

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner  
Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

---

Kosteneffektivitätsanalyse der Oozyten  
Kryokonservierung ohne medizinische Indikation im Sinne  
des Social Freezing im Deutschen Gesundheitssystem  
auf Basis eines Markov Modells

---

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Cosima Marlene Klüber aus Marburg

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 15. August 2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: PD Dr. Volker Ziller

Korreferentin: Prof. Dr. Ina Kopp

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungen: .....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Fragestellung.....	6
1.2 Fertilität und Alter.....	10
1.3 “Medical” und “Social Freezing” .....	12
1.4 Ovarielle Stimulation.....	12
1.5 Follikelpunktion.....	14
1.6 Risiken der Stimulation und Punktion.....	14
1.7 Nach der Follikelpunktion .....	15
1.8 IVF und ICSI.....	16
1.8.1 In-Vitro-Fertilisation (IVF).....	16
1.8.2 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) .....	16
1.9 Beurteilung der Oozyten/Embryonen und Embryonentransfer .....	17
1.10 Embryonentransfer .....	18
1.11 Kryokonservierung von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten .....	18
1.11.1 Slow Freezing.....	19
1.11.2 Vitrifikation.....	19
1.11.3 Kryokonservierung fertilisierter Oozyten:.....	20
1.11.4 Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten.....	21
1.11.5 Kryokonservierung von Embryonen.....	21
1.12 Kostenübernahme durch die gesetzlichen und privaten Krankenkassen .....	21
1.13 Gründe für späte Elternschaft.....	23

1.14	Rechtliche Situation in Deutschland .....	24
1.15	Aktuelle Datenlage und Resümee .....	25
2.	Material und Methoden .....	27
2.1	Markov Modell .....	27
2.1.1	Modell Design .....	27
2.1.2	Strategien .....	27
2.1.3	Generelle Annahmen des Modells .....	29
2.1.4	Input Parameter .....	30
2.2	Inputparameter – tabellarische Zusammenfassung .....	34
2.3	Kosteneffektivitätsanalyse .....	37
2.4	Stabilitätsanalyse inklusive Monte Carlo Simulation .....	41
3.	Ergebnisse .....	42
3.1	Markov Modell und Effektivitätsanalyse .....	42
3.2	Kosten und Kosteneffektivität .....	44
3.3	Stabilitätsanalyse inklusive Monte Carlo Simulation .....	45
3.3.1	Markov Modell .....	46
3.3.2	Kosteneffektivität .....	60
3.3.3	Monte Carlo Simulation .....	69
4.	Diskussion .....	76
4.1	Limitationen .....	76
4.2	Diskussion der Ergebnisse und Fazit .....	78
5.	Zusammenfassung .....	84
5.1	Zusammenfassung (deutsch) .....	84
5.2	Summary (english) .....	86
6.	Literaturverzeichnis .....	88
7.	Anhang .....	96
7.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen .....	96
7.2	Danksagung .....	97

## Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abkürzungen:

2-PN-Stadien	2-Pronuklei-Stadien
COC	Cumulus oocyte complex
DIR	Deutsches-IVF-Register
ET	Embryotransfer
EschG	Embryonenschutzgesetz
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
OHSS	Ovarielles-Hyperstimulationssyndrom
QALY	quality-adjusted life year
SF	Social Freezing

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kryokonservierung von Oozyten .....	34
Tabelle 2: IVF/ICSI .....	35
Tabelle 3: Spontane Konzeption .....	35
Tabelle 4: Kryozyklen – erster Abschnitt und Lagerung.....	35
Tabelle 5: Kryozyklen – zweiter Abschnitt .....	36
Tabelle 6 Kosten IVF und ICSI .....	37
Tabelle 7: Basisfall Effektivität .....	43
Tabelle 8: Basisfall Kosten.....	44
Tabelle 9: Szenario 1: Minimalwerte .....	46
Tabelle 10: Szenario 2: Maximalwerte.....	47
Tabelle 11 Szenario 3: Kryokonservierung Minimalwert .....	48
Tabelle 12: Szenario 4: spontane Konzeption Minimalwert .....	49
Tabelle 13: Szenario 5: IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert .....	50
Tabelle 14: Szenario 6: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert.....	50
Tabelle 15: Szenario 7: spontane Konzeption Maximalwert .....	51
Tabelle 16: Szenario 8: IVF/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert.....	52
Tabelle 17: Strategie 9: Ivf/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert, Oozyten Kryokonservierung Minimalwert.....	53
Tabelle 18: Szenario 10: spontane Konzeption Maximalwert, Oozyten Kryokonservierung Minimalwert.....	54
Tabelle 19: Szenario 11: spontane Konzeption Maximalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert, Oozyten Kryokonservierung Minimalwert.....	55
Tabelle 20: Szenario 12: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, spontane Konzeption Minimalwert.....	56
Tabelle 21: Szenario 13 (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert.....	57
Tabelle 22: Szenario 14: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, spontane Konzeption Minimalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert.....	57
Tabelle 23: Szenario 15: 60% Nutzungsrate.....	58
Tabelle 24: Szenario 16: 6% Nutzungsrate.....	59
Tabelle 25: Szenario 1: Minimalwerte .....	60
Tabelle 26: Szenario 2: Maximalwerte.....	61
Tabelle 27: Szenario 3: ICSI ( Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert .....	61

Tabelle 28: Szenario 4: spontane Konzeption Minimalwert .....	62
Tabelle 29: Szenario 5: IVF/ICSI (frischen Oozyten) Minimalwert .....	62
Tabelle 30: Szenario 6: ICSI (kryokonservierte Oozyten) Maximalwert.....	63
Tabelle 31: Szenario 7: spontane Konzeption ( Maximalwert) .....	63
Tabelle 32: Szenario 8: IVF/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert.....	64
Tabelle 33: Szenario 9: ICSI ( Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert, IVF/ICSI (frischen Oozyten) Maximalwert.....	64
Tabelle 34: Szenario 10: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert, spontane Konzeption Maximalwert .....	65
Tabelle 35: Szenario 11: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert, IFV/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert, spontaner Konzeption Maximalwert .....	65
Tabelle 36: Szenario 12: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, spontane Konzeption Minimalwert.....	66
Tabelle 37: Szenario 13: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, IVF/ICSI (frischen Oozyten) Minimalwert .....	66
Tabelle 38: Szenario 14: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert, spontane Konzeption Minimalwert .....	67
Tabelle 39: Szenario 15: 60% Nutzungsrate.....	68
Tabelle 40: Szenario 16: 6% Nutzungsrate.....	68
Tabelle 41: Szenario 1: Kosten fix Basisfall.....	72
Tabelle 42: Szenario 2: Kosten fix Minimalwert.....	73
Tabelle 43: Szenario 3: Die Kosten fix Maximalwert.....	74
Tabelle 44: Szenario 4: Alle Input Parameter variieren .....	75

#### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modellaufbau.....	28
Abbildung 2: 4-Felder-Matrix (Schoffski 2012) .....	37

# 1. Einleitung

## 1.1 Fragestellung

Der unerfüllte Kinderwunsch ist keiner Kultur und Epoche fremd. Es scheint fast als sei das Problem so alt wie die Geschichtsschreibung selbst und seitdem wird der Versuch unternommen Abhilfe zu schaffen. Sei es die Zuwendung hin zu höheren Mächten in Form neolithischer Fruchtbarkeitsgöttinnen, oder der alttestamentarischen Geschichte von Abraham und Sarah. Riten und Kulte, um für ein Kind zu bitten kennen fast alle Kulturen.

Doch erst mit der endokrinologischen Grundlagenforschung war es dann endlich möglich gezielte Interventionen zu entwickeln. Besonders hervorgehoben sei an dieser Stelle Bernhard Zondek, der nicht nur den ersten verlässlichen Schwangerschaftstest entwickelte, sondern auch schon 1926 zeigte, dass die Ovar Funktion durch die Hypophyse reguliert wird, woraufhin wenig später die Funktion der Gonadotropine gezeigt werden konnte und bis 1970er Jahr auch die des GnRH (H. L. Fevold et al., Zondek und Aschheim 1927, Schally, A. V. et al. 1971) .

Diese Erkenntnisse ermöglichten erst die Entwicklung von Stimulationsprotokollen zur Gewinnung von Oozyten. 1973 wurde dann die erste biochemische Schwangerschaft nach IVF in Australien von Kretzer et. al. beschrieben und 1978 gelang Steptoe und Edwards die erste Geburt nach IVF, zu diesem Zeitpunkt noch mit laparoskopisch gewonnenen Oozyten.

In den frühen 1980er Jahren wurden auch erste erfolgreiche Versuche unternommen menschliche Oozyten und Embryonen zu kryokonservieren auch wenn schon seit Ende der 1940er Jahre bekannt war, dass Gefrierschutzmittel, wie beispielsweise Glycerol das Überleben der Zellen deutlich verbessern können. Nachdem die erste Schwangerschaft mit einem zuvor kryokonservierten menschlichen Embryo in der 24. Schwangerschaftswoche in einem Abort endete, konnte nur wenig später die erste Geburt erreicht werden. Zunächst berichteten Zeilmaker et al. 1984 von der Geburt gesunder Zwillinge nach Kryokonservierung und Transfer von 8-Zell-Embryonen, danach 1985 Cohen et. al. von einer Geburt nach Kryokonservierung eines Embryos im Blastozysten-Stadium mit Glycerin als Kryoprotektivum und schließlich 1986 Diedrich et al. berichtet von Schwangerschaften mit kryokonservierten Oozyten nach In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer.



Nachdem in der frühen Geschichte der Kryokonservierung vor allem die Methode des sogenannten langsamen Einfrierens vorherrschte, gelang 1999 die erste erfolgreiche Vitrifikation von humanen Oozyten und 2000 die erste Lebendgeburt (Kuleshova et al. 1999).

Mit modernen Kryokonservierungsprotokollen ist die Kryokonservierung von Oozyten, bzw. imprägnierten Oozyten mittlerweile nicht nur integraler Bestandteil des Spektrums von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen, auch in Deutschland, sondern auch zunehmend im Fokus des medialen Interesses. Spätestens seit einige prominente Firmen ankündigten die Kosten des sogenannten „social freezing“ für ihre Mitarbeiterinnen zu übernehmen ist die Diskussion der Kryokonservierung von Eizellen aus nicht medizinischer Indikation auch in der deutschen Laienpresse angekommen (Barbey 2017). Eine Auswahl an Titeln zu dem Thema waren beispielsweise: „Social freezing – Baby bis später“ (Deutschlandfunk 2018), „Social freezing – Warum ich den Eizellen- Plan von Facebook und Apple pervers finde“ (Anna Reimann 2014), oder „Social freezing – Ein Kind von Apple“ (Rudzio 2014) und auch die meisten Bundestagsparteien bezogen Stellung zu dem Thema. (aerzteblatt.de 2014).

Doch es handelt sich nicht nur um mediale Aufmerksamkeit, es konnte gezeigt werden, dass es ein zunehmendes Interesse von PatientInnen gibt und viele KollegInnen der Reproduktionsmedizin die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation bereits anbieten, oder darüber nachdenken sie im Laufe der nächsten 10 Jahr in ihr Angebot mit aufzunehmen (Bernstein).

Das Versprechen lautet, die reproduktive Spanne um einen noch nicht definierten Zeitraum zu verlängern. Die Möglichkeit den Kinderwunsch nach hinten zu verschieben, dem natürlichen Verlust der Fertilität mit zunehmendem (maternalen) Alter entgegen zu wirken.

Späte erste Mutterschaft ist längst keine Ausnahme mehr. Ein steigender Teil der Bevölkerung in Deutschland verschiebt die Verwirklichung des Kinderwunsches nach hinten. Es herrscht die Auffassung: „Kinder, ja, aber später!“. Dass sich eine steigende Anzahl von Frauen dafür interessiert dem späteren Verlust ihrer Fruchtbarkeit durch Kryokonservierung ihrer Oozyten entgegen zu wirken, ist darum nicht verwunderlich.

Schon seit einigen Jahren ist das medizinische Prozedere als solches als sogenanntes „medical freezing“, bei PatientInnen, bei denen aus medizinischen Gründen (etwa Chemotherapie, oder Bestrahlung des kleinen Beckens) eine Fertilitätsprotektion durchgeführt wird nicht mehr als experimentell anzusehen. (The Practice Committees of the American Society for Reproductive

Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology 2013) und auch die Europäische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin hat keine Vorbehalte, empfiehlt aber eine kritische Beratung. (ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp, W. et al. 2012).

Die Oozyten Kryokonservierung aus sozialen Gründen, das sogenannte „Social freezing“ wird, wie der Name schon vermuten lässt ohne direkte medizinische Indikation aus sozialen, individuellen Beweggründen der Patientin durchgeführt, weist allerdings abgesehen von der Indikation das gleiche Prozedere auf, wie das „medical freezing“. Es involviert die hormonelle Stimulation der Ovarien, die transvaginale Entnahme von Oozyten und sowohl das Einfrieren, als auch die Lagerung der unfertilisierten Oozyten. Möchte man später Schwangerschaft und Geburt eines Kindes erreichen ist eine Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) zur Befruchtung der Eizellen nötig. (The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology 2013).

Das „social freezing“ verspricht eine Verlängerung der reproduktiven Spanne, die Möglichkeit erst den richtigen Partner zu finden, die Karriere zu festigen, oder eine subjektive Sicherheit zu erlangen bevor der Kinderwunsch verwirklicht wird. Es ist unklar, ob dieses Versprechen gehalten werden kann. Um diese Frage zu beantworten ist eine Kenntnis der Ergebnisse die „Baby take home rate“ und ein Vergleich mit anderen, etablierten Verfahren nötig. (Wippermann 2014)

Aber nicht nur die Chancen auf die Geburt eines eigenen Kindes in fortgeschrittenem (reproduktiven) Alter sind von Interesse, sondern auch deren Kosten. In Deutschland ist die Oozyten Kryokonservierung aus sozialen Gründen eine komplett privat zu zahlende Leistung, die nicht von den Krankenkassen übernommen wird. Damit handelt es sich um eine Methode die nur einer wohlhabenden, privilegierten Gruppe der Bevölkerung vorbehalten bleibt.

Es sollte also berücksichtigt werden, dass es sich um ein Verfahren handelt, das mit erheblichen Kosten und nicht ohne Risiko und Aufwand an gesunden Frauen durchgeführt wird, ohne das zum jetzigen Zeitpunkt hinreichende Daten zu Erfolgsraten, Risiken, Kosten und Kosteneffektivität vorliegen um eine akkurate und ausgewogene Beratung bei interessierten Frauen und Paaren durchführen zu können. (Rudick et al. 2010, Robertson 2014, Human Fertilisation and Embryology Authority, Alteri et al. 2019).

Nicht vergessen werden sollte bei der Abwägung aber auch, dass auch herkömmliche reproduktionsmedizinische Methoden ab dem 40 Lebensjahr bei Frauen und dem 50. Bei Männern selbst zu bezahlen sind und auch vor Erreichen dieser Altersgrenze das Prozedere der Kostenübernahme durch die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen komplex ist.

Außerdem sinkt mit zunehmendem Alter der Patientin auch der Erfolg dieser Techniken. Die Jahresberichte des deutschen IVR Registers reflektieren kontinuierlich, dass die Resultate der herkömmlichen Verfahren der assistierten Reproduktion durch sinkende Eizellqualität und Quantität restringiert werden ((Deutsches IVF Register 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017) Trotzdem werden 10% aller Embryonen Transfers an Frauen jenseits der 40 durchgeführt. Diese haben die niedrigsten Lebendgeburtsraten verglichen mit jüngeren Frauen. (Deutsches IVF Register 2017). Bei Frauen mit 35 lag die Geburtenrate pro ET bei 27%, mit 44 nur noch bei 3,2%. Außerdem steigt auch das Abortrisiko deutlich, was zu einem erheblichen Teil auf fetale Ursachen zurückzuführen ist. (Abortrisiko ab 40 Jahren: 32%, ab 44 Jahren: über 50%) (Deutsches IVF Register 2017). Zwar gibt es über 40 noch hochfertile Frauen, aber die Anzahl von infertilen, oder zumindest subfertilen Frauen steigt deutlich. 10 – 20% aller 35-Jährigen sind zumindest subfertil, verglichen mit nur 4% der 25-Jährigen. (te Velde 2002, Evers 2002, Menken et al. 1986, Broekmans et al. 2007, van Noord-Zaadstra et al. 1991).

Es ist unklar was der Vergleich der Oozyten Kryokonservierung aus sozialen Gründen mit herkömmlichen Methoden der assistierten Reproduktion, die mit zunehmendem Alter immer weniger effektiv werden erbringt. (te Velde 2002, Faddy und Gosden 1996, Leridon 2004). Kryokonservierungstechniken wurden in den letzten Jahren immer weiter verbessert und heute wird angenommen, dass mit modernen Protokollen an spezialisierten Zentren Schwangerschaftsraten mit kryokonservierten Oozyten erreicht werden können, die mit denen frischer Oozyten vergleichbar sind. Es kann angenommen werden, dass die Lagerungsdauer der kryokonservierten Oozyten keinen klinisch relevanten Einfluss auf deren Überleben und Qualität hat. (Cil et al. 2013, Kushnir et al. 2015). Darum scheint der Schritt Oozyten in jungen Jahren zu gewinnen, um einen Follikel Pool hoher Qualität und ausreichender Quantität anzulegen und sich Flexibilität in der Familienplanung zu verschaffen naheliegend. An diesem Punkt ist es schwierig gute Evidenz für Lebendgeburtsraten der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation verglichen mit anderen Fertilitätsstrategien für Frauen in – reproduktionsmedizinisch - fortgeschrittenem Alter zu schaffen, da das Verfahren noch nicht breit etabliert ist und erst Jahre, wenn nicht Jahrzehnte später die Behandlung abgeschlossen wird.

Auch die Auswirkungen auf den Erfolg des Verfahrens abhängig vom Alter der Patientin bei der Kryokonservierung ihrer Eizellen sind heute nicht bekannt. (van Loendersloot et al. 2011, Hirshfeld-Cytron et al. 2012).

## 1.2 Fertilität und Alter

Mit fortschreitendem Alter kommt es zu einem zunehmenden Verlust von Eizellqualität und Quantität. Dies resultiert in sinkender Fertilität mit steigendem Alter und resultiert schließlich – im Durchschnitt mit 52 Jahren – in der Menopause, wenn der Follikelpool nahezu gänzlich ausgeschöpft ist. Aber schon etwa 10 Jahre zuvor ist die durchschnittliche Fertilität deutlich eingeschränkt und die Schwangerschaftsraten nach spontaner Konzeption liegen schätzungsweise im niedrigen zweistelligen Prozentbereich pro Jahr und auch das Aneuploidierisiko steigt kontinuierlich. (Haadsma et al. 2010, Broekmans 2003, Holman et al. 2000)

Die Ursachen einer Sub – oder Infertilität sind vielfältig und unterschiedlich gravierend. Sterilität im eigentlichen Sinne liegt bei Frauen außerhalb der reproduktiven Spanne -vor der Menarche und nach der Menopause- physiologisch und iatrogen nach beidseitiger Salpingektomie, Ovarektomie, oder Hysterektomie vor und bei Männern bei bilateraler Orchiektomie, oder Azoospermie vor. Auch bei einer adäquat durchgeführten Vasektomie kann – anders als bei der Tubensterilisation – von einer Sterilität ausgegangen werden. In allen anderen Fällen ist eine Schwangerschaft, wenn auch zum Teil sehr unwahrscheinlich, prinzipiell möglich. (Habbema et al. 2004, Awonuga et al. 2009)

Sub- oder Infertilität kann viele unterschiedliche Ursachen haben. Diese kann primär auf der Seite der Partnerin, oder des Partners liegen, eine Kombination von Voraussetzungen auf beiden Seiten sein, oder idiopathisch bleiben. Möglich sind sowohl endokrinologische Probleme, als auch physische Hindernisse, mit zunehmendem Alter kristallisiert sich aber immer mehr das fortgeschrittene weibliche Alter als unüberwindbares Hindernis heraus. Dies äußert sich in den vergleichsweise bescheidenen Ergebnissen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen in diesem Alter verglichen mit jüngeren Altersgruppen (Deutsches IVF Register 2017). Als generell wichtiger prädiktiver Wert sei die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches genannt. So ist es wahrscheinlicher, dass ein Paar, das zum ersten Mal versucht ein Kind zu bekommen Erfolg haben wird, als ein solches, dass es bereits seit mehreren Jahren erfolglos probiert. (Kupka 2003)

Mit dem Alter nimmt sowohl Oozyten Qualität als auch Quantität der Oozyten ab. Der Qualität scheint eine größere Bedeutung zuzukommen, als der Quantität, wobei beide miteinander korrelieren. (van Rooij et al. 2003, Haadsma et al. 2010). Die sinkende Eizellqualität wird auch in einer steigenden Aneuploidie Rate widergespiegelt. Es ist anzunehmen, dass die steigende Anzahl genetischer Veränderungen die Hauptursache für sinkende Fertilität im Alter ist und

erklärt gut, warum schon 10 Jahre vor dem Erreichen der Menopause, trotz suffizienter Follikelentwicklung und normalem Menstruationszyklus die Fertilität stark eingeschränkt ist. So steigt die Inzidenz der Trisomie 21 bei Neugeborenen von Müttern nach dem 35 Lebensjahr stark an (Wortelboer und de Wolf, B. T. H. M. 2000, OLSEN et al. 1996) und das obwohl 23 - 44% der Schwangerschaften mit einer Trisomie 21 in einem Abort enden und das Risiko mit steigendem maternalen Alter zunimmt. (Savva et al. 2006) Die Trisomie 21 ist hier nur ein Surrogat Parameter für andere Trisomien und Monosomien, von denen nur wenige als vollständige Chromosomenaberrationen überhaupt mit dem Leben vereinbar sind. Es kann angenommen werden, dass die Anzahl chromosomaler Aberrationen zum Zeitpunkt der Konzeption mit zunehmendem maternalen Alter drastisch ansteigt. Es wurde gezeigt, dass die meisten Embryonen, die von Frauen über 37 gewonnen wurden, genetisch abnormal waren (Gianaroli et al. 1999, Delhanty und Harper 2000) und alle möglichen Formen von Trisomien und Monosomien zu finden waren. Einige Theorien, die anhand von mathematischen Modellen auf Basis von Populationen, die keine Kontrazeption betreiben legen nahe, dass schon 50% der Frühschwangerschaften bei 20 Jährigen und 96% bei 40 Jährigen in einem Frühabort enden, meist allerdings so früh, dass die Konzeption gar nicht bemerkt wird. Und dies aufgrund Chromosomaler Störungen (Holman DJ 1996, Holman et al. 2000) Es ist hochwahrscheinlich, dass die steigende Rate der Trisomie 21 und die hohe Anzahl der Spontanaborte in fortgeschrittenem weiblichen, reproduktiven Alter bei klinischen Schwangerschaften (Deutsches IVF Register 2017, te Velde 2002) nur die sprichwörtliche Spitze des Eisbergs darstellen.

Trotz dieser Erkenntnisse besteht ein Mangel an großen prospektiven Studien bezüglich der tatsächlichen Schwangerschaftsraten mit 40, oder sogar jenseits der 45 (Diedrich et al. 2013). Rückschlüsse können anhand Untersuchungen an Populationen, die auf Kontrazeption verzichten getroffen werden, wie beispielsweise der Hutterite (Tietze 1957), einer in den USA Lebenden Sekte, die sich streng nach den 10 Geboten richtet. Allerdings ist der Vergleich zu Paaren, die nach 40 das erste Mal versuchen ein Kind zu bekommen nur bedingt möglich und viele Einflussfaktoren bleiben unbekannt. Ein weiterer Ansatz besteht darin Vorhersage Modelle zu nutzen, die anhand von Inseminationsstudien generiert wurden. Aber auch hier stellen sich mehrere Probleme. Zum einen ist auch eine intrauterine Insemination nur begrenzt mit dem Versuch der spontanen Konzeption vergleichbar, zum anderen fußen die Daten jenseits der 42 auf Regressionsrechnungen auf der Basis von Daten von Frauen jüngeren Alters. (Hunault et al. 2004, van Noord-Zaadstra et al. 1991) Auch ein Vergleich mit IVF Zyklen in diesem Alter legt eine Schwangerschaftsrate von maximal 22% im Alter von 40 Jahren pro Zyklus nahe. (Serour et al. 2010, van Disseldorp et al. 2007) Ob allerdings die

Schwangerschafts- und vor allem auch Lebendgeburtsrate eher überschätzt, oder unterschätzt wird, ist schwer zu sagen (Diedrich et al. 2013).

### 1.3 “Medical” und “Social Freezing”

Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion gibt es schon seit geraumer Zeit. Seit 2006 besteht das *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V ein Zusammenschluss von über 100 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die sich mit der Fertilitätsprotektion beschäftigen. Dabei stand bis her hauptsächlich die Fertilitätsprotektion aufgrund medizinischer Indikation im Vordergrund, beispielsweise bei Malignom Erkrankung, zytotoxischer Therapie und/oder Bestrahlung des kleinen Beckens. Die sich bietenden Optionen sind die Kryokonservierung von imprägnierten, also befruchteten Oozyten im Vorkernstadium, die Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten und die Kryokonservierung von Ovarialgewebe. Diese unter dem Überbegriff „medical freezing“ zusammengefassten Methoden, sind in Deutschland integraler Bestandteil des medizinischen Spektrums und aus dem Behandlungsangebot nicht mehr wegzudenken. ((M. von Wolff)

Um eine begriffliche Abgrenzung für den Fall zu schaffen, dass die oben genannten Maßnahmen nicht aus medizinischen Gründen, sondern auf den Wunsch der Patientin aus sozialen Gründen durchgeführt werden wurde der Begriff „social freezing“ vor allem durch die Medien geprägt. Es handelt sich somit nicht um ein neues Verfahren, sondern vor allem ein anderes Anwendungsgebiet mit auf das Patientenkollektiv angepassten Besonderheiten. Im Folgenden soll auf die wichtigsten Methoden kurz eingegangen werden.

### 1.4 Ovarielle Stimulation

Um Ootzyten kryokonservieren zu können müssen sie zunächst gewonnen werden. Dies erfolgt nach einer medikamentösen Stimulation der Ovarien und anschließender Punktierung der Follikel mitsamt dem Kumulus- Oozyten- Komplex (COC).

Bei dem Begriff der ovariellen Stimulation handelt es sich um einen Sammelbegriff für alle Formen der Stimulation der Ovarien mit unterschiedlicher Intension. Nachfolgend ist damit die sogenannte kontrollierte Stimulation bei gleichzeitiger Suppression der endogenen LH-Sekretion zur Generierung mehrerer Follikel, die zur Aspiration zur Verfügung stehen gemeint.

Andere Verfahren wären beispielsweise die Ovulationsinduktion beim Polyzystischen Ovar Syndrom als Monoovulation, oder die milde Stimulation zum Erreichen von mehr als einem sprungreifen Follikel. Die kontrollierte ovarielle Stimulation dient zur Gewinnung reifer Oozyten und ist einer späteren Nutzung, ob diese nun direkt, oder nach Kryokonservierung erfolgt vorgeschaltet. Sie beruht auf einer direkten, oder auch indirekten Erhöhung des Serum FSH- Spiegels. Dies soll zum Heranreifen von mehreren Follikeln, bzw. reifen Oozyten führen.

Die gewonnene Anzahl und Qualität der Oozyten ist vor allem vom Alter und der ovariellen Reserve der Patientin abhängig (Broekmans et al. 2007, te Velde 2002, Faddy und Gosden 1996). Eine Herausforderung besteht darin eine möglichst hohe Anzahl reifer Oozyten zu gewinnen und gleichzeitig Risiken, vor allem in Form eines Überstimulationssyndroms zu minimieren. (M. von Wolff). Zur Reifung der Follikel wird zumeist FSH verwendet. Das kann beispielsweise aus dem Urin postmenopausaler Frauen extrahiert werden, zunehmend wird aber rekombinantes FSH verwendet. Um eine vorzeitige LH- Ausschüttung zu vermeiden, die durch die größere Anzahl heranwachsender Follikel getriggert würde lassen sich sowohl GnRH- Agonisten, als auch Antagonisten verwenden. Bei der Verwendung von GnRH-Antagonisten macht man sich eine schnell einsetzende Unterdrückung der Hypophyse zunutze. Hier beginnt zunächst in der frühen Follikelphase die FSH- Stimulation und ca. ab dem 6. Tag des Zyklus, oder ab einer Größe des Leitfollikels von ca. 12 – 14 mm die Gabe von GnRH-Antagonisten bis zur HCG- Gabe. Bei der Verwendung von GnRH- Agonisten ist der sogenannte „Flare up“ Effekt zu beachten. Vor einer Suppression der endogenen Ausschüttung von LH und FSH kommt es zunächst zu einer verstärkten Freisetzung. Je nach Protokoll und Präparat ist die Zeit bis zur Erreichung des Hypogonadismus unterschiedlich. Hier wird mit der Gabe eines GnRH- Agonisten begonnen und erst im Verlauf FSH Appliziert. Der genaue Beginn richtet sich nach unterschiedlichen Protokollen und liegt häufig vor dem eigentlichen Zyklusbeginn, bspw. in der Lutealphase des vorangegangenen Zyklus. Erreicht der Leitfollikel eine Größe von 18 – 20 mm wird HCG appliziert und 36 Stunden später erfolgt mittels transvaginaler Sonographie die Follikelaspiration. Beim HCG handelt es sich um ein LH- Strukturanalgon, das zur Reifeinduktion der Oozyten genutzt wird. Im Falle einer Fertilisierung schließt sich etwa 48 Stunden später der Embryotransfer (ET) an. Insbesondere nach langen GnRH- Protokollen ist eine nachfolgende Lutealphasenunterstützung zu empfehlen. (M. von Wolff, Diedrich et al. 2013) Bei GnRH- Antagonisten Protokollen kann alternativ die Reifeinduktion der Oozyten mittels eines GnRH- Agonisten erwogen werden. Dies scheint zu einem selteneren Auftreten eines Überstimulationssyndroms zu führen, geht aber gleichzeitig mit einer deutlich niedrigeren Chance einer Schwangerschaft im selben Zyklus einher (Diedrich et al. 2013). Es wird eine damit induzierte Lutealphaseninsuffizienz diskutiert. Da hier keine

Lutealphasenunterstützung benötigt wird, ist dies die bevorzugte Methode bei freezing Protokollen.

Gewöhnlich wird die ovarielle Stimulation während der Menstruation, im frühen Follikelstadium begonnen (M. von Wolff). Es herrscht die größte Expertise und Routine für diesen Stimulationsbeginn, auch wenn ein Embryotransfer direkt im Anschluss erfolgen soll, wird die frühe Follikelphase als Startpunkt gewählt. Es ist allerdings auch möglich zu jedem anderen Zeitpunkt im Zyklus mit der Stimulation zu beginnen. Dies ist beispielsweise dann nötig, wenn bei einer malignen Erkrankung ein möglichst kleiner Zeitverlust bis zum Beginn einer Therapie in Kauf genommen werden kann. Es wäre aber auch beim „Social freezing“ denkbar einen anderen Startzeitpunkt zu wählen, da kein Embryotransfer im direkten Anschluss stattfindet (M. von Wolff).

### 1.5 Follikelpunktion

Auch wenn historisch Follikel durch Laparoskopie gewonnen wurden und auch die transabdominelle Follikelpunktion möglich ist, ist der transvaginale Zugangsweg am gebräuchlichsten und allgemein empfohlen. Die transvaginale ultraschallgesteuerte Follikelpunktion wird im Folgenden beschrieben. Die Patientin wird in Steinschnittlage gelagert, zumeist wird entweder eine leichte Sedierung, oder eine Vollnarkose durchgeführt. Dann wird die Vaginalsonde eingeführt und es sollte sich ein Überblick über die Abdominellen Strukturen verschafft werden, insbesondere die großen Gefäße, wie die A. iliaca interna, die in unmittelbarer Nähe verlaufen, sollten dargestellt und identifiziert werden. Durch Druck auf das laterale Scheidengewölbe lassen sich die Ovarien in aller Regel gut darstellen und es kann ein direkter Kontakt zwischen Sonde, Scheidenwand, Ovarien und umgebendem Gewebe hergestellt werden. So kann außerdem ein Wegrutschen der Ovarien unterbunden werden. Dann wird die Nadel zur Entleerung der Follikel erst in das eine, dann das andere Ovar eingeführt.

### 1.6 Risiken der Stimulation und Punktion

Der Grundsatz je höher die Stimulation, desto besser das Ergebnis ist nur sehr bedingt zutreffend. Bei guter ovarieller Reserve kann zwar die Anzahl gewonnener Oozyten häufig gesteigert werden, allerdings nimmt die Ausbeute zunehmend ab und das Risiko einer



Überstimulation nimmt stark zu. Außerdem wird eine Beeinträchtigung der Eizellqualität diskutiert. (Baart et al. 2007) Hauptsächlich das Ovarielle-Hyperstimulationssyndrom OHSS, Komplikationen bei der Follikelpunktion und weitere Medikamentennebenwirkungen stellen Risikofaktoren dar. Einen besonderen Stellenwert nimmt hier das OHSS ein, da ca. 5 -15% der Patientinnen zumindest an einer leichten Form erkranken. Die genaue Ursache ist bis heute nicht abschließend geklärt, obwohl dem HCG eine tragende Rolle zuzukommen scheint. So ist das Risiko bei PCO Patientinnen und solchen bei denen die Stimulation besonders gut anzusprechen scheint (> 15 reife Oozyten) höher. Auch ein Östradiolwert von > 5000pg/ml scheint einen prädiktiven Wert zu haben. Kommt es zu einer Schwangerschaft ist der Krankheitsverlauf meist entsprechend protrahiert. Das OHSS äußert sich in einer schweren Ausprägung durch extreme Flüssigkeitsverschiebungen und Elektrolytstörungen. Klinisch leiden die Patientinnen häufig an Bauchschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden, sowie Kreislaufproblemen. Die Behandlung eines leicht ausgeprägten OHSS kann ambulant erfolgen, bei mittelschweren bis schweren Verlaufsformen ist eine stationäre Aufnahme erforderlich. Die Therapie besteht in Flüssigkeitssubstituierung, einem Ausgleich der Elektrolytverschiebung und der Prophylaxe von thrombembolischen Ereignissen durch eine Kontrolle des Hämatokritwertes, sowie der prophylaktischen Gabe von Heparin, sowie einer symptomadaptierten Analgesie. Das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen bei der Punktion, die eine operative Intervention nötig machen ist sehr gering und kann aufgrund publizierter Daten auf < 1‰ geschätzt werden (Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: A review of 2670 consecutive procedures, Aragona et al. 2011, Ashkenazi et al. 1994). Hier sind intraabdominelle Blutungen, bis hin zu einer Verletzung der A. iliaca interna, Tuboovarialabszesse, Infektionen des kleinen Beckens und äußerst seltene Ureter Verletzungen zu nennen. Die Punktion von Darmschlingen liegt im Bereich des Möglichen. Was ebenfalls nicht vernachlässigt werden sollte, ist dass es sich bei der transvaginalen Follikelaspiration um ein – trotz Analgesie, oder Vollnarkose – um ein schmerzhaftes Verfahren handelt, wobei die Schmerzhaftigkeit mit der Anzahl der punktierten Follikel (Ludwig et al. 2006) zu korrelieren scheint.

### 1.7 Nach der Follikelpunktion

Nach der Follikelpunktion und Gewinnung der COC wird das weitere Verfahren anhand der Samenqualität des Partners, oder durch die Nutzung kryokonservierter Oozyten entschieden. Durch eine sorgfältige Präparation und Auswahl von Spermien, sowie richtiger Methode (im Zweifel die Durchführung einer ICSI) erfolgt die Fertilisation in 60% (IVF) bis 80% (ICSI) der

Oozyten. Danach gilt es die aussichtsreichsten Embryonen für eine erfolgreiche Implantation zu bestimmen. Routinemäßig dürfen aufgrund des EschG nur 2-PN-Stadien kryokonserviert werden. Bei liberaler Auslegung, oder um das Verwerfen weiter entwickelter Embryonen zu vermeiden, gilt dies auch für höher entwickelte Stadien. Allerdings darf dies nicht von Beginn an mit dem Vorsatz diese zu kryokonservieren geschehen.

## 1.8 IVF und ICSI

### 1.8.1 In-Vitro-Fertilisation (IVF)

Die In Vitro Fertilisation ist im Grunde der physiologischen Fertilisation in vivo nachempfunden. Es werden ca. 2 -3 Stunden nach der Follikelpunktion die vorhandenen COC mit einer festgelegten Menge Spermien versetzt. Je nach Verfahren gibt es in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der Spermienkonzentration. Meist allerdings im Rahmen zwischen 50 -150.000 pro COC (Plachot 2002, Tomsu et al. 2002, Bungum et al. 2006). Traditionell werden die Kulturschälchen mit COC und Spermien über Nacht kultiviert, zur Vermeidung freier Sauerstoffradikale liegt die Empfehlung aber eher auf ca. 2 Stunden Inkubationszeit (Lundqvist et al. 2001, Kattera und Chen 2003). Im Folgenden werden die inkubierten Oozyten denudiert, was eine Beurteilung der Vorkerne, beziehungsweise Polkörper erlaubt. Da es in ca. 5 -10% der Fälle zu einem kompletten Befruchtungsversagen kommt, wird häufig dazu geraten bei einem Teil der gewonnenen Oozyten eine ICSI durchzuführen.

### 1.8.2 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Eine ICSI ist sowohl bei nicht ausreichender Spermienqualität des Partners, als auch bei der Nutzung von kryokonservierten Oozyten nötig. Die Spermienqualität wird nach WHO-Kriterien (R. Rajagopal 2010) analysiert. Es wird ein Spermogramm erstellt. Sollte die Spermienqualität und, oder Quantität nicht ausreichend sein, wird zur ICSI geraten. Eine ICSI ist auch dann Methode der Wahl, wenn auf alternativen Wegen Spermien gewonnen wurden, etwa direkt aus Hoden, oder Nebenhoden. Für die ICSI ist auch eine Selektion zum „richtigen“ Spermium entscheidend. Mit in die Beurteilung fließen ein physiologisches Äußeres, ohne erkennbare Mängel, die Reife und die Beweglichkeit ein. Bei amotilen Spermien die Selektion von vitalen gegenüber avitalen Spermien. Nach der Selektion folgt die Manipulation der Spermien für die

anschließende Injektion. Hierzu wird die männliche Gamete zunächst mittels visköser Medien eingefangen und dann immobilisiert. Bei der ICSI selbst wird die Oozyte mit einer Haltepipette bei ca. 9 Uhr fixiert, sodass der erste Polkörper sich entweder bei 6 oder 12 Uhr befindet, anschließend wird die Injektionspipette bei etwa 3 Uhr gegen das Oolemma gedrückt und penetriert. Dann empfiehlt es sich etwas Zytoplasma zu aspirieren, um sicher zu stellen, dass das Spermium in die Oozyte eingebracht wird (Vanderzwalmen et al. 1996). Bei einer ICSI besteht das Risiko einer Lyse der Zelle im Anschluss an die Prozedur. In guten Laboren sollte das allerdings 1 – 3% nicht überschreiten. Bei ICSI Versagen gibt es noch einige modifizierte Techniken, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Zur Befruchtung unfertilisierter, kryokonservierter Oozyten ist eine spätere intrazytoplasmatische Spermieninjektion notwendig, da zur Reifebeurteilung die Cumuluszellen vor der Kryokonservierung entfernt werden und eine konventionelle IVF nicht mehr möglich ist.

### 1.9 Beurteilung der Oozyten/Embryonen und Embryonentransfer

In Deutschland erfolgt die Bewertung und Auswahl der zu transferierenden Embryonen im Vorkernstadium, da in diesem Stadium aufgrund des Embryonenschutzgesetzes überzählige Eizellen bis zum Vorkernstadium kryokonserviert, oder verworfen werden dürfen. In Deutschland erfolgt als routinemäßige Bewertung die lichtmikroskopische Beurteilung der 2PN-Zellen. Beurteilt werden können das Zytoplasma, die Nukleoli der beiden Pronuklei (die physiologisch etwa die gleiche Größe haben sollten) (Montag und van der Ven 2001). Von entscheidender Bedeutung scheint die Verteilung der Kernkörperchen zu sein (Andrea Borini et al. 2005, G Coticchio et al. 2005, Kahraman 2000). Auch eine frühe erste Zellteilung zeigt eine erhöhte Implantationswahrscheinlichkeit an (Lundin et al. 2001). Auf einen sogenannten elektiven single Embryotransfer, der im europäischen Ausland praktiziert wird und bei dem ein „Top-Embryo“ ausgewählt wird, muss in Deutschland aufgrund der Gesetzeslage verzichtet werden. Der „deutsche Mittelweg“ versucht einen Kompromiss zwischen der in Deutschland verbotenen Vorratshaltung von Embryonen und dem Transfer von nach Entwicklungsfähigkeit selektierten Embryonen zu finden. (Frommel M) Es ist in Deutschland erlaubt bis zu 3 Embryonen zu transferieren, obwohl die Empfehlung hier klar Richtung Single Embryotransfer, oder dem Transfer von maximal zwei Embryonen geht, um Mehrlingsschwangerschaften und die damit verbundenen Risiken zu minimieren. (Deutsches IVF Register 2017)

## 1.10 Embryonentransfer

Die Patientin wird in Steinschnittlage gelagert, es erfolgt eine schonende Spülung der Vagina mit physiologischer Kochsalzlösung und im Anschluss die Spiegeleinstellung der Portio. Mit einem Tupfer sollte hier Zervikalschleim entfernt werden, um ein späteres Verstopfen des Implantationskatheters zu vermeiden. Es kann nun entweder ein ultraschallgesteuerter oder ein freier Embryonentransfer erfolgen. Bei dem ultraschallgesteuerten Embryonentransfer ist eine assistierende Person nötig, die den Ultraschallkopf auf der Bauchdecke hält. Hier ist eine gefüllte Blase der Patientin empfohlen. Es kommt ein echogener Katheter zum Einsatz, der eine Visualisierung der genauen Katheterposition ermöglicht. Der freie Embryonentransfer erfolgt ohne sonografische Kontrolle. Auch Kombinationen mit Ultraschallkontrollen vor und nach dem Embryonentransfer kommen vor. Es scheint keinen Unterschied der Schwangerschaftsraten ab dem 5. Tag zwischen beiden Methoden zu geben. Der Druck des Katheters wird allerdings von vielen Patientinnen als störend empfunden, dafür ist eine Positionierung des Embryo ohne Funduskontakt im Cavum uteri erleichtert. Der Transfer sollte ohne Berührung des Fundus uteri erfolgen, da dies durch die HCG Gabe höhere Kontraktilität zu Uteruskontraktionen führen kann, die unter Umständen die Implantationsrate senken könnten. Im Anschluss sollte der Katheter unter dem Mikroskop auf einen zurückgebliebenen Embryo untersucht werden (Diedrich et al. 2013). Im Anschluss an den Transfer hat sich eine etwa 30 minütige Ruhezeit in Rückenlage durchgesetzt, eine allgemeine Empfehlung zur Einhaltung einer längeren Bettruhe gibt es allerdings nicht.

## 1.11 Kryokonservierung von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten

Die Kryokonservierung ist schon lange integraler Bestandteil fertilitätsprotektiver Maßnahmen. Sowohl Spermien, fertilisierte Oozyten im Pronukleusstadium, Embryonen, Ovarialgewebe, als auch unfertilisierte Oozyten lassen sich kryokonservieren. Grob kann zwischen zwei unterschiedlichen Methoden unterschieden werden. Zum einen dem langsamen, kontrollierten „slow freezing“ und der schnellen „Vitrifikation“. Grundsätzlich sind dafür folgende Schritte nötig: Zunächst das Abkühlen der Zelle/n mit Hilfe von Kryoprotektiva und Dehydrierung zur Vermeidung von Eiskristallbildung, dann das Einfrieren und Lagern bei -196°C. Bei der späteren Nutzung ist im ersten Schritt die Rehydrierung, Erwärmung und Entfernung aller Kryoprotektiva nötig, um die Zelle später mittels ET in eine physiologische Umgebung zurückzuführen. Das Ziel der Kryokonservierung ist ein reversibler Arrest des

Zellmetabolismus, bei dem die Struktur und genetische Integrität bei möglichst hohen Überlebensraten und reproduzierbaren Ergebnissen erhalten bleibt. Generell gilt, dass vor allem der Prozess des Einfrierens und Auftauens für das Überleben der Zellen kritisch ist und nicht die Lagerung selbst. Der problematische Bereich liegt hier bei intermediären Temperaturen von ca. -15 bis – 60°C. (MAZUR 1963) Die hier und im Folgenden beschriebenen Probleme bei der Kryokonservierung sind bei Spermatozoen vergleichsweise minimiert, da sie über kaum Zytoplasma verfügen, das zur Eiskristallbildung führen könnte. Eine erfreuliche Nachricht ist, dass es bisher keinen Hinweis gibt, dass Kinder aus kryokonservierten Eizellen genetische Auffälligkeiten aufweisen (Chian et al. 2009).

#### 1.11.1 Slow Freezing

Beim slow freezing handelt es sich um ein Verfahren, bei dem zum einen durch ein langsames erniedrigen der Temperatur (ca. 0,3 -2°C/ min) und dem Einsatz niedrig konzentrierter Kryoprotektiva ein Gleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärem Wasser hergestellt wird (M. von Wolff). So wird eine zunehmende Dehydrierung der Zelle/n erreicht. Das soll die Bildung von Eiskristallen – die die Zelle/n irreversibel schädigen würden – verhindern. Hier können vor allem zwei Probleme auftreten. Zum einen kann die Zelle durch intrazelluläre Eiskristallbildung bei „zu schnellem“ Einfrieren geschädigt werden und durch extrazelluläre Eiskristallbildung bei „zu langsamen“ Einfrieren. Besonders mit dem „slow freezing“ sind Zellen gefährdet Einfrierschäden zu erleiden. (MAZUR et al. 1992) Außerdem steigt die Toxizität eines Kryoprotektivums mit seiner Konzentration.

#### 1.11.2 Vitrifikation

Bei der Vitrifikation handelt es sich um ein Verfahren der Kryokonservierung, dass die Zelle/n durch eine drastische Erhöhung der Viskosität direkt vom flüssigen in einen amorphen, glasförmigen Zustand überführen soll (M. von Wolff). Dazu ist eine sehr hohe Abkühlrate (> 10.000°C/ min) und eine hohe Konzentration einer Mischung von permeablen und nicht permeablen Kryoprotektiva nötig. Die Mixtur der Kryoprotektiva soll die Toxizität eines jeden einzelnen erniedrigen und wird schrittweise zugegeben. Dabei gilt je höher die Kühlrate, desto niedrigere Konzentrationen an Kryokonservierungsmittel sind nötig. Bei nicht sachgerechter Anwendung der Kryoprotektiva können osmotische Schäden, oder Schäden an intrazellulären

Kompartimenten auftreten. Es wird mit sehr kleinen Volumina gearbeitet, weshalb eine hohe Methodenkompetenz nötig ist. Die Vitrifikation wird außerdem noch unterteilt in offene und geschlossene Systeme. Bei offenen Systemen kommen die Zellen direkt mit dem flüssigen Stickstoff in Berührung bei geschlossenen Systemen ist ein Trägersystem zwischengeschaltet, das das verhindert. Offene Systeme bieten zumindest ein theoretisches Infektionsrisiko, geschlossene Systeme standen dafür lange in der Kritik nicht annähernd die Abkühlraten der offenen Systeme erzielen zu können. Durch eine weitere Optimierung von Trägersystemen und Medien, trifft dies nicht mehr zu, darum geht die allgemeine Empfehlung dahin auf geschlossene Systeme zurückzugreifen (M. von Wolff). In jüngeren Publikationen wird trotzdem festgehalten, dass die Vitrifikation eine einfache Technologie ist, die sich schnell in ein IVF-Labor integrieren lässt, relativ günstig ist und bei sachgerechter Anwendung zuverlässiger zu sein scheint, als das „slow freezing“ (Takahashi et al. 2005, Liebermann und Tucker 2006, Liebermann).

Bei der Wahl des geeigneten Verfahrens ist außerdem die Beschaffenheit der Zelle/n von Bedeutung, da beispielsweise unfertilisierte Oozyten wesentlich kryoempfindlicher sind, als fertilisierte und bei Zellverbänden, durch unterschiedliche Zellen, Volumina und damit unterschiedliche Voraussetzungen der einzelnen Zelle herrschen.

#### 1.11.3 Kryokonservierung fertilisierter Oozyten:

Die Kryokonservierung fertilisierter Oozyten – etwa überzählige 2PN Oozyten, die nicht transferiert wurden, oder falls ein ET nicht im gleichen Zyklus, wie die Follikelpunktion erfolgen kann – ist ein etabliertes Verfahren und fester Bestandteil reproduktionsmedizinischer Maßnahmen. Es hat sich gezeigt, dass Oozyten mit 2 Vorkernen, im sogenannten Pronukleus – oder 2PN Stadium weniger kryoempfindlich sind, als unfertilisierte Oozyten. Eine mögliche Erklärung stellt das Fehlen eines Spindelapparates nach Abschluss der Meiose zum Zeitpunkt der Kryokonservierung dar. Hier war es auch in der Vergangenheit möglich mit dem slow freezing hohe Auftau-, Fertilisations- und Schwangerschaftsraten zu erzielen und es herrscht eine gute Expertise (M. von Wolff). Jüngere Publikationen zeigen, dass bei der Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten die Vitrifikation als gleichwertiges Verfahren anzusehen ist (Levi-Setti et al. 2016).

#### 1.11.4 Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten

Die Idee unfertilisierte Eizellen zu kryokonservieren ist nicht neu, allerdings war das Outcome aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Zellen in Bezug auf die Kryokonservierung im Vergleich zu den Ergebnissen, die sich bei fertilisierten Oozyten erzielen ließen unbefriedigend. Erst mit der Entwicklung und Etablierung der Vitrifikation waren ähnlich gute Ergebnisse möglich (M. von Wolff). 2013 wurde die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten durch die American Society of Reproduction ihres experimentellen Status enthoben und somit etabliert. Auch die Europäische Gesellschaft hat keine Einwände (The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology 2013, ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp, W. et al. 2012). Auch wenn es mittlerweile durchaus slow freezing Protokolle gibt, die bei unfertilisierten Oozyten gute Ergebnisse erzielen können, ist die Vitrifikation hier als das Mittel der Wahl anzusehen. Da zur Beurteilung der Reife der gewonnenen Oozyten vor der Kryokonservierung eine Entfernung der Kumuluszellen notwendig ist, wird zur Fertilisation eine Intrazytoplasmatische Spermieninjektion unabhängig von dem Spermogramm des Partners durchgeführt.

#### 1.11.5 Kryokonservierung von Embryonen

Die Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten nach Verschmelzung beider Kerne ist eine international angewandte Methode. Die Kryokonservierung wird im Regelfall 2 -5 Tage nach Eizellgewinnung durchgeführt. Dabei zeigen Blastozysten (Tag 5) signifikant höhere Schwangerschaftsraten, als Tag 2 und Tag 3 Embryonen und alle Stadien signifikant höhere Schwangerschaftsraten mit dem Verfahren der Vitrifikation als Slow freezing. (M. von Wolff)

### 1.12 Kostenübernahme durch die gesetzlichen und privaten Krankenkassen

Laut § 27a des Sozialgesetzbuches V müssen, sind die Voraussetzungen erfüllt 50% der Kosten für reproduktionsmedizinische Maßnahmen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. In den Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und

Krankenkassen werden diese, sowie die Voraussetzungen näher definiert. Es werden maximal 8 Zyklen der Insemination ohne vorangegangene hormonelle Stimulation bei spontaner Ovulation, oder Ovulationsinduktion mittels HCG bezuschusst und/oder bis zu 3 Zyklen der Insemination nach hormoneller Stimulation und/oder bis zu 3 Zyklen IVF, oder maximal 3 Zyklen ICSI.

Es müssen allerdings einige Kriterien erfüllt werden. So werden Maßnahmen nur im „homologen“ System erstattet, was bedeutet, dass das Paar verheiratet sein muss und nur eigene Spermien und Eizellen verwendet werden dürfen, beide Partner müssen 25 sein und weibliche Versicherte dürfen das 40. und männliche Versicherte das 50. Lebensjahr noch nicht abgeschlossen haben. Zudem müssen andere Maßnahmen erschöpft, nicht zumutbar, oder nicht vielversprechend sein und eine nach Expertenmeinung hinreichende Erfolgsaussicht bestehen, sowie diverse serologische Untersuchungen bei beiden Partnern durchgeführt werden.

Die Maßnahmen auf männlicher, oder weiblicher Seite werden von der jeweiligen Versicherung des Versicherten getragen. Eine Inanspruchnahme nach Sterilisierung ist wird selten genehmigt. (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 21.08.2014)

Seit 2012 dürfen Krankenkassen durch sogenannte Satzungsleistungen auf freiwilliger Basis mehr erstatten als die vorgeschriebenen 50%, dies kann bis zu 100% der Kosten betragen.

Bei privaten Krankenversicherungen gibt es keine einheitliche Regelung und es kann je nach Vertrag und Versicherung stark variieren. Generell gilt hier das Verursacher Prinzip. Wird also bei einem Versicherungsnehmer eine Sub- oder Infertilität nachgewiesen zahlt seine Krankenkasse, auch für die Kosten des Partners. Häufig sind aber gerade reproduktionsmedizinische Maßnahmen – als schwer kalkulierbares Kostenrisiko – von den Leistungen explizit ausgeschlossen. Zudem fordern private Versicherungen generell, so wie auch die gesetzlichen Krankenkassen eine Erfolgsaussicht von mindestens 15%, wobei die Altersgrenzen nicht immer ein hartes Kriterium darstellen.

Zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen kommt seit 2016 eine Bezuschussung der privaten Kosten durch Steuergelder in einigen Bundesländern.

All diese Zuschüsse und Regelungen gelten nur bis zur Altersgrenze von 40 Jahren bei Frauen und 50 Jahren bei Männern. (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Wunschkind 2018). Alle Leistungen die später in Anspruch genommen werden sind privat zu bezahlen, darum wird in der späteren Kosten-Effektivitäts-Rechnung von



Selbstzahlerleistungen sowohl bei IVF und ICSI, als auch der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation ausgegangen.

### 1.13 Gründe für späte Elternschaft

Die Gründe für den späten Entschluss für ein eigenes Kind sind vielfältig, dennoch gibt es einige Faktoren, die immer wieder Erwähnung finden. Was veranlasst Frauen und Männer dazu ihren Kinderwunsch aufzuschieben. Generell besteht auch heute noch ein großer Wunsch nach Elternschaft. So haben 85% der kinderlosen Frauen und Männer die Einstellung, dass Kinder eine Bereicherung für Identität und Lebenssinn darstellen (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend). Für nur 13% der Frauen und Männer unter den Kinderlosen in Deutschland ist Kinderlosigkeit ein gewollter und auch dauerhaft in der Zukunft feststehender Zustand. Es fällt allerdings auf, dass das Alter der Erstgebärenden in Deutschland von etwa 25 seit den 1950er Jahren bis knapp 30 im Jahr 2012 deutlich angestiegen ist (Statistisches Bundesamt 2015) und im Durchschnitt nur ca. 1,59 Kinder pro Frau geboren werden (Eurostat). Es herrscht die Ansicht; Kinder ja, aber später. Auch wenn selbstverständlich milieu- und generationsspezifische Unterschiede vorhanden sind, lassen sich einige Gründe auch übergreifend herauslesen. Bei Männern herrscht die Befürchtung als Haupternährer für eine Familie verantwortlich zu sein, wenn erst Kinder da sind. Um dies bewältigen zu können möchten sie beruflich eine sichere Position mit der nötigen finanziellen Absicherung erreichen, bevor eine Familie gegründet wird. Außerdem besteht häufig der Wunsch an der Entwicklung und dem Aufwachsen der Kinder teilhaben zu können – anders als es häufig beim eigenen Vater erlebt wurde -, auch dies wird als eher realistisch eingeschätzt, wenn vorher eine sichere Etablierung im Beruf erreicht wurde. Ein weiterer Faktor – gerade in modernen, aber auch leistungsorientierten Milieus – ist, dass Männer nicht bereit dazu sind auf eigene Karriereambitionen zu verzichten und darauf warten, dass die Partnerin dazu bereit ist eine Familie zu gründen und die eigenen Karriereambitionen zurückzustellen. Bei Frauen ist häufig -durch fast alle Milieus – die Angst präsent nach der Geburt eines Kindes - auch ungewollt - in eine klassische Rollenaufteilung zurückzufallen, erhebliche Probleme mit dem Berufswiedereinstieg in Kauf zu nehmen, kurzfristig einsetzend und in die Zukunft fortbestehend abhängig vom Partner zu werden und eigene Karriereambitionen nicht verwirklichen zu können. (Wippermann 2014, Esfandiari et al. 2019) Aus diesen Befürchtungen heraus haben Frauen das Bedürfnis zunächst den Grundstein für zukünftige berufliche Sicherheit zu legen und einen Punkt zu erreichen in dem die Geburt eines Kindes

kompensierbar erscheint. Dazu kommt bei beiden Geschlechtern das Phänomen „den richtigen“ Partner noch nicht gefunden zu haben, oder ohne Partner zu sein. Außerdem hedonistische Gründe wie zunächst „das Leben zu genießen“ und nach häufig langer Ausbildung den ersten Wohlstand und die damit gewonnenen Freiheiten auszukosten. Außerdem bestehen sowohl bei Frauen, als auch bei Männern häufig falsche Vorstellungen, beziehungsweise eine Überschätzung der eigenen Fruchtbarkeit. Dadurch dass fast ausschließlich – von frühester Jugend an – über ungewollte Schwangerschaft und Kontrazeption informiert wird, liegt der Umkehrschluss nahe, dass ohne Kontrazeption eine Schwangerschaft und Geburt auch in höherem Alter noch hochwahrscheinlich ist. An eine mögliche Einschränkung der eigenen Fertilität wird nicht gedacht. (Wippermann 2014)

#### 1.14 Rechtliche Situation in Deutschland

Wie bereits erwähnt hat die Rechtslage in Deutschland einige Besonderheiten zu bieten. Zum einen muss das Embryonenschutzgesetz (ESchG) vom 13.12.1990 beachtet werden, das es bei Strafe verbietet menschliche Embryonen zu einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck zu verwenden. Ein Embryo im Sinne des ESchG ist bereits eine befruchtete Oozyte zum Zeitpunkt der Kernverschmelzung. (Taupitz 2009) Des Weiteren ist hier auch die Eizellspende reglementiert, die in Deutschland verboten ist. Zwar dürfen ohne Obergrenze 2-PN-Stadien, also imprägnierte Eizellen, deren Kerne aber noch nicht verschmolzen sind kryokonserviert werden. Das Kultivieren der Embryonen ist maximal bis zum Blastozystenstadium gestattet, immer unter der Voraussetzung, dass die Kultivierung ausschließlich dem Zweck dient eine Schwangerschaft bei der Frau herzustellen, von der die Eizelle stammt. In Folgezyklen sollte zunächst auf Kryokonservierte Embryonen zurückgegriffen werden. Es gibt noch eine Vielzahl Vorschriften, die sowohl die Forschung, als auch das Prozedere reglementieren, wenn z.B. ein Partner verstirbt. Darauf soll hier nicht näher eingegangen werden. (Frommel M et al., Hepp und Diedrich 2009, Bundesärztekammer 11.05.2018) Eine letzte Besonderheit hat gerade im Bezug auf die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten Relevanz: Die spätere Verwendung von befruchteten Oozyten, oder Embryonen bedarf der Zustimmung BEIDER Partner, um auch die Persönlichkeitsrechte des Vaters zu wahren. Somit ist eine mögliche Trennung, oder spätere Abhängigkeit der Patientin vom (Ex-) Partner zu berücksichtigen.

## 1.15 Aktuelle Datenlage und Resümee

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich beim „social freezing“ um ein Verfahren handelt, das zwar in seiner Methodik nicht neu ist, allerdings bei neuer Indikation einer gesonderten Betrachtung bedarf. Die Motivation und der mögliche Benefit durch einen Zugewinn an individueller Planungsfreiheit, Unabhängigkeit (auch vom eigenen Partner) durch die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten, sowie eine Verringerung des Aneuploidie- und Abort- Risikos wurden beleuchtet. Auch die möglichen Risiken, wie das OHSS, die erheblichen Kosten und die zumindest unangenehme bis schmerzhafteste Prozedur, die gesunde junge Frauen in Kauf nehmen müssen, wurden beschrieben. Es bleibt unklar, ob die Versprechen der verlängerten reproduktiven Spanne und größeren individuellen Freiheit erfüllt werden können und wenn ja, zu welchem Preis.

Auch darf nicht vergessen werden, dass die herkömmlichen reproduktionsmedizinischen Maßnahmen, die bei Frauen ab 40 durchgeführt werden, zwar häufig durch eine eingeschränkte Fertilität mit zunehmendem Alter indiziert sind, dies gleichzeitig aber auch die größte Limitation darstellt, da ein eingeschränkter Follikelpool nicht wiederhergestellt werden kann. Ebenfalls von Interesse ist ein Vergleich mit der natürlichen Konzeption, da beide Verfahren – „social freezing“, sowie herkömmliche IVF/ICSI ab 40 Jahren – medizinische Prozeduren mit Risiken und hohen Kosten sind.

Es soll hier eine Analyse der Erfolgchancen verschiedener Strategien und eine Bewertung des monetären Aufwands für Patienten erfolgen. Im Blick auf die Oozyten Kryokonservierung soll außerdem der Frage Beachtung geschenkt werden bis zu welchem Alter eine Kryokonservierung sinnvoll erscheint und auch welchen Einfluss das Alter auf die Kosteneffektivität hat. Um diese Fragen beantworten zu können, wurde auf der Grundlage publizierter Daten ein kostenanalytisches Markov-Modell entwickelt. Es wurden bis jetzt weder vergleichende Longitudinal-, noch randomisierte Studien durchgeführt und wären schwierig durchzuführen. Es existieren bereits Publikationen, die sich mit Erfolgsraten und/oder Kosteneffektivität der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation auseinandersetzen. (Cobo et al. 2015, Doyle et al. 2016, van Loendersloot et al. 2011, Hirshfeld-Cytron et al. 2012). Bis jetzt wurde in den Modellen, die versuchten die Kosteneffektivität des „social freezing“ zu schätzen Daten von IVF-Zyklen mit frischen Oozyten, Transferzyklen von Frauen nach gonadotoxischer Chemotherapie, oder Zyklen mit Donoroozyten genutzt. (van Loendersloot et al. 2011, Hirshfeld-Cytron et al. 2012, Goldman et

al. 2017, Lyttle Schumacher et al. 2017). Das hier entwickelte Modell nutzt Daten von autologen IVF- Zyklen mit kryokonservierten Oozyten mit einer vergleichsweise hohen Zahl von Transferzyklen, die vom deutschen IVF-Register zur Verfügung gestellt wurden (Geschäftsstelle Deutsches IVF-Register e.V. 2018). Zusätzlich umfasst es den Effekt unterschiedlicher Altersgruppen zum Zeitpunkt der Oozyten Kryokonservierung und befasst sich außerdem mit den Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Markov Modell

#### 2.1.1 Modell Design

Es wurde ein adaptiertes Markov Modell entwickelt, um die Chancen einer Schwangerschaft und nachfolgender Lebendgeburt mit Strategien, die Frauen nutzen könnten, um eine Schwangerschaft aus unterschiedlichen Gründen bis 40 zu verschieben zu schätzen. Es wurden 3 Modell-Strategien nach klinischer Relevanz und aktueller Praxis ausgewählt.

#### 2.1.2 Strategien

Im Folgenden werden die ausgewählten Modell- Strategien näher erläutert.

Strategie I: Es werden vor dem Alter von 40 Jahren Oozyten kryokonserviert, das Alter bei Oozyten Entnahme variiert. Es wurde für fünf unterschiedliche Entnahmezeitpunkte (25, 28, 30, 35, 38) gerechnet. Bis zum Alter von 40 Jahren wird außerdem aktiv Kontrazeption betrieben. Mit 40 wird dann zunächst ein Jahr mit spontaner Konzeption versucht. Wenn das nicht erfolgreich ist werden im zweiten Jahr maximal drei Zyklen ICSI mit kryokonservierten Oozyten durchgeführt. Sollte auch hier keine Lebendgeburt erreicht werden, wird die verbliebenen drei Jahre wieder spontane Konzeption versucht.

Strategie II: Es wird aktive Kontrazeption bis 40 betrieben, dann erfolgt über die gesamten fünf Jahre der Versuch der spontanen Konzeption.

Strategie III: Es wird aktive Kontrazeption bis 40 betrieben, ist das nicht erfolgreich werden im zweiten Jahr maximal drei Zyklen IVF oder IIVF mit ICSI mit frischen Oozyten durchgeführt. Wenn auch hier keine Lebendgeburt erreicht werden kann, erfolgt in den restlichen drei Jahren wieder der Versuch der spontanen Konzeption.

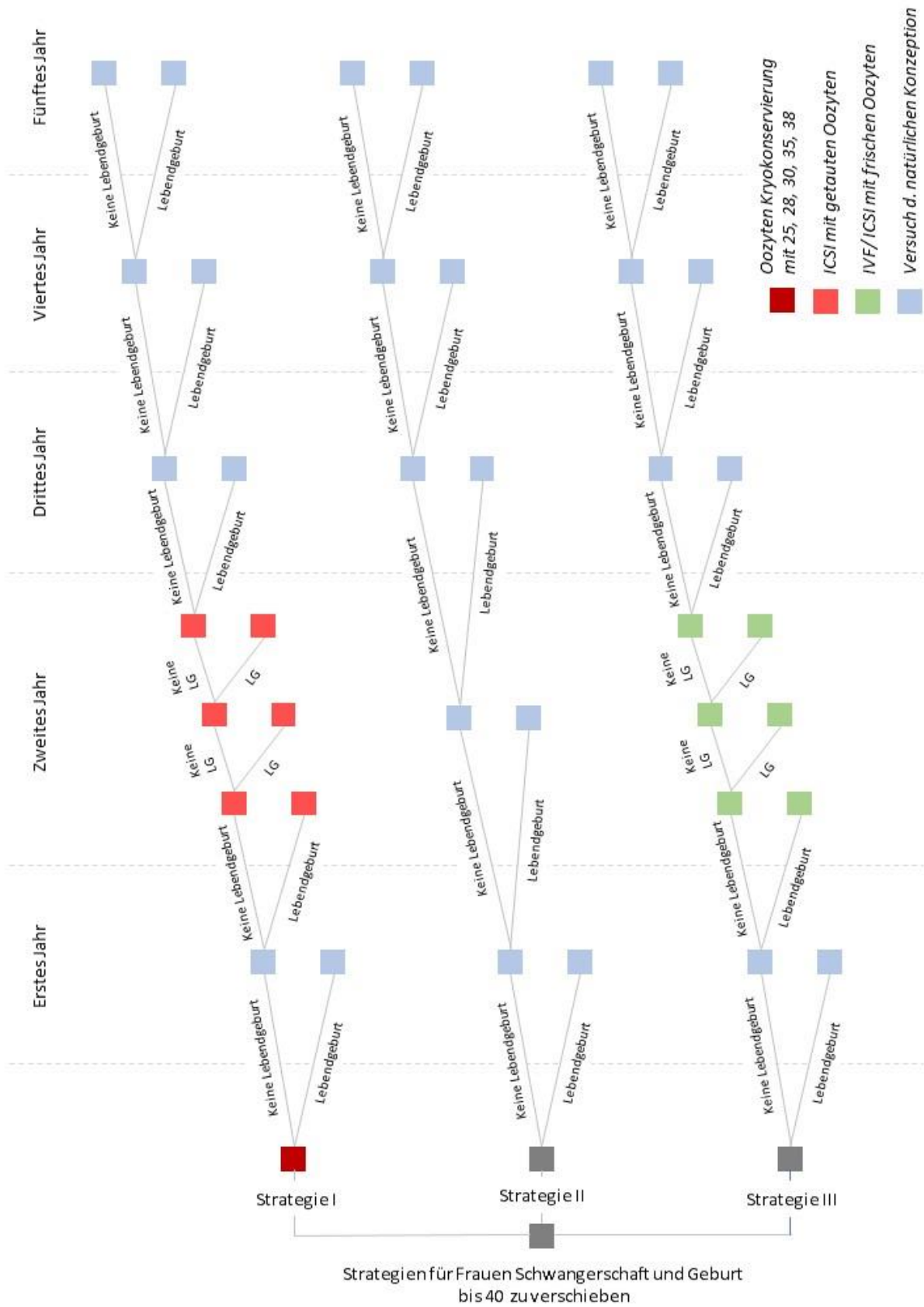


Abbildung 1: Modellaufbau

### 2.1.3 Generelle Annahmen des Modells

Markov Modelle dienen in der Stochastik dazu die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines definierten Ereignisses in einem bestimmten Zeitraum vorherzusagen. In diesem Falle das Erreichen einer Lebendgeburt. Dabei wird ein bestimmter Observationszeitraum festgesetzt. Bei diesem Modell beträgt er fünf Jahre, den Zeitraum zwischen dem Alter von 40 – 45. Außerdem wird eine Zykluslänge bestimmt, in der überprüft wird, ob das beobachtete Ereignis bereits eingetreten ist. Die Zykluslänge in diesem Modell beträgt ein Jahr, beziehungsweise für die Strategie I und III einen IVF/ICSI Zyklus im zweiten Jahr. Wenn in einem Zyklus das beobachtete Ereignis eingetreten ist, wird automatisch der nächste Zyklus begonnen. Dies passiert solange bis der Observationshorizont erreicht wird. Tritt das beobachtete Ereignis ein, hier das Erzielen einer Lebendgeburt, wird nicht weiter beobachtet. Es ist der finale Status in diesem Modell. Darum wird mit diesem Modell die Wahrscheinlichkeit des Auftretens *mindestens* einer Lebendgeburt berechnet. In Markov Modellen gibt es unterschiedliche Status, die mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit ineinander übergehen. In diesem Modell sind das: Lebendgeburt nach ICSI mit gefrorenen Oozyten, Lebendgeburt nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten, Lebendgeburt nach spontaner Konzeption im Alter von 40, im Alter von 41, 42, 43 und 44 und die jeweiligen Gegenwahrscheinlichkeiten, also das Ausbleiben einer Lebendgeburt. Der Observationszeitraum ist bis 45 festgesetzt, da eine Lebendgeburt in diesem Alter zunehmend immer unwahrscheinlicher wird (Diedrich et al. 2013). Das finale Ereignis ist das Erreichen einer Lebendgeburt, das bedeutet es ist möglich mehr als eine Lebendgeburt im Observationszeitraum zu erzielen, es wird allerdings nicht beobachtet und fließt somit nicht in die Berechnungen ein. Das schließt auch die Möglichkeit von mehr als einer Geburt mit Kryokonservierten Oozyten ein. Gegebenenfalls würde das die Kosteneffizienz positiv beeinflussen.

#### *Annahmen bezüglich der Strategien*

Es erschien plausibel 3 Zyklen in einem Jahr bewältigen zu können. Auch der Versuch zunächst mittels natürlicher Konzeption eine Lebendgeburt zu erreichen scheint plausibel. Diese Annahme dient außerdem einer besseren Vergleichbarkeit, da die Daten bezüglich der Chancen mittels Kryokonservierung eine Lebendgeburt zu erreichen im Durchschnitt von per definitionem infertilen Frauen stammen. Die Lagerungsdauer der Oozyten fließt nicht in die Berechnung der Chancen ein (Cobo et al. 2015), sehr wohl aber in die der Kosten. Zu erwähnen ist auch, dass es sich in diesem Modell ausschließlich um Frauen handelt, die im Alter von 40 Jahren zum ersten Mal versuchen zu konzipieren. Das ist insofern entscheidend,

da die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches eines Paares den höchsten prädiktiven Wert bezüglich der Chancen auf eine Lebendgeburt hat. Vorausgesetzt es findet sich kein klar zu identifizierendes medizinisches Hindernis, das zu beheben ist.

#### 2.1.4 Input Parameter

Alle Chancen und Kosten basieren auf publizierten Daten. Im Folgenden werden die Inputparameter und Annahmen die gelten vorgestellt.

##### *Strategien*

Die Chance eine Lebendgeburt nach ICSI und ET mit kryokonservierten Oozyten zu erreichen basieren auf einer Sonderauswertung des deutschen IVF Registers zu Kryozyklen (Geschäftsstelle Deutsches IVF-Register e.V. 2018). Es handelt sich um prospektive Daten zu plausiblen Zyklen zu Schwangerschaften und Lebendgeburten mit kryokonservierten Oozyten mit 25, 28, 30, 35 und 38 Jahren für 2015. Um den Effekt des Alters bei der Kryokonservierung abzubilden, wurde mit diesen fünf Altersgruppen gerechnet. Es wurde angenommen, dass vor allem das Alter bei der Entnahme der Oozyten für das spätere Outcome entscheidend ist und das Alter bei ET nur eine untergeordnete Rolle spielt. Dies legen Studien bezüglich des Einflusses des Eizellalters auf Lebendgeburtsraten bei Eizellspende nahe. (Wang et al. 2012). Auf der einen Seite handelt es sich bei den Daten des deutschen IVF Registers Zyklen mit kryokonservierten Oozyten, um Daten, die zum größten Teil an infertilen Frauen erhoben wurden, anders als in diesem Modell, wo von einem unselektierten Kollektiv ausgegangen wird. Auf der anderen Seite bleiben Faktoren, die durch das Alter der Patientin bei Eintritt der Schwangerschaft (Diabetes, Hypertonus, etc.) häufiger werden unbeachtet. Man kann annehmen, dass sich diese Faktoren in etwa ausgleichen. Es wurde davon ausgegangen, dass 20 – 30 Oozyten in einem Follikelpool benötigt werden, um später bis zu 3 Zyklen ICSI damit bewältigen zu können (Cobo et al. 2016, Nawroth 2015). Die Anzahl Hormonstimulationen der Ovarien, die durchlaufen werden müssen, um die nötige Anzahl zu gewinnen basieren auf den Zahlen zu durchschnittlich gewonnen Oozyten pro Punktion in unterschiedlichem Alter aus den Jahresberichten des deutschen IVF Registers (Deutsches IVF Register 2017). Die Dauer der Lagerung wurde nicht mit in die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt mit einbezogen, da zu vermuten ist, dass zwar die Tatsache, dass Oozyten kryokonserviert wurden einen Einfluss auf deren Qualität hat, aber nicht die tatsächliche Dauer der Lagerung.



Die Chancen nach IVF/ ICSI mit frischen Oozyten im Alter von 41 eine Lebendgeburt zu erreichen basieren auf den im aktuellsten Jahrbuch des deutschen IVF Registers publizierten Daten zu Schwangerschaften nach IVF 2011 – 2015 und nach IVF und ICSI 2011 – 2015. (Deutsches IVF Register 2012 - Deutsches IVF Register 2017) Sowohl für die ETs mit kryokonservierten, als auch mit frischen Oozyten gilt die Annahme, dass sich die Wahrscheinlichkeit im Verlaufe von drei Zyklen nicht ändert (Gnoth et al. 2011). Es wurde eine prozentuale Gewichtung von Chancen und Kosten von IVF allein zu IVF mit ICSI vorgenommen. Da eine ICSI mit deutlich größeren Kosten und auch anderen Chancen eine Schwangerschaft zu erreichen verbunden ist. Die prozentuale Gewichtung wurde anhand des Verhältnisses von IVF zu IVF mit ICSI in den dokumentierten Zyklen der Zentren (Deutsches IVF Register 2017) die ihre Daten an das deutsche IVF Register weiterleiten vorgenommen. Für die aktuellen Zahlen bedeutet das Anteil IVF zu ICSI 21,45% zu 78,55%. Auch hier erschien es plausibel zunächst ein Jahr der spontanen Konzeption zu versuchen, bevor reproduktionsmedizinische Maßnahmen ergriffen werden. Die Anzahl der in einem Jahr zu bewältigenden Zyklen von IVF/ICSI wurde auch hier mit drei angenommen.

Die Chancen einer spontanen Schwangerschaft wurden mit dem Hunault „three-sample synthesis model“ (Hunault et al. 2004) berechnet.

Die Formel lautet:  $P=100*(1-0,181^{\exp(\text{PI})})$

PI (prognostic index) =  $- 0,03*\text{AGE1} - 0,08 * \text{AGE2} - 0,19 * \text{duration of subfertility} - 0,58 * \text{primary subfertility} + 0,008 * \text{percentage of motile sperm} - 0,25 * \text{tertiary-care couple}$

Folgende Annahmen gelten für die spontane Konzeption und das „three-sample synthesis model“. Im ersten Jahr für die spontane Konzeption in allen Strategien. AGE1 = 31, da das Alter mit 40 über 31 liegt; AGE2 40, weil wir die Chancen in diesem Alter berechnen; duration of subfertility = 0, da die Annahme gilt, dass Patientinnen in unserem Modell mit 40 zum ersten Mal versuchen zu empfangen; primary subfertility = 0, da auch hier die Annahme gilt, dass die Fertilität der Patientinnen zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt ist; motile sperm = 60%, tertiary-care couple = 0, da in diesem Modell nicht beobachtet wird, von wem Patienten überwiesen werden. (Einem Hausarzt, einem Gynäkologen oder einem Fertilitätsspezialisten). Im zweiten Jahr gilt – hier nur für die Strategie nur mit spontaner Konzeption – AGE1 = 31; AGE2 = 41; duration of subfertility = 1, da die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches nun ein Jahr beträgt; primary subfertility = 1, da jetzt die primäre Subfertilität mit einberechnet wird, da jetzt die Kriterien (Diedrich et al. 2013) dafür erfüllt sind: Ein Jahr der vergebliche Versuch der spontanen Konzeption; tertiary-care couple = 0. In den folgenden Jahren, die wieder für alle

Strategien gelten, ändern sich die Parameter AGE2, da das Alter ansteigt und „duration of subfertility“, da auch diese zunimmt jeweils um eins pro Jahr.

Für die spätere in die Stabilitätsanalyse inkludierte Monte Carlo Simulation wurden, wenn möglich 95% KI berechnet. War dies nicht möglich wurden plausible Intervalle geschätzt. Die Berechnung der Konfidenzintervalle war sowohl für die Oozyten Kryokonservierung, als auch IVF und ICSI möglich. Hierzu wurde das Wilson score Intervall für binomiale Proportionen verwendet (Agresti und Coull 1998). Zwar eignet sich das Wilson score Intervall gerade auch für kleine Stichproben, trotzdem ist das KI für Patientinnen unter 30 recht groß. Dies liegt zum einen an der eher geringen Stichprobengröße in diesem Alter – es gibt deutlich mehr Frauen über 30, die reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch nehmen – und zum anderen daran, dass Wahrscheinlichkeiten um 0,5 aufgrund der Formel auch zu weiteren KI führen. Da die Chancen mittels natürlicher Konzeption eine Lebendgeburt zu erreichen mit einer Formel bestimmt wurden und damit errechnet sind, ist es hier nicht möglich ein 95% KI zu berechnen. Es wurde ein großes Plausibles Intervall von +/- 25% gewählt, um der Unsicherheit, die bezüglich der Lebendgeburtchancen von 40-Jährigen herrscht, gerecht zu werden.

### *Kosten*

Für eine Kosteneffektivitätsanalyse ist eine Ermittlung der erbrachten Leistungen und anderer Kostenfaktoren und deren monetäre Bewertung nötig. Es wurden nur direkte medizinische Kosten berücksichtigt, die von Patientinnen/Paaren selbst getragen werden müssen. Unter direkten medizinischen Kosten versteht man den monetär bewerteten Ressourcenverzehr, der unmittelbar mit der Anwendung bzw. Ausführung einer Behandlung verbunden ist, wie etwa der Verbrauch von Gütern und Dienstleistungen (Schoffski 2012). Direkte, aber nicht medizinische Kosten, wie etwa Krankentransporte wurden nicht berücksichtigt. Bei den Kosten handelt es sich um direkte medizinische Kosten, die von den Patientinnen selbst getragen werden müssen.

Kosten für die Kryokonservierung von Oozyten aus nicht medizinischer Indikation.

Die Kosten in Strategie 1 lassen sich in drei „Etappen“ einteilen. Zunächst die Kosten im ersten Teil der Behandlung. Hier sind sowohl medizinische Leistungen, als auch Medikamente nötig, die von der Patientin bezahlt werden müssen. Nach erfolgreicher Kryokonservierung der

Oozyten kommen jährliche Lagerungskosten dazu, je nachdem wie lang die Oozyten vor der Nutzung kryokonserviert bleiben. Abschließend kommen die Kosten für die Fertilisation der Oozyten und den Embryonen Transfer (ET) dazu. Die Angaben der Kosten beziehen sich aus in Deutschland publizierte Preise, entweder von Anbietern selbst (Seracell Pharma, iZelle, proFertilität), oder Experten (Nawroth 2015).

Je nach Alter der Patientin bei der Kryokonservierung ist eine unterschiedliche Anzahl von Leistungen nötig und die Kosten wurden unterschiedlich häufig berechnet. Altersabhängig war eine unterschiedliche Anzahl an hormonellen Stimulationen nötig, um die empfohlene Anzahl von 20 - 30 Oozyten zu erreichen (Nawroth 2015). Der altersabhängige Durchschnittswert von gewonnenen Oozyten wurde aus den vom deutschen IVF Register (DIR) publizierten Daten übernommen (Deutsches IVF Register 2017). Auch aktuelle Überlebensraten von Oozyten bei der Vitrifikation wurden berücksichtigt. (Katayama et al. 2003; Monica Antinori et al.). Demnach sind in den Altersgruppen 25, 28 und 30 im Durchschnitt nur zwei Stimulationszyklen notwendig, mit 35 und 38 drei. Da es bei einigen Anbietern eine Vergünstigung ab dem zweiten Zyklus gibt, ändert sich ab Zyklus 2 das Intervall, in dem die Preise divergieren können. Die Kosten der Lagerung sind in erster Linie abhängig von der Anzahl der Jahre, die die Oozyten kryokonserviert bleiben und ist demzufolge bei im Alter von 25 kryokonservierten Oozyten am höchsten. Je nachdem wann eine erfolgreiche Schwangerschaft und darauffolgende Lebendgeburt erreicht wird, fallen maximal 3 Mal die Kosten für Fertilisation und ET an. Die Preisspanne mit der gerechnet wurde ergibt sich aus dem niedrigsten publizierten Wert und dem höchsten publizierten Wert, als Base Case wurde der Mittelwert gewählt.

#### Kosten für die spontane Konzeption

In diesem Modell fallen bei spontaner Konzeption keine direkten medizinischen Kosten an, die von Patientinnen selbst zu tragen sind, darum wurden hier keine Kosten miteingeschlossen.

#### Kosten für In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Die Liste der eingeschlossenen Leistungen orientiert sich an Kostenvoranschlägen des Schwerpunktes für gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg. Die Kosten der einzelnen Leistungen wurden anhand der Gebührenordnung der Ärzte (GOÄ) bestimmt. Für die untere Grenze des

Kostenintervalls wurden die Leistungen mit dem einfachen Satz nach GOÄ gewichtet, für eine mittlere Berechnung mit dem 2,3-fachen Satz und für die obere Grenze des Kostenintervalls mit dem 3,5-fachen Satz. Für die mittlere Berechnung wurde der 2,3-fache Satz gewählt da gilt: „Ein -nach den Bemessungskriterien- Fall von mittlerer Schwierigkeit, durchschnittlichem Zeitaufwand und normalen Umständen der Ausführung (Mittelfall) ist in der Mitte dieses Gebührenrahmens mit dem sogenannten Mittelwert oder Regelsatz von 2,3 auszusetzen“ (BGH, Urteil vom 08.11.2007) Leistungen aus den Abschnitten A, E und O, oder M wurden entsprechend ihrer besonderen Abrechnung angepasst, es wurde der entsprechend erlaubte Höchstsatz für die obere Grenze des Kostenintervalls verwendet und der angepasste Satz für eine Handlung durchschnittlicher Dauer und Komplexität im Base Case verwendet. Einige Leistungen sind direkt abhängig von der Anzahl durchschnittlich gewonnener Oozyten. Die Anzahl der Oozyten entspricht dem Durchschnittswert aus dem aktuellen DIR Jahrbuch (Deutsches IVF Register 2017) für das entsprechende Alter. Die Kosten für IVF und ICSI wurden prozentual gewichtet. Die Gewichtung ergab sich aus dem prozentualen Anteil an IVF und ICSI im Alter von 41 Jahren aus dem aktuellen DIR Jahrbuch. Die Anzahl der berechneten IVF, oder ICSI Zyklen ergab sich aus den Lebendgeburtsraten nach spontaner Konzeption und den Lebendgeburtsraten aus dem jeweils vorangegangenen IVF oder ICSI Zyklus. Es wurden maximal 3 Zyklen im Alter von 41 Jahren durchgeführt.

## 2.2 Inputparameter – tabellarische Zusammenfassung

*Tabelle 1: Kryokonservierung von Oozyten*

Alter	Anzahl der Transfers	Anzahl der Geburten	Geburten Rate	Untere Grenze*	Obere Grenze*
25	130	26	0,2000	0,1403	0,2769
28	584	109	0,1866	0,1571	0,2203
30	1014	200	0,1972	0,1739	0,2229
35	1857	363	0,1955	0,1781	0,2141
38	1485	246	0,1657	0,1476	0,1854

\* bezogen auf ein aus den vorliegenden Werten errechnetes 95% Konfidenzintervalls Basierend auf allen plausiblen Kryozyklen 2015, die dem DIR vorliegen. (Geschäftsstelle Deutsches IVF-Register e.V. 2018)

**Tabelle 2: IVF/ICSI**

Verfahren	Alter	Anzahl der Transfers	Anzahl der Geburten	Geburten Rate	Untere Grenze*	Obere Grenze*
IVF	41	1910	225	0,11780	0,10410	0,13303
ICSI	41	6995	769	0,10994	0,10282	0,11748
IVF/ICSI	41	8905	994	0,11162	0,10309	0,12082

\* bezogen auf ein aus den vorliegenden Werten errechnetes 95% Konfidenzintervalls  
Basierend auf publizierten Werten des letzten DIR Jahrbuches (Deutsches IVF Register 2017)

**Tabelle 3: Spontane Konzeption**

Alter	Geburten Rate	Untere Grenze*	Obere Grenze*
40	0,28096	0,21072	0,35120
41	0,13149	0,09862	0,16437
42	0,10203	0,07652	0,12754
43	0,07887	0,05915	0,09859
44	0,06079	0,04559	0,07599

\* bezogen auf ein +/- 25% Intervall von der errechneten Geburtenrate  
Basierend auf dem Hunault Synthesis Model (Hunault et al. 2004)

Kosten-basierend auf der GOÄ und Kostenvoranschlägen des Schwerpunktes für Gyn. Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKGM (Berufsrecht der Heilberufe, Besonderes Verwaltungsrecht 12.11.1982)

**Tabelle 4: Kryozyklen – erster Abschnitt und Lagerung**

Alter	Anzahl der Zyklen	Kosten (€)	Untere Grenze* (€)	Obere Grenze* (€)
25	2	12388	9250	15525
28	2	11435	8650	14220
30	2	10800	8250	13350
35	3	12938	10200	15675
38	3	11985	9600	14370

\* Die untere und obere Grenze entsprechen den höchsten und niedrigsten publizierten Werten  
Hormonelle Stimulation, Medikamente, Kryokonservierung, Lagerkosten, etc.

*Tabelle 5: Kryozyklen – zweiter Abschnitt*

Alter	Zyklus	Kosten (€)	Untere Grenze* (€)	Obere Grenze* (€)	Gesamt	Gesamt Untere Grenze* (€)	Gesamt Obere Grenze* (€)
25	1	2100	1200	3000	14488	10450	18525
	2	4200	2400	6000	16588	11650	21525
	3	6300	3600	9000	18688	12850	24525
28	1	2100	1200	3000	13535	9850	17220
	2	4200	2400	6000	15635	11050	20220
	3	6300	3600	9000	17735	12250	23220
30	1	2100	1200	3000	12900	9450	16350
	2	4200	2400	6000	15000	10650	19350
	3	6300	3600	9000	17100	11850	22350
35	1	2100	1200	3000	15038	11400	18675
	2	4200	2400	6000	17138	12600	21675
	3	6300	3600	9000	19238	13800	24675
38	1	2100	1200	3000	14085	10800	17370
	2	4200	2400	6000	16185	12000	20370
	3	6300	3600	9000	18285	13200	23370

\*untere und obere Grenze entsprechend der höchsten und niedrigsten publizierten Werte Fertilisation, Embryonentransfer, etc.

Tabelle 6 Kosten IVF und ICSI

Anzahl der Zyklen	Kosten (€)	Untere Grenze* (€)	Obere Grenze* (€)
1	4608	3346	6696
2	9216	6692	13392
3	13824	10038	20088

\*untere und obere Grenze entsprechend des einfachen und 3,5-fachen Bemessungssatzes nach GOÄ

Basierend auf Berechnungen gemäß der GOÄ

### 2.3 Kosteneffektivitätsanalyse

Es handelt es sich um eine Kosteneffektivitätsanalyse vergleichenden Charakters. Die Effektivität beschreibt hier also um wie viel das medizinische Ergebnis einer Strategie im Vergleich zu den Alternativen besser ist. Dieses Ergebnis wird dann in Relation zu den damit verbundenen Kosten gesetzt. So kann das Ergebnis einer medizinischen Intervention entweder besser, oder schlechter sein als die relevante Methode und die Kosten entweder höher, oder niedriger. Das lässt sich anhand einer 4-Felder-Matrix darstellen in dem sich Kosten und Effektivität als Differenz auftragen lassen. Der Nullpunkt des Diagramms stellt dabei die relevante Alternative dar, die häufig entweder die Standardtherapie (etablierte Methode), oder die Nullalternative (keine Therapie) darstellt.

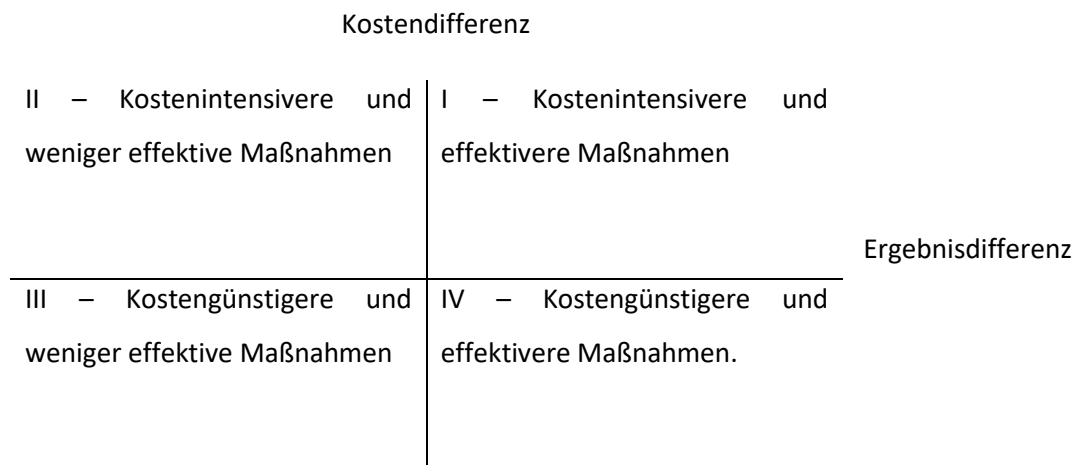


Abbildung 2: 4-Felder-Matrix (Schoffski 2012)

Je nach Quadrant lässt sich die Frage, ob eine Maßnahme kosteneffektiv ist, oder nicht nun entweder einfach, oder etwas komplizierter beantworten. Für Maßnahmen in den Quadranten II und IV ist es relativ einfach eine Aussage zu treffen. Die Maßnahmen in Quadrant II kosten mehr und sind weniger effektiv als die Alternative und sind dementsprechend abzulehnen. Die Maßnahmen in Quadrant IV sind Kosten günstiger und effektiver als die Vergleichsmaßnahme, diese Maßnahmen sind kosteneffektiv und unter diesem Gesichtspunkt zu empfehlen. Man würde sich neue medizinische Interventionen in Quadrant IV wünschen, meist findet man sie allerdings in Quadrant I. Hier stehen einem besseren Ergebnis auch höhere Kosten gegenüber. Auch eine Betrachtung des Quadranten III ist nicht ganz einfach, da die Methoden hier zwar weniger effektiv, aber auch kostengünstiger sind. In diesen Fällen ist eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse nötig, wobei Ergebnisse in Quadrant I und III möglichst rechts unten im Feld zu bevorzugen sind. Hier hängt die Wahl davon ab welches Verhältnis zwischen Kosten und Ergebnis man bereit ist zu akzeptieren.

Bei der Kosten- Wirksamkeits-Analyse handelt es sich um eine Möglichkeit auch nicht monetäre Effekte zu bewerten. Die Nicht monetären Komponenten werden in naheliegenden natürlichen Einheiten gemessen. In dieser Berechnung werden die Chancen auf eine Schwangerschaft und eine darauffolgende Lebendgeburt in Prozent gemessen. Dem gegenüber werden die Kosten gestellt, also welche Kosten fallen pro Einheit des medizinischen Parameters an. Dabei handelt es sich im Moment um die häufigste Studienform, durch die auch der Vergleich zweier unterschiedlich wirksamer Methoden im Gesundheitswesen möglich wird.

Die allgemeine Formel hier lautet:  $K(\text{dir})/W$  oder  $(K(\text{dir}) + K(\text{ind}))/W$ , jeweils für alle zu bewertenden Maßnahmen.

$K$  = Kosten,  $\text{dir}$  = direkte medizinische Kosten,  $\text{ind}$  = indirekte medizinische Kosten.

$W$  = Wirksamkeit (Schoffski 2012)

Die Maßnahme mit dem kleinsten Quotienten stellt die Maßnahme der Wahl dar. Hier stellt sich allerdings das Problem, dass nicht der persönliche Stellenwert den das Erreichen einer Lebendgeburt für die Patientin/das Paar mit einbezogen wird. Die Lebensperspektive und das damit verbundene Glück, oder Unglück Eltern werden zu können, oder nicht spielt also in dieser Betrachtung keine Rolle. Eine mögliche Begegnung dieser Problematik stellt die Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility-analysis) dar. Der Behandlungserfolg einer Maßnahme wird hier aus Patientenperspektive beurteilt. Das bedeutet es werden die Auswirkungen einer



Maßnahme auf Lebensqualität und Lebenserwartung etc. berücksichtigt. Um trotzdem einen Vergleich treffen zu können, wird bei dieser schon mindestens dreidimensionalen Problematik der Versuch einer Vereinfachung vorgenommen, indem zwei Parameter zusammengefasst werden. Da das Einbeziehen von mehr als zwei Dimensionen zwar eine differenzierte Beurteilung aller Methoden in allen Dimensionen erlaubt, aber eine „Entscheidung auf den ersten Blick“ nicht einfach möglich ist. Bei dem prominentesten Beispiel, dem QALY (quality adjusted life year) wäre das die Lebensqualität und Lebenszeitverlängerung. Somit ist wieder ein direkter Vergleich zwischen unterschiedlichen Maßnahmen möglich, da die Kosten/QALY bestimmt werden können und eine relativ einfache Entscheidung zu Gunsten des niedrigeren Quotienten getroffen werden kann. Neben dem QALY-Konzept gibt es noch eine Reihe weiterer, die sich mit dieser Problematik beschäftigen. (Schoffski 2012) Allerdings gibt es bisher kein Modell, das sich auf die Reproduktionsmedizin mit ihren speziellen Fragestellungen beschäftigt. Generell wären hier die Ansätze denkbar aus der Perspektive der möglichen Eltern zu analysieren welche Auswirkungen das Erreichen einer Lebendgeburt, beziehungsweise ein dauerhaft unerfüllter Kinderwunsch hat, außerdem wäre es denkbar aus der Perspektive eines potentiell neu entstehenden Menschen zu analysieren, da allerdings noch nicht einmal Einigkeit darüber besteht, wie hier die Interessen, oder QALYs bei einer bestehenden Schwangerschaft zu werten sind, ist die Bewertung bei einer potentiell möglichen Schwangerschaft noch abstrakter.

In diesem Modell ist Kosteneffektivität definiert als weniger, oder gleiche Kosten pro Lebendgeburt als die Vergleichsstrategie. Zusätzlich werden noch die ICERs berechnet, die angeben welche zusätzlichen Kosten pro zusätzlicher Lebendgeburt, oder pro zusätzlichem Chancenzuwachs zu erbringen wären.

Der Nutzen kann sich in Kosteneffizienzanalysen im Gesundheitssystem durch unterschiedliche Größen ausdrücken. In Frage kommen verschiedene epidemiologische und medizinische Outcome Parameter, beispielsweise Überlebenszeit, Symptom freie Tage, Tumorwachstum etc. In dieser Rechnung wird zum einen das Erreichen einer zusätzlichen Lebendgeburt mit einer Strategie verglichen mit den anderen, beziehungsweise der Chancen Zuwachs mit einer Strategie betrachtet.

In der Analyse der Ergebnisse wurden folgende Rechnungen zur Kosten Effektivität angestellt. Es wurden die Kosten pro Frau, die Kosten pro Lebendgeburt, die zusätzlichen Kosten pro Lebendgeburt und die Incremental cost effectiveness ratio (ICER) berechnet. Die ICER wurde zum einen pro Lebendgeburt errechnet, also zusätzliche Kosten pro zusätzlicher Lebendgeburt und zum anderen pro zusätzlichem Prozent Chancen, also zusätzliche Kosten pro zusätzlichen

Chancen. ICER ist definiert als zusätzlicher monetärer Aufwand pro Maßeinheit des untersuchten Parameters. (Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) 2010)

Häufig finden gesundheitsökonomische Betrachtungen aus einer volkswirtschaftlich, umfassenden Betrachtungsweise statt, aus Sicht der medizinischen Leistungserbringer (Krankenhaus, Ärzte) oder der Krankenkassen. Eine Betrachtung aus Perspektive der Patienten ist eher selten, da es sich bei ihnen zumeist nicht um die direkten Kostenträger handelt. In dieser Untersuchung handelt es sich allerdings um eine Analyse aus der Perspektive der Patientinnen/ Paare, die sich für reproduktionsmedizinische Maßnahmen interessieren. Das passiert, wie bereits erwähnt vor dem Hintergrund, dass ab dem Erreichen des 40 Lebensjahres des weiblichen Partners reproduktionsmedizinische Maßnahmen, egal ob herkömmliche IVF/ICSI, oder die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation von Patienten selbst zu bezahlen sind. (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 21.08.2014) Darum fließen nur direkte medizinische Kosten ein, die nicht von den Krankenkassen übernommen werden und es sollte auch bei der späteren Bewertung der Ergebnisse nicht vergessen werden, dass hier die Frage im Vordergrund steht, was für Patientinnen/ Paare akzeptabel ist und nicht, ob ein Verfahren aus gesellschaftlicher Perspektive von den Sozialkassen getragen werden sollte. Es ist von besonderem Interesse welche (finanziellen) Belastungen auf Patienten zukommen, aber auch vor dem Hintergrund einer Erhöhung der Chancen auf ein eigenes Kind, was für viele Patienten einen essenziellen Bestandteil der Selbstverwirklichung darstellt. Auch wenn an dieser Stelle darauf hingewiesen sei, dass eine Betrachtung aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive sicher von ebenso großem Interesse wäre. Hierzu wäre allerdings eine andere Aufstellung der Kosten nötig, die alle direkten Kosten (nicht nur die von der Patientin getragenen) und auch den zukünftigen Beitrag der zusätzlichen Kinder an unserer Gesellschaft berücksichtigt.

Bei Kosten und Nutzen werden tangible und nicht tangible Effekte unterschieden. Bei tangiblen Effekten handelt es sich um in der Regel monetär erfassbare, bei intangiblen nicht, oder nur eingeschränkt. Intangible Effekte können beispielsweise Schmerz, Freude, physische Einschränkung, oder Einbußen und Gewinne der Lebensqualität sein. Die intangiblen Effekte der unterschiedlichen Strategien werden hier nicht näher quantifiziert, aber in der Diskussion berücksichtigt.

## 2.4 Stabilitätsanalyse inklusive Monte Carlo Simulation

Es erfolgte eine Berechnung verschiedener Szenarien, in denen die Stabilität der Markov Kette überprüft wurde. Es wurde jeweils der Einfluss der Inputparameter auf Effektivität und Kosteneffektivität überprüft. Jede Variable wurde isoliert innerhalb ihres 95% KI oder plausiblen Intervalls, sowohl bis zum Maximal-, als auch Minimalwert variiert. Um die Stabilität noch weiter zu überprüfen wurden die Variablen identifiziert, die sich entweder positiv oder negativ auf die errechneten ICER auswirken und kombiniert auf ihre Maximal und Minimalwerte variiert um das günstigste und ungünstigste Szenario für die Strategien zu erzeugen. Damit wurde überprüft, ob, solange alle Variablen in ihrem 95% CI, oder ihrem plausiblen Intervall liegen, die generelle Annahme weiterhin zutrifft (Siehe Ergebnisse). Die generelle Annahme ist: Mit der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation können höhere Lebendgeburtsraten erzielt werden, allerdings auch zu einem höheren Preis.

In der zweiten Analyse der Kosteneffektivität wurden Monte Carlo Simulationen erstellt, um neben den bisherigen Szenarien alle Variablen zufällig zu variieren. Solange die Annahmen des Markov Modells gelten liegt innerhalb dieser Intervalle mit 95% Wahrscheinlichkeit die Kosteneffektivität. Der Begriff Konfidenzintervall (KI) wäre nicht korrekt, da für einige Variablen – wie beispielsweise die Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption – keine 95% KI vorliegen.

Bei Monte-Carlo Simulationen handelt es sich um ein stochastisches Verfahren, bei dem eine große Anzahl von Zufallsexperimenten durchgeführt wird, um mathematische Funktionen und komplexe Prozesse zu imitieren. Monte- Carlo Simulationen werden beispielsweise genutzt, um mathematische Probleme zu lösen, die sich analytisch nicht, oder nur schwierig lösen lassen, bestimmte Verteilungsmuster vorherzusehen, sowie zur Nachbildung komplexer Prozesse, die nicht direkt analysiert werden können. (Carlin und Louis T. A. 2008) Es wurden mehrere Monte-Carlo Simulationen durchgeführt. Dazu wurde zunächst für jedes Inputparameter – Lebendgeburtsrate nach IVF/ ICSI mit frischen Oozyten, Lebendgeburtsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten, Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption, die jeweiligen Gegenwahrscheinlichkeiten und die verschiedenen Kosten – ein 95% KI erstellt, oder wenn das nicht möglich war ein plausibles Intervall. Nun wurde für einige ausgewählte Szenarien eine Monte-Carlo Simulation durchgeführt. Dafür wurde die Markov Kette jeweils 1000 Mal berechnet, wobei für jeden Parameter zufällig ein Wert aus seinem Intervall bestimmt wurde. Es wurde von einer uniformen Verteilung ausgegangen. Durch die Verteilung

der Ergebnisse dieser 1000 Zufallsexperimente ließ sich dann ein 95% Plausibilitätsintervall für die Kosteneffektivität erstellen.

In einer letzten Analyse wurde der Effekt untersucht, den die Nutzungsrate der gefrorenen Oozyten auf das Outcome hat untersucht, da es unwahrscheinlich ist, dass alle Frauen, die sich dazu entschließen Oozyten zu kryokonservieren später auch auf diese zurückkommen werden. Es wurde für die Werte 60% Nutzungsrate und 6% gerechnet. Bei 6% scheint es sich aktuell um eine realistische Nutzungsrate bereits kryokonservierter Oozyten im Sinne des social freezing zu handeln (Hodes-Wertz et al. 2013, Ben-Rafael 2018).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Markov Modell und Effektivitätsanalyse

Die Effektivität in dieser Kosteneffektivitätsanalyse ist definiert als die Rate an möglichen Lebendgeburten in den unterschiedlichen Strategien. Die Effektivität wurde durch das Erstellen einer Markov Kette für die zuvor erläuterten Annahmen berechnet. In der ersten Analyse erfolgte eine Berechnung für die mittleren Werte, beziehungsweise Standardwerte der Input Parameter. Bei der ersten, unten abgebildeten Tabelle handelt es sich also um die Chancen pro Jahr mit den unterschiedlichen Strategien eine Lebendgeburt zu erreichen, wenn alle Variablen mit dem Mittel- oder Ausgangswert eingehen. Diese erste Berechnung stellt den „Basis Fall“ dar, in den Szenarien der Stabilitätsanalyse werden die jeweiligen Auswirkungen einer Änderung eines, oder mehrerer Parameter auf die Effektivität der Strategien in Relation zu dieser ersten Berechnung näher erläutert.

*Tabelle 7: Basisfall Effektivität*

Strategie	Alter	40	41	42	43	44	gesamt
1	25	0,281	0,488	0,102	0,079	0,061	0,714
	28	0,281	0,462	0,102	0,079	0,061	0,699
	30	0,281	0,483	0,102	0,079	0,061	0,711
	35	0,281	0,479	0,102	0,079	0,061	0,709
	38	0,281	0,419	0,102	0,079	0,061	0,676
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,299	0,102	0,079	0,061	0,608

*Erfolgsraten der unterschiedlichen Strategien mit Punktwerten. Angabe der Erfolgsrate pro Jahr und kumulativ in der letzten Spalte.*

Es wird deutlich, dass es möglich ist mit Strategie 1, der Oozyten Kryokonservierung in jüngerem Alter und der Nutzung der kryokonservierten Oozyten mit 41 höhere Lebendgeburtsraten zu erzielen, als mit den anderen beiden Strategien. Es erfolgt innerhalb von Strategie 1 ein Abfall der Chancen. Bei Frauen, die sich mit 25 für eine Kryokonservierung ihrer Oozyten entscheiden, wäre nach den Ergebnissen der Markov Kette eine kumulative Lebendgeburtsrate nach 5 Jahren von 71,4% möglich, während es bei mit 38 kryokonservierten Oozyten nur noch 67,6 % wären. In Strategie 2, nur der Versuch der spontanen Konzeption lag die kumulative Lebendgeburtsrate bei 51,5 % und mit Strategie 3, der Nutzung von herkömmlichen reproduktiven Maßnahmen (IVF/ICSI) mit 41 lag die kumulative Lebendgeburtsrate bei 60,8%. Vergleicht man die Strategien untereinander würde das eine relative prozentuale Zunahme der Chancen mit Strategie 1 im Vergleich zu 2 von 31,26 % - 38,64 % bedeuten und im Vergleich zu Strategie 13 von 11,18 % - 17,43 %. Vergleicht man Strategie 3 mit Strategie 2 würde das einen relativen Zuwachs der Chancen von 18,1 % bedeuten. Würden je 100 Frauen alle Strategien nutzen, würde das 16,1 (38 J.) – 19,9 (25 J.) zusätzliche Lebendgeburten mit Strategie 1 verglichen mit Strategie 2 und 6,8 (38 J.) – 10,2 (25 J.) verglichen mit Strategie 3 bedeuten.

### 3.2 Kosten und Kosteneffektivität

Die Kosteneffektivität wurde in dieser Berechnung als monetärer Aufwand, ausgedrückt in direkten medizinischen Kosten, die Selbstzahlerleistungen sind in Relation zu dem zuvor berechneten Effekt der einzelnen Strategien definiert. Es wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse mit den Ergebnissen der Markov Kette durchgeführt. Es wurden die Kosten pro Frau, die Kosten pro Lebendgeburt, der Anstieg der Kosten pro Frau und pro Lebendgeburt im Vergleich zwischen Strategie 1 und 3 und die incremental cost-effectiveness ratio (ICER), die in diesem Fall die Kosten pro zusätzlicher Lebendgeburt ausdrückt berechnet. Die Ergebnisse des Basis Falls sind in folgender Tabelle dargestellt.

**Tabelle 8: Basisfall Kosten**

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/LG (€)	Anstieg Kosten/Frau	Anstieg der Kosten/Lebendge burt	ICER (Lebendgeb urt) (€)	ICER (Prozen t) (€)
1	25	17 512	24 526	0,419	0,209	48 803	488
	28	16 632	23 794	0,348	0,173	47 186	471,9
	30	15 939	22 418	0,292	0,105	34 959	349,6
	35	18 086	25 510	0,466	0,257	56 910	569,1
	38	17 299	25 590	0,402	0,261	72 951	729,5
3		12 338	20 293	0,000*	0,000*	NaN*	NaN*

*Angabe der Kosteneffektivitätsparameter beim „base case“ \* verglichen wird Strategie 1 mit 3, deshalb sind die Werte bei 3 0, beziehungsweise nicht angegeben.*

Betrachtet man die Ergebnisse der Berechnungen einmal exemplarisch für Strategie 1 und die Kryokonservierung von Oozyten mit 25. Hier betragen die Kosten 17512€ pro Frau, das wären 24526€ pro Lebendgeburt. Verglichen mit Strategie 3 also einen Anstieg der Kosten um 41,9% pro Frau und 20,9% pro Lebendgeburt. Die ICER beträgt 48803€, was bedeutet das insgesamt 48803€ aufgewendet werden müssten, um eine Lebendgeburt mehr zu erzielen, als mit Strategie 3. Es fällt auf, dass die Kosteneffektivität in Strategie 1 am höchsten ist, wenn mit 30 Jahren die Kryokonservierung der Oozyten stattfindet. Das ist durch die jährlichen

Lagerungskosten zu erklären, mit 30 Jahren scheint das Verhältnis zwischen Oozyten Qualität und Lagerungsdauer bis 41 am besten zu sein. Hier beträgt der Anstieg der relativen Kosten pro Lebendgeburt nur 10,5%, bei zusätzlichen 34959€ pro zusätzlicher Lebendgeburt verglichen mit Strategie 3.

Die ICER können auch aus anderer Perspektive betrachtet werden. Bei der Berechnung der zusätzlichen Kosten pro Lebendgeburt wird die Differenz der Kosten in Strategie 1 und 3 durch die Differenz der Chancen in Strategie 1 und 3 geteilt. Teilt man stattdessen durch die Differenz der Chancen mit Strategie 1 und 3, angegeben in Prozent erhält man die zusätzlichen Kosten, die eine Patientin für 1% mehr Chancen auf eine Lebendgeburt aufwenden müsste. Diese Werte lassen sich einfach aus den in Tbl. 2 angegebenen ICER herleiten. Eine Patientin müsste also mit Strategie 1 und der Kryokonservierung von Oozyten im Alter von 30 Jahren pro zusätzlichem Prozent Chancen eine Lebendgeburt zu erzielen zusätzliche 349,6€ ausgeben.

Den Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass sich mit Strategie I – Oozyten Kryokonservierung – höhere Lebendgeburtssraten erzielen lassen, als mit den anderen beiden Strategien, auch noch mit 38 und mit Strategie III – IVF/ICSI mit frischen Oozyten – höhere als mit Strategie II – nur natürliche Konzeption. Des Weiteren, dass das Kosten- Nutzenverhältnis innerhalb von Strategie I mit 30 Jahren am günstigsten zu sein scheint. Es zeigt sich aber auch, dass Strategie I durchgängig ein schlechteres Kosten – Nutzenverhältnis hat als Strategie III, ersichtlich in den Spalten Kosten pro Lebendgeburt und Anstieg der Kosten pro Lebendgeburt.

### 3.3 Stabilitätsanalyse inklusive Monte Carlo Simulation

Es wurden verschiedene Szenarien berechnet, um eine Aussage über den Einfluss einzelner Input Parameter treffen zu können. Von Interesse war, welche Inputparameter einen positiven und welche einen negativen Einfluss auf die Effektivität und in einer zweiten Analyse auf die Kosteneffektivität haben. Von besonderem Interesse war, ob die Veränderung einzelner, oder auch mehrerer Parameter bis zu ihren Minimal- oder Maximalwerten innerhalb ihres 95% Konfidenzintervalls, oder ihres plausiblen Intervalls zu einer Veränderung der generellen Annahmen führt, die dem Basis Fall entnommen werden können. Diese Annahmen sind 1. Die Oozyten Kryokonservierung in jüngerem Alter und spätere Nutzung ist effektiver als die anderen beiden Strategien und 2. Die Oozyten Kryokonservierung kostet in jeder Konstellation mehr pro Lebendgeburt, ist also nicht kosteneffektiver als Strategie 3, das Nutzen herkömmlicher reproduktionsmedizinischer Maßnahmen. Außerdem wurde auch ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss der spontanen Konzeption gelegt, da dieser

Parameter aufgrund eines Mangels an Daten mit einer Unsicherheit behaftet ist. Dem wurde allerdings durch ein weites plausibles Intervall Rechnung getragen. Alle Szenarien, die im Folgenden betrachtet werden, werden mit dem Basis Fall aus Tbl. 1 verglichen.

### 3.3.1 Markov Modell

In den folgenden Szenarien wird zunächst der Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Effektivität und im Anschluss auf die Kosteneffektivität beleuchtet. In den ersten beiden Szenarien gingen alle Parameter entweder mit ihrem Minimalwert (Szenario 1) oder ihrem Maximalwert (Szenario 2) ein.

Szenario 1: Alle Input Variablen gehen mit ihrem Minimalwert ein.

*Tabelle 9: Szenario 1: Minimalwerte*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebend- geburtsrate/%
1	25	0,211	0,365	0,077	0,059	0,046	0,584
	28	0,211	0,401	0,077	0,059	0,046	0,608
	30	0,211	0,436	0,077	0,059	0,046	0,631
	35	0,211	0,445	0,077	0,059	0,046	0,637
	38	0,211	0,381	0,077	0,059	0,046	0,595
2		0,211	0,099	0,077	0,059	0,046	0,410
3		0,211	0,278	0,077	0,059	0,046	0,528

Das Verschieben aller Parameter zu ihrem Minimalwert führt zu Ergebnissen, die verglichen mit dem Basis Fall in allen Strategien und Altersgruppen in Strategie 1 deutlich geringer ausfallen. Relativ am größten ist die Abweichung in Strategie 3, gefolgt von den jüngeren Altersgruppen in Strategie 1. Das lässt sich jeweils durch die größere Spannweite des plausiblen Intervalls, bzw. des 95% KI erklären. Das große Intervall bei Lebendgeburtsraten nach spontaner Konzeption ist willkürlich festgelegt (+/- 25%), das große 95% KI bei Lebendgeburtsraten nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten lässt sich durch geringe



Fallzahlen und Werte nahe der 0,5 erklären. Das bedeutet auch, dass sich das Verhältnis zwischen Strategie 1 und 3 verändert, zumindest bei den niedrigeren Altersgruppen ist die Differenz der Effektivität zu den anderen Strategien deutlich geringer, als im Basis Fall.

Szenario 2: Alle Input Variablen gehen mit ihrem Maximalwert ein.

*Tabelle 10: Szenario 2: Maximalwerte*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebend-geburtssrate/%
1	25	0,351	0,622	0,128	0,099	0,076	0,822
	28	0,351	0,526	0,128	0,099	0,076	0,776
	30	0,351	0,531	0,128	0,099	0,076	0,779
	35	0,351	0,515	0,128	0,099	0,076	0,771
	38	0,351	0,459	0,128	0,099	0,076	0,745
2		0,351	0,164	0,128	0,099	0,076	0,606
3		0,351	0,320	0,128	0,099	0,076	0,680

Die Abweichungen zum Basis Fall sind in Szenario 2 komplementär zu Szenario 1. Wo in Szenario 1 im Vergleich zum Basis Fall eine niedrigere Effektivität beobachtet werden konnte, kommt es hier zu einer höheren Effektivität. Auch hier verändert sich das Verhältnis zwischen Strategie 1 und 3 in den jüngeren Altersgruppen. In diesem Szenario wird der Abstand allerdings größer. Auch das ist mit dem großen 95% KI in diesen Altersgruppen.

In den folgenden Szenarien wird der Einfluss jedes einzelnen Parameters auf die Effektivität überprüft.

Szenario 3: Kryokonservierung beim Minimalwert

*Tabelle 11 Szenario 3: Kryokonservierung Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebend- geburtsrate/%
1	25	0,281	0,365	0,102	0,079	0,061	0,645
	28	0,281	0,401	0,102	0,079	0,061	0,666
	30	0,281	0,436	0,102	0,079	0,061	0,685
	35	0,281	0,445	0,102	0,079	0,061	0,690
	38	0,281	0,381	0,102	0,079	0,061	0,654
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,299	0,102	0,079	0,061	0,608

Nicht ganz überraschend hat es einen negativen Einfluss auf die Effektivität von Strategie 1, wenn die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten mit ihrem Minimalwert eingeht. Auffällig ist hier, dass die Lebendgeburtsraten in den unterschiedlichen Altersgruppen in Strategie 1 nicht mehr so geordnet sind, wie zuvor. Nun ist es am effektivsten mit 35 Oozyten zu kryokonservieren und nicht länger mit 25, selbst mit 38 ist es noch effektiver als mit 25. Das lässt sich ebenfalls über das große 95% KI erklären, das mit 25 weiter ist als mit 35, oder 38. Es könnten noch andere Faktoren hinzukommen, die gegebenenfalls einen negativen Einfluss auf die Effektivität von Strategie 1 in jüngeren Altersgruppen haben. Es wäre beispielsweise naheliegend, dass Patientinnen, die mit 25 bereits auf reproduktionsmedizinische Hilfe angewiesen sind, eher schwerwiegendere Einschränkungen der Fertilität aufweisen, als ältere Frauen, wo das Alter einen immer erheblicheren Faktor darstellt. Da in diesem Modell vor allem der Einfluss des Alters herauskristallisiert werden soll, könnte es somit zu einer Unterschätzung der Effektivität in jüngerem Alter kommen.

Szenario 4: Lebengeburt rate nach spontaner Konzeption an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 12: Szenario 4: spontane Konzeption Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebend- geburtsrate/%
1	25	0,211	0,488	0,077	0,059	0,046	0,665
	28	0,211	0,462	0,077	0,059	0,046	0,648
	30	0,211	0,483	0,077	0,059	0,046	0,661
	35	0,211	0,479	0,077	0,059	0,046	0,659
	38	0,211	0,419	0,077	0,059	0,046	0,620
2		0,211	0,099	0,077	0,059	0,046	0,410
3		0,211	0,299	0,077	0,059	0,046	0,541

Ist die Lebendgeburt rate nach spontaner Konzeption niedriger als im Basisfall, hätte das einen Einfluss auf die Differenz der Effektivität von Strategie 1 im Vergleich zu Strategie 2 und Strategie 3. Ist Strategie 1 im Basis Fall ca. 15% effektiver als Strategie 3 und ca. 36% effektiver als Strategie 2, steigt der relative Zuwachs der Effektivität von Strategie 1 gegenüber den anderen Strategien auf ca. 20% gegenüber Strategie 3 und auf ca. 58% gegenüber Strategie 2. Auch der relative Zuwachs der Effektivität von Strategie 3 gegenüber Strategie 2 ist hier höher. Zusammenfassend lässt sich also sagen, sollte die Lebendgeburt rate nach spontaner Konzeption niedriger sein, als erwartet, würden damit die beiden Strategien, die reproduktionsmedizinische Maßnahmen nutzen im Vergleich effektiver. Außerdem wäre die Auswirkung auf Strategie 1 größer, als auf Strategie 3, sodass Strategie 1 auch im Vergleich zu Strategie 3 effektiver würde.

Szenario 5: Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 13: Szenario 5: IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,281	0,488	0,102	0,079	0,061	0,714
	28	0,281	0,462	0,102	0,079	0,061	0,699
	30	0,281	0,483	0,102	0,079	0,061	0,711
	35	0,281	0,479	0,102	0,079	0,061	0,709
	38	0,281	0,419	0,102	0,079	0,061	0,676
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,299	0,102	0,079	0,061	0,597

Wenn die Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten mit ihrem Minimalwert in die Berechnungen mit eingeht, wird Strategie 1 gegenüber Strategie 3 effektiver. Der Effekt ist niedriger, als in Szenario 4. Strategie 3 bleibt effektiver als Strategie 2.

Szenario 6: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 14: Szenario 6: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,281	0,622	0,102	0,079	0,061	0,789
	28	0,281	0,526	0,102	0,079	0,061	0,735
	30	0,281	0,531	0,102	0,079	0,061	0,738
	35	0,281	0,515	0,102	0,079	0,061	0,729
	38	0,281	0,459	0,102	0,079	0,061	0,698
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,299	0,102	0,079	0,061	0,608

Wenn die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten mit ihrem Maximalwert eingeht, wird Strategie 1 gegenüber Strategie 2 und 3 effektiver. Dieser Effekt ist größer, als bei den Szenarien 4 und 5.

Szenario 7: Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 15: Szenario 7: spontane Konzeption Maximalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,351	0,488	0,128	0,099	0,076	0,759
	28	0,351	0,462	0,128	0,099	0,076	0,746
	30	0,351	0,483	0,128	0,099	0,076	0,756
	35	0,351	0,479	0,128	0,099	0,076	0,754
	38	0,351	0,419	0,128	0,099	0,076	0,726
2		0,351	0,164	0,128	0,099	0,076	0,606
3		0,351	0,299	0,128	0,099	0,076	0,669

Dieses Szenario verhält sich komplementär zu Szenario 4, trotzdem bleiben auch hier die Annahmen des Basis Falls bestehen. Strategie 1 bleibt effektiver als die anderen beiden und Strategie 3 bleibt effektiver als Strategie 2.

Szenario 8: Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 16: Szenario 8: IVF/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,281	0,488	0,102	0,079	0,061	0,714
	28	0,281	0,462	0,102	0,079	0,061	0,699
	30	0,281	0,483	0,102	0,079	0,061	0,711
	35	0,281	0,479	0,102	0,079	0,061	0,709
	38	0,281	0,419	0,102	0,079	0,061	0,676
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,320	0,102	0,079	0,061	0,620

Dieses Szenario verhält sich komplementär zu Szenario 5, trotzdem bleiben auch hier die Annahmen des Basis Falls bestehen. Strategie 1 bleibt effektiver als die anderen beiden und Strategie 3 bleibt effektiver als Strategie 2.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, wenn jeweils nur ein Parameter hin zu seinem Minimal- oder Maximalwert variiert wird bleibt Strategie 1 immer effektiver, als die anderen beiden und Strategie 3 immer effektiver als Strategie 2. Positiven Einfluss auf die Effektivität von Strategie 1 hatte es - in absteigender Reihenfolge, das Parameter mit dem größten Einfluss zuerst-, wenn die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten bei ihrem Maximalwert lag, die Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption bei ihrem Minimalwert lag und wenn die Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten bei ihrem Minimalwert lag. Dies gilt umgekehrt für den negativen Einfluss auf die Effektivität von Strategie 1 im Vergleich zu den anderen beiden. Aufgrund dieser Feststellungen wurden Szenarien entwickelt, in denen mehr als ein Parameter variiert wurde, um den größtmöglichen positiven und negativen Effekt auf die Effektivität von Strategie 1 abzubilden.

In den folgenden Szenarien wurden zunächst nur 2 Parameter variiert, später dann drei.

Szenario 9: Lebendgeburtsrate nach herkömmlicher IVF/ICSI an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 17: Strategie 9: IVf/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert, Oozyten Kryokonservierung Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,281	0,365	0,102	0,079	0,061	0,645
	28	0,281	0,401	0,102	0,079	0,061	0,666
	30	0,281	0,436	0,102	0,079	0,061	0,685
	35	0,281	0,445	0,102	0,079	0,061	0,690
	38	0,281	0,381	0,102	0,079	0,061	0,654
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,620
3		0,281	0,320	0,102	0,079	0,061	0,515

Strategie 1 bleibt in diesem Szenario effektiver als Strategie 2 und Strategie 3.

Szenario 10: Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 18: Szenario 10: spontane Konzeption Maximalwert, Oozyten Kryokonservierung Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,351	0,365	0,128	0,099	0,076	0,700
	28	0,351	0,401	0,128	0,099	0,076	0,718
	30	0,351	0,436	0,128	0,099	0,076	0,734
	35	0,351	0,445	0,128	0,099	0,076	0,738
	38	0,351	0,381	0,128	0,099	0,076	0,708
2		0,351	0,164	0,128	0,099	0,076	0,606
3		0,351	0,299	0,128	0,099	0,076	0,669

Auch in diesem Szenario bleibt die Annahme bleibt Strategie 1 effektiver, als Strategie 2 und 3.

Szenario 11: Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach herkömmlicher IVF/ICSI an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert.



*Tabelle 19: Szenario 11: spontane Konzeption Maximalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten)  
Maximalwert, Oozyten Kryokonservierung Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebend-geburtssrate/%
1	25	0,351	0,365	0,128	0,099	0,076	0,700
	28	0,351	0,401	0,128	0,099	0,076	0,718
	30	0,351	0,436	0,128	0,099	0,076	0,734
	35	0,351	0,445	0,128	0,099	0,076	0,738
	38	0,351	0,381	0,128	0,099	0,076	0,708
2		0,351	0,164	0,128	0,099	0,076	0,606
3		0,351	0,320	0,128	0,099	0,076	0,680

Auch in dem Szenario, indem alle Input Parameter zu Ungunsten von Strategie 1 gewählt wurden, bleibt diese effektiver als Strategie 2 und Strategie 3.

In den folgenden Szenarien werden die Auswirkungen auf die Chancen einer Lebendgeburt mit den unterschiedlichen Strategien untersucht, wenn die Input Parameter zu Gunsten der Effektivität von Strategie 1 verschoben werden. Diese Ergebnisse sind in der Betrachtung der geänderten Effektivität nur von untergeordneter Rolle, da nicht anzunehmen ist, dass sich an den generellen Aussagen – Strategie 1 bleibt effektiver als die anderen beiden und Strategie 3 effektiver als 2- etwas verändert. Sie sind hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, werden aber vor allem als Grundlage für die spätere Berechnung der Kosteneffektivität in diesen Szenarien benötigt. Darum erfolgt eine genauere Besprechung dieser Szenarien bei der Analyse der Szenarien bezüglich der Kosteneffektivität.

Szenario 12: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 20: Szenario 12: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, spontane Konzeption Minimalwert*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,211	0,622	0,077	0,059	0,046	0,753
	28	0,211	0,526	0,077	0,059	0,046	0,690
	30	0,211	0,531	0,077	0,059	0,046	0,693
	35	0,211	0,515	0,077	0,059	0,046	0,682
	38	0,211	0,459	0,077	0,059	0,046	0,646
2		0,211	0,099	0,077	0,059	0,046	0,410
3		0,211	0,299	0,077	0,059	0,046	0,514

Szenario 13: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach herkömmlicher IVF/ICSI an ihrem Minimalwert.

**Tabelle 21: Szenario 13 (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert**

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,281	0,622	0,102	0,079	0,061	0,789
	28	0,281	0,526	0,102	0,079	0,061	0,735
	30	0,281	0,531	0,102	0,079	0,061	0,738
	35	0,281	0,515	0,102	0,079	0,061	0,729
	38	0,281	0,459	0,102	0,079	0,061	0,698
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,278	0,102	0,079	0,061	0,597

Szenario 14: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Minimalwert, Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Minimalwert.

**Tabelle 22: Szenario 14: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, spontane Konzeption Minimalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert**

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebendgeburtsrate/%
1	25	0,211	0,622	0,077	0,059	0,046	0,753
	28	0,211	0,526	0,077	0,059	0,046	0,690
	30	0,211	0,531	0,077	0,059	0,046	0,693
	35	0,211	0,515	0,077	0,059	0,046	0,682
	38	0,211	0,459	0,077	0,059	0,046	0,646
2		0,211	0,099	0,077	0,059	0,046	0,410
3		0,211	0,278	0,077	0,059	0,046	0,528

Da es unwahrscheinlich erscheint, dass alle Patientinnen auf ihre Kryokonservierten Oozyten zurückkommen – wie im Base Case -, wurden noch zwei Szenarien entwickelt in denen die Nutzungsrate der kryokonservierten Oozyten auf 60% und 6% gesenkt wurde.

Szenario 15: Nutzungsrate der kryokonservierten Oozyten von 60%.

*Tabelle 23: Szenario 15: 60% Nutzungsrate*

Strategie	Alter	Jahr 40/%	Jahr 41/%	Jahr 42/%	Jahr 43/%	Jahr 44/%	Lebend-geburtsrate/%
1	25	0,281	0,488	0,102	0,079	0,061	0,634
	28	0,281	0,462	0,102	0,079	0,061	0,626
	30	0,281	0,483	0,102	0,079	0,061	0,633
	35	0,281	0,479	0,102	0,079	0,061	0,631
	38	0,281	0,419	0,102	0,079	0,061	0,611
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,299	0,102	0,079	0,061	0,608

Auch wenn nur 60% der Frauen, die sich für die Anlage einer Fertilitätsreserve entschieden haben auf ihre kryokonservierten Oozyten zurückkommen würden, bliebe Strategie 1 effektiver, als Strategie 2 und Strategie 3. Die -erheblichen- Auswirkungen auf die Kosteneffektivität werden an anderer Stelle besprochen.

Szenario 16: Nutzungsrate der kryokonservierten Oozyten von 6%.

*Tabelle 24: Szenario 16: 6% Nutzungsrate*

Strategie	Alter	Jahr 40	Jahr 41	Jahr 42	Jahr 43	Jahr 44	Lebend- geburtsrate
1	25	0,281	0,488	0,102	0,079	0,061	0,527
	28	0,281	0,462	0,102	0,079	0,061	0,526
	30	0,281	0,483	0,102	0,079	0,061	0,527
	35	0,281	0,479	0,102	0,079	0,061	0,527
	38	0,281	0,419	0,102	0,079	0,061	0,525
2		0,281	0,131	0,102	0,079	0,061	0,515
3		0,281	0,299	0,102	0,079	0,061	0,608

Wenn nur 6% der Frauen, die sich für die Anlage einer Fertilitätsreserve entschieden haben auf ihre kryokonservierten Oozyten zurückkämen, wäre Strategie 1 nicht länger effektiver als Strategie 3. Allerdings muss gesagt werden, dass das Szenario zwar was die Anzahl der Frauen, die auf ihre Oozyten zurückkommen plausibel scheint, ein Vergleich der Effektivität mit den anderen Strategien aber nicht legitim erscheint, da das nicht Nutzen der kryokonservierten Oozyten meist Ausdruck eines nicht länger bestehenden, oder bereits erfüllten Kinderwunsches ist. Diese Szenarien wurden hauptsächlich für die Kosteneffektivitätsanalyse erstellt.

### 3.3.2 Kosteneffektivität

Um auch den Einfluss einzelner Input Parameter auf die Kosteneffektivität beurteilen zu können, wurde diese in allen Szenarien berechnet. Zur Vereinfachung und besseren Vergleichbarkeit wurden die incremental cost-effectiveness ratios (ICER) in Strategie 1 zu einem Mittelwert zusammengefasst. Es wurden Strategie 1 und Strategie 3 verglichen. In den meisten Szenarien wird veranschaulicht, was sich leicht aus der Effektivitätsanalyse ableiten lässt. Wird Strategie 1 effektiver, sinkt auch die ICER und damit steigt die Kosteneffektivität. Von besonderem Interesse waren darum die Szenarien, in denen Strategie 1 kosteneffektiver werden könnte, als Strategie 3.

Szenario 1: Alle Inputparameter gehen mit ihrem Minimalwert ein.

*Tabelle 25: Szenario 1: Minimalwerte*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17845	30556	0,434	0,296	96378	0,584
	28	16797	27627	0,349	0,172	54364	0,608
	30	16068	25464	0,291	0,080	35146	0,631
	35	18182	28544	0,461	0,211	52609	0,637
	38	17401	29245	0,398	0,240	73925	0,595
2		-	-	-	-	-	
3		12448	23575	-	-	-	0,528

\*verglichen mit Strategie 3

Wie schon zuvor bei der Effektivitätsanalyse fällt in den ersten beiden Szenarien auf, dass die ICERs in den ersten Altersgruppen in Strategie 1 weiter vom Basis Fall divergieren, als die übrigen Werte. Auch das lässt sich durch das größere 95% KI erklären.

Szenario 2: Alle Inputparameter gehen mit ihrem Maximalwert ein.

*Tabelle 26: Szenario 2: Maximalwerte*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17104	20808	0,400	0,158	34386	0,822
	28	16449	21198	0,346	0,179	44044	0,776
	30	15800	20283	0,293	0,129	36154	0,779
	35	17985	23327	0,472	0,298	63337	0,771
	38	17189	23073	0,407	0,284	76430	0,745
2		-	-	-	-	-	
3		12221	17972	-	-	-	0,680

\*verglichen mit Strategie 3

Siehe Szenario 1.

Szenario 3: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 27: Szenario 3: ICSI ( Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17845	27667	0,446	0,363	148827	0,645
	28	16797	25221	0,361	0,243	76872	0,666
	30	16068	23457	0,302	0,156	48436	0,685
	35	18182	26351	0,474	0,299	71267	0,690
	38	17401	26607	0,410	0,311	110053	0,654
2		-	-	-	-	-	
3		12338	20293	-	-	-	0,608

\*verglichen mit Strategie 3

Wird die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten bis zu ihrem Minimalwert gesenkt, muss für eine zusätzliche Lebendgeburt etwa drei Mal so viel zusätzlich bezahlt werden, als im Basis Fall. Verglichen dazu steigt die ICER mit 30 Jahren nur etwa um ein Drittel. Auch hier kommt wieder das größere Konfidenzintervall in jüngeren Jahren zum Tragen, aber auch die mit einer längeren Lagerung verbundenen Kosten.

Szenario 4: Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 28: Szenario 4: spontane Konzeption Minimalwert*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17512	26333	0,419	0,155	41719	0,665
	28	16632	25667	0,348	0,125	40130	0,648
	30	15939	24114	0,292	0,057	30006	0,661
	35	18068	27445	0,466	0,203	48711	0,659
	38	17299	27902	0,402	0,223	62793	0,620
2		-	-	-	-	-	
3		12338	22807	-	-	-	0,541

\*verglichen mit Strategie 3

Sinkt die Schwangerschaftsrate nach spontaner Konzeption auf ihren Minimalwert verändern sich die ICER im Vergleich zum Basis Fall nur relativ wenig. Im Vergleich zu Szenarien, in denen die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten verschoben wird, divergieren die ICERs in diesem Szenario untereinander nur wenig.

Szenario 5: Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Minimalwert.

*Tabelle 29: Szenario 5: IVF/ICSI (frischen Oozyten) Minimalwert*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17512	24526	0,407	0,176	43279	0,714
	28	16632	23794	0,336	0,141	41024	0,699
	30	15939	22418	0,280	0,075	30625	0,711
	35	18086	25510	0,453	0,223	50345	0,709
	38	17299	25590	0,390	0,227	61407	0,676
2		-	-	-	-	-	
3		12448	20851	-	-	-	0,597

\*verglichen mit Strategie 3

Auch wenn die Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten bis hin zu ihrem Minimalwert sinkt, wird Strategie 1 kosteneffektiver als im Basis Fall. Dieser Effekt ist allerdings kleiner, als in Szenario 4.



Szenario 6: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 30: Szenario 6: ICSI (kryokonservierte Oozyten) Maximalwert*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17104	21678	0,386	0,068	26329	0,789
	28	16449	22380	0,333	0,103	32370	0,735
	30	15800	21410	0,281	0,055	26631	0,738
	35	17985	24670	0,458	0,216	46664	0,729
	38	17189	24626	0,393	0,214	53897	0,698
2		-	-	-	-	-	
3		12338	20293	-	-	-	0,608

\*verglichen mit Strategie 3

Den größten positiven Einfluss auf die Kosteneffektivität von Strategie 1, wenn nur ein Parameter variiert wird, hat es wenn die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten mit ihrem Maximalwert eingerechnet wird. Die ICER mit 25 Jahren halbiert sich beinahe. Da – wie in der Diskussion erläutert wird – eine Unterschätzung der Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten wahrscheinlich ist, sollte das bei der Bewertung dieser Methode berücksichtigt werden.

Szenario 7: Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 31: Szenario 7: spontane Konzeption (Maximalwert)*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17512	23072	0,419	0,251	57480	0,759
	28	16632	22295	0,348	0,209	55766	0,746
	30	15939	21083	0,292	0,143	41388	0,756
	35	18086	23987	0,466	0,301	67622	0,754
	38	17299	23828	0,402	0,292	87029	0,726
2		-	-	-	-	-	
3		12338	18443	-	-	-	0,669

\*verglichen mit Strategie 3

Im Umkehrschluss zu Szenario 4 sinkt die Kosteneffektivität von Strategie 1, wenn die Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption mit ihrem Maximalwert eingerechnet wird.

Szenario 8: Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 32: Szenario 8: IVF/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17512	23072	0,433	0,244	56281	0,714
	28	16632	22295	0,361	0,207	55838	0,699
	30	15939	21083	0,304	0,137	40857	0,711
	35	18086	23987	0,480	0,294	65901	0,709
	38	17299	23828	0,416	0,298	90677	0,676
2		-	-	-	-	-	
3		12221	19711	-	-	-	0,620

\*verglichen mit Strategie 3

Wie in Szenario 7 sinkt die Kosteneffektivität von Strategie 1 auch, wenn die Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten mit ihrem Maximalwert eingerechnet wird. Dieser Effekt ist kleiner als in Szenario 7.

Szenario 9: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert, Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Maximalwert.

*Tabelle 33: Szenario 9: ICSI ( Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert, IVF/ICSI (frischen Oozyten) Maximalwert*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17845	27667	0,460	0,404	224954	0,645
	28	16797	25221	0,374	0,279	99475	0,666
	30	16068	23457	0,315	0,190	59181	0,685
	35	18182	26351	0,488	0,337	85159	0,690
	38	17401	26607	0,424	0,350	152344	0,654
2		-	-	-	-	-	
3		12221	19711	-	-	-	0,620

\*verglichen mit Strategie 3

In den Szenarien 9, 10 und 11 lag das Hauptaugenmerk in der Effektivitätsanalyse. Dort wurden diese Szenarien bereits besprochen. In der Kosteneffektivitätsanalyse überrascht es kaum, dass in diesen Szenarien – zu Ungunsten der Effektivität von Strategie 1 – auch die ICER, als Ausdruck der verminderten Effektivität stark ansteigen.

Szenario 10: Lebendgeburtstet nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert, Lebendgeburtstet nach spontaner Konzeption an ihrem Maximalwert.

**Tabelle 34: Szenario 10: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert, spontane Konzeption Maximalwert**

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtstet
1	25	17845	25493	0,446	0,382	177633	0,700
	28	16797	23394	0,361	0,268	90992	0,718
	30	16068	21891	0,302	0,187	57378	0,734
	35	18182	24637	0,474	0,336	84694	0,738
	38	17401	34577	0,410	0,333	129806	0,708
2		-	-	-	-	-	
3		12338	18443	-	-	-	0,669

\*verglichen mit Strategie 3

Siehe Szenario 9.

Szenario 11: Lebendgeburtstet nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Minimalwert, Lebendgeburtstet nach IFV/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtstet nach spontaner Konzeption an ihrem Maximalwert.

**Tabelle 35: Szenario 11: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Minimalwert, IFV/ICSI (frische Oozyten) Maximalwert, spontaner Konzeption Maximalwert**

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtstet
1	25	17845	25493	0,460	0,418	281193	0,700
	28	16797	23394	0,374	0,302	120417	0,718
	30	16068	21891	0,315	0,218	71237	0,734
	35	18182	24637	0,488	0,371	102778	0,738
	38	17401	24577	0,424	0,368	184989	0,708
2		-	-	-	-	-	
3		12221	17972	-	-	-	0,680

\*verglichen mit Strategie 3

Siehe Szenario 9.

Szenario 12: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption an ihrem Minimalwert.

**Tabelle 36: Szenario 12: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, spontane Konzeption Minimalwert**

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17104	22714	0,386	-0,004	22479	0,753
	28	16449	23840	0,333	0,045	27590	0,690
	30	15800	22800	0,281	0,000	22776	0,693
	35	17985	26371	0,458	0,156	40045	0,682
	38	17189	26608	0,393	0,167	46197	0,646
2		-	-	-	-	-	
3		12338	22807	-	-	-	0,541

\*verglichen mit Strategie 3

In diesem Szenario in dem zwei Input Parameter zu Gunsten von Strategie 1 bis zu ihrem Minimal-, bzw. Maximalwert verschoben wurden, fällt vor allem der relative Anstieg der Kosten pro Lebendgeburt auf. In diesem Szenario müsste pro Lebendgeburt in den Szenarien unter 35 etwa gleich viel für eine Lebendgeburt bezahlt werden, wie mit Strategie 3. Die ICER ist liegt damit unter dem Betrag der Kosten pro Lebendgeburt mit Strategie 3.

Szenario 13: Lebendgeburtsrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Minimalwert.

**Tabelle 37: Szenario 13: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, IVF/ICSI (frischen Oozyten) Minimalwert**

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	17104	21678	0,374	0,040	24251	0,789
	28	16449	22380	0,321	0,073	28996	0,735
	30	15800	21410	0,269	0,027	23777	0,738
	35	17985	24670	0,445	0,183	41947	0,729
	38	17189	24626	0,381	0,181	46943	0,698
2		-	-	-	-	-	
3		12448	20851	-	-	-	0,597

\*verglichen mit Strategie 3

Dieses Szenario verhält sich ähnlich, wie Szenario 12, nur dass der Effekt etwas geringer ausfällt und die ICER nicht unter die Kosten pro Lebendgeburt in Strategie 3 fallen.

Szenario 14: Lebendgeburtssrate nach ICSI mit kryokonservierten Oozyten an ihrem Maximalwert, Lebendgeburtssrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten an ihrem Minimalwert, Lebendgeburtssrate nach spontaner Konzeption an ihrem Minimalwert.

**Tabelle 38: Szenario 14: ICSI (Oozyten Kryokonservierung) Maximalwert, IVF/ICSI (frische Oozyten) Minimalwert, spontane Konzeption Minimalwert**

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtssrate
1	25	17104	22714	0,374	-0,037	20694	0,753
	28	16449	23840	0,321	0,011	24700	0,690
	30	15800	22800	0,269	-0,033	20318	0,693
	35	17985	26371	0,445	0,119	35954	0,682
	38	17189	26608	0,381	0,129	40180	0,646
2		-	-	-	-	-	
3		12448	23575	-	-	-	0,528

\*verglichen mit Strategie 3

Auch wenn alle drei Input Parameter zu Gunsten von Strategie 1 mit ihrem Minimal, bzw. Maximalwert mit eingerechnet werden, entspricht die ICER unter 35 etwa den Kosten pro Lebendgeburt in Strategie 3. Die ICERs sinken allerdings nie bis 0, oder unter 0. Das bedeutet in jedem Szenario müssten für zusätzliche Geburten, auch zusätzliche Mittel aufgewendet werden.

Szenario 15: Nutzungsrate kryokonservierter Oozyten von 60%.

*Tabelle 39: Szenario 15: 60% Nutzungsrate*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	15462	24388	0,253	0,202	120137	0,634
	28	14553	23248	0,180	0,146	123058	0,626
	30	13883	21933	0,125	0,081	61805	0,633
	35	16027	25399	0,299	0,252	160365	0,631
	38	15173	24834	0,230	0,224	945018	0,611
2		-	-	-	-	-	
3		12338	20293	-	-	-	0,608

\*verglichen mit Strategie 3

Sinkt die Nutzungsrate der Oozyten auf 60% hat das enorme Auswirkungen auf die Kosteneffektivität. Exemplarisch nimmt die ICER mit 25 um das 2,5 und mit 38 fast um das 13-fache verglichen mit dem Basisfall zu.

Szenario 16: Nutzungsrate kryokonservierter Oozyten von 6%.

*Tabelle 40: Szenario 16: 6% Nutzungsrate*

Strategie	Alter	Kosten/ Frau (€)	Kosten/ Leb. Geburt	rel. Anstieg der Kosten*/Frau	Rel. Anstieg der Kosten*/LG	ICER	Lebend- geburtsrate
1	25	12695	24089	0,029	0,187	-4402	0,527
	28	11747	22332	-0,048	0,100	7213	0,526
	30	11108	21078	-0,100	0,039	15185	0,527
	35	13246	25136	0,074	0,239	- 11211	0,527
	38	12304	23436	-0,003	0,155	416	0,525
2		-	-	-	-	-	
3		12338	20293	-	-	-	0,608

\*verglichen mit Strategie 3

Dieses Szenario veranschaulicht, dass sollten nur 6% der Frauen auf ihre Oozyten zurückkommen, Strategie 3 nicht nur die kosteneffektivere, sondern auch die effektivere Methode wäre. Es sollte aber nicht vergessen werden, dass in diesem Szenario nur die praktische Effektivität sinkt und nicht die theoretische, also dass das Verfahren selbst gleich

effektiv bleibt, aber durch die reduzierte Anzahl von Patientinnen, die es mit 41 nutzen die Effektivität von Strategie 1 drastisch abnimmt.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes feststellen: wird immer nur ein Parameter innerhalb des 95% KI, oder des plausiblen Intervalls variiert bleibt die Oozyten Kryokonservierung in jedem Fall effektiver, allerdings auch in jedem Fall, je nach Definition weniger Kosteneffektiv, als die herkömmliche IVF/ICSI. Positiven Einfluss auf die Kosteneffektivität hatte es im Vergleich zum Base Case, wenn die Erfolgsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten höher war, die Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption geringer war, die Lebendgeburtsrate nach IVF/ICSI mit frischen Oozyten niedriger war und die Lebendgeburtsrate bei allen Parametern höher war. Die Reihenfolge entspricht der Effektstärke. Negativen Einfluss auf die Kosteneffektivität hatte es im Vergleich zum Base Case, wenn die Lebendgeburtsrate nach ICSI mit gefrorenen Oozyten niedriger war und die Lebendgeburtsrate bei allen Parametern niedriger war. Nachdem so der Einfluss der einzelnen Parameter festgestellt werden konnte, wurden die Input Parameter so variiert, dass sowohl für den „besten“, als auch den „schlechtesten“ Fall bezüglich der Kosten Effektivität der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation gerechnet wurde. Auch dann war Strategie 1 in keinem Szenario kosteneffektiver als Strategie 3, wenn Kosteneffektivität als weniger, oder keine zusätzlichen Kosten pro zusätzlicher Geburt definiert ist. Wenn Kosteneffektivität als gleich oder weniger Kosten pro Lebendgeburt definiert ist, wird Strategie 1 unter 35 dann kosteneffektiv, wenn die Lebendgeburtsrate mit ihrem Maximalwert und die Lebendgeburtsrate nach spontaner Konzeption mit ihrem Minimalwert eingerechnet wird. Sollte also die Effektivität der Oozyten Kryokonservierung unterschätzt sein und gleichzeitig die Effektivität der spontanen Konzeption überschätzt sein, wäre die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation unter Umständen kosteneffektiv, wenn die anderen Annahmen dieses Modells zutreffen. Das allerdings verliert an Relevanz, sobald die Nutzungsrate der kryokonservierten Oozyten abnimmt. Ein Abfall der Nutzungsrate auf 60%, oder 6% würde eine Kosteneffektivität in weite Ferne rücken lassen.

### 3.3.3 Monte Carlo Simulation

Neben der Berechnung von Szenarien, in denen einzelne Parameter variiert wurden, wurden auch Monte Carlo Simulationen durchgeführt, in denen allen Parametern erlaubt war zur gleichen Zeit innerhalb ihres plausiblen Intervalls, oder ihres 95% plausiblen Intervalls zu variieren. Die Kosten variierten entweder auch, oder es wurde ein fixer Wert festgelegt. Für

jedes Szenario wurden 10.000 Simulationen durchgeführt. Es wurden folgende 95% Plausibilitätsintervalle berechnet: Intervall für die Kosten pro Patientin, Intervall für die Kosten pro Lebendgeburt, Intervall für die zusätzlichen Kosten pro Lebendgeburt und das Intervall für die ICER.

Im ersten Szenario variierten alle Parameter, abgesehen der Kosten. Es wurde mit dem Wert des Basisfalls kalkuliert. Hier wird noch einmal bestätigt, was auch schon in den vorherigen Berechnungen auffiel. Im Alter von 30 Jahren die Kryokonservierung ist die Kryokonservierung am kosteneffektivsten im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Trotzdem zeigt die ICER, dass herkömmliche IVF/ICSI kosteneffektiver bleibt. Eine zusätzliche Lebendgeburt würde im günstigsten Fall (30J) zusätzliche 25.577€ - 52.213€ bedeuten. Im ungünstigsten Fall (38) 51.084€ - 125.385€ zusätzlich, wobei festzuhalten ist, dass das Intervall mit 25 am größten ist und diesen Wert an der oberen Grenze mit 142.911€ übersteigt. Dies ist eine Folge des großen Konfidenzintervalls der Kryozyklen. In diesem Szenario ist der Unterschied der Kosten zwischen der Oozyten Kryokonservierung und IVF/ICSI am höchsten (Kosten pro Patientin im Durchschnitt), dies führt im Vergleich zu Kosten am Minimal-, oder Maximalwert zu höheren ICERs.

Im zweiten Szenario wurde mit Kosten an der unteren Grenze kalkuliert, während die übrigen Parameter variierten. Hier werden die ICERs deutlich geringer, also die Oozyten Kryokonservierung kosteneffektiver. IVF/ICSI bleibt trotzdem weiterhin die kosteneffektivere Methode. Die Oozyten Kryokonservierung im Alter von 30 Jahren ist mit 15.822€ - 32.257€ zusätzlichen Kosten pro zusätzlicher Lebendgeburt auch hier vergleichsweise günstig. Außerdem fällt auf, dass der Anstieg der Kosten pro Lebendgeburt mit der Oozyten Kryokonservierung unter 30 Jahren im Vergleich zu IVF/ICSI maximal 30% teurer ist (25, obere Grenze) und minimal mit nur 1% (30, untere Grenze) schon fast das Niveau der Kosten von IVF/ICSI pro Lebendgeburt erreicht hat.

Das dritte Szenario, mit den Kosten an der oberen Grenze, hat ebenfalls geringere ICERs als das erste Szenario. Da hier allerdings der preisliche Unterschied zwischen der Oozyten Kryokonservierung und IVF/ICSI (Kosten pro Patientin im Durchschnitt) fällt dies nicht so stark ins Gewicht, wie im zweiten Szenario. Auch hier bleibt die Kosteneffektivität von IVF/ICSI höher. Bemerkenswerter ist die vorletzte Spalte. Der Anstieg der Kosten pro Lebendgeburt ist hier unter 30 an der unteren Grenze negativ und mit 30 sogar im Durchschnitt. Dies bedeutet, dass unter 30 die Oozyten Kryokonservierung in diesem Szenario weniger pro Lebendgeburt kosten könnte. Der Effekt ist allerdings mit Werten von maximal – 7% sehr gering.



Im letzten Szenario war es allen Parametern inklusive der Kosten erlaubt zu variieren. Dies führt zu sehr weiten Intervallen, da nun Konstellationen möglich werden die einen enormen Einfluss auf das Ergebnis haben. Diese Konstellationen sind allerdings nicht unbedingt plausibel, daher ist dieses Szenario nur als zusätzliche Auswertung zu betrachten, um auch unwahrscheinliche Annahmen abzudecken. Es erscheint zum Beispiel nicht wahrscheinlich, dass die Oozyten Kryokonservierung sehr günstig und effektiv ist, während IVF/ICSI gleichzeitig sehr teuer und wenig effektiv ist. Neben den großen Intervallen führt dies nun in einigen Fällen auch zu negativen ICERs. In diesem Falle sind diese als geringere zusätzliche Kosten, pro zusätzlicher Lebendgeburt zu werten. Das bedeutet in diesem Szenario wäre es in jedem Alter möglich, dass die Oozyten Kryokonservierung kosteneffektiver ist, als IVF/ICSI, allerdings eher unwahrscheinlich. Der Durchschnitt der ICERs liegt immer relativ weit über der Grenze zur Kosteneffektivität. Betrachtet man den Anstieg der Kosten pro Lebendgeburt fällt auf das die Oozyten Kryokonservierung im besten Falle (30, untere Grenze) 33% günstiger pro Lebendgeburt wäre als IVF/ICSI. Allerdings auch 83% teurer im schlechtesten Fall (35, obere Grenze).

Tabelle 41: Szenario 1: Kosten fix Basisfall

Strategie	Alter	Kosten/ Patientin	Kosten/ Lebendgeburt	Anstieg der Kosten/ Patientin	Anstieg der Kosten/ Lebendgeburt	ICER
Oozyten Kryokonservierung mit unterschiedlichem Alter	25	17.468 (17.122-17.823)	24.328 (21.793-27.429)	0,42 (0,38-0,45)	0,20 (0,06-0,36)	56.406 (26.291-142.911)
	28	16.622 (16.459-16.787)	23.725 (22.442-25.147)	0,35 (0,33-0,37)	0,17 (0,09-0,26)	49.356 (31.469-82.567)
	30	15.934 (15.807-16.061)	22.393 (21.458-23.395)	0,29 (0,27-0,31)	0,11 (0,04-0,17)	35.997 (25.577-52.213)
	35	18.083 (17.990-18.177)	25.489 (24.712-26.305)	0,47 (0,45-0,48)	0,26 (0,20-0,32)	58.040 (44.641-77.696)
	38	17.295 (17.195-17.395)	25.583 (24.673-26.548)	40 (0,39-0,42)	0,26 (0,20-0,33)	77.346 (51.084-125.385)
IVF/ ICSI		12.335 (12.227-12.442)	20.269 (19.726-20.820)	-	-	-

Tabelle 42: Szenario 2: Kosten fix Minimalwert

Strategie	Alter	Kosten/ Patientin	Kosten/ Lebendgeburt	Anstieg der Kosten/ Patientin	Anstieg der Kosten/ Lebendgeburt	ICER
Oozyten Kryokonservierung mit unterschiedlichem Alter	25	12.153 (11.955-12.358)	16.921 (15.209-19.037)	0,36 (0,33-0,39)	0,15 (0,02-0,30)	35.167 (16.487-90.302)
	28	11.615 (11.520-11.709)	16.586 (15.706-17.545)	0,30 (0,28-0,31)	0,13 (0,05-0,21)	30.768 (19.489-51.352)
	30	11.183 (11.111-11.256)	15.715 (15.088-16.398)	0,25 (0,23-0,26)	0,07 (0,01-0,13)	22.270 (15.822-32.257)
	35	13.141 (13.087-13.194)	18.526 (17.987-19.100)	0,47 (0,45-0,48)	0,26 (0,20-0,32)	42.323 (32.552-56.191)
	38	12.634 (12.577-12.692)	18.691 (18.045-19.370)	0,41 (0,40-0,43)	0,27 (0,21-0,34)	57.477 (38.051-92.828)
IVF/ ICSI		8.956 (8.878—90,35)	14.715 (14.324-15.122)	-	-	-

Tabelle 43: Szenario 3: Die Kosten fix Maximalwert

Strategie	Alter	Kosten/ Patientin	Kosten/ Lebendgeburt	Anstieg der Kosten/ Patientin	Anstieg der Kosten/ Lebendgeburt	ICER
Oozyten Kryokonservierung mit unterschiedlichem Alter	25	22.786 (22.290-23.294)	31.752 (28.377-35.882)	0,27 (0,24-0,30)	0,08 (-0,05-0,23)	54.190 (23.920-138.665)
	28	21.629 (21.396-21.867)	30.872 (29.168-32.761)	0,21 (0,19-0,23)	0,05 (-0,02-0,13)	42.812 (26.098-73.432)
	30	20.682 (20.505-20.866)	29.061 (27.832-30.396)	0,15 (0,14-0,17)	-0,01 (-0,07-0,05)	27.599 (18.700-41.467)
	35	23.026 (22.893-23.159)	32.457 (31.450-33.514)	0,28 (0,27-0,30)	0,10 (0,05-0,16)	51.505 (38.925-69.488)
	38	21.956 (21.813-22.099)	32.485 (31.304-33.731)	0,22 (0,21-0,24)	0,10 (0,05-0,16)	63.165 (40.333-105.232)
IVF/ ICSI		17.925 (17.767-18.079)	29.458 (28.667-30.253)	-	-	-

Tabelle 44: Szenario 4: Alle Input Parameter variieren

Strategie	Alter	Kosten/ Patientin	Kosten/ Lebendgeburt	Anstieg der Kosten/ Patientin	Anstieg der Kosten/ Lebendgeburt	ICER
Oozyten Kryokonservierung mit unterschiedlichem Alter	25	17.439 (13.318 – 21.685)	24.274 (17.862 – 31.586)	0,35 (-0,15 – 1,07)	0,14 (- 0,29 - 0,79)	43.780 (-24.662 - 164.933)
	28	16.604 (12.741 – 20.536)	23.690 (18.007 - 29.665)	0,28 (-0,19 – 0,95)	0,12 (-0,30 – 0,70)	36.494 (-36.127 – 122.226)
	30	15.951 (12.218 -19.630)	22.412 (17.149 - 27.723)	0,23 (-0,22 – 0,89)	0,06 (-0,33 – 0,62)	25.224 (-35.755 - 92.925)
	35	18.101 (14.230 - 21.934)	25.515 (20.010 - 31.024)	0,40 (-0,09 – 1,13)	0,20 (-0,22 – 0,83)	47.128 (-14.860 – 116.673)
	38	17.265 (13.610 - 20.887)	25.543 (20.082 - 30.997)	0,34 (-0,14 – 1,02)	0,20 (-0,23 – 0,82)	59.904 (-35.714 – 174.727)
IVF/ ICSI		13.438 (9.185 - 17.701)	22.074 (15.083 - 29.170)	-	-	-

## 4. Diskussion

### 4.1 Limitationen

Es gibt einige Limitationen in diesem Modell. Es handelt sich um ein Vorhersagemodell, das basierend auf limitierten Daten eine Aussage trifft. Dies kann und soll klinische Studien nicht ersetzen. Ein Rechenmodell ist darauf angewiesen bestimmte Annahmen zu treffen mit denen dann kalkuliert wird. Diese Annahmen basieren auf publizierten Daten. Trotzdem kann vieles nur als Näherung betrachtet werden. Es existieren noch keine validen Daten zu der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation mit unterschiedlichem Alter. Gerade über Erfolgchancen bei Patientinnen, die sich früh für die Oozyten Kryokonservierung entscheiden und diese dann Jahre später verwenden, gibt es (noch) keine Erhebungen. Die Daten, auf denen die Chancen für die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation basieren sind alle plausiblen Kryo-Zyklen die 2015 dokumentiert und an das DIR weitergeleitet wurden. Bei diesen 21.253 erfolgten Transfers spricht bei 3512 ein Transfer am Tag des Auftaus dafür, dass bereits vor der Kryokonservierung eine Fertilisation stattgefunden hat. Bei den verbleibenden 17741 Zyklen ist in der Mehrzahl davon auszugehen, dass zwar eine Befruchtung in Form einer Verschmelzung beider Zellkerne noch nicht stattgefunden hat, es sich aber weitestgehend um 2PN Oozyten handelt. Diese weisen eine höhere Überlebensrate nach Kryokonservierung auf, auch wenn heute Überlebensraten unfertilisierter Oozyten von 95% möglich sind (Geschäftsstelle Deutsches IVF-Register e.V. 2018, Cobo et al. 2015). Auch findet an dieser Stelle bereits eine positive Selektion statt, da keine Oozyten kryokonserviert werden, bei denen die Insemination nicht erfolgreich, oder irregulär war, bspw. 1PN, oder 3PN Oozyten. Auch wenn es sich hier ausschließlich um Daten von kryokonservierten Zellen handelt, könnte dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse hin zu höheren Lebendgeburtsraten nach Oozyten Kryokonservierung führen. Auch hier zeigt sich ein Mangel an Daten und das Potential in der Zukunft eine genauere Vorhersage treffen zu können. Des Weiteren liegen im Gegensatz zu diesem Modell liegen keine Jahre und Jahrzehnte zwischen der Follikelpunktion und den ET. Allerdings legen Studien aus der Eizellspende nahe, dass das Alter der Oozyten weit größeren Einfluss nimmt, als das der austragenden Mutter. Bei Wang et. al. 2012 konnte sogar gezeigt werden, dass der Einfluss des Alters der Eizellempfängerin auf die Lebendgeburtsrate nicht signifikant ist. (Wang et al. 2012). In diesem Modell wird angenommen, dass alle Frauen zum ersten Mal versuchen zu konzipieren. Bezüglich der Fertilität handelt es sich also um ein unselektiertes Kollektiv aus fertilen und infertilen Frauen. Die Daten des IVF Registers beziehen sich aber überwiegend auf infertile Frauen. 2014

versuchten Patientinnen im Durchschnitt seit ca. 3,6 Jahren vergeblich ein Kind zu bekommen, bevor IVF und ICSI durchgeführt wurden (Deutsches IVF Register 2015). Dem wird zum einen dadurch Rechnung getragen, dass in allen Strategien ein Jahr der natürlichen Konzeption versucht wird. Zum anderen steigen mit dem Alter auch nicht ovarielle Risikofaktoren, wie Diabetes, Hypertension, etc. an und es ist legitim anzunehmen, dass sich diese Faktoren wenigstens teilweise ausgleichen. Trotzdem besteht gerade bei Patientinnen unter 30 die Chance, dass die Oozyten Kryokonservierung in ihrer Effektivität unterschätzt wird. Dies liegt sowohl daran, dass die Anzahl an Frauen unter 30 die reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch nehmen deutlich geringer ist als die älterer Frauen, was zu geringen Fallzahlen führt, als auch daran, dass anzunehmen ist, dass die Frauen, die dann Hilfe in Anspruch nehmen häufig auch eine deutlich geringere Fertilität aufweisen als der Durchschnitt ihrer Altersgruppe. Auch die Dauer einer Lagerung selbst wurde nicht bei den Chancen, sondern nur bei den Kosten berücksichtigt. Nach aktuellem Kenntnisstand scheinen zwar Einfrieren und Auftauen von Bedeutung zu sein die Dauer der Lagerung der Zellen nach der Kryokonservierung allerdings nicht (Cil et al. 2013, Kushnir et al. 2015, Quintans et al. 2012, da Motta et al. 2014, Dowling-Lacey et al. 2011, Nawroth 2015). Das lässt sich dadurch erklären, dass es vor allem die intermediären Temperaturen beim Einfrieren und Auftauen sind, die die Zellen potentiell schädigend sind. (MAZUR 1963). Leider gibt es bezüglich der Vitrifikation von Oozyten noch keine Daten zur Langzeitlagerung, es ist aber davon auszugehen, dass das Kryokonservierungsverfahren keine Auswirkungen auf die Lagerung selbst hat (Nawroth 2015). Da vor allem die Dauer der versuchten Konzeption eines Paares ein entscheidender prädiktiver Faktor ist, liegt die Frage nahe, ob die Chancen einer Konzeption nach dem ersten IVF/ICSI, oder Kryo-Zyklus absinken. Da alle Zyklen in einem Jahr stattfinden und es scheinbar außerdem keinen Abfall der Chancen nach 3 Zyklen gibt (Gnoth et al. 2011), sind in diesem Modell die Chancen mit IVF/ICSI, oder der Oozyten Kryokonservierung ein lebendes Kind zur Welt zu bringen pro Zyklus unverändert. Mit der größten Unsicherheit sind die Lebendgeburtsraten nach spontaner Konzeption behaftet, da es einen Mangel an validen Daten zu Schwangerschaftsraten in gehobenem reproduktiven Alter gibt. Das hier verwendete Hunault Synthesis Model (Hunault et al. 2004) basiert auf Daten, die vor allem an jüngeren Frauen erhoben wurden. Außerdem handelt es sich um Lebendgeburtsraten nach Insemination. Um dieser Unsicherheit gerecht zu werden, wurde ein verhältnismäßig großes plausibles Intervall für die obere und untere Grenze der Lebendgeburtsraten nach spontaner Konzeption gewählt mit dem in den verschiedenen Szenarien und der Monte Carlo Simulation gerechnet wurde, um auch die Folgen abzubilden, sollte die natürliche Konzeption über- oder unterschätzt sein. Auch die Kosten sind mit einer Unsicherheit behaftet, da es keine Aufstellungen zu

durchschnittlichen Kosten über alle deutschen Zentren gibt. Auch intraindividuell können die Kosten, schon allein aufgrund der variierenden Zahl gewonnener Oozyten, oder benötigter Medikamente stark schwanken (Nawroth 2015). Auch hier wurde mit den Extremwerten, also dem niedrigsten und höchsten publizierten Wert gerechnet, um die Auswirkungen auf das Modell zu beurteilen. Eine weitere Limitation stellt das Verteilungsmuster innerhalb der Monte Carlo Simulation dar. Alle Parameter gehen uniform verteilt in die Berechnungen mit ein. Das bedeutet, dass jeder Wert innerhalb eines Intervalls mit gleicher Wahrscheinlichkeit vorkommen kann. Die wenigsten natürlichen Verteilungen sind uniform. Trotzdem wurde die uniforme Verteilung beibehalten, da diese Verteilung größere Intervalle schafft, was einer möglichen Über-, oder Unterschätzung entgegenwirkt, aber dadurch auch eine weniger genaue Aussage zulässt. Außerdem ist für die meisten Parameter die tatsächliche Verteilung nicht bekannt. Des Weiteren sind Fehlgeburten nur indirekt berechnet, da immer mit der Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt kalkuliert wird. So ist es wahrscheinlich, dass es mit Oozyten von älteren Frauen häufiger zu Fehlgeburten kommt, als mit solchen von jüngeren Frauen. Dies ist zwar innerhalb der Chancenberechnung berücksichtigt, aber nicht separat abgebildet. Auch der emotionale Wert eines biologisch eigenen Kindes kann hier nicht abgebildet werden, so wenig wie das Erleiden einer Fehlgeburt. Es sei darauf hingewiesen, dass es noch eine Vielzahl an wenig invasiven „Hilfestellungen“ gibt, wie etwa dem Nutzen von Monitoring Computern für die Ovulation, oder einer milden hormonellen Stimulation, die keine Beachtung in diesem Modell gefunden haben.

#### 4.2 Diskussion der Ergebnisse und Fazit

Die Frage, ob ein Verfahren einem anderen bezüglich der Kosteneffektivität überlegen ist lässt sich immer dann relativ problemlos beantworten, wenn das neue Verfahren sowohl günstiger als auch effektiver ist. Es lässt sich auch dann einfach, beantworten, wenn es teurer und weniger effektiv ist (Schoffski 2012). Das ist leider häufig nicht der Fall, wie auch bei der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation. Wenn immer ein Verfahren effektiver und teurer ist, als die Vergleichsmethode (oder günstiger und dafür weniger effektiv) ist es letztendlich eine Frage der Definition, ob dieses Verfahren als „kosteneffektiv“ eingestuft wird, oder nicht. Dies hat nicht selten auch etwas damit zu tun, wie viel eine Gesellschaft bereit ist für eine Intervention zu bezahlen. Häufig werden dafür Größen genutzt, die auch den Benefit, oder Verlust an Lebensqualität berücksichtigen, wie etwa das QALY. In diesem Fall geht es weniger darum, was die Gesellschaft bereit ist zu bezahlen, da es sich um Selbstzahler



Leistungen handelt, sehr wohl aber um die emotionale Komponente, die die Möglichkeit der biologischen Elternschaft mit sich bringt. Wie viel ein Paar/ eine Patientin bereit ist für eine höhere Chance auf biologische Elternschaft zu bezahlen, ist eine persönliche Entscheidung, trotzdem muss eine klare Grenze gefunden werden, was als kosteneffektiv zu bewerten ist (Schoffski 2012). In diesem Falle ist Kosteneffektivität durch höhere Chancen bei geringeren, oder gleichen Kosten pro zusätzlicher Lebendgeburt, oder zumindest geringere, oder gleiche Kosten pro Lebendgeburt definiert.

Die Berechnungen des Modells zeigen, dass mit der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation höhere Lebendgeburtsraten möglich sind als mit herkömmlichen Verfahren. Der Zugewinn an Chancen korreliert mit dem Alter der Patientin und ist in jungen Jahren deutlich höher als mit Mitte/Ende 30. Es gibt zwei große Kostenfaktoren, die mit dem Alter der Patientin zusammenhängen. Zum einen ist das die Anzahl der ovariellen Stimulationen, die nötig sind, um die empfohlene Oozyten Anzahl zu erreichen (Berufsrecht der Heilberufe, Besonderes Verwaltungsrecht vom 12.11.1982, zuletzt geändert am 31.12.2018, Deutsches IVF Register 2017). Es ist umso wahrscheinlicher, dass mehr benötigt wird, je älter eine Patientin wird. Zum anderen hat auch die Lagerungsdauer einen nicht zu unterschätzenden Einfluss. (Nawroth 2015, Seracell Pharma, iZelle, proFertilität) Werden mit 25 Oozyten kryokonserviert und erst mit 41 verwendet, liegen über 15 Jahre der Lagerung dazwischen. Das führt zu einer interessanten Beobachtung, neben der Frage der Kosteneffektivität. In diesem Modell war die Kosteneffektivität innerhalb von Strategie I am höchsten mit 30 Jahren, da sowohl die Effektivität noch hoch war als auch die Lagerungsdauer vergleichsweise kurz. Der hier zu beobachtende treppenförmige Anstieg der Kosten würde in einem natürlichen Kollektiv weniger markant ausfallen, da nicht nur Durchschnittswerte ins Gewicht fallen. Es würde sowohl Frauen unter 30 geben, die eine höhere Anzahl Stimulationen benötigen, als auch solche über 30 mit guter ovarieller Reserve. Trotzdem gibt es mit 31 einen natürlichen „Knick“, da die natürliche Fekundität, ausgedrückt in Eizellqualität und -quantität ab 31 verstärkt abfällt (Broekmans et al. 2007). Insgesamt zeigt sich, dass Strategie I im Vergleich zu Strategie III nach den hier getroffenen Kriterien nicht kosteneffektiv ist. Auch die Analyse der unterschiedlichen Szenarien hat die Stabilität des Modells gezeigt und diese Annahme bestätigt. In der Monte Carlo Simulation konnte gezeigt werden, dass Strategie I nur eine sehr geringe Chance hat unter Umständen kosteneffektiver zu sein, als Strategie III. Trotzdem sollte nicht vergessen werden, dass gerade die Oozyten Kryokonservierung bis 30 eher konservativ geschätzt ist und unter Umständen höhere Ergebnisse möglich sind. Auch die Chancen ausschließlich mit natürlicher Konzeption eine Lebendgeburt zu erreichen, erscheinen mit knapp 52% Kumulativwahrscheinlichkeit über 5 Jahre sehr hoch. Es handelt sich allerdings

um Frauen, die mit 40 zum ersten Mal versuchen zu konzipieren und nicht um ein Paar/eine Patientin, die es schon seit Jahren erfolglos probieren. Es deckt sich außerdem mit den Ergebnissen aus den wenigen Publikationen, die zu diesem Thema existieren. (Tietze 1957, van Disseldorp et al. 2007, Serour et al. 2010) Unter diesen Gesichtspunkten erscheint auch dieser Wert plausibel. Sollte es sich in Zukunft abzeichnen, dass neue, bessere Daten zur Kryokonservierung von Oozyten aus nicht medizinischer Indikation, oder der natürlichen Konzeption vorliegen, ist das Modell darauf ausgelegt, dass sich die Rechnungen ohne allzu großen Aufwand reproduzieren ließen. All die Überlegungen, die Kosteneffektivität betreffend verlieren allerdings an Belang, wenn nur wenige Patientinnen ihre kryokonservierten Oozyten später tatsächlich nutzen. Aktuell scheint dies bei unter 10% zu liegen (Cobo et al. 2016, Ben-Rafael 2018), auch wenn eine langfristige Einschätzung noch nicht möglich ist. Aber auch schon mit Werten von 60% Patientinnen, die auf ihre Oozyten zurückkommen erscheint eine Kosteneffektivität auch mit deutlich niedrigeren Preisen und höheren Chancen sehr weit entfernt.

Wie bereits erwähnt gibt es bereits einige wenige Veröffentlichungen, die sich mit Hochrechnungen bezüglich der Effektivität und/ oder Kosteneffektivität der Oozyten Kryokonservierung auseinandersetzen. Bei eingeschränkter Vergleichbarkeit durch andere Methodik und teilweise auch andere Outcome Parameter zeigen sich zum Teil ähnliche Ergebnisse und zum Teil etwas höhere Lebendgeburtsraten nach Oozyten Kryokonservierung. Es wurden allerdings entweder Daten nach Eizellspende (Hirshfeld-Cytron et al. 2012, Cobo et al. 2015), nach IVF mit frischen Oozyten (van Loendersloot et al. 2011), nach Durchlaufen einer zytotoxischen Therapie (Lyttle Schumacher et al. 2017) oder Hochrechnungen anhand von gewonnenen reifen Oozyten, die das Potential haben sich in Blastozysten zu entwickeln verwendet. Bei Goldman et al. 2017 wurde beispielsweise die Lebendgeburtsrate altersunabhängig auf 60% pro Blastozyste festgelegt. (Goldman et al. 2017). Teilweise fallen auch geringe Patientenzahlen auf, was spätestens bei einer Einteilung in Altersgruppen zu einer Gruppengröße von unter 20 Frauen führt (Goldman et al. 2017). Betrachtet man die Kosteneffektivität so kommen alle bisherigen Untersuchungen zu dem Schluss, dass die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation zu höheren Lebendgeburtsraten, bei höheren Kosten führt. Van Loendersloot et al. 2011 kommen zu dem Ergebnis, dass das „social freezing“ unter bestimmten Bedingungen kosteneffektiver ist als herkömmliche IVF (van Loendersloot et al. 2011) – allerdings auch bei deutlich niedrigeren Kosten, als für Deutschland publiziert, während Hirshfeld-Cyton et al. 2012 trotz höherer Lebendgeburtsraten ebenfalls zu dem Schluss kommen, dass die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation weniger kosteneffektiv ist, als herkömmliche IVF (Hirshfeld-

Cytron et al. 2012). Mit der Kosteneffektivität beschäftigten sich auch Lyttle et al. 2017, da es sich allerdings um ein Modell bezogen auf die Fertilitätsprotektion von Krebspatientinnen handelt, entfällt hier ein sinnvoller Vergleich (Lyttle Schumacher et al. 2017). Dieses Modell ist das erste, das mit Daten von tatsächlichen, autologen Kryozyklen arbeitet. Außerdem das einzige, das sich im Besonderen auf Deutschland bezieht. Sowohl was die Chancen, die auf den Daten des deutschen IVF Registers basieren, als auch die Kosten betrifft. Trotzdem kann und soll es selbstverständlich nicht die Durchführung kontrollierter, randomisierter Studien ersetzen.

Bei der generellen Betrachtung der Oozyten Kryokonservierung sind diverse Argumente zu beachten, die dafür oder dagegen sprechen. Es handelt sich um eine medizinische Intervention, die an gesunden, jungen Frauen, ohne medizinische Indikation durchgeführt wird. Das führt zu Risiken, Schmerzen und Kosten für etwas das später gegebenenfalls nicht benötigt wird, oder nicht zum gewünschten Ergebnis führt. Schwere Komplikationen sind zwar selten, trotzdem ist mit Nebenwirkungen – wie abdominellen Beschwerden – nach ovarieller Stimulation und Follikelpunktion zu rechnen (Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: A review of 2670 consecutive procedures, Aragona et al. 2011, Ludwig et al. 2006). Dies sollte berücksichtigt werden. Außerdem sind viele Gründe denkbar, warum später nicht auf die gelagerten Oozyten zurückgegriffen wird – etwa eine Änderung der Lebensperspektive, oder eine frühere Schwangerschaft auf „natürlichem“ Wege. Werden im Alter von 25 Oozyten kryokonserviert, kann in den kommenden 15 Jahren viel passieren. Dazu kommt, dass es sich um ein kostspieliges Verfahren handelt, sodass naheliegend ist, dass es einer wohlhabenden, privilegierten Minderheit der Bevölkerung vorbehalten bleibt. Gerade in ihren 20ern sind viele Frauen aus den Milieus, für die die Oozyten Kryokonservierung aus sozialer Indikation eine Option darstellen könnte, häufig noch in der Ausbildung, oder gerade Berufsanfänger, ohne die nötigen Mittel. Auch wenn wir in Deutschland weit davon entfernt sind, dass „social freezing“ von Arbeitgebern für ihre Mitarbeiterinnen bezahlt wird, kann dies die Entwicklung Familien freundlicher Arbeitsplätze und Karriereperspektiven nicht ersetzen. Es ist nicht auszuschließen, dass mit der Oozyten Kryokonservierung Druck auf ArbeitnehmerInnen ausgeübt wird, ihren Kinderwunsch nach hinten zu verschieben. Auf der anderen Seite stellt die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation möglicherweise einen Zugewinn für die reproduktive Souveränität von Frauen dar. Es könnte helfen Familienplanung und Karriere freier zu gestalten und zu kombinieren (Wischmann, Lockwood und Fauser 2018). Etwas, das laut Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend viele junge Frauen beschäftigt und ein häufiger Grund des Aufschiebens des eigenen Kinderwunsches ist (Wischmann). Auch könnte das Angebot der Oozyten

Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation die Auseinandersetzung mit der eigenen Fertilität, beziehungsweise deren Verlust fördern. Die Unwissenheit über die eigene reproduktive Spanne, beziehungsweise das Verdrängen der Möglichkeit, dass „es nicht klappen“ könnte, verleitet viele Männer und Frauen dazu den Zeitraum zu überschätzen indem eine gute Fertilität vorliegt (Daniluk und Koert 2016, Wischmann). Eine frühzeitige Rücksprache mit dem Gynäkologen, Urologen, oder Andrologen könnte Fehlannahmen ausräumen und gegebenenfalls schon vorhandene Einschränkungen der Fertilität aufdecken. Dies würde einen größeren Handlungsspielraum ermöglichen. Einschließlich des Entschlusses den Kinderwunsch früher zu verwirklichen. Da mit zunehmendem (ovariellen) maternalen Alter auch die Rate der chromosomalen Aberrationen drastisch zunimmt, würde sich eine Möglichkeit eröffnen das Risiko für genetische Störungen und Aborte gering zu halten (Rabiega-Gmyrek et al. 2015). Die emotionale und wirtschaftliche Belastung, die sich daraus ergibt ist nicht zu unterschätzen. Auch haben nicht alle Patientinnen die Möglichkeit ihren Kinderwunsch schon frühzeitig zu verwirklichen. Gerade bei Frauen, „die den Richtigen“ noch nicht gefunden haben, stellt die elektive Oozyten Kryokonservierung eine Möglichkeit dar die reproduktive Spanne zu verlängern. Außerdem handelt es sich gerade bei einem unerfüllten Kinderwunsch um ein sehr sensibles Thema. Die Verwirklichung ist häufig verbunden mit konkreten Vorstellungen über die eigene Lebensperspektive. Umso schwerer wiegt der nicht erfüllte Kinderwunsch. Unter diesem Gesichtspunkt würde eine Erhöhung der Chancen von 10% (absolut) bei der Oozyten Kryokonservierung mit 25 bei 100 Patientinnen 10 weiteren Frauen/ Paaren die Möglichkeit bieten biologische Eltern zu werden. Die emotionale Bedeutung für diese Patienten sollte ebenfalls berücksichtigt werden. Allerdings liegt der Altersdurchschnitt von Frauen, die sich für eine elektive Oozyten Kryokonservierung entscheiden aktuell bei etwa 38 Jahren (Cobo et al. 2016). In diesem Alter war nicht nur die Effektivität nur noch wenig besser als die von IVF/ICSI, sondern auch die Kosten deutlich höher. Besonders hervorzuheben ist, dass es zwar unbestreitbar Vorteile der Oozyten Kryokonservierung, ohne medizinische Indikation gibt, es aber keinesfalls eine reale Versicherung darstellt. Gerade weil es sich um ein sehr emotionales Thema handelt, sollte dies bei der Beratung von Patienten deutlich gemacht werden. Es handelt sich nicht um eine Garantie, dass es mit den kryokonservierten Oozyten später auf jeden Fall klappt. Es kann lediglich zu einer Verbesserung der Chancen im Vergleich zu Frauen ohne kryokonservierte Eizellen im selben Alter führen. Es wird ein begrenzter Follikelpool geschaffen und ist dieser verbraucht, könnte es für andere Maßnahmen zu spät sein. Die frühe Verwirklichung des Kinderwunsches bietet nach wie vor die größten Chancen diesen auch zu erfüllen. Das Versprechen einer Rückversicherung für später, kann das Verfahren also nicht erfüllen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das „social freezing“ durchaus zu mehr Lebendgeburten führen kann, allerdings weit davon entfernt ist kosteneffektiv zu sein, oder eine Garantie für eine spätere Schwangerschaft und Lebendgeburt zu bieten. Es hat sich aber auch gezeigt, dass an vielen Stellen bei einer besseren Datenlage eine genauere Vorhersage möglich wäre und vielleicht in der Zukunft möglich ist. Um eine abschließende Antwort geben zu können wäre die Durchführung von kontrollierten, randomisierten Studien der nächste Schritt.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1 Zusammenfassung (deutsch)

**Fragestellung:** Ist die Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation – das sogenannte „social freezing“ – in Deutschland auf Basis einer Modellrechnung aktuell kosteneffektiv im Vergleich zur herkömmlichen In-vitro-Fertilisation (IVF)/intrazytoplasmatischen Spermieninjektion?

**Zusammenfassende Antwort:** Es ist möglich höhere Lebendgeburtsraten mit der Oozyten Kryokonservierung, verglichen mit den anderen Strategien zu erreichen, aber bei signifikant höheren Kosten pro Lebendgeburt. In keinem der berechneten Szenarien war die Oozyten Kryokonservierung kosteneffektiver, als die konventionellen reproduktive Techniken.

**Was ist bis jetzt bekannt:** Da die Fertilität von Frauen mit zunehmendem Alter abnimmt und sich der Trend zur späten Mutterschaft weiter fortsetzt, steigt das Angebot und der Gebrauch von fertilitätsprotektiven Maßnahmen, wie der Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation weltweit. Auch wenn „social freezing“ gewisse Vorteile bietet, sind nur wenige Daten zur Sicherheit, Effektivität und Kosteneffektivität vorhanden. Diese Informationen sind sowohl für Ärzte, als auch Patienten notwendig, um eine ausgewogene Beratung zu ermöglichen.

**Studiendesign:** Es wurde ein Modell, basierend auf drei Strategien für Frauen, die planen eine Mutterschaft bis 40 zu verschieben entwickelt. In jeder Strategie wird aktiv Kontrazeption bis 40 praktiziert und dann zunächst für ein Jahr die spontane Konzeption versucht. Wenn dies nicht erfolgreich ist nutzen Frauen in Strategie 1 (Oozyten Kryokonservierung) maximal drei Zyklen IVF/ICSI mit im Alter von 25, 28, 30, 35, oder 38 konservierten Oozyten. Frauen mit Strategie 2 (spontane Konzeption) versuchen weiterhin die natürliche Konzeption, während in Strategie 3 (IVF/ICSI) Patientinnen maximal drei Zyklen IVF/ICSI mit frischen Oozyten durchlaufen. Wenn dies weiterhin nicht erfolgreich war, wird in allen Strategien die verbliebenen drei Jahre die spontane Konzeption bis zum Alter von 45 Jahren versucht.

**Material und Methoden:** Es wurde ein adaptives Markov Model genutzt, um die kumulativen Lebendgeburtsraten und die Kosteneffektivität gemessen in Kosten pro Frau und Kosten pro Lebendgeburt zwischen den verschiedenen Strategien zu schätzen. Kosten und Chancen auf eine Schwangerschaft und folgende Lebendgeburt nach herkömmlichen IVF/ICSI Zyklen, nach ICSI mit getauten Oozyten und nach spontaner Konzeption basieren auf publizierten Daten.

**Ergebnisse und Stabilitätsanalyse:** Die kumulativen Lebendgeburtsraten mit 45 In Strategie 1 (Oozyten Kryokonservierung) nahmen generell mit zunehmendem Alter ab und lagen zwischen 71,14% (25) und 67,6% (38), während die kumulative Erfolgsrate in Strategie 2 bis 51,5% und in Strategie 3 bei 60,8% lag. Würden jeweils 100 Frauen die Strategien nutzen würde das schätzungsweise zu 6,8 bis 10,6 zusätzlichen Lebendgeburten mit Strategie 1 verglichen mit Strategie 3 und zu 16,1 bis 19,9 verglichen mit Strategie 2 führen.

Die Kosten von Strategie 1 (Oozyten Kryokonservierung) waren Altersabhängig und lagen zwischen 15.939 (30Y) und 18.086 (35). Die Kosten pro Lebendgeburt folgten einem ähnlichen Muster. Die Kosten für Strategie 3 waren niedriger bei 12.338€ pro Frau und 20.293€ pro Lebendgeburt.

**Limitationen:** Es gibt einige Limitationen für dieses Modell. Auch wenn die Effekte des Alters auf die Fertilität ausführlich studiert wurden, existieren kaum Daten die natürliche Fertilität in höherem Alter betreffend. Dasselbe gilt für die Oozyten Kryokonservierung, im Besonderen Fertilisations- und Schwangerschaftsraten. Die Resultate dieses Modells könnten daher unter anderen Annahmen variieren. Auch niedrigere Nutzungsraten kryokonservierter Oozyten unter Patienten, die „social freezing“ nutzen kann die Kosteneffektivität signifikant reduzieren.

**Weitere Implikationen der Ergebnisse:** Basierend auf diesen Ergebnissen führt „social freezing“ in Deutschland zu zusätzlichen Schwangerschaften bei Frauen über 40, aber auch zu erheblich höheren Kosten. Bei gegebenen Lebendgeburtsraten und den Kosten scheint die elektive Oozyten Kryokonservierung aus nicht medizinischer Indikation nicht kosteneffektiv zu sein. Dies sollte bei der Beratung und Behandlung von Patientinnen berücksichtigt und reevaluiert werden, wenn neue Daten bezüglich Erfolgsraten und Preisänderungen vorliegen.

## 5.2 Summary (english)

**Study question:** Is oocyte freezing for non-medical reasons – so-called “social freezing” (SF) – cost-effective compared to standard in vitro fertilization (IVF) / intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in Germany today?

**Summary answer:** There is a possibility of reaching higher live birth rates with oocyte cryopreservation compared to taking no action, but at a significantly higher cost per live birth. In none of the modeled scenarios was oocyte cryopreservation more cost-effective than conventional artificial reproductive techniques (ART).

**What is known already:** As female fertility declines with increasing age and the trend of women bearing their first child later in life continues the use of fertility preservation techniques such as freezing oocytes for non-medical reasons has increased worldwide. Although egg freezing has certain benefits, limited data about safety, efficacy and cost-effectiveness are available. For reproductive experts these data are necessary for physicians as well as patients to provide balanced and well-informed counselling.

**Study design:** We developed a model based on three strategies for women planning to postpone pregnancy until the age of 40. In each strategy women actively practiced contraception until 40 then tried to conceive naturally for one year. If unsuccessful, women using strategy I (oocyte cryopreservation) attempted a maximum of three cycles of ICSI with frozen oocytes – collected at ages of 25, 28, 30, 35 and 38 – in the second year while women using strategy II (no action) further attempted natural conception. In strategy III (IVF/ICSI) women underwent one year of IVF/ICSI with a maximum of three cycles of stimulation and embryo transfer. If still unsuccessful after the second year each strategy was followed by attempting natural conception again until 45.

**Materials, methods:** We used an adaptive Markov model to estimate and compare cumulative five-year live birth rates and cost-effectiveness measures (costs per woman and per live birth) between the three strategies. Costs and chances of a pregnancy resulting in live birth after standard IVF/ICSI cycles, after ICSI with thawed oocytes and after attempting natural conception were all based on published data (e.g. German-IVF-Registry (DIR)).

**Main results and the role of chance:** For strategy I (oocyte freezing) cumulative live birth rates at age 45 generally declined with age at freezing and were in the range of 0.714 (25 Y) to 0.676



(38 Y), while the cumulative success rate was 0.515 for strategy II (no action) and 0.608 for strategy II (IVF/ICSI). For 100 women using strategy I and freezing oocytes at 25 Y, this would result in an estimated 6.8 to 10.6 additional live births compared to IVF/ICSI and 16.1 to 19.9 more compared to attempting natural conception alone.

The costs of egg freezing per woman were age-dependent between 17,512 € (25 Y), and 18,086 € (35 Y). Costs per live birth followed a similar pattern. The costs for strategy III were lower at 12,338 € per women and 20,293 € per live birth.

**Limitations, reasons for caution:** This study faces several limitations. Although the effects of age on fertility have been widely studied, data on natural conception, especially for higher ages, are limited. The same is true for data on oocyte freezing, fertilization and pregnancy rates. The results of the model could therefore vary under different assumptions. Also, lower recall rates among patients using SF can significantly reduce cost-effectiveness.

**Wider implications of the findings:** Based on our results “social freezing” in Germany may lead to additional pregnancies among women over 40 but also to significantly higher costs, since given the current live birth success rates and pricing, “social freezing” does not appear to be cost effective. This should be taken into account when counselling patients and should be reevaluated again in the future as newer data on success rates and changing costs becomes available.

## 6. Literaturverzeichnis

- aerzteblatt.de (2014): Ein unmoralisches Angebot: CDU/CSU erteilt „Social Freezing“ klare Absage. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/60487/Ein-unmoralisches-Angebot-CDU-CSU-erteilt-Social-Freezing-klare-Absage>, zuletzt aktualisiert am 16.10.2014.
- Agresti, Alan; Coull, Brent A. (1998): *Approximate is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions*. In: *The American Statistician* 52 (2), S. 119–126. DOI: 10.1080/00031305.1998.10480550.
- Alteri, Alessandra; Pisaturo, Valerio; Nogueira, Daniela; D'Angelo, Arianna (2019): *Elective egg freezing without medical indications*. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. DOI: 10.1111/aogs.13573.
- Andrea Borini; Cristina Lagalla; Monica Cattoli; Elena Sereni; Raffaella Sciajno; Carlo Flamigni; Giovanni Coticchio (2005): *Predictive factors for embryo implantation potential*. In: *Reproductive BioMedicine Online* 10 (5), S. 653–668.
- Aragona, Cesare; Mohamed, Mohamed A.; Espinola, Maria Salomè B.; Linari, Antonella; Pecorini, Francesco; Micara, Giulietta; Sbracia, Marco (2011): *Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles*. In: *Fertility and sterility* 95 (1), S. 293–294. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1054.
- Ashkenazi, Jacob; Farhi, Jacob; Dicker, Dov; Feldberg, Dov; Shalev, Josef; Zion, Ben-Rafael (1994): *Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval: adverse effects on the results of implantation*. In: *Fertility and sterility* 61 (3), S. 526–528.
- Awonuga, A. O.; Imudia, A. N.; Shavell, V. I.; Berman, J.; Diamond, M. P. (2009): *Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options*. In: *Reprod Med* 54, S. 541–547.
- Baart, Esther B.; Martini, Elena; Eijkemans, Marinus J.; van Opstal, Diane; Beckers, Nicole G. M.; Verhoeff, Arie et al. (2007): *Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo. A randomized controlled trial*. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 22 (4), S. 980–988. DOI: 10.1093/humrep/del484.
- Barbey, Christopher (2017): *Evidence of Biased Advertising in the Case of Social Egg Freezing*. In: *The New bioethics : a multidisciplinary journal of biotechnology and the body* 23 (3), S. 195–209. DOI: 10.1080/20502877.2017.1396033.
- Ben-Rafael, Zion (2018): *The dilemma of social oocyte freezing. Usage rate is too low to make it cost-effective*. In: *Reproductive BioMedicine Online* 37 (4), S. 443–448. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.06.024.
- Bernstein, Stephanie: *Zwischen Technikglaube und Selbstbestimmung. Einfrieren von Eizellen gesunder Frauen in der ethischen Debatte*.
- Berufsrecht der Heilberufe, Besonderes Verwaltungsrecht (12.11.1982): Gebührenordnung für Ärzte. GOÄ, zuletzt geändert am 31.12.2018.*
- BGH, Urteil vom 08.11.2007, Aktenzeichen III ZR 54/07. In: GOÄ.

Broekmans, F. (2003): Ovarian reserve-drawing distinctions between the quality and members of oocytes. In: *Fertility and sterility* 80 (3), S. 672–673. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)00962-2.

Broekmans, Frank J.; Knauff, Erik A. H.; te Velde, Egbert R.; Macklon, Nick S.; Fauser, Bart C. (2007): Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. In: *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 18 (2), S. 58–65. DOI: 10.1016/j.tem.2007.01.004.

Bundesärztekammer (11.05.2018): Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion, vom 20.04.2018. In: *Deutsches Ärzteblatt*.

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (21.08.2014): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung. Richtlinien über künstliche Befruchtung. Fundstelle: *Bundesanzeiger BAnz AT* 17.10.2014.

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend: *Finanzielle Unterstützung*. Hg. v. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Online verfügbar unter <https://www.informationsportal-kinderwunsch.de/startseite/>.

Bungum, Mona; Bungum, Leif; Humaidan, Peter (2006): A prospective study, using sibling oocytes, examining the effect of 30 seconds versus 90 minutes gamete co-incubation in IVF. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 21 (2), S. 518–523. DOI: 10.1093/humrep/dei350.

Carlin, B. P.; Louis T. A. (2008): *Bayesian Methods for Data Analysis. Tests in Statistical Science*. 3. Aufl. 1 Band. Boca Raton: CRC Press.

Chian, Ri-Cheng; Huang, Jack Y. J.; Gilbert, Lucy; Son, Weon-Young; Holzer, Hananel; Cui, Shan Jin et al. (2009): Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. In: *Fertility and sterility* 91 (6), S. 2391–2398. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.014.

Cil, Aylin Pelin; Bang, Heejung; Oktay, Kutluk (2013): Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. In: *Fertility and sterility* 100 (2), 492-9.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.023.

Cobo, Ana; García-Velasco, Juan A.; Coello, Aila; Domingo, Javier; Pellicer, Antonio; Remohí, José (2016): Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. In: *Fertility and sterility* 105 (3), 755-764.e8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.027.

Cobo, Ana; Garrido, Nicolas; Pellicer, Antonio; Remohi, Jose (2015): Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. In: *Fertility and sterility* 104 (6), 1426-34.e1-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.020.

Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: A review of 2670 consecutive procedures, zuletzt geprüft am 20.04.2018.

da Motta, Eduardo Leme Alves; Bonavita, Monique; Alegretti, José Roberto; Chehin, Maurício; Serafini, Paulo (2014): Live birth after 6 years of oocyte vitrification in a survivor with breast cancer. In: *Journal of assisted reproduction and genetics* 31 (10), S. 1397–1400. DOI: 10.1007/s10815-014-0314-0.

Daniluk, J. C.; Koert, E. (2016): Childless women's beliefs and knowledge about oocyte freezing for social and medical reasons. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 31 (10), S. 2313–2320. DOI: 10.1093/humrep/dew189.

Delhanty, J. D.; Harper, J. C. (2000): Pre-implantation genetic diagnosis. In: *Bailliere's best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 14 (4), S. 691–708. DOI: 10.1053/beog.2000.0105.

Deutsches IVF Register (Hg.) (2012): *DIR Jahrbuch 2011. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 9.

Deutsches IVF Register (Hg.) (2013): *DIR Jahrbuch 2012. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 10).

Deutsches IVF Register (Hg.) (2014): *DIR Jahrbuch 2013. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 11.

Deutsches IVF Register (Hg.) (2015): *DIR Jahrbuch 2014. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 12.

Deutsches IVF Register (Hg.) (2016): *DIR Jahrbuch 2015. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 13.

Deutsches IVF Register (Hg.) (2017): *DIR Jahrbuch 2016. Sonderheft 2017. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 14.

Deutschlandfunk (2018): *Social Freezing - Baby, bis später!* Online verfügbar unter [https://www.deutschlandfunk.de/social-freezing-baby-bis-spaeter.676.de.html?dram:article\\_id=413996](https://www.deutschlandfunk.de/social-freezing-baby-bis-spaeter.676.de.html?dram:article_id=413996)

Diedrich, Klaus; Ludwig, Michael; Griesinger, Georg (2013): *Reproduktionsmedizin*: Springer.

Dowling-Lacey, Donna; Mayer, Jacob F.; Jones, Estella; Bocca, Silvina; Stadtmayer, Laurel; Oehninger, Sergio (2011): *Live birth from a frozen-thawed pronuclear stage embryo almost 20 years after its cryopreservation. In: Fertility and sterility* 95 (3), 1120.e1-3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.056.

Doyle, Joseph O.; Richter, Kevin S.; Lim, Joshua; Stillman, Robert J.; Graham, James R.; Tucker, Michael J. (2016): *Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. In: Fertility and sterility* 105 (2), 459-66.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.026.

Esfandiari, Navid; Litzky, Julia; Saylor, Joshua; Zagadailov, Pavel; George, Karen; DeMars, Leslie (2019): *Egg freezing for fertility preservation and family planning. A nationwide survey of US Obstetrics and Gynecology residents. In: Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 17 (1), S. 16. DOI: 10.1186/s12958-019-0459-x.

ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp, W.; Wert, G. de; Pennings, G.; Shenfield, F.; Devroey, P.; Tarlatzis, B. et al. (2012): *Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. In: Human reproduction (Oxford, England)* 27 (5), S. 1231–1237. DOI: 10.1093/humrep/des029.

Eurostat, Statistisches Bundesamt (Destatis): *Zusammengefasste Geburtenziffer 2016. Kinder je Frau. Statistisches Bundesamt. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html;jsessionid=47844DF72D5ABB6857AD16CDE770260B.InternetLive1>*.

Evers, Johannes L. H. (2002): *Female subfertility. In: The Lancet* 360 (9327), S. 151–159. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09417-5.

Faddy, M J; Gosden, R G (1996): *A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. In: Human Reproduction* 11 (7), 1484-1486.

Frommel M: *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.*

Frommel M; Taupitz J; Ochsner A; Geisthövel F: *Rechtslage der Reproduktionsmedizin in Deutschland, zuletzt geprüft am 22.08.2018.*

G Coticchio; MA Bonu; V Bianchi; C Flamigni; A Borini (2005): Criteria to assess human oocyte quality after cryopreservation. In: *Reproductive BioMedicine Online* 11 (4), S. 421–427.

Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) (2010): What-is-the-incremental-cost-effectiveness-ratio-ICER. Online verfügbar unter <http://www.gabionline.net/Generics/General/What-is-the-incremental-cost-effectiveness-ratio-ICER>, zuletzt aktualisiert am 03.12.2010.

Geschäftsstelle Deutsches IVF-Register e.V. (2018): Alle plausiblen Kryozyklen 2015, 19.02.2018. Email an Cosima Klüber.

Gianaroli, Luca; Magli, Cristina; Ferraretti, Anna; Munne', Santiago (1999): Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. In: *Fertility and sterility* 72 (5), S. 837–844. Online verfügbar unter PII: S0015-0282(99)00377-5.

Gnoth, C.; Maxrath, B.; Skonieczny, T.; Friol, K.; Godehardt, E.; Tigges, J. (2011): Final ART success rates. A 10 years survey. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 26 (8), S. 2239–2246. DOI: 10.1093/humrep/der178.

Goldman, R. H.; Racowsky, C.; Farland, L. V.; Munné, S.; Ribustello, L.; Fox, J. H. (2017): Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation. A counseling tool for physicians and patients. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 32 (4), S. 853–859. DOI: 10.1093/humrep/dex008.

H. L. Fevold; F. L. Hisaw; and S. L. Leonard: THE GONAD STIMULATING AND THE LUTEINIZING HORMONES OF THE ANTERIOR LOBE OF THE HYPOPHESIS. In: *American Physiological Society* 1931.

Haadsma, M. L.; Mooij, T. M.; Groen, H.; Burger, C. W.; Lambalk, C. B.; Broekmans, F. J. M. et al. (2010): A reduced size of the ovarian follicle pool is associated with an increased risk of a trisomic pregnancy in IVF-treated women. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 25 (2), S. 552–558. DOI: 10.1093/humrep/dep404.

Habbema, J. D. F.; Collins, J.; Leridon, H.; Evers, J. L. H.; Lunenfeld, B.; te Velde, E. R. (2004): Towards less confusing terminology in reproductive medicine. A proposal. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 19 (7), S. 1497–1501. DOI: 10.1093/humrep/deh303.

Hepp, H.; Diedrich, K. (2009): Richtlinien der Bundesärztekammer zur Reproduktionsmedizin. In: *Gynäkologie* 42 (7), S. 508–515. DOI: 10.1007/s00129-009-2340-z.

Hirshfeld-Cytron, Jennifer; Grobman, William A.; Milad, Magdy P. (2012): Fertility preservation for social indications: a cost-based decision analysis. In: *Fertility and sterility* 97 (3), S. 665–670. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.029.

Hodes-Wertz, Brooke; Druckenmiller, Sarah; Smith, Meghan; Noyes, Nicole (2013): What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? In: *Fertility and sterility* 100 (5), S. 1343–1349. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.201.

Holman, D. J.; Wood, J. W.; Campbell, K. L. (2000): Age-dependent decline of female fecundity is caused by early fetal loss. In: Chapter 9 in te Velde ER, Broekmans F, and Pearson P (eds.) *Female Reproductive Ageing. Studies in Profertility series* 9, S. 123–136.

Holman DJ (1996): Total fecundability and fetal loss in rural Bangladesh. Dissertationsschrift. The Pennsylvania State University. Online verfügbar unter Ann Arbor, Michigan, UMI Dissertation Services, 1996. [2], xvii, 321 p. (UMI No. 9628104).

Human Fertilisation and Embryology Authority: Code of practise. Online verfügbar unter <https://beta.hfea.gov.uk/>.

Hunault, C. C.; Habbema, J. D. F.; Eijkemans, M. J. C.; Collins, J. A.; Evers, J. L. H.; te Velde, E. R. (2004): Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 19 (9), S. 2019–2026. DOI: 10.1093/humrep/deh365.

iZelle: Was kostet Social Freezing. Online verfügbar unter <http://izelle.de/kryokonservierung-kosten/>.

Kahraman, S. (2000): Relationship between granular cytoplasm of oocytes and pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. In: *Human Reproduction* 15 (11), S. 2390–2393. DOI: 10.1093/humrep/15.11.2390.

Katayama, K.Paul; Stehlik, Joni; Kuwayama, Masashige; Kato, Osamu; Stehlik, Ed (2003): High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. In: *Fertility and sterility* 80 (1), S. 223–224. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)00551-X.

Kattera, Suresh; Chen, Christopher (2003): Short coincubation of gametes in in vitro fertilization improves implantation and pregnancy rates. A prospective, randomized, controlled study. In: *Fertility and sterility* 80 (4), S. 1017–1021. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)01154-3.

Kuleshova, Lilia; Gianaroli, Luca; Magli, Cristina; Ferraretti, Anna; Trounson, Alan (1999): Birth following vitrification of a small number of human oocytes. Case Report. In: *Human Reproduction* 14 (12), S. 3077–3079. DOI: 10.1093/humrep/14.12.3077.

Kupka, M. (2003): Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. Evidence from the German IVF Registry. In: *Fertility and sterility* 80 (3), S. 508–516. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)00760-X.

Kushnir, Vitaly A; Barad, David H; Albertini, David F; Darmon, Sarah K; Gleicher, Norbert (2015): Outcomes of Fresh and Cryopreserved Oocyte Donation. In: *American Medical Association* 6 (334).

Leridon, Henri (2004): Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 19 (7), S. 1548–1553. DOI: 10.1093/humrep/deh304.

Levi-Setti, Paolo Emanuele; Patrizio, Pasquale; Scaravelli, Giulia (2016): Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification. In: *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 23 (6), S. 445–450.

Liebermann, Juergen: *Vitrification of human blastocysts: an update.*

Liebermann, Juergen; Tucker, Michael J. (2006): Comparison of vitrification and conventional cryopreservation of day 5 and day 6 blastocysts during clinical application. In: *Fertility and sterility* 86 (1), S. 20–26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.029.

Lockwood, Gill; Fauser, Bart Cjm (2018): Social egg freezing. Who chooses and who uses? In: *Reproductive BioMedicine Online* 37 (4), S. 383–384. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.08.003.

Ludwig, A. K.; Glawatz, M.; Griesinger, G.; Diedrich, K.; Ludwig, M. (2006): Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. Prospective study of 1000 oocyte retrievals. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 21 (12), S. 3235–3240. DOI: 10.1093/humrep/del278.

Lundin, K.; Bergh, C.; Hardarson, T. (2001): Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. In: *Human Reproduction* 16 (12), S. 2652–2657. DOI: 10.1093/humrep/16.12.2652.

Lundqvist, M.; Johansson, U.; Lundkvist, ö.; Milton, K.; Westin, C.; Simberg, N. (2001): Reducing the time of co-incubation of gametes in human in-vitro fertilization has no beneficial effects. In: *Reproductive BioMedicine Online* 3 (1), S. 21–24. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)61959-1.

Lyttle Schumacher, B.; Grover, N.; Mesen, T.; Steiner, A.; Mersereau, J. (2017): Modeling of live-birth rates and cost-effectiveness of oocyte cryopreservation for cancer patients prior to high- and low-risk gonadotoxic chemotherapy. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 32 (10), S. 2049–2055. DOI: 10.1093/humrep/dex257.

M. von Wolff (Hg.): *Perspektive Fertilität. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen.* FertiPROTEKT.

MAZUR, PETER (1963): STUDIES ON RAPIDLY FROZEN SUSPENSIONS OF YEAST CELLS BY DIFFERENTIAL THERMAL ANALYSIS AND CONDUCTOMETRY. In: *Biophysical Journal* 3.

MAZUR, PETER; Cole, Kenneth W.; Hall, Jerry W.; Schreuders, Paul D.; Mahowald, Anthony P. (1992): Cryobiological Preservation of *Drosophila* Embryos. In: *Science* 258.

Menken, Jane; Trussell, James; Larsen, Ulla (1986): Age and Infertility. In: *Science* 233, S. 1389–1394.

Monica Antinori; Emanuele Licata; Gianluca Dani; Fabrizio Cerusico; Caterina Versaci; Severino Antinori: Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries.

Montag, M.; van der Ven, H. (2001): Evaluation of pronuclear morphology as the only selection criterion for further embryo culture and transfer: results of a prospective multicentre study. In: *Human Reproduction* 16 (11), S. 2384–2389.

Nawroth, Frank (2015): *Social Freezing. Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen aus nicht-medizinischen Indikationen.* Springer.

OLSEN, CAROLYN L.; CROSS, PHILIP K.; GENSBURG, LENORE J.; HUGHES, JEFFERY P. (1996): THE EFFECTS OF PRENATAL DIAGNOSIS, POPULATION AGEING, AND CHANGING FERTILITY RATES ON THE LIVE BIRTH PREVALENCE OF DOWN SYNDROME IN NEW YORK STATE, 1983–1992. In: *Prenat. Diagn.* 16 (11), S. 991–1002. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0223(199611)16:11<991::AID-PD977>3.3.CO;2-X.

Plachot, M. (2002): Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. In: *Human Reproduction* 17 (2), S. 362–369. DOI: 10.1093/humrep/17.2.362.

proFertilität: *Kosten der Eizellkonservierung.* Online verfügbar unter <http://www.profertilitaet.de/de/behandlungs-verlauf/kosten>, zuletzt geprüft am 27.04.2018.

Quintans, Carlos J.; Donaldson, Monica J.; Urquiza, M. Fernanda; Carretero, Inés; Pasqualini, R. Agustín; Horton, Marcos; Pasqualini, R. Sergio (2012): Live birth of twins after IVF of oocytes that were cryopreserved almost 12 years before. In: *Reproductive BioMedicine Online* 25 (6), S. 600–602. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.09.002.

R. Rajagopal (2010): *WHO laboratory manual. for the examination and processing of human semen.* 5th ed. Geneva: World Health Organization.

Rabiega-Gmyrek, Dorota; Olejniczak, Tomasz; Niepsuj-Biniaś, Joanna; Guglas-Bochyńska, Bogna; Jachowski, Paweł; Latos-Bieleńska, Anna; Opala, Tomasz (2015): Chromosomal aberrations – the cause of spontaneous abortions. In: *Ginekol Pol* 86 (5), S. 357–361. DOI: 10.17772/gp/2422.

Reimann, Anna (2014): *Social Freezing - Warum ich den Eizellen-Plan von Apple und Facebook pervers finde.* Spiegel Online. Online verfügbar unter <https://www.spiegel.de/politik/deutschland/social-freezing-kommentar-zum-vorschlag-von-apple-und-facebook-a-997451.html>.

Robertson, John A. (2014): Egg freezing and egg banking: empowerment and alienation in assisted reproduction. In: *Journal of law and the biosciences* 1 (2), S. 113–136. DOI: 10.1093/jlb/lisu002.

- Rudick, Briana; Opper, Neisha; Paulson, Richard; Bendikson, Kristin; Chung, Karine (2010): *The status of oocyte cryopreservation in the United States*. In: *Fertility and sterility* 94 (7), S. 2642–2646. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.079.
- Rudzio, Kolja (2014): *Social Freezing - Ein Kind von Apple*. Hg. v. Zeit Online. Online verfügbar unter <https://www.zeit.de/2014/44/egg-social-freezing-apple-facebook-eizellen>.
- Savva, George M.; Morris, Joan K.; Mutton, David E.; Alberman, Eva (2006): *Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies*. In: *Prenatal Diagnosis* 26 (6), S. 499–504. DOI: 10.1002/pd.1443.
- Schally, A. V.; Arimura, A.; Kastin, J.; Matsuo, H.; Baba, Y.; Redding, T. W. et al. (1971): *Gonadotropin-Releasing Hormone: One Polypeptide Regulates Secretion of Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones*. In: *Science* 173, S. 1036–1038.
- Schoffski, Oliver (2012): *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Dordrecht.
- Seracell Pharma: *Preise und Leistungen*. Online verfügbar unter <https://www.seracell-freezing.de/social-freezing/preise-und-leistungen/>.
- Serour, Gamal; Mansour, Ragaa; Serour, Ahmed; Aboulghar, Mona; Amin, Yahia; Kamal, Omnia et al. (2010): *Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above*. In: *Fertility and sterility* 94 (5), S. 1707–1712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.044.
- Statistisches Bundesamt (2015): *Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes 2015 (biologische Geburtenfolge) nach Bundesländern*. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>, zuletzt geprüft am 19.12.2016.
- Takahashi, Katsuhiko; Mukaida, Tetsunori; Goto, Tetsuya; Oka, Chikahiro (2005): *Perinatal outcome of blastocyst transfer with vitrification using cryoloop. A 4-year follow-up study*. In: *Fertility and sterility* 84 (1), S. 88–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.051.
- Taupitz, Jochen (2009): *Embryonenschutz und Stammzellforschung*. Hg. v. Bundeszentrale für politische Bildung. Online verfügbar unter <http://www.bpb.de/gesellschaft/umwelt/bioethik/33770/embryonenschutz>, zuletzt aktualisiert am 29.01.2009.
- te Velde, E. R. (2002): *The variability of female reproductive ageing*. In: *Human Reproduction Update* 8 (2), S. 141–154. DOI: 10.1093/humupd/8.2.141.
- The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology (2013): *Mature oocyte cryopreservation: a guideline*. In: *Fertility and sterility* 99 (1), S. 37–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
- Tietze, Christopher (1957): *Reproductive Span and Rate of Reproduction among Hutterite Women*. In: *Fertility and sterility* 8 (89).
- Tomsu, M.; Sharma, V.; Miller, D. (2002): *Embryo quality and IVF treatment outcomes may correlate with different sperm comet assay parameters*. In: *Human Reproduction* 17 (7), S. 1856–1862. DOI: 10.1093/humrep/17.7.1856.
- van Disseldorp, J.; Eijkemans, M. J.C.; Klinkert, E. R.; te Velde, E. R.; Fauser, B. C.; Broekmans, F. J.M. (2007): *Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics*. In: *Reproductive BioMedicine Online* 14 (4), S. 455–463. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60893-0.
- van Loendersloot, L. L.; Moolenaar, L. M.; Mol, B. W. J.; Repping, S.; van der Veen, F.; Goddijn, M. (2011): *Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing*. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 26 (11), S. 3054–3060. DOI: 10.1093/humrep/der284.



van Noord-Zaadstra, Boukje M; Looman, Caspar W N; Alsbach, Hans; Habbema, J Dik F; te Velde, Egbert R; Karbaat, Jan (1991): *Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy*. In: *BMJ* (302), S. 1361–1365.

van Rooij, Ilse A.J; Bancsi, László F.J.M.M; Broekmans, Frank J.M; Looman, Caspar W.N; Habbema, J.Dik F.; te Velde, Egbert 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*. In: *Fertility and sterility* 79 (3), S. 482–488. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04839-2.

Vanderzwalmen, P.; Bertin, G.; Lejeune, B.; Nijs, M.; Vandamme, B.; Schoysman, R. (1996): *Two essential steps for a successful intracytoplasmic sperm injection: injection of immobilized spermatozoa after rupture of the oolema*. In: *Human Reproduction* 11 (3), S. 540–547.

Wang, Yueping Alex; Farquhar, Cindy; Sullivan, Elizabeth Anne (2012): *Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme*. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 27 (1), S. 118–125. DOI: 10.1093/humrep/der359.

Wippermann, Carsten (2014): *Kinderlose Frauen und Männer*. Hg. v. Bundesministerium für Familie, Senioren und Frauen und Jugend.

Wischmann, T.: „Social Freezing“. *Neue Option oder „Zwang zur Selbstbestimmung“? – ein Positionsreferat*.

Wortelboer, M. J. M.; de Wolf, B. T. H. M. (2000): *Trends in live birth prevalence of Down syndrome in the Northern Netherlands 1987-96: the impact of screening and prenatal diagnosis*. In: *Prenatal Diagnosis* (20), S. 709–713.

Wunschkind (2018). In: *Babywunsch* (1), S. 66–69.

Zondek, B.; Aschheim, B. (1927): *Das Hormon des Hypophysenvorderlappens*. In: *Klinische Wochenschrift* 6 (6).

## 7. Anhang

### 7.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren, Doktoren und Dozenten In Frankfurt:

Benzenhöfer, Boles, Bonzelius, Brandes, Derouiche, Gerlach, Heid, Kaiser, Klein, Koenig, Korf, Mäntele, Müller, Oelschläger, Patzke, Röper, Russ, Schomerus, Wicht, Wolf-Braun,

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren, Doktoren und Dozenten In Marburg:

Battenfeld, Baum, Baumann, Becker, Bohlander, Brehm, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Ellenrieder, Fendrich, Feuser, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Greene, Gress, Grosse, Grundmann, Hertl, Hildebrandt, Hilt, Hofmann, Jerrentrup, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, König, Kruse, Kühnert, Kussin, Lill, Lohoff, Maier, Maisner, Moll, Mueller, Müller, Neubauer, Neumüller, Oertel, Oliver, Opitz, Plant, Preisig-Müller, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Roelcke, Ruchholtz, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schratt, Schulze, Schwarting, Sekundo, Sevinc, Stahl, Stiewe, Strik, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Wiegand, Wrocklage, Wulf

## 7.2 Danksagung.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Volker Ziller, Leiter des Schwerpunktes für Gyn. Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie, dessen Unterstützung ganz wesentlich für den Erfolg dieser Arbeit war.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Brandon Greene bedanken, der mich durch seine wertvolle Hilfe und Übertragung meiner Rechnungen in „R“ davor bewahrt hat alles „an einem furchtbaren Nachmittag“ mit Excel zu berechnen.

Ebenso herzlich bedanke ich mich bei Herrn Markus Kimmel, durch dessen freundliche Unterstützung es möglich war unkompliziert die benötigten Daten des deutschen IVF-Registers zu erhalten und der sich in unseren Unterhaltungen stets freundlich und hilfsbereit zeigte.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Alexandra Naumann für ihre Hilfe durch die Wirren von Kostenvoranschlägen und der GOÄ zu finden danken.

Ich bedanke mich auch sehr bei meiner lieben Familie, sowie meinen Freunden, die mir nicht nur mit der nötigen Unterstützung zur Seite standen, sondern auch schier endlose Gespräche über Reproduktionsmedizin auf sich nehmen mussten.

Mein Dank geht zuletzt an alle, die dazu beigetragen haben diese Arbeit trotz aller Schwierigkeiten auf ihren Weg zum Abschluss zu bringen.