committee reports. *Fertil Steril* 86, Suppl. 4
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2006b): Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 86, Suppl. 4 S51-2
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2008a): 2008 Compendium of ASRM practice committee reports. *Fertil Steril* 90, Suppl. 3
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2008b): Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 90, Suppl. 3 S163-4
- ASRM, SART (American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology) (2009): Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 92, 1518-9

- BÄK (Bundesärztekammer) (1998): Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion. Deutsches Ärzteblatt 95, A3166-71
- BÄK (Bundesärztekammer) (2006): (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion -Novelle 2006-. Deutsches Ärzteblatt 103, A1392-403
- Bancsi, L.F.J.M.M., Broekmans, F.J.M., Eijkemans, M.J.C., De Jong, F.H., Habbema, J.D.F., Te Velde E.R. (2002): Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: A prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 77, 328-36
- Barlow, D.H. (2005): The debate on single embryo transfer in IVF. How will today's arguments be viewed from the perspective of 2020? *Hum Reprod* 20, 1-3
- Bavister, B.D., Boatman, D.E. (1997): The neglected human blastocyst revisited *Hum Reprod* 12, 1607-10
- Beitz, U. (2008): Zur Reformbedürftigkeit des Embryonenschutzgesetzes: eine medizinisch-ethisch-rechtliche Analyse anhand moderner Fortpflanzungstechniken. *Recht & Medizin* 92, Lang, Frankfurt a.M.
- Bhattacharya, S., Templeton, A. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Redefining success in the context of elective single embryo transfer: evidence, intuition and financial reality. *Hum Reprod* 19, 1939-42
- Biggers, J.D. (1988): Fecundability. *Ann NY Acad Sci* 541, 706-14
- Bitler, M., Schmidt, L. (2006): Health disparities and infertility: impacts of state-level insurance mandates. *Fertil Steril* 85, 858-65
- Blake, D.A., Farquhar, C.M., Johnson, N., Proctor, M. (2007): Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception (Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD002118
- Blake, D., Farquhar, C., Johnson, N., Proctor, M. (2009): Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception (Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD002118
- Blickstein, I., Verhoeven, H.C., Keith, L.G. (1999): Zygotic splitting after assisted reproduction. *N Engl J Med* 340, 738-9
- Boggio, A. (2005): Italy enacts new law on medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 20, 1153-57
- Bontekoe, S., Blake, D., Heineman, M.J., Williams, E.C., Johnson, N. (2010): Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* CD007421
- Borkenhagen, A., Brähler, E., Kentenich, H., Beutel, M. (2007): Attitudes of German infertile couples towards multiple births and elective embryo transfer. *Hum Reprod* 22, 2883-7
- Boulet, S.L., Schieve, L.A., Nannini, A., Ferre, C., Devine, O., Cohen, B., Zhang, Z., Macaluso, M. (2008): Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod* 23, 1941-8
- Bronson, R. (1997): Embryo transfer and multiple gestation. How should the number of embryos transferred to the uterus following in-vitro fertilization be determined to avoid the risk of multiple gestation? *Hum Reprod* 12, 1605-7
- Brown, J., Buckingham, K., Abou-Setta, A.M., Buckett, W. (2010): Ultrasound versus "clinical touch" for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* CD006107
- Buckett, W., Tan, S.L. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The importance of informed choice. *Hum Reprod* 19, 1043-5
- Bühler, K., Bals-Pratsch, M., Kupka, M.S., and the Board of Trustees (2010): DIR Annual 2009. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7, 470-97
- Bühler, K., Bals-Pratsch, M., Blumenauer, V., Dahnke, W., Felberbaum, R., Fiedler, K., Gnoth, C., Happel, L., Krüssel, J.S., Kupka, M.S., Wendelken, M. (2011): DIR Annual 2010. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 8, 253-80
- Bustillo, M. (1997): Imposing limits on the number of oocytes and embryos transferred: is it necessary/wise or naughty/nice? *Hum Reprod* 12, 1616-7
- Callahan, T.L., Hall, J.E., Ettner, S.L., Christiansen, C.L., Greene, M.F., Crowley, W.F. (1994): The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 331, 244-9

- Carr, B.R., Blackwell, R.E., Azziz, R. (2005): Essential reproductive medicine. McGraw-Hill, New York
- Chang, H.J., Suh, C.S. (2010): Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol* 22, 202-7
- Chervenak, F.A., McCullough, L.B. (2009): An ethically justified practical approach to offering, recommending, performing, and referring for induced abortion and feticide. *Am J Obstet Gynecol* 2009, 560 e1-6
- Child, T.J., Henderson, A.M., Tan, S.L. (2004): The desire for multiple pregnancy in male and female infertility patients. *Hum Reprod* 19, 558-61
- Ciriminna, R., Papale, M.L., Artini, P.G., Costa, M., De Santis, L., Gandini, L., Parmegiani, L., Ragni, G., Revelli, A., Rienzi, L. (2007): Impact of Italian legislation regulating assisted reproduction techniques on ICSI outcomes in severe male factor infertility: a multicentric survey. *Hum Reprod* 22, 2481-7
- Coetsier, T., Dhont, M. (1998): Embryo transfer and multiple gestation. Avoiding multiple pregnancies in in-vitro fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum Reprod* 13, 2663-6
- Collins, J.A. (2002): An International survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum Reprod Update* 8, 265-77
- Corbellini, G. (2007): Scientists, bioethics and democracy: the Italian case and its meanings. *J Med Ethics* 33, 349-52
- Cummins, J.M., Breen, T.M., Harrison, K.L., Schaw, J.M., Wilson, L.M., Hennessey, J.F. (1986): A formula for scoring human embryo growth rates in in vitro fertilization: Its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 3, 284-95
- D'Angelo, A., Amso, N.N. (2009): Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD002806
- Davies, M.J., Wang, J.X., Norman, R.J. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Assessing the BESST index for reproduction treatment. *Hum Reprod* 19, 1049-51
- Dawar, A. (2009) : Pregnant women, 66, set to be the oldest women to give birth in England. www.guardian.co.uk/uk/2009/may/16/66-year-old-mother
- Denton, J., Bryan, E. (2002): Multiple birth children and their families following ART. In: Vayena, E., Rowe, P.J., Griffin, P.D. (Hrsg.) *Current practices and controversies in assisted reproduction*, S. 243-51, WHO, Genf
- De Mouzon, J., Goossens, V., Bhattacharya, S., Castilla, J.A., Ferraretti, A.P., Korsak, V., Kupka, M., Nygren, K.G., Andersen, A.N. (2010): Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 25, 1851-62
- Desai, N.N., Goldstein, J., Rowland, D.Y., Goldfarb, J.M. (2000): Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos: a preliminary study. *Hum Reprod* 15, 2190-6
- De Sutter, P., Gerris, J., Dhont, M. (2002): A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 17, 2891-6
- DGGEF, DGGG, DGRM, BRZ, DGA (2001): Diskussionspapier zu den Vorbereitungen für ein Fortpflanzungsmedizingesetz. *Der Frauenarzt* 42, 1058-67
- Dickey, R.P., Sartor, B.M., Pyrak, R. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? No single outcome measure is satisfactory when evaluating success in assisted reproduction; both twin births and singleton births should be counted as successes. *Hum Reprod* 19, 783-7
- Diedrich, K. (1998): *Weibliche Sterilität*. 1. Auflage, Springer, Berlin
- Diedrich, K., Felberbaum, R., Griesinger, G., Hepp, H., Kreß, H., Riedel, U. (2008): Reproduktionsmedizin im internationalen Vergleich. Wissenschaftlicher Sachstand, medizinische Versorgung und gesetzlicher Regelungsbedarf. Gutachten im Auftrag der Friedrich Ebert Stiftung, http://www.fes.de/wiso/sets/s_verb_publ.htm (20.09.2010)
- DIR (Deutsches IVF-Register) (2002): Einführung. www.deutsches-ivf-register.de/einfuehrung.htm (20.09.2010)

- Dodd, J.M., Crowther, C.A. (2010): Reduction of the number of fetuses for women with triplet and higher order multiple pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* CD003932
- ESHRE Campus Course Report (2001): Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. *Hum Reprod* 16, 790-800
- ESHRE Capri Workshop Group (2000): Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 15, 1856-64
- ESHRE Task Force on Ethics and Law (2003): Ethical issues related to multiple pregnancies in medically assisted procreation. *Hum Reprod* 18, 1976-9
- Evans, M.I., Berkowitz, R.L., Wapner, R.J., Carpenter, R.J., Goldberg, J.D., Ayoub, M.A., Horenstein, J., Dommergues, M., Brambati, B., Nicolaidis, K.H., Holzgreve, W., Timor-Tritsch, I.E. (2001): Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 184, 97-103
- Evans, M.I., Britt, D.W. (2005): Fetal reduction. *Seminars in Perinatology* 29, 321-9
- Evans, M.I., Britt, D.W. (2008): Fetal reduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20, 386-93
- Faber, K. (1997): IVF in the US: multiple gestation, economic competition, and the necessity of excess. *Hum Reprod* 12, 1614-6
- Fanchin, R., Ayoubi, J.M., Righini, C., Olivennes, F., Schönauer, L.M., Frydman, R. (2001): Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfer. *Hum Reprod* 16, 1115-9
- Fausser, B.C.J.M., Bouchard, P., Coelingh Bennink, H.J.T., Collins, J.A., Devroey, P., Evers, J.L.H., van Steirteghem, A. (2002): Alternative approaches in IVF. *Hum Reprod Update* 8, 1-9
- Fausser, B.C.J.M., Devroey, P., Macklon, N.S. (2005): Multiple births resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*, 365, 1807-16
- Feige, A., Rempfen, A., Würfel, W., Jawny, J., Rohde, A. (2006): *Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin Geburtsmedizin Onkologie Psychosomatik*. 3. Auflage, Elsevier, München
- Ferraretti, A.P., Gianaroli, L., Magli, M.C., Cetera, C., D'Angelo, A., Farfalli, V.I. (2005): Medically assisted conception: an established clinical procedure? In Italy not anymore. Abstracts of the 21st Annual Meeting of the ESHRE, Copenhagen, Denmark, 19-22 June 2005, O-059 S. i21 f.
- FIGO committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health (2005): Ethical recommendations on multiple pregnancy and multifetal reduction. *Int J Gynaecol Obstet*
- Finnstroem, O. (2002): Outcome of multiple pregnancy following ART: the effect on the child. In: Vayena, E., Rowe, P.J., Griffin, P.D. (Hrsg.) *Current practices and controversies in assisted reproduction*, S. 235-42, WHO, Genf
- Fisch, J.D., Rodriguez, H., Ross, R., Overby, G., Sher, G. (2001): The Graduated Embryo Score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage-stage embryos. *Hum Reprod* 16, 1970-5
- Frommel, M. (2002): Embryonenselektion – ethische, verfassungsrechtliche und strafrechtliche Problematik. Aus: *Reproduktionsmedizin – Das Recht der Fortpflanzungsmedizin im 21. Jahrhundert*, Springer, Berlin
- Frommel, M. (2004): Auslegungsspielräume des Embryonenschutzgesetzes. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 1, 104-11
- Frommel, M. (2007): Deutscher Mittelweg in der Anwendung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) mit einer an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand orientierten Auslegung der für die Reproduktionsmedizin zentralen Vorschrift des § 1, Abs. 1, Nr. 5 ESchG unter besonderer Berücksichtigung der Entstehungsgeschichte des ESchG. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 4, 27-33
- Frommel, M., Taupitz, J., Ochsner, A., Geisthövel, F. (2010): Rechtslage der Reproduktionsmedizin in Deutschland. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7, 96-105
- Gardner, D.K., Lane, M., Calderon, I., Leeton, J. (1996): Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril* 65, 349-53

- GBA (2010): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung in der Version vom 16.09.2010. www.g-ba.de/downloads/62-492-494/KB-RL_2010-09-16.pdf
- Germond, M., Urner, F., Chanson, A., Primi, M.P., Wirthner, D., Senn, A. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The cumulated singleton/twin delivery rates per oocyte pick-up: the CUSIDERA and CUTWIDERA. *Hum Reprod* 19, 2442-4
- Gerris, J., van Royen, E. (2000): Avoiding multiple pregnancies in ART. A plea for single embryo transfer. *Hum Reprod* 15, 1884-8
- Ghobara, T., Vanderkerchove, P. (2009): Cycle regimes for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* CD003414
- Giorgetti, C., Terriou, P., Auquier, P., Hans, E., Spach, J.-L., Salzmann, J., Roulier, R. (1995): Embryo score to predict implantation after in-vitro fertilization: based on 957 single embryo transfers. *Hum Reprod* 10, 2427-31
- Gleicher, N., Barad, D. (2006): The relative myth of elective single embryo transfer. *Hum Reprod* 21, 1337-44
- Gleicher, N., Barad, D. (2009): Twin pregnancy, contrary to consensus, is a desirable outcome in infertility. *Fertil Steril* 91, 2426-31
- Gleicher, N., Weghofer, A., Barad, D. (2006): A formal comparison of the practice of assisted reproductive technologies between Europe and the USA. *Hum Reprod* 21, 1945-50
- Gleicher, N., Weghofer, A., Barad, D. (2007): Update on the comparison of assisted reproduction outcomes between Europe and the USA: the 2002 data. *Fertil Steril* 87, 1301-5
- Golan, A., Ron-El, R., Herman, A., Soffer, Y., Weinraub, Z., Caspi, E. (1989): Ovarian Hyperstimulation Syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 44, 430-40
- Glujuovsky, D., Pesce, R., Fiszbajn, G., Sueldo, C., Hart, R.J., Ciapponi, A. (2010): Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* CD006359
- Griesinger, G., Dafopoulos, K., Schultze-Mosgau, A., Felberbaum, R. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is BESST (birth emphasizing a successful singleton at term) truly the best? *Hum Reprod* 19, 1239-41
- Günther, H.L., Taupitz, J., Kaiser, J. (2008): Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-wissenschaftlichen Einführungen. 1. Auflage, Kohlhammer, Stuttgart
- Hammarberg, K., Astbury, J., Baker, H.W.G. (2001): Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod* 16, 374-83
- Hazekamp, J., Bergh, C., Wennerholm, U.B., Hovatta, O., Karlström, P.O., Selbing, A. (2000): Avoiding multiple pregnancies in ART. Consideration of new strategies. *Hum Reprod* 15, 1217-9
- Heijnen, E.M.E.W., Macklon, N.S., Fauser, B.C.J.M. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment. *Hum Reprod* 19, 1936-8
- Helmerhorst, F.M., Perquin, D.A.M., Keirse, M.J.N.C. (2004): Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004, 261-5
- Hepp, H. (2003): Reproduktionsmedizin im Spannungsfeld von Wissenschaft, Recht und Ethik. *Frauenarzt* 44, 364-78
- Horne, G., Critchlow, J.D., Newman, M.C., Edozien, L., Matson, P.L., Lieberman, B.A. (1997): A prospective evaluation of cryopreservation strategies in a two-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 12, 542-7
- Hughes, E.G., Giacomini, M. (2001): Funding in vitro fertilization treatment for persistent subfertility: the pain and the politics. *Fertil Steril* 76, 431-42
- ICMART (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology): Adamson, G.D., de Mouzon, J., Lancaster, P., Nygren, K.G., Sullivan, E., Zegers-Hochschild, F. (2006): World collaborative report on in vitro fertilization, 2000. *Fertil Steril* 85, 1586-622

- ICMART (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology): de Mouzon, J., Lancaster, P., Nygren, K.G., Sullivan, E., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Adamson, D. (2009): World collaborative report on Assisted reproductive technology, 2002. *Hum Reprod* 24, 2310-20
- IFFS (International Federation on Fertility Societies): Jones, H.W., Cohen, J. (1999): IFFS Surveillance 98. *Fertil Steril* 71, Suppl. 2
- IFFS (International Federation on Fertility Societies): Jones, H.W., Cohen, J. (2001): IFFS Surveillance 01. *Fertil Steril* 76, Suppl. 2
- IFFS (International Federation on Fertility Societies): Jones, H.W., Cohen, J. (2004): IFFS Surveillance 04. *Fertil Steril* 81, Suppl. 4
- IFFS (International Federation on Fertility Societies): Jones, H.W., Cohen, J. (2007): IFFS Surveillance 07. *Fertil Steril* 87, Suppl. 1
- IFFS (International Federation on Fertility Societies): Jones, H.W., Cooke, I., Kempers, R., Brinsden, P., Saunders, D. (2010): IFFS Surveillance 2010. <http://www.iffs-reproduction.org/> (20.09.2010)
- Jahn, A., Bloemenkamp, K.W.M., Hannaford, P., Olsen, J., Oliveira da Silva, M., Temmerman, M. (2006): Monitoring reproductive health in Europe – what are the best indicators of reproductive health? *Hum Reprod* 21, 2199-200
- Jain, T., Harlow, B., Hornstein, M. (2002): Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *N Engl J Med* 347, 661-6
- James, W.H. (2007): Monitoring reproductive health in Europe: what are the best indicators? *Hum Reprod* 22, 1197-9
- Jones, H.W. (2007): Iatrogenic multiple births: a 2003 checkup. *Fertil Steril* 87, 453-5
- Jones, H.W., Schnorr, J.A. (2001): Multiple pregnancies: a call for action. *Fertil Steril* 75, 11-3
- Jost, T.S. (2007): Landesbericht USA. In: Eser, A., Koch, H.G., Seith, C. (Hrsg.) Internationale Perspektiven zu Status und Schutz des extrakorporalen Embryos. Rechtliche Regelungen und Stand der Debatte im Ausland. *Ethik und Recht in der Medizin*, Bd. 42/1, S. 411-443, Nomos, Baden-Baden
- Jungheim, E.S., Ryan, G.L., Levens, E.D., Cunningham, A.F., Macones, G.A., Carson, K.R., Beltsos, A.N., Odem, R.R. (2010): Embryo transfer practices in the United States: a survey of clinics registered with the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 94, 1432-6
- Karlström, P.O., Bergh, C. (2007): Reducing the number of embryos transferred in Sweden- impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod* 22, 2202-7
- Kattera, S., Shrivastav, P., Craft, I. (1999): Comparison of pregnancy outcome of pronuclear- and multicellular-stage frozen-thawed embryo transfers *J Assist Reprod Genet* 16, 358-62
- Keck, Ch., Neulen, J., Behre, H.M. (2002): *Praxis der Frauenheilkunde: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie: Bd. 1., 2. Auflage*, Thieme, Stuttgart
- Keller, R., Günther, H.L., Kaiser, P. (1992): *Embryonenschutzgesetz Kommentar zum Embryonenschutzgesetz. 1. Auflage*, Kohlhammer, Stuttgart
- Koch, H.G. (2001): Fortpflanzungsmedizin im europäischen Rechtsvergleich. *Aus Politik und Zeitgeschichte B* 27/2001. http://www.bpb.de/publikationen/NKNMR9,0,Fortpflanzungsmedizin_im_europ%E4ischen_ReRechtsverglei.html (20.09.2010)
- Körner, U. (2003): In-vitro-Kultur menschlicher Embryonen. *Ethik Med* 15, 68-72
- Kreß, H. (2005a): Kultivierung von Embryonen und Single-Embryo-Transfer. *Ethik Med* 17, 234-40
- Kreß, H. (2005b): Ethische Argumente zur morphologischen Beobachtung früher Embryonen mit nachfolgendem Transfer eines Embryos. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2, 23-8
- Kupka, M.S., Felberbaum, R.E., van der Ven, H.H., Bühler, K., Dahncke, W., Friese, K. (2004): Prognosefaktoren der assistierten Reproduktion. Analysen auf der Grundlage der Ergebnisse des Deutschen IVF-Registers (DIR). *Der Gynäkologe* 37, 686-95
- Lancet Editorial (2006): Assisted reproductive technologies hit all time high. *Lancet* 368, 2
- Land, J.A., Evers, J.L.H. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Defining outcome in ART: a Gordian knot of safety, efficacy and quality. *Hum Reprod* 19, 1046-8

- Leushuis, E., van der Steeg, J.W., Steures, P., Bossuyt, P.M.M., Eijkmans, M.J.C., van der Veen, F., Mol, M.W.J., Hompes, P.G.A. (2009): Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 15, 537-52
- Lieberman, B. (1998): An embryo too many? *Hum Reprod* 13, 2664-6
- Lintsen, A.M.E., Eijkemans, M.J.C., Hunault, C.C., Bouwmans, C.A.M., Hakkaart, L., Habbema, J.D.F., Braat, D.D.M. (2007): Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod* 22, 2455-62
- Lukassen, H.G.M., Braat, D.D., Wetzels, A.M.M., Zielhuis, G.A., Adang, E.M.M., Scheenjes, E., Kremer, J.A.M. (2005): Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 20, 702-8
- Lunenfeld, B., Van Steirteghem, A (2004): Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: Condensed Meeting Report from the Bertarelli Foundation's Second Global Conference. *Hum Reprod Update* 10, 317-326
- McDonald, S., Murphy, K., Beyene, J., Ohlsson, A. (2005): Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 193, 141-52
- Messinis, I.E., Domali, E. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Should BESST really be the primary endpoint for assisted reproduction? *Hum Reprod* 19, 1933-5
- Michelmann, H.W. (2000): Der programmierte Misserfolg. Die Dilemmasituation der deutschen Reproduktionsmedizin. *Reproduktionsmedizin* 16, 181-2
- Min, J.K., Breheny, S.A., MacLachlan, V., Healy, D.L. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod* 19, 3-7
- Müller-Terpitz, R. (2006): Der Embryo ist Rechtsperson, nicht Sache. *Zeitschrift für Lebensrecht* 15, 34-41
- Murdoch, A.P. (1998): How many embryos should be transferred? *Hum Reprod* 13, 2666-70
- Murray, S., Shetty, A., Rattray, A., Taylor, V., Bhattacharya, S. (2004): A randomized comparison of alternative methods of information provision on the acceptability of elective single embryo transfer. *Hum Reprod* 19, 911-6
- Navot, D., Bergh, P.A., Williams, M.A., Garrisi, G.J., Guzman, I., Sandler, B., Grunfeld, L. (1991): Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 337, 1375-7
- Nelen, W.L.D.M., Hermens, R.P.M.G., Mourad, S.M., Haagen, E.C., Grol, R.P.T.M., Kremer, J.A.M. (2007): Monitoring reproductive health in Europe: what are the best indicators of reproductive health? A need for evidence-based quality indicators of reproductive health care. *Hum Reprod* 22, 916-8
- Nygren, K.G., Andersen, A.N. (2001): Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 16, 2459-71
- Nygren, K.G., Andersen, A.N. (2002): Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 17, 3260-74
- Nygren, K., Andersen, A.N., Felberbaum, R., Gianaroli, L., de Mouzon, J. (2006): On the benefit of assisted reproduction techniques, a comparison of the USA and Europe. *Hum Reprod* 21, 2194-6
- Nygren, K.G., Sullivan, E., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Adamson, G.D., de Mouzon, J. (2011): International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003. *Fertil Steril* 95, 2009-22
- Ombet, W., de Sutter, P., van der Elst, J., Martens, G (2005): Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction – the Belgian project. *Hum Reprod Update* 11, 3-14
- Ozturk, O., Bhattacharya, S., Templeton, A. (2001): Avoiding multiple pregnancies in ART. Evaluation and implementation of new strategies. *Hum Reprod* 7, 1319-21
- Ozturk, O., Templeton, A. (2002): Multiple pregnancy in assisted reproduction techniques. In: Vayena, E., Rowe, P.J., Griffin, P.D. (Hrsg.) *Current practices and Controversies in assisted reproduction*, S. 220-34, WHO, Genf

- Palmer, L.I. (1997): In-vitro fertilization as a social experiment *Hum Reprod* 12, 1617-8
- Pandian, Z., Bhattacharya, S., Ozturk, O., Serour, G.I., Templeton, A. (2004): Number of embryos for transfer after in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection (Review): reprint 2008. *Cochrane Database Syst Rev* CD 003416 = *Hum Reprod* 20, 2681-7
- Pandian, Z., Bhattacharya, S., Ozturk, O., Serour, G., Templeton, A. (2009): Number of embryos for transfer after in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection (Review): reprint 2009. *Cochrane Database Syst Rev* CD 003416
- Pennings, G. (2000): Avoiding multiple pregnancies in ART. Multiple pregnancies: a test case for the moral quality of medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 15, 2466-9
- Pennings, G. (2004): Legal harmonization and reproductive tourism in Europe. *Hum Reprod* 19, 2689-94
- Pennings, G., Ombelet, W. (2007): Coming soon to your clinic: patient-friendly ART. *Hum Reprod* 22, 2075-9
- Pennings, G., de Wert, G., Shenfield, F., Cohen, J., Tarlatzis, B., Devroey, P. (2008): ESHRE Task Force on Ethics and Law 15: Cross-border reproductive care. *Hum Reprod* 23, 2182-4
- Pennings, G., Autin, C., Decler, W., Delbaere, A., Delbeke, L., Delvigne, A., De Neubourg, D., Devroey, P., Dhont, M., D'Hooghe, T., Gordts, S., Lejeune, B., Nijs, M., Pauwels, P., Perrad, B., Pirard, C., Vandekerckhove, F. (2009): Corss-border reproductive care in Belgium. *Hum Reprod* 24, 3108-18
- Pinborg, A., Loft, A., Ziebe, S., Andersen, A.N. (2004): what is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is there a single "parameter of excellence"? *Hum Reprod* 19, 1052-4
- Pontificia Academia Pro Vita (1997): Identity and statute of human embryo <http://www.academiavita.org/english/Pubblicazioni/indice/identembryo.html> (20.09.2010)
- Puissant, F., van Rysselberge, M., Barlow, P., Deweze, J., Leroy, F. (1987): Embryo scoring as a prognostic tool in IVF treatment. *Hum Reprod* 2, 705-8
- Ragni, G., Allegra, A., Anserini, P., Causio, F., Ferraretti, A.P., Greco, E., Palermo, R., Somigliana, E. (2005): The 2004 Italian legislation regulating assisted reproduction technology: a multicenter survey on the results of IVF cycles. *Hum Reprod* 20, 2224-8
- Ratzel, R., Lippert, H.D. (2002): *Kommentar zur Musterberufsordnung der deutschen Ärzte (MBO)*. Springer, Berlin
- Reynolds, M.A., Schieve, L.A., Jeng, G., Peterson, H.B. (2003a): Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? *Fertil Steril* 80, 16-23
- Reynolds, M.A., Schieve, L.A., Martin, J.A., Jg, G., Macaluso, M. (2003b): Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics* 111, 1159-62
- Roberts, S.A., Fitzgerald, C.T., Brison, D.R. (2009): Modelling the impact of single embryo transfer in a national health service IVF programme. *Hum Reprod* 24, 122-31
- Saldeen, P., Sundström, P. (2005): Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? *Hum Reprod* 20, 4-8
- Salumets, A., Tuuri, T., Mäkinen, S., Vilska, S., Husu, L., Tainio, R., Suikkari, A.M. (2003): Effect of developmental stage of embryo at freezing on pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer. *Hum Reprod* 18, 1890-5
- SART, ASRM (Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine) (2004): Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 81, 1207-20
- SART, ASRM (Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine) (2007): Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 87, 1253-66 Erratum 88, 1020

- Sauer, M.V. (1998): The impact of age on reproductive potential: lessons learned from oocyte donation. *Maturitas* 30, 221-5
- Saugstad, O.D. (2006): Non-selective fetal reduction is malpractice. *J Perinat Med* 34, 355-8
- Schieve, L.A., Wilcox, L.S., Zeitz, J., Jeng, G., Hoffman, D., Brzyski, R., Toner, J., Grainger, D., Tatham, L., Younger, B. (2002): Assessment of outcomes for assisted reproductive technology: overview of issues and the U.S. experience in establishing a surveillance system. In: Vayena, E., Rowe, P.J., Griffin, P.D. (Hrsg.) *Current practices and controversies in assisted reproduction*, S. 363-76, WHO, Genf
- Schieve, L.A., Reynolds, M.A. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Challenges in measuring and reporting success rates for assisted reproductive technology treatments: What is optimal? *Hum Reprod* 19, 778-82
- Schmidt, L. (2007): Effects of infertility insurance mandates on fertility. *J Health Econ* 26, 431-46
- Seith, C. (2007): Status und Schutz des extrakorporalen Embryos. Eine rechtsvergleichende Studie. *Ethik und Recht in der Medizin*, Bd. 42/2, Nomos, Baden-Baden
- Senn, A., Vozzi, C., Chanson, A., de Grandi, P., Germond, M. (2000): Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage. *Fertil Steril* 74, 946-52
- Shenfield, F., de Mouzon, J., Pennings, G., Ferraretti, A.P., Andersen, A.N., de Wert, G., Goossens, V., the ESHRE Taskforce on Cross Border Reproductive Care (2010): Cross border reproductive care in six European countries. *Hum Reprod* 25, 1361-8
- Simón, C., Cano, F., Valbuena, D., Remohí, J., Pellicer, A. (1995): Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 10, 2432-7
- Sjöblom, P., Menezes, J., Cummins, L., Mathiyalagan, B., Costello, M. (2006): Prediction of embryo developmental potential and pregnancy based on early stage morphological characteristics. *Fertil Steril* 86, 848-61
- Spar, D. (2005): Reproductive Tourism and the Regulatory Map. *N Engl J Med* 352, 531-3
- Statista (2009): Mehrlingskinder je 1.000 Geborene in Deutschland von 1958 bis 2007 <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/1276/umfrage/anzahl-der-mehrlinge-je-1.000-geborene/> (20.09.2010)
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2010): Bevölkerung nach Altersgruppen Deutschland <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/ZweiteZeitenr/LangeReihen/Bevoelkerung/Content100/Irbev01ga,templateId=renderPrint.psml> (20.09.2010)
- Stauber, M. (1998): Infertilität/Sterilität. In: Korff, W., Beck, L., Mikat, P., Honnefelder, L., Hunold, G.W., Mertens, G., Heinrich, K., Eser, A. (Hrsg. im Auftrag der Görres-Gesellschaft) *Lexikon der Bioethik*, Gütersloher Verlagshaus, Gütersloh
- Stolwijk, A.M., Wetzels, A.M.M., Braat, D.D.M. (2000): Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Hum Reprod* 15, 203-9
- Stone, J., Eddleman, K., Lynch, L., Berkowitz, R.L. (2002): A single center experience with 1000 consecutive cases of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 187, 1163-7
- Stone, J., Belogolovkin, V., Matho, A., Berkowitz, R.L., Moshier, E., Eddleman, K. (2007): Evolving trends in 2000 cases of multifetal pregnancy reduction: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 394 e1-4
- Stone, J., Ferrara, L., Kamrath, J., Getrajdman, J., Berkowitz, R., Moshier, E., Eddleman, K. (2008): Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol* 199, 406 e1-4
- Storrow, R. (2005): Extraterritorial effects of fertility tourism arising from restrictive reproductive laws: what should national parliaments consider? *Hum Reprod* 20 Suppl. 1, i48-9

- Surrey, E., Keller, J., Stevens, J., Gustofson, R., Minjarez, D., Schoolcraft, W. (2010): Freeze-all: enhanced outcomes with cryopreservation at the blastocyst stage versus pronuclear stage using slow-freeze techniques. *Reprod Biomed Online* 2010 Apr 18 epub ahead of print
- Taupitz, J., Schelling, H. (1999): Mindeststandards als realistische Möglichkeit. Rechtliche Gesichtspunkte in deutscher und internationaler Perspektive. In: Eser, A. (Hrsg) *Biomedizin und Menschenrechte: Die Menschenrechtskonvention des Europarates zur Biomedizin. Dokumentation und Kommentare*. S. 94-113, Knecht, Frankfurt a.M.
- Templeton, A. (2000): Avoiding multiple pregnancies in ART. Replace as many embryos as you like- one at a time. *Hum Reprod* 15, 1662-5
- Templeton, A., Morris, J.K., Parslow, W. (1996): Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 348, 1402-6
- Templeton, A., Morris, J.K. (1998): Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryo after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 339, 573-7
- Thorpe, K., Golding, J., MacGillivray, I., Greenwood, R. (1991): Comparison of prevalence of depression in mothers of twins and mothers of singletons. *BMJ* 302, 875-8
- Tiitinen, A., Hydén-Granskog, C., Gissler, M. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The value of cryopreservation on cumulative pregnancy rates per single oocyte retrieval should not be forgotten. *Hum Reprod* 19, 2439-41
- Twisk, M., Mastenbroek, S., van Wely, M., Heineman, M.J., van der Veen, F., Repping, S. (2009): Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies): in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* CD005291
- Vail, A., Gardener, E. (2003): Common statistical errors in the design and analysis of subfertility trials. *Hum Reprod* 18, 1000-4
- Valbuena, D., Martin, J., De Pablo, J.L., Remohi, J., Pellicer, A., Simón, C. (2001): Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 76, 962-8
- Vandervorst, M., Staessen, C., Sermon, K., De Vos, A., Van de Velde, H., Van Assche, E., Bonduelle, M., Vanderfaellie, A., Lissens, W., Tournaye, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A., Liebaers, I. (2000): The Brussels' experience of more than 5 years of clinical preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod Update* 6, 364-73
- Van Blerkom, J. (1997): Can the developmental competence of early human embryos be predicted effectively in the clinical IVF laboratory? *Hum Reprod* 12, 1610-4
- Van Empel, I.W.H., Nelen W.L.D.M., Hermens, R.P.M.G., Kremer, J.A.M. (2008): Coming soon to your clinic: high-quality ART. *Hum Reprod* 23, 1242-5
- Van Rooij, I.A.J., Bancsi, L.F.J.M.M., Broekmans, F.J.M., Looman, C.W.N., Habbema, J.D.F., te Velde, E.R. (2003): Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 79, 482-8
- Vayena, E., Rowe, P.J., Griffin, P.D. (2002): Recommendations. In: Vayena, E., Rowe, P.J., Griffin, P.D. (Hrsg.) *Current practices and controversies in assisted reproduction*, S. 382-96, WHO, Genf
- Veleva, Z., Karinen, P., Tomás, C., Tapanainen, J.S., Martikainen, H. (2009): Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum Reprod* 24, 1632-9
- Vilka, S., Tiitinen, A., Hydén-Granskog, C., Hovata, O. (1999): Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod* 14, 2392-5
- Vitthala, S., Gelbaya, T.A., Brison, D.R., Fitzgerald, C.T., Nardo, L.G. (2009): The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15, 45-55
- Wang, J.X. (2006): Life table (survival): analysis to generate cumulative pregnancy rates in assisted reproduction: an alternative method of calculating the cumulative pregnancy rate in assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 21, 1-2

- Wennerholm, U.B. (2003): Health and development of twins, triplets and higher-order multiple births. *Reprod Biomed Online* 7, 518-20
- Wennerholm, U.B., Bergh, C. (2004): What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births. *Hum Reprod* 19, 1943-5
- WHO (2010): WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
- Witsenburg, C., Dieben, S., van der Westerlaken, L., Verburg, H., Naaktgeboren, N. (2005): Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 84, 99-107
- Wølner-Hanssen, P., Rydhstroem, H. (1998): Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Hum Reprod* 13, 88-94
- Zegers-Hochschild, F., Nygren, K.G., Adamson, G.D., De Mouzon, J., Lancaster, P., Mansour, R., Sullivan, E. (2006): The ICMART glossary on ART terminology. *Hum Reprod* 21, 1968-70 = *Fertil Steril* 86, 16-9
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E., van der Poel, S. (2009): The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART): and the World Health Organization (WHO): Revised Glossary on ART terminology, 2009. *Hum Reprod* 24, 2683-7 = *Fertil Steril* 92, 1520-4

9. Danksagung

Dank gebührt zuerst meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. H.-J. Kaatsch für die mir gewährte Eigenverantwortlichkeit bei der Themenwahl, der inhaltlichen Ausführung und der Umsetzung des Vorhabens.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich dem Betreuer der hier vorliegenden Dissertation, Dr. A. Schmutzler, für die Begleitung der Promotion, Erörterung von Einzelaspekten ebenso wie von Grundsätzlichem und für viele weiterführende Diskussionen.

Dankbar bin ich ferner Herrn Dr. K. Sievers für die Beratung bezüglich der Auswahl der statistischen Methode.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern, Lydia und Martin Springer, für die stets großzügige Unterstützung meiner Ausbildung, wodurch ich die Freiheit erhielt, die mir am Herzen liegenden Projekte, insbesondere das Studium der Rechtswissenschaften und der Medizin ohne zusätzlichen Druck absolvieren zu können.

Ein besonders großer Dank gebührt meinem Ehemann Adam Geremek für das wiederholte Lesen und Korrigieren dieser Arbeit und darüber hinaus für die Nivellierung der seelischen Höhen und Tiefen dieser langen Zeit. Ohne seine Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, Jura, Medizin, Promotion und Familie zu vereinbaren.

10. Curriculum Vitae

Name

Name Nicole Geremek geb. Springer

Berufstätigkeit

seit 10/2010 Assistenzärztin im Zentrum für Integrative Psychiatrie des Universitätsklinikums S-H, Campus Kiel

Medizinstudium

04/2005 – 05/2010 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
ärztliche Prüfung

10/2000 – 09/2002 an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Physikum

Dissertation

vorliegend Vergleich der Erfolge in der Reproduktionsmedizin in Deutschland und den USA vor dem Hintergrund der rechtlichen und ethischen Unterschiede
- of apples and oranges -

11/2010 Präsentation als Posters auf dem 24. Jahrestreffen der deutschen IVF-Zentren

12/2010 publiziert im Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 7, 507

Praktisches Jahr

10/2009 – 01/2010 Kreiskrankenhaus Rendsburg, Innere Medizin
06/2009 – 10/2009 Universitätsklinikum S-H, Rechtsmedizin
04/2009 – 06/2009 Mater Dei Hospital, Malta, Chirurgie
02/2009 – 04/2009 Singapore General Hospital, Singapur, Chirurgie

Famulaturen

08/2007 – 09/2007 Gynäkologische Praxis in Karlsruhe
09/2005 – 10/2005 Gynäkologie Universitätsklinikum SH
03/2005 Psychiatrie Trier

Jurastudium

10/2006 – 10/2008 Referendariat am Landgericht Kiel

2. juristisches Staatsexamen
10/1998 – 02/2005 an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
1. juristisches Staatsexamen

Nebentätigkeiten

09/1999 – 10/2000 Nebentätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Max-Planck-Institut für ausländisches und internationales Strafrecht

Schulzeit

1989-98 Gymnasium des BZ St. Konrad, Ravensburg
1985-89 Grundschule des BZ St. Konrad, Ravensburg