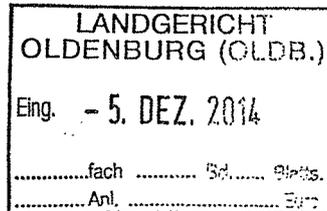


Universitätsklinikum Münster . Centrum für Reproduktionsmedizin
und Andrologie . 48129 Münster

Landgericht Oldenburg
13. Zivilkammer
13 O 1283/14
Postfach 2461
26014 Oldenburg



**Centrum für Reproduktionsmedizin und
Andrologie**

Univ.-Prof. em. Dr. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D11
Anfahrtsadresse: Domagkstraße 11
48149 Münster

T +49 (0)2 51 - 83 - 52047
F +49 (0)2 51 - 83 - 54800
Vermittlung: T +49 (0)2 51 - 83 - 0

Eberhard.nieschlag@ukmuenster.de

Münster, 3. Dez. 2014/MSCH

**Ergänzungsgutachten zum Gutachten vom 9. Okt. 2014
im Rechtsstreit ./.
AZ: 13 O 1283/14**

Mit Schreiben vom 10.11.2014 wurde ich vom Landgericht Oldenburg aufgefordert, entsprechend dem Beweisbeschluss im Rechtsstreit ./. ein Ergänzungsgutachten zu meinem Gutachten vom 9.10.2014 zu verfassen. Darin soll auf die Einwände der Beklagten vom 29.10.2014 sowie das Partei-Gutachten von Dr. Gl vom 25.10.2014 eingegangen werden. Da sich das Schreiben des die Beklagte vertretenden Rechtsanwaltes im Wesentlichen auf das Gutachten von Dr. Gl stützt, können die Einwände hier gemeinsam abgehandelt werden. Dabei geht es um folgende vier Argumentationskomplexe.

1. Interpretation der Spermogramm-Befunde

Seitens der Beklagten wird der Standpunkt vertreten, dass die Spermienmotilität nur noch nach den Richtlinien der 5. Auflage des WHO-Handbuches 2010 (die deutsche Übersetzung wurde von mir 2012 mitherausgegeben) zu bewerten sei und es wird impliziert, dass die WHO Grenzwerte für die Diagnostik einer Infertilität festgelegt habe. Dies ist mitnichten der Fall. Die WHO hat in der 5. Auflage des Handbuches erstmalig Referenzwerte für die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft anhand der Spermogrammwerte von Männern aufgezeigt, die tatsächlich gerade ein Kind gezeugt hatten. In den



vier vorausgegangenen Auflagen wurden dagegen von Experten konsentrierte Referenzwerte angegeben, die – nahezu erwartungsgemäß – von den jetzt empirisch gewonnenen Werten der von über 4.500 untersuchten frischen Väter abweichen (Cooper et al. 2010). Daher können die WHO-Werte zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts bei natürlicher in vivo Zeugung, nicht aber zur Festlegung von Grenzwerten der Infertilität und deren Behandlung benutzt werden.

Derartige Grenzwerte hat jedoch eher arbiträr als wissenschaftlich begründet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) der Ärzte und Krankenkassen zur Indikation für eine ICSI festgelegt. Auch wenn die 5. Auflage der WHO-Richtlinien bereits 2010 erschienen ist, beharren auch die am 18.10.2014 in Kraft getretenen revidierten „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ des GBA (Bundesanzeiger AT 17 vom 17.10.2014 BB) bei der ursprünglichen Indikation für die ICSI und beziehen sich bei der Spermienmotilität weiterhin auf „Progressivmotilität (WHO a in %)“. Wenn auch die GBA-Richtlinien grundsätzlich für den Bereich der GKV verbindlich gelten, haben sie doch auch für den PKV-Bereich richtungsweisenden Charakter. Die Einbeziehung der schnell-progressiven Motilität = WHO a in die Indikation zur ICSI bleibt auch deshalb von eminenter Bedeutung, weil Spermien ohne a-Motilität eine nur geringe Fertilisierungschance sowohl in vivo wie bei der in vitro-Fertilisation haben (Verheyen et al. 1999).

In den beiden diagnostischen Spermioogrammen von 14.3. und 11.9.2013 liegt die Motilität a bei 0% und in der Swim-up-Präparation bei 1 bzw. 9%, d.h. das GBA-Kriterium von einer WHO a-Motilität < 25% im nativen und < 40% in der aufbereiteten Ejakulatprobe wurde voll erfüllt. Obendrein waren die normalgeformten Spermien mit 2 und 4% deutlich unter der geforderten < 20%. Somit bleiben wir bei der in unserem Gutachten geäußerten Beurteilung, dass die Asthenoteratozoospermie bei Herrn die Voraussetzung für eine ICSI-Behandlung bot, wenn wir auch weiterhin bei der Ansicht bleiben, dass eine spezielle andrologische Untersuchung und eventuelle Therapie grundsätzlich parallel dazu hätte stattfinden sollen, um die Fertilisierungschancen zu erhöhen. Dann hätte auch der Verdacht auf eine immunologische Infertilität, auf die der zu 40% positive MAR-Test im Ejakulat vom 11.9.2013 hinweist und die eine zusätzliche Indikation für eine ICSI-Behandlung hätte liefern können, abgeklärt werden können.

2. Interpretation der AMH- und FSH-Werte

Bei Frau wurde ein FSH von 6,39 mIU/ml und ein AMH von 0,36 ng/ml gemessen. Während FSH vor der AMH-Ära der wichtigste Parameter

zur Beurteilung der ovariellen Reserve war, bezweifelt Dr. Gl , dass dem FSH heute überhaupt noch eine diagnostische Bedeutung zukommt, sondern hält nur das AMH alleine für aussagekräftig. Das widerspricht aber der klinischen und auch publizierten Erfahrung. Denn Ludwig (2008) konstatiert in einer Übersichtsarbeit, dass AMH erst bei einer FSH-Konzentration > 8 mIU/ml bestimmt werden sollte, da bei einem noch normalen FSH-Wert < 8 mIU/ml von einer ausreichenden ovariellen Reserve für Maßnahmen der ART ausgegangen werden kann. Auch eine jüngste Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und des Bundesverbandes der Frauenärzte (Nawroth et al. 2014) geht bei einem FSH-Wert von < 8 mIU/ml von einer ausreichenden ovariellen Reserve aus und hält eine AMH-Bestimmung erst bei höheren Werten für sinnvoll. Diese Stellungnahme bezieht sich auf eine Studie von Nelson et al. (2007), wenn festgestellt wird, dass „im Rahmen von IVF-Zyklen sowohl FSH als auch AMH hinsichtlich einer verminderten ovariellen Reaktion vergleichbar prädiktiv waren“. Auch eine jüngste amerikanische Arbeit zu diesem Thema kommt zu dem Schluss (übersetzt): „Auch Patientinnen mit extrem niedrigen AMH-Werten können noch befriedigende Behandlungsergebnisse erzielen und sollten nicht auf der Basis eines AMH-Wertes von einem IVF-Versuch ausgeschlossen werden.“ (Reichman et al. 2014). Ein niedriger AMH-Wert liefert dann jedoch für den behandelnden Arzt den therapeutischen Hinweis, dass ein Hochdosis-Protokoll zur Stimulation der ovariellen Reserve verwandt werden sollte (z.B. Gnoth et al. 2008).

Ein AMH-Wert sollte also niemals isoliert, sondern immer nur in Zusammenschau mit dem FSH-Wert und der Gesamtsituation der reproduktiven Funktionen der Patientin bzw. des Paares gesehen werden. Hier sei auch auf das Urteil des Landgerichtes Köln im Rechtsstreit 23 O 376/10 vom 31.7.2013 verwiesen, in dem trotz niedrigen AMH-Wertes eine ausreichende Chance für eine ICSI-Behandlung bei einer 42jährigen Patienten gesehen wurde.

Insofern verkennen wir nicht, dass der AMH-Wert bei Frau , mit 0,36 ng/ml niedrig ist, messen ihm jedoch angesichts des normalen FSH von 6,39 mIU/ml nur eine relative Bedeutung bei. Das in Konsequenz vom behandelnden Arzt gewählte Hochdosis-Protokoll führte entsprechend auch im ersten ICSI-Zyklus zur Gewinnung von fünf und im zweiten ICSI-Zyklus von vier Eizellen. Daraus geht hervor, dass die ovarielle Reserve zwar altersentsprechend eingeschränkt, aber nicht erloschen war, wie Dr. Gl aus dem AMH-Wert alleine geschlossen hat.

3. Einfluss früherer Schwangerschaften auf den Erfolg der IVF/ICSI

Dr. Gl. bezweifelt, dass vorausgegangene Geburten einen günstigen Einfluss auf nachfolgende Behandlungen wegen Infertilität haben, d.h. ob ein Unterschied im Hinblick auf die Schwangerschaftschancen zwischen einer primären und einer sekundären Infertilität besteht. Elmers et al. (1994) konnten jedoch nachweisen, wofür auch die allgemeine ärztliche Erfahrung spricht, dass eine Behandlung wegen unerfüllten Kinderwunsches bei einer Frau mit primärer Infertilität deutlich geringere Erfolgsaussichten für eine Schwangerschaft hat als bei einer Frau mit sekundärer Infertilität – selbst wenn ein anderer Partner als bei der vorhergehenden Schwangerschaft involviert sein sollte. Bereits 1993 konnten Simon et al. (1993) zeigen, dass die Erfolgsrate einer IVF-Behandlung höher war, wenn ein erfolgreicher IVF-Zyklus vorausgegangen war. Schließlich wiesen Nelson und Lawlor (2011) sowie Ashrafi et al. (2013) nach, dass der Erfolg von IVF- und ICSI-Behandlungen bei sekundärer Infertilität höher als bei primärer Infertilität ist.

Die von Dr. Gl. zitierte Arbeit von Kupka et al. (2004) kommt zu dem Schluss, dass eine mit einer Fehlgeburt endende IVF/ICSI-Behandlung bei einer erneuten Behandlung in höherem Maße wiederum in einer Fehlgeburt endet als eine vorausgegangene erfolgreiche IVF/ICSI-Behandlung. Bei dem vom BGH festgelegten Kriterium einer mindestens 15%-Chance geht es aber um den Eintritt einer klinischen Schwangerschaft und nicht um die Chancen für ein geborenes Kind oder eine Fehlgeburt. Bei Frau kam es aber bei der ersten ICSI-Behandlung (wie auch bei der zweiten) gar nicht zu einer klinischen Schwangerschaft. Daher liefert die Arbeit von Kupka (2004) keine relevanten Beitrag zur hier geführten Diskussion und ist hier fehl am Platze.

4. Chancen für eine Gravidität beim Paar /

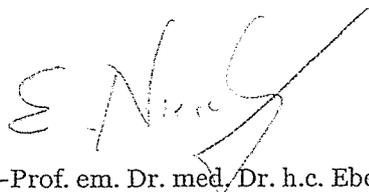
Das BGH-Urteil von 2005 hält einer Erstattung der Kosten für eine IVF/ICSI-Behandlung für verpflichtend, wenn die Chancen für den Eintritt einer klinischen Schwangerschaft mindestens 15% betragen. Zur Ermittlung dieser Chancen werden die Daten des jeweiligen Deutschen IVF-Registers (DIR) zugrunde gelegt. Darüber hinaus sieht das BGH-Urteil auch eine individuelle Beurteilung des betroffenen Paares vor, durch die die Chancen erhöht oder erniedrigt werden können. In unserem Gutachten vom 26.8.2014 haben wir uns bereits mit den Chancen der damals 42 Jahre alten Frau auseinandergesetzt. Das damals gültige DIR für das Jahr 2011 (veröffentlicht im Dezember 2012) gab für alle über 40 Jahre alten Patientinnen eine Chance für eine klinische Schwangerschaft nach ICSI mit 14,0% und für eine 42jährige Pati-

entin eine Chance von 11,7% an. In Abhängigkeit von der Embryonenzahl steigt die Chance in der Gruppe der 40-44jährigen bei zwei Embryonen auf 16,4%. Zum Zeitpunkt der zweiten ICSI war das DIR 2012 bereits veröffentlicht und gab für eine 42jährige Patientin eine Chance für eine klinische Schwangerschaft nach ICSI von 13,74% an, die in der Gesamtgruppe der 40-44jährigen bei drei übertragenen Embryonen auf 20,60% ansteigt und erst ab dem 45 Lebensjahr auf 6,93% absinkt.

Wie Dr. Gl. ausführt, stellen die Werte für die Gruppe der 40-44jährigen Frauen einen Mittelwert dar und es muss angenommen werden, dass die Chancen bei den 40jährigen höher als bei den 44jährigen Frauen sind. Da aber keine Aufschlüsselung für die verschiedenen Lebensalter zwischen 40 und 44 im DIR vorgenommen wird, können wir uns nur auf den Mittelwert im vorliegenden Fall beziehen.

Inzwischen liegt das DIR 2013 vor und demnach lagen retrospektiv die Chancen für den Eintritt einer klinischen Schwangerschaft bei den beiden ICSI-Behandlungen am 18.11.2013 und am 10.2.2014 für eine 42jährige Frau bei 15,75% und werden, da bis dahin keine neuen DIR-Daten vorliegen werden, bis zum .2015, wenn Frau 44 Jahre alt wird, bei 12,8% liegen. Wenn, wie in den vorhergehenden Zyklen, zwei oder drei Embryonen übertragen werden können, steigen die Chancen auf 21,07 bzw. 22,10%. Die im Vergleich zum DIR 2012 verbesserten Chancen aus dem DIR 2013 hängen damit zusammen, dass der Anteil älterer zur Behandlung kommenden Frauen zunimmt und die reproduktionsmedizinischen Zentrum die therapeutischen Maßnahmen bei dieser Altersgruppe stetig optimieren, wovon auch das Paar / profitieren kann. Weiterhin erhöhen die bereits diskutierten Faktoren wie normales FSH und vorausgegangene Schwangerschaften die individuellen Chancen des Paares / , so dass die Chancen innerhalb der vom Gericht gesetzten Frist bis 2015 deutlich über 15% liegen werden.

Zusammenfassend sehen wir keinen Grund von den in unserem Gutachten vom 9.10.2014 geäußerten Schlussfolgerungen abzuweichen.



(Univ.-Prof. em. Dr. med./Dr. h.c. Eberhard Nieschlag)
Arzt für Innere Medizin, Endokrinologie
und Andrologie



(Dr. rer. nat. Verena Nordhoff)
Leiterin des IVF-Labors des
Centrums für Reproduktions-
medizin und Andrologie

Literatur:

Ashrafi M, Jahanian Sadatmahalleh S, Akhoond MR, Ghaffari F, Zolfaghari Z. ICSI Outcome in Infertile Couples with Different Causes of Infertility: A Cross-Sectional Study. *Int J Fertil Steril*. 2013;7:88-95.

Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231-45.

DIR Jahrbuch 2013. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, Krause & Pachernegg, 2014; 5-6:239-73.

Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril*. 1994;61:44-52.

Gnoth C, Schüring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod*. 2008; 23:1359-65.

Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod*. 2004;19:2019-26.

Kupka MS, Dorn C, Montag M, Felberbaum RE, van der Ven H, Kulczycki A, Friese K. Previous miscarriages influence IVF and intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcome. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:349-57.

Ludwig M. Anti-Müller-Hormon (AMH). *Gynäkol Endokrinol*. 2008;6:115-122.

Nawroth F, Ludwig M, Gnoth C, Krüssel J, Albring C, Rabe T. Bewertung von ovarieller Reserve und Fertilität mit steigendem Lebensalter. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) e.V. und des Berufsverbandes der Frauenärzte (BVF) e.V. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2014;11:6-11.

Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22:2414-21.

Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med*. 2011 Jan 4;8(1):e1000386. doi: 10.1371/journal.pmed.1000386.

WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates. Deutsche Übersetzung herausgegeben von Nieschlag E, Schlatt S, Behre HM, Kliesch S unter Mitar-

beit von Bongers R, Gottardo F, Greither T, Hellenkemper B, Nieschlag S, Nordhoff V, Schalkowski M, Zitzmann M. 5. Auflage, Springer Heidelberg, 2012

Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2014;101(4): 10128-e1.doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12039.Epub 2014 Febr. 1.

Simon A, Ronit C, Lewin A, Mordel N, Zajicek G, Laufer N. Conception rate after in vitro fertilization in patients who conceived in a previous cycle. *Fertil Steril*. 1993;59:343-7.

Verheyen G, Tournaye H, Staessen C, De Vos A, Vandervorst M, Van Steirteghem A. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod* 1999;2319-2319;1999.