

Abdruck der Stellungnahme des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ) zum vorläufigen Berichtsplan des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 12.07.2013.

■ Spermioigrammparameter für eine Indikation zur Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)

U. A. Knuth, U. Hilland, C. Gnoth

Unerfüllter Kinderwunsch ist ein Problem des Paares und nur in seltenen Fällen auf die absolute Einschränkung des Fertilitätspotentials bei einem einzelnen Partner zurückzuführen. Leichtere Einschränkungen bei einem der Partner können durch optimale Verhältnisse beim anderen teilweise kompensiert werden. Der Reproduktionsmediziner hat es daher mit Störungen auf weiblicher und männlicher Seite und ihrer Interaktion zu tun. Diese Zusammenhänge wurden bereits in einer Serie von Studien in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts herausgearbeitet [1, 2]. In Deutschland sind diese Erkenntnisse bei der Behandlung kinderloser Paare unzureichend umgesetzt worden. Das spiegelt sich in Deutschland zum Beispiel darin wider, dass es dem Gynäkologen mit der Schwerpunktbezeichnung Reproduktionsmedizin berufsrechtlich unmöglich gemacht wird, die Zusatzbezeichnung „Andrologie“ zu führen, geschweige denn, dass es einen Facharzt für Reproduktionsmedizin gibt.

Aus nahe liegenden Gründen ist die Kinderwunschbehandlung auf gynäkologischer Seite angesiedelt, wodurch die andrologische Diagnostik häufig in den Hintergrund tritt und überwiegend allein auf die Ejakulatanalyse reduziert wird. Entsprechend ist im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bisher die Indikation für eine ICSI-Behandlung an bestimmte Grenzwerte der Spermienkonzentration und -motilität gekoppelt, ohne die Gesamtsituation und reproduktive Vorgeschichte des Paares zu beachten.

Ein weiteres Problem bei der Sterilitätstherapie ist die auf den Einzelzyklus bezogene, verhältnismäßig niedrige Konzeptionswahrscheinlichkeit auch eines gesunden, jungen Paares [3, 4]. Physiologisch liegt die durchschnittliche Kon-

zeptionswahrscheinlichkeit für eine Frau im Alter von 25 Jahren bei etwa 25 % pro Zyklus und fällt mit zunehmendem Alter ab. Insbesondere unter dem letztgenannten Gesichtspunkt muss die klassische Definition der Sterilität (ausbleibende Schwangerschaft trotz regelmäßigem ungeschütztem Koitus über den Zeitraum eines Jahres) überdacht werden. Bei unerfüllt bleibendem Kinderwunsch bedarf es hinsichtlich zeitgerecht zu ziehender therapeutischer Konsequenzen einer altersabhängigen Gewichtung. Ist nach sechs Zyklen mit Koitus in der hochfruchtbaren Zeit keine Schwangerschaft eingetreten, kann man grundsätzlich – altersunabhängig – bereits von einer signifikanten Subfertilität, d. h. mit einer unter 15 % liegenden Wahrscheinlichkeit auf den Eintritt einer Schwangerschaft pro Zyklus sprechen [4].

Wenige absolute Sterilitätsursachen, wie z. B. beidseitiger Tubenverschluss, dauerhafte Anovulation sowie Azoospermie verhindern eine Schwangerschaft definitiv. Einschränkungen der Tubenfunktion, Endometriose, Follikelreifungs- und Ovulationsstörungen sowie vom „Referenzbereich“ abweichende Ejakulatparameter verhindern eine Schwangerschaft nicht, sondern verringern lediglich die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption pro Zyklus [5].

Aus diesen Gründen umfasst die Definition des unerfüllten Kinderwunsches auch eine variable Zeitkomponente, in der eine Konzeption nicht eingetreten ist. Statistisch kann man davon ausgehen, dass rund 80 % unselektierter Paare bei ungeschütztem Koitus innerhalb eines Jahres eine Schwangerschaft erreicht haben werden. Nach diesem Zeitraum werden nur wenige Paare (etwa 2 %) zufällig keinen Schwangerschaftseintritt verzeichnen können, obwohl keine Patholo-

gie besteht, wohingegen bei einem Großteil gravierend eingeschränkte reproduktive Funktionen vorliegen [4].

Während auf weiblicher Seite Ultraschalluntersuchungen, Hormonbestimmungen und laparoskopische Überprüfung der Tubenfunktion die Ursachen einer ausbleibenden Schwangerschaft erklären können, steht auf männlicher Seite die Untersuchung des Ejakulates im Vordergrund. Dabei werden Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie als Surrogatparameter für das männliche Fertilitätspotential herangezogen.

Mit Erscheinen des WHO-Manuals zur Ejakulatanalyse von 2010 (deutsche Ausgabe WHO-Laborhandbuch 2012) sind erstmals Referenzintervalle (Perzentilen) publiziert worden, die das Fertilitätspotential eines Mannes zu definieren scheinen [6]. Entgegen weit verbreiteter Akzeptanz ist diese Annahme jedoch unzutreffend, denn diese „Referenzwerte“ beruhen auf Ejakulatparametern von Männern, die innerhalb eines Jahres bei ihrer Partnerin eine Schwangerschaft erzielten. Diese Perzentilen berücksichtigen nicht, dass mit „besseren“ Ejakulatparametern eine Schwangerschaft leichter und schneller erreicht wird als mit weniger „guten“ Werten (und vice versa). Vor allen Dingen erlauben die „Referenzbereiche“ keine prognostischen Abschätzungen mit Blick auf eine Konzeption, denn die Wechselwirkung mit weiblichen Parametern blieb unberücksichtigt. Aufgrund anderer Daten darf man annehmen, dass auch Ejakulatparameter, die im „Referenzintervall“ gemäß WHO-Manual liegen, bei Störungen auf weiblicher Seite für eine Fertilisation innerhalb eines Jahres nicht ausreichen. Im Übrigen werden Spermioigramme in der Regel bei Männern durchgeführt, deren Partnerschaft von

einem unerfüllten Kinderwunsch betroffen ist. Insofern können die „Referenzwerte“ fertiler Männer des WHO-Kollektives hier nicht herangezogen werden. Für subfertile Männer gibt es entsprechende Daten [7, 8].

Auch bei Unterschreitung der „Referenzwerte“ ist eine Schwangerschaft selbstverständlich keineswegs ausgeschlossen, sondern die Unterschreitung geht allein mit einer erheblich verringerten Wahrscheinlichkeit der Konzeption pro Zyklus einher. Erst eine extreme Verminderung der Spermienzahl oder Einschränkung der Beweglichkeit scheint einer Konzeption gänzlich im Wege zu stehen [9].

Für die letztgenannten Gruppen von Männern war die Einführung der ICSI-Behandlung 1992 die einzige Therapieoption, die ihnen zu einem biologisch eigenen Kind verhelfen konnte [10].

Dass das Fertilitätspotential der Spermien nicht allein von den klassischen Ejakulatparametern abhängt, zeigen Konzeptionen bei stark supprimierten Spermienzahlen im Rahmen von Kontrazeptionsstudien („Pille für den Mann“) oder bei Männern unter hMG/hCG-Therapie bei hypogonadotropem Hypogonadismus (z. B. Kallmann-Syndrom) [11, 12]. Sobald die Spermatogenese in Gang gekommen ist, werden nicht selten Schwangerschaften auch bei Spermienkonzentrationen im niedrigen einstelligen Millionenbereich gesehen – vorausgesetzt, es liegen optimale Verhältnisse auf Seiten der Frau vor.

Ein weiteres Problem bei der Beurteilung der Ejakulatparameter stellt die individuelle Schwankungsbreite der erhobenen Befunde dar. Eine einzige Ejakulatuntersuchung ist dabei grundsätzlich wenig aussagekräftig. Nur unter den strengen Bedingungen prospektiver, wissenschaftlicher Studien kann auch eine einzelne Ejakulanalyse für statistische Erhebungen hinreichend sein [5]. Diesem Problem hat die WHO bereits mit ihrer Vorgabe Rechnung getragen, dass 2–3 Ejakulatuntersuchungen im Abstand von mindestens drei Monaten vorliegen sollen, um das männliche Fertilitätspotential abschätzen zu können. Für den Reproduktionsmediziner ergibt sich daraus das Problem, dass bei erheblich voneinander abweichenden Befunden weitere Untersuchungen nach mehreren Monaten notwendig sind und deshalb die Therapie auf weiblicher Seite verzögert wird.

Bei Maßnahmen der assistierten Reproduktion geht man im Allgemeinen bei der Definition von Untergrenzen davon aus, dass Ejakulatparameter mit akzeptabler Präzision bestimmt werden können. Diese Annahme wird allerdings durch die Ergebnisse der externen Qualitätskontrolle im Rahmen der QuaDeGA infrage gestellt.

Wählt man – wie in der medizinischen Statistik üblich – den 90%-Vertrauensbereich als Zielbereich, der zum Bestehen des Ringversuches getroffen werden muss, bleibt festzuhalten, dass dieser Zielkorridor extrem weit ist (Tab. 1).

Bei einer derartigen Streuung ist es illusorisch anzunehmen, dass Messungen in einzelnen Laboratorien bei einem Individuum über längeren Zeitraum vergleichbar sind. Gar wesentliche Therapieentscheidungen von diesen Messungen abhängig zu machen und dabei einen engen Grenzbereich vorzugeben, erscheint wissenschaftlich wenig fundiert.

Diese methodologischen Probleme zeigen, wie schwierig es ist, Grenzwerte für eine bestimmte Behandlungsindikation festzulegen. Wurde die IVF-Behandlung im engeren Sinne eingesetzt, um eine tubare Störung oder idiopathische Sterilität zu behandeln, entwickelte sich die ICSI-Therapie im Rahmen der extrakorporalen Befruchtung aus dem Bestreben heraus, auch mit sehr wenigen Spermien eine Fertilisierung der gewonnenen Eizellen und letztendlich eine Schwangerschaft zu erzielen.

Zunächst ist man der ICSI mit erheblichen Bedenken begegnet, was die Indikationsstellung in den ärztlichen Richtlinien mangels verlässlicher Daten einschränkte. Inzwischen aber wissen wir: ICSI ist eine relativ sichere und effektive Methode der modernen Reproduktionsmedizin [13–16]:

- Die leicht erhöhte Fehlbildungs- ($\times 1,3$) und Abortrate ($\times 1,3$) ist im Wesentlichen der Subfertilität der betroffenen Paare zuzuschreiben.
- Schwangerschaften nach ICSI- wie auch IVF-Therapie unterliegen einem

erhöhten Risiko für Gestosen, welche ebenfalls hauptsächlich der Subfertilität der betroffenen Paare zuzuschreiben ist.

- Die spätere Gesundheit der geborenen Kinder ist weitestgehend uneinträchtig [17, 18].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie [19, 20] wurde im Nachrichtendienst des DÄB wie folgt wiedergegeben:

„Kein gravierendes Risiko

Die Analyse von mehr als 2,5 Millionen Kindern, die zwischen 1982 und 2007 geboren wurden, darunter 1,2 Prozent nach unterschiedlichen Verfahren des IVF, liefert keine Hinweise auf ein gravierendes Risiko. Zwar wurde bei IVF-Kindern später zu 14 Prozent häufiger ein Autismus und zu 18 Prozent häufiger eine mentale Retardierung (IQ unter 70) diagnostiziert.

Die Assoziation mit dem Autismus war jedoch nicht signifikant (also möglicherweise ein Zufall) und das signifikant erhöhte Risiko einer mentalen Retardierung konnte auf die höhere Rate von Mehrlingsschwangerschaften zurückgeführt werden. Bei insgesamt 6.959 Kindern mit Autismus, davon 103 nach IVF, und 15.830 Fällen einer mentalen Retardierung, davon 180 nach IVF, wäre auch das absolute Risiko gering: Die Prävalenz einer mentalen Retardierung könnte durch IVF von 40 auf 46 pro 100.000 Personenjahre steigen.

Höheres Risiko bei der ICSI

Lediglich nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion scheint das Risiko einer mentalen Retardierung deutlich höher zu sein. Vor allem, wenn die Spermien per Biopsie aus dem Hoden gewonnen werden mussten, was ein Zeichen für eine schwere Infertilität ist: Im Vergleich zur konventionellen IVF kam es mehr als vierfach häufiger zum Autismus. Die Prävalenz stieg von 30 auf 136 pro 100.000 Personenjahre. Das Risiko auf eine mentale Retardierung war 2,35-fach erhöht mit einem Anstieg der Prävalenz von 61 auf 144 pro 100.000 Personenjahre.

Tabelle 1: QuaDeGA-Ergebnisse des Laufs 23 1–2013

Probe	Sollwert		Zielbereich			
	A	B	A von/bis		B von/bis	
Konzentration (Mio/ml)	4,2	7,7	2,1	12,0	3,7	18,0
Morphologie (% normal)	9,9	8,2	2,0	44,0	3,0	40,0
Progressivmotilität (%)	44,5	21,0	28,0	56,0	12,1	33,0

Wenn die ICSI mit Spermien aus dem Ejakulat möglich war, was eine geringgradige Infertilität anzeigt, war das Risiko deutlich geringer. Ein Teil des erhöhten Risikos ließ sich erneut auf Mehrlingschwangerschaften zurückführen. Doch für die ICSI mit chirurgisch extrahierten Spermien blieb das Risiko um den Faktor 2,36 erhöht, wenn ein Embryo nach Kryokonservierung verwendet wurde.

Bei Verwendung eines frischen Embryos war das Risiko noch um 60 Prozent erhöht. Die Prävalenz stieg im ersten Fall von 51 auf 119 pro 100.000 Personenjahre und im zweiten Fall von 51 auf 80 pro 100.000 Personenjahre. Die Ursache für den Anstieg ist unklar. Es könnte sich um eine Folge der hochtechnisierten ICSI-Intervention sein oder aber eine Begleiterscheinung der männlichen Infertilität“ [21].

Im Laufe der Zeit wurde der Bereich, in dem Reproduktionsmediziner eine ICSI-Behandlung für sinnvoll erachteten, aber immer weiter ausgedehnt, bis schließlich sogar bei einer Normozoospermie primär eine ICSI-Behandlung empfohlen bzw. von Patienten eingefordert wurde [22–24]. Dagegen sprechen Einwände, die den größeren technischen Aufwand, die höheren Kosten und eventuelle Risiken für die spätere Schwangerschaft ins Feld führen. Lag im Jahre 1994 – als erstmals ICSI-Behandlungen in Deutschland offiziell erfasst wurden – das Verhältnis von IVF- zu ICSI-Zyklen bei 16.175 zu 5.856, so hatte es sich im Jahr 2011 mit 11.341 IVF- zu 40.641 ICSI-Zyklen überraschend stark umgekehrt [25].

Bedenkt man, dass die Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (KB-Richtlinie) klare Vorgaben für die ICSI-Indikation festgelegt hat, so scheint es auf den ersten Blick in Deutschland eine erhebliche Verschlechterung des Fertilitätspotentials bei männlichen Partnern ungewollt kinderloser Paare gegeben zu haben. Bei zeitlicher Betrachtung der Häufigkeitskurven für beide Therapieformen kommt allerdings eher die Vermutung auf, dass gesetzgeberische Maßnahmen zur Kostentragung durch die Krankenkassen dazu geführt haben, das möglicherweise effektivste Therapieverfahren bereits primär einzusetzen. Dies überwiegend mit der Überlegung, ein

Fertilisationsversagen zu vermeiden, das betroffenen Paaren „einen Behandlungszyklus ohne Chancen kostet“.

Grundsätzlich geht die Arbeitshypothese des Prüfauftrages davon aus, dass eine Grenze für die Ejakulatparameter festgelegt werden kann, bei deren Unterschreitung eine ICSI-Therapie objektiv notwendig wird. Die aktuelle Richtlinie Künstliche Befruchtung zeigt in diesem Sinne zwar klare Grenzen auf, jedoch lässt die Änderung des WHO-Manuals mit seinen erstmals eingeführten „Referenzwerten“ für normale Ejakulatparameter eine Neubewertung für notwendig erscheinen.

Der Prüfplan geht davon aus, dass aufgrund der in der Literatur vorhandenen Daten eine Untergrenze der Ejakulatqualität definiert werden kann, bei deren Unterschreitung eine ICSI-Behandlung notwendig ist.

Eine Literatursuche mit den genannten Stichwörtern liefert aber keine brauchbaren Daten im Rahmen von vergleichenden Studien, von Metaanalysen ganz abgesehen. Sieht man von extrem ausgeprägten Einschränkungen der Spermienzahl bzw. -motilität ab, kann eine Grenze nicht definiert werden [26]. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion fehlender Kriterien zeigt eine kürzlich publizierte Untersuchung an einer Großzahl britischer Zentren [28]. Grenzlinien werden dort sehr arbiträr gehandhabt. Eine objektivierbare Grenze für ICSI-Behandlungen wird nicht angeboten.

In 2011 erreichte man in Deutschland von 11.341 IVF-Zyklen mit Punktion und Eizellgewinnung bei 739 Paaren (Versagerrate 6,5 %) keine Fertilisierung [25]. Trotz hoher Kosten für Stimulationsmedikamente, mehrfacher Arztbesuche zur Überwachung, Narkose und Operation zur Eizellentnahme wurde somit kein Embryotransfer erreicht. Da in diesen Fällen wahrscheinlich normale Ejakulatparameter vorlagen – sonst wäre vermutlich von vornherein eine ICSI-Indikation gestellt worden – kann man spekulieren, dass bei Einsatz einer ICSI-Behandlung die Fertilisationsrate deutlich höher gewesen wäre. Im Zweifel hätte sich eine Kombination beider Behandlungsverfahren unter der Voraussetzung angeboten, dass eine genügende Zahl an Eizellen für diese Vorgehensweise gewonnen worden wäre. Ein derartiger Weg wurde in 989 anderen Fällen gewählt. Die Kombination beider Verfahren erreichte

bei dieser Strategie eine Fertilisationsrate von 99,7 %. Bei einer Gesamtheit von 40.641 ICSI-Zyklen mit Eizellgewinnung lag die Versagerrate bei 4,2 % [25].

Vergleicht man die Fertilisationsrate nicht im Verhältnis zur Zahl der erfolgreichen Punktionen, sondern legt die Zahl der gewonnenen und behandelten Eizellen zugrunde, erreicht man durch die ICSI-Behandlung eine Steigerung der Fertilisation um 13,4 %, bzw. eine Erhöhung des Vorkernstadienzahl um das 1,25fache. Dies erlaubte eine höhere Rate an potentiellen Kryokonservierungen mit später durchgeführten Transferzyklen unter Vermeidung teurer Stimulationsbehandlungen und damit eine höhere kumulative Schwangerschaftsrate [26].

Es gibt somit gute Gründe, die Möglichkeit einer ICSI-Behandlung ohne die Festlegung quantitativer Grenzwerte von Ejakulatparametern offen zu halten. Letztlich sollte der behandelnde Arzt am Tage der Eizellgewinnung das optimale Behandlungsverfahren für das Paar unter Berücksichtigung der Anamnese und der zu diesem Zeitpunkt aktuell festgestellten Ejakulatparameter wählen.

Unter den oben genannten Gesichtspunkten geht die Fragestellung im Prüfplan bereits im Ausgangspunkt an der klinischen Realität vorbei. Damit erübrigt sich die Beschäftigung mit der Frage, ob die Fertilisationsrate ein Surrogatparameter für die spätere, ggf. sogar kumulative, Lebendgeburtssrate ist. Im Übrigen heben die Bestimmungen des § 27a SGB V auf das Erzielen einer Schwangerschaft nicht jedoch auf die Geburt eines Kindes ab.

In den vorliegenden Studien wird häufig die Frage aufgeworfen, ob ausschließlich medizinische Gründe für die (weltweit) erhebliche Zunahme der ICSI-Therapie verantwortlich zeichnen. Diese Überlegung ist nicht vollständig von der Hand zu weisen, zumal viele Daten dafür sprechen, dass eine korrekt indizierte IVF-Behandlung einer ICSI-Therapie in einem weiten Rahmen gleichwertig ist [29]. Möglicherweise sind es aber auch eher wirtschaftliche Zwänge auf Seiten der Patienten, die zur einer Verschiebung der Behandlungsfrequenzen zugunsten einer ICSI-Therapie geführt haben. Bei der gesetzlich begrenzten Zahl bezuschusster Therapiezyklen muss ein Behandlungszyklus unter ökonomi-

schen Gesichtspunkten so effektiv wie möglich gestaltet sein und ein Fertilisationsversagen vermieden werden.

Aufgrund unzureichender Daten sollte akzeptiert werden, dass im Vorfeld einer geplanten Therapie eine klare Indikationsstellung für eines der beiden Verfahren allein aufgrund bestimmter Grenzwerte, die sich aus dem Spermioogramm ableiten lassen, nicht möglich ist. Wird gleichwohl diese Vorgabe gewählt, bleiben weitere relevante Variablen, die die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption erheblich beeinflussen, unberücksichtigt. Es sind dies die Prognosefaktoren: Alter der Frau, vorhergehende Schwangerschaften, Dauer des unerfüllten Kinderwunsches und vorausgegangene konservative Therapieformen. Die Berücksichtigung dieser Einflussgrößen wird zu einer grundsätzlich anderen Einschätzung führen als die alleinige Beurteilung dreier Ejakulatparameter.

Kein verantwortungsvoller Arzt wird die Indikationsstellung für eine IVF-Be-

handlung aufrechterhalten, wenn am Tag der Eizellgewinnung die Ejakulatqualität so schlecht ist, dass mit einem Fehlversuch gerechnet werden muss. Die weit überwiegend prospektiv erhobenen Daten des Deutschen IVF-Registers (D-I-R) zeigen, dass ab einer Spermiedichte unterhalb von 25×10^6 /ml im Nativejakulat und $< 15 \times 10^6$ /ml nach Aufbereitung und/oder einer Progressivmotilität der Spermien $< 20\%$ nativ oder $< 10\%$ nach Aufbereitung und/oder einer Gesamtmotilität $< 40\%$ und $< 65\%$ nach Aufbereitung ein solches Fertilisationsversagen bei einer konventionellen IVF in bis zu 40% der Behandlungszyklen droht [30]. Zur Zeit ist es noch die Konsequenz der geltenden Richtlinie, dass mit einem eingeschränkten Spermioogramm am Tag der Follikelpunktion ein totales Fertilisationsversagen in Kauf genommen werden muss, um anschließend einen neuen Antrag für eine ICSI-Behandlung stellen zu können. Dies ist sowohl aus medizinischen, psychologischen als auch aus wirtschaftlichen Grün-

den insbesondere für das betroffene Paar aber auch die Krankenkassen unzumutbar. Darüber hinaus verstößt dieses Vorgehen fundamental gegen die Regeln der ärztlichen Kunst.

Ausgehend von der klinischen Realität und der Lebenswirklichkeit stellt sich die Frage, ob es angemessen ist, in der Richtlinie an einer differenzierenden Festlegung auf eine der beiden Therapieformen in einer Ex-ante-Betrachtung festzuhalten. Vielmehr sollte der behandelnde Arzt der reproduktionsmedizinischen Einrichtung in Übereinkunft mit dem Paar und unter Berücksichtigung aller relevanten reproduktionsmedizinischen Gesichtspunkte über das durchzuführende Verfahren entscheiden. Eine unstrittige Indikation zur ICSI-Therapie besteht zurzeit nach einem totalen Fertilisationsversagen bei einer vorausgegangenen IVF-Behandlung sowie beim Vorhandensein sehr weniger Spermien (z.B. Kryptozoospermie, Spermiegewinnung aus Hodengewebe). Einzelne Ein-

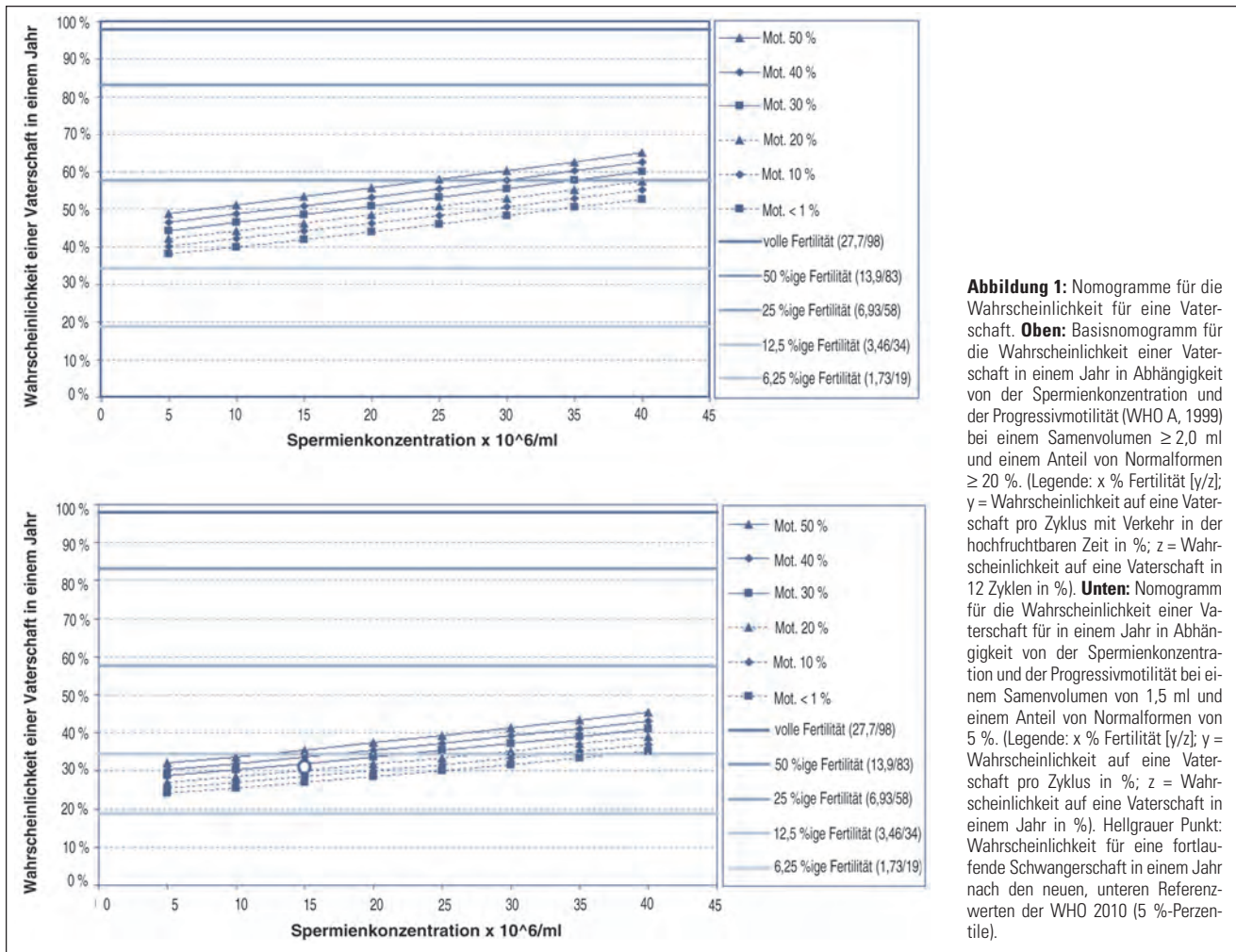


Abbildung 1: Nomogramme für die Wahrscheinlichkeit für eine Vaterschaft. **Oben:** Basisnomogramm für die Wahrscheinlichkeit einer Vaterschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der Progressivmotilität (WHO A, 1999) bei einem Samenvolumen $\geq 2,0$ ml und einem Anteil von Normalformen $\geq 20\%$. (Legende: x % Fertilität [y/z]; y = Wahrscheinlichkeit auf eine Vaterschaft pro Zyklus mit Verkehr in der hochfruchtbaren Zeit in %; z = Wahrscheinlichkeit auf eine Vaterschaft in 12 Zyklen in %). **Unten:** Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit einer Vaterschaft für in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der Progressivmotilität bei einem Samenvolumen von 1,5 ml und einem Anteil von Normalformen von 5%. (Legende: x % Fertilität [y/z]; y = Wahrscheinlichkeit auf eine Vaterschaft pro Zyklus in %; z = Wahrscheinlichkeit auf eine Vaterschaft in einem Jahr in %). Hellgrauer Punkt: Wahrscheinlichkeit für eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr nach den neuen, unteren Referenzwerten der WHO 2010 (5 %-Perzentile).

schränkungen in der Spermienmorphologie oder hochgradige Spermienagglutinationen müssten in diesem Zusammenhang zusätzlich diskutiert werden.

Trotz aller methodischen Bedenken kann eine prägend andrologische Fertilitätsstörung auf der Grundlage einer Wahrscheinlichkeitsbetrachtung angenommen werden, wenn die Partnerin nach adäquater Diagnostik keine relevanten Sterilitätsfaktoren aufweist. Falls in 6–12 vorangegangenen Zyklen keine Schwangerschaft durch eine Spontankonzeption erzielt werden konnte, wäre die Indikation zu einer ICSI-Therapie aufgrund prägend männlicher Indikation dann gegeben, wenn auch in einem weiteren Jahr die meisten Partner nicht Väter werden.

Für solche Wahrscheinlichkeitsbetrachtungen gibt es, basierend auf einer großen prospektiven Studie, entsprechende Nomogramme [8]. Diese Nomogramme zeigen auch, dass es, wie oben ausgeführt, weniger auf die ermittelten Werte im Spermogramm selbst ankommt, sondern dass die Zeitdauer des unerfüllt gebliebenen Kinderwunsches den wesentlichen Faktor darstellt (Abb. 1).

Literatur:

1. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. *Fertil Steril* 1953; 4: 194–209.
2. MacLeod J, Gold RZ, McLane, CM. Correlation of the male and female factors in human infertility. *Fertil Steril* 1955; 6: 112–43.
3. Larsen U, Yan S. The age pattern of fecundability: An analysis of French Canadian and Hutterite birth histories. *Biodem Social Biol* 2000; 47: 34–50.

4. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 1144–7.
5. van der Steeg J, Steures P, Eijkemans M, et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2006; 22: 536–42.
6. Nieschlag E, Schlatt S, Behre HM, Kliesch S (eds). WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, 2012.
7. van der Steeg, JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Role of semen analysis in subfertile couples. *Fertil Steril* 2011; 95:1013–19.
8. Gnath C, van der Steeg, JW, Godehardt E, et al. Interpretation von Spermogrammen bei unerfülltem Kinderwunsch. *Frauenarzt* 2012; 53: 1028–35.
9. Comhaire FH, Vermeulen L, Schoonjans F. Reassessment of the accuracy of traditional sperm characteristics and adenosine triphosphate (ATP) in estimating the fertilizing potential of human semen in vivo. *Int J Androl* 1987; 10: 653–62.
10. Palermo G. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoa into an oocyte. *The Lancet* 1992; 340: 17–8.
11. Gu Y, Liang X, Wu W, et al. Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chinese Men. *J Clin Endocrinol* 2009; 94: 1910–15.
12. Behre HM, Nieschlag E, Partsch C, Wieacker P, Simoni M. Isoliertes Hypogonadotropes Hypogonadismus (IHH) und Kallmann-Syndrom. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl. Springer Medizin, Heidelberg, 2009; 177–83.
13. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *The Lancet* 1998; 351: 1529–34.
14. Wennerholm U. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15: 944–8.
15. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A Meta-Analysis of Controlled Studies Comparing Major Malformation Rates in IVF and ICSI Infants with Naturally Conceived Children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 437–43.
16. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 1803–13.
17. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I – General health outcomes. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 232–43.
18. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II – Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 244–50.
19. Sandin S. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA* 2013; 310: 75.
20. Cedars MI. In vitro fertilization and risk of autistic disorder and mental retardation. Editorial. *JAMA* 2013; 310: 42.
21. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/55029/IVF-Mentale-Retardierung-nach-ICSI-geringfuegig-haeufiger>
22. Andersen N, Carlsen E, Loft A. Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection marked variability between countries. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 593–604.
23. Borini A, Gambardella A, Bonu MA, et al. Comparison of IVF and ICSI when only few oocytes are available for insemination. *Reprod BioMed Online* 2009; 19: 270–75.
24. Xi Q, Zhu L, Hu J, et al. Should few retrieved oocytes be as an indication for intracytoplasmic sperm injection? *J Zhejiang Univ Sci B* 2012; 13: 717–22.
25. Deutsches IVF-Register, ed. *DIR-Jahrbuch* 2011. Modifizierter Nachdruck aus *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2012; 9: 453–84.
26. Gnath C, Maxrath B, Skonieczny T, et al. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod* 2011; 26: 2239–46.
27. Hershko-Klement A, Rovner E, Yekutieli D, et al. Embryo quality and implantation rates are not influenced by total motile count values in an ICSI programme: A novel point of view. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012; 3: 205–12.
28. Jones J, Horne G, Fitzgerald C. Who needs ICSI? A nationwide UK survey on ICSI use. *Hum Fertil (Camb)* 2012; 15: 144–9.
29. Hodes-Wertz B, Mullin CM, Adler A, et al. Is Intracytoplasmic Sperm Injection Overused? *J Urol* 2012; 187: 602–06.
30. Deutsches IVF-Register, ed. *DIR Jahrbuch* 2009. Modifizierter Nachdruck aus *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 470–97.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ulrich Hilland

1. Vorsitzender des BRZ

E-Mail: hilland@fcm-net.de

Bitte vormerken:

Die ordentliche Mitgliederversammlung des BRZ 2014 (mit Vorstandswahlen) findet vom 9.–11. Mai 2014 in Berlin, wie immer im Hotel Abion Spreebogen, statt.

■ 7. Dezember 2013, 14.00 bis ca. 18.00 Uhr

Im Rahmen des 5. DVR-Kongress 2013 (4.–7. Dezember 2013) in Münster findet am Samstag, 7.12., das traditionelle BRZ-Herbsttreffen statt.

Sicherlich ist bis zu diesem Zeitpunkt die gemeinsam von AGRBM und BRZ überarbeitete Änderung der konsentierten „Leitlinie zum verantwortlichen Arbeiten im ART-Labor“ abgeschlossen und kann vorgestellt werden.

Neben aktuellen berufspolitischen Themen, die immer den Kern der Veranstaltungen bilden, hat der BRZ-Vorstand beschlossen, die Kenntnisse der Mitglieder und Gäste zum Komplex TPG-Gewebeverordnung, AMG und AMWHV aufzufrischen. An so manchen Anfragen se-

hen wir, dass hierfür durchaus Bedarf besteht – nicht nur für unsere Neumitglieder. Nicht zuletzt im Rahmen von Europa wird der Umgang mit der „Verantwortlichkeit“ im nationalen und internationalen Geflecht bürokratischer und schwieriger. Praktische Lösungsangebote werden ebenso Bestandteil der Auffrischung sein wie die Erhellung der Besonderheiten, die der undurchsichtigen Paragraphenwelt geschuldet sind.

In diesem Zusammenhang legen wir allen auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin tätigen Lesern erneut das **Kapitel 4.7.: Keimzellen** von Dr. U. Hilland und Professor Dr. H. Kentenich ans Herz, das in dem „Praxisleitfaden Gewebesgesetz“ enthalten ist: W. Pühler, Middel CD, Hübner M. (Hrsg.) **Praxisleitfaden Gewebesgesetz** - Grundlagen, Anforderungen, Kommentierungen. Deutscher

Ärzte-Verlag Köln, 2009; Kapitel 4.7., S. 253 ff.

Auch im Rahmen dieses Herbsttreffens möchten wir auf die spannenden Begebenheiten in der Welt des Rechts, zusammengestellt und vorgetragen von Herrn Dr. jur. K.-H. Möller, nicht verzichten.

Gemeinsam mit denjenigen, die den Samstagabend noch in Münster verbringen werden, freuen wir uns auf einen Ausklang in kleiner Runde. Mehr dazu und zum gesamten Herbsttreffen erfahren die Mitglieder des BRZ in Kürze.

Korrespondenzadresse:

Monika Uszkoreit, BRZ

E-Mail: uszkoreit@repromed.de