



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Stand: 15. November 2022

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschlüsse	4
A-1	Rechtsgrundlage	4
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	4
A-2.1	§ 4 Absatz 2 Nummer 1 h) Beratung	8
A-2.2	§ 4 Absatz 2 Nummer 2 reproduktionsmedizinische bzw. andrologische Beratung	8
A-2.3	§ 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen	9
A-2.4	§ 5 Absatz 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen.....	11
A-2.5	§ 6 Berechtigte Leistungserbringer	12
A-2.6	§ 7 Übergangsfälle	14
A-2.7	§ 8 Überprüfung	14
A-3	Stellungnahmeverfahren.....	14
A-4	Bürokratiekostenermittlung.....	15
A-5	Verfahrensablauf	15
A-6	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe	18
A-7	Anhang	22
A-7.1	Dokumentation der weiterführenden Expertinnenanhörung zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe.....	22
A-7.2	Stellungnahmen der Abt. Fachberatung Medizin.....	62
A-8	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V	63
B	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA.....	64
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	64
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	64
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	64
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen.....	65

B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde.....	65
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	68
B-5.1	Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Fließtext Kryo-RL.....	69
B-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	92
B-6.1	Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B- 4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen.....	92
B-7	Mündliche Stellungnahmen.....	138
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	138
B-7.2	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	141
B-7.3	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen	157
C	Anlagenverzeichnis.....	158

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
BAnz	Bundesanzeiger
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
LL	Leitlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung

A Tragende Gründe und Beschlüsse

A-1 Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist gemäß § 27a Absatz 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 10 SGB V ermächtigt, eine Richtlinie zu erlassen, in der er die medizinischen Einzelheiten zur Voraussetzung, Art und Umfang der Maßnahmen zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe und den dazugehörigen medizinischen Maßnahmen bestimmt.

Mit dem Inkrafttreten des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) am 11. Mai 2019 (BGBl. I, S. 646) wurde in § 27a Absatz 4 SGB V der Leistungsanspruch auf Kryokonservierung von Keimzellen und Keimzellgewebe sowie die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen geregelt. Dieser Anspruch besteht danach im Rahmen der Altersobergrenzen des § 27a Absatz 3 Satz 1 2. Halbsatz SGB V, wenn die Kryokonservierung wegen einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vornehmen zu können.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Der Gesetzgeber hat den Anspruch auf die Leistung im formellen Gesetz selbst normiert, vgl. § 27a Absatz 4 SGB V: „Versicherte haben Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen [...]“. Dem G-BA hat er insoweit allein die Aufgabe übertragen, den gesetzlich bestehenden Anspruch im Hinblick auf „die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der Maßnahmen“ zu konkretisieren, vgl. § 27a Absatz 5 SGB V. Der G-BA war folglich nicht aufgefordert, eine Bewertung der Maßnahmen im Sinne eines ergebnisoffenen Methodenbewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 bzw. § 137c SGB V durchzuführen. Vielmehr waren die Ansprüche zu konkretisieren sowie die Qualität der Maßnahmen im Rahmen der derzeitigen Möglichkeiten zu sichern. Der G-BA wird seine Richtlinie und die entsprechende wissenschaftliche Datenlage aufgrund der fortschreitenden Entwicklung zum Fertilitätserhalt - wie in § 8 ausgeführt - in kurzen Zeitabständen überprüfen.

Um eine zügige Umsetzung des neuen Leistungsanspruches zu erreichen, hatte sich der G-BA in einem ersten Schritt mit der Regelung der Kryokonservierung von Keimzellen (einschließlich der Gewinnung von Samenzellen durch die testikuläre Spermienextraktion, TESE) befasst.

Das Ergebnis dieses ersten Beratungsteils wurde mit der Erstfassung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) am 16. Juli 2020 beschlossen.

Nach der Beschlussfassung erhielt der G-BA Hinweise aus der Versorgung, die eine erneute Befassung mit der Frage erforderlich machten, welche Arztgruppen mit welcher Qualifikation Leistungen zur Kryokonservierung und den zugehörigen medizinischen Maßnahmen erbringen

können und welche Leistungen beziehungsweise Qualitätssicherungsvorgaben auch durch externe Kooperationspartner erfüllt werden können. Diesen Fragen ist der G-BA nachgegangen und er hat am 17. Dezember 2020 einen Änderungsbeschluss zum Erstbeschluss über die Kryokonservierung gefasst.

Das Beratungsverfahren wurde mit der geltenden Erstfassung dieser Richtlinie noch nicht abgeschlossen. Der G-BA hat seine Beratungen fortgesetzt zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe und auch zu der Frage, ob und unter welchen Voraussetzungen die Kryokonservierung von Ovarialgewebe insbesondere auch für Minderjährige zugänglich gemacht werden kann.

Die Kryokonservierung soll Versicherten zu Gute kommen, die aufgrund einer Erkrankung eine keimzellschädigende Therapie in Anspruch nehmen müssen und bei denen die Kryokonservierung medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vornehmen zu können. Der Gesetzgeber hat mit § 27a Absatz 4 SGB V die Kryokonservierung von Ei- und Spermazellen sowie von Keimzellgewebe einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen.

Sowohl das alleinige Ziel der künstlichen Befruchtung nach § 27a Absatz 1 SGB V als auch das Ziel der Wiederherstellung der Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit mit gegebenenfalls anschließend erforderlicher künstlicher Befruchtung sind für den Anspruch ausreichend. Es genügt insoweit, dass zum Zeitpunkt der Maßnahmen die spätere künstliche Befruchtung in Frage kommt (vgl. auch BT-Drucksache 19/6337, Nummer 10 (§ 27a), Buchstabe a). Insoweit hat der Gesetzgeber die bisherige Abgrenzung der Krankenbehandlung zum Anspruch auf künstliche Befruchtung in der Rechtsprechung (vgl. u. a. BSG-Urteil vom 17. Februar 2010, Az. B 1 KR 10/09) für die Personen, die aufgrund einer Erkrankung eine keimzellschädigende Therapie in Anspruch nehmen müssen, angepasst. Somit ist die Kryokonservierung von Keimzellgewebe einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen mit dem alleinigen Ziel der späteren künstlichen Befruchtung ebenso von § 27a Absatz 4 SGB V erfasst, wie die Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen mit dem Ziel der Wiederherstellung der Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit mit gegebenenfalls anschließend erforderlicher künstlicher Befruchtung.

Mit § 27a SGB V hat der Gesetzgeber den G-BA beauftragt, die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der Maßnahmen zu bestimmen.

Entsprechend hat die Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (Abt. FB Med) im Auftrag der „AG themenspezifische Familienplanung“ folgende Recherche-Aufträge erfüllt:

- Leitlinienrecherche zum Verfahren zur Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe (13.09.2019)
- Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich (06.04.2020),
- Update Recherche Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich (19.04.2021).

Der G-BA hat auf der Grundlage dieser von ihm beauftragten Recherchen zu internationalen Leitlinien festgestellt, dass die Anforderungen an eine ausreichende Standardisierung für Verfahren zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe - mit Ausnahme von Hodengewebe (testikuläre Spermienextraktion, TESE) bei männlichen Versicherten ab der Pubertät - nicht erfüllt sind.

Zur Verwendung von Ovarialgewebe werden in den Empfehlungen der Leitlinien dagegen heterogene Aussagen gemacht. Die diesbezüglichen Empfehlungen lauten „kann/sollte in Betracht gezogen werden“, „Weitere Untersuchungen sind erforderlich“ und „ist eine Technik in der Forschung“. Die Anforderungen für eine ausreichende Standardisierung sind demnach insoweit nicht erfüllt (siehe Anlage A-7.2 und A-2.3 § 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen).

Bei der o. g. Leitlinienrecherche konnten sechs evidenzbasierte Leitlinien identifiziert und ausgewertet werden, die sich mit der Frage „Welche Verfahren zur Kryokonservierung sind ausreichend standardisiert?“ beschäftigen. Dem Fazit kann entnommen werden, dass Verfahren zur Kryokonservierung, um die Fruchtbarkeit bei Menschen zu erhalten, für Sperma, Embryonen oder Eizellen als etabliert und standardisiert empfohlen werden.

Die Bewertungen dieser Datenlage (national und international) und daraus abgeleitete Empfehlungen zum Stellenwert der Kryokonservierung von Ovarialgewebe (= Ovarian Tissue Cryopreservation (OTC)) sind insgesamt heterogen. Der Nutzen (im Sinne einer späteren Schwangerschaft und Geburt) der OTC ist auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht sicher einschätzbar. Für die OTC beruht die Evidenzlage auf Expertenmeinungen, Fallserien und Einzelfallbeschreibungen, was somit der Evidenzklasse IV bzw. Evidenzklasse V gemäß der G-BA Verfahrensordnung entspricht.

Für postpubertäre Mädchen basieren die Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien auf geringgradiger Evidenz, für präpubertäre Mädchen gibt es zum Nutzen der OTC bisher nur 2 Fallberichte^{1,2} (siehe A-2.3 § 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen).

Der vorliegende Beschluss berücksichtigt diese schwache Evidenzlage hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Beratung und zum Umfang der medizinischen Maßnahmen.

Hinsichtlich postpubertärer Mädchen und Frauen gibt es publizierte Fallserien sowie Fallberichte bei denen nach Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe weltweit bis Ende 2018 insgesamt 131 Schwangerschaften entstanden, in deren Folge 93 Kinder geboren wurden (siehe Anlage 2). Der Leitlinienrecherche der Abt. FB Med ist zudem zu entnehmen, dass die aktuellen internationalen Leitlinien (ESHRE 2020³, ASRM 2019⁴) diese Berichte als *Proof of Principle* und als ausreichend bewerten, um für postpubertäre Mädchen oder Frauen eine Empfehlung auszusprechen.

Von der American Society for Reproduction Medicine (ASRM) wurde 2019 ein *Committee Opinion* veröffentlicht, dass die Technik zur Entnahme der OTC von der ASRM nicht mehr als experimentell eingestuft wird. Eine explizite Unterscheidung zwischen und prä- und postpubertärer Situation findet sich in dieser Publikation nicht. Entsprechend heißt es in diesem *Committee Opinion*: sollte bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen die OTC in Betracht gezogen werden.

¹ Demeestere I, Simon P, Dedeken L et al.: Live birth after autograft of ovarian tissue cryo-preserved during childhood. Hum Reprod 30:2107-2109, 2015. DOI: 10.1093/humrep/dev128

² Matthews SJ, Picton H, Ernst E, Andersen CY. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. Minerva Ginecol 2018; 70: 432-35. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04240-5

³ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ESHRE guideline female fertility preservation [online]. 2020. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Female-fertility-preservation/ESHRE-FFP-Guideline_2020.pdf?la=en&hash=1E4D24888CD1FBE6F967BF901E97E67FA70F907A.

⁴ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril 2019;112(6):1022-1033

Dieser ASRM-Committee Opinion ist die *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) mit ihrer 2020 veröffentlichten Leitlinie nicht gefolgt. Alle Empfehlungen der ESHRE 2020 beziehen sich auf postpubertäre Frauen. Um die OTC für diese Patientinnen-gruppe im europäischen Raum als Standardprozedur anzusehen, fordert die ESHRE mehr Daten. Es fehlen Langzeitdaten und die Evidenz zu Effizienz und „prozessualer Reliabilität“ sowie Daten über die langfristige Sicherheit für Patientinnen.

Ebenfalls geben die aktuellen „ESMO Clinical Practice Guidelines“ (2020)⁵ (siehe Anlage 2) ausschließlich Empfehlungen zum Fertilitätserhalt bei postpubertären Mädchen und Frauen.

Diese Empfehlungen werden entsprechend in den europäischen Ländern umgesetzt: Beispielweise wird in der Schweiz entsprechend der „Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung“ die Fertilitätsprotektion angeboten: „Bei postpubertären Jugendlichen und Erwachsenen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr, die ein mittleres oder hohes Risiko einer therapiebedingten persistierenden Amenorrhö bei der Frau oder einer Azoospermie beim Mann aufweisen.“ Die Durchführung ist hierbei mit der Teilnahme an einem multi-zentrischen Qualitätssicherungsprogramm mit Registerführung für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Männern und Frauen im fertilen Alter geknüpft.

Im National Health Service (NHS-UK) ist im Rahmen der Fertilitätsprotektion bei Krebserkrankungen die Kryokonservierung von Spermia, Embryos oder Oozyten erlaubt, nicht jedoch von Keimzellgewebe (siehe Anlage 1). Seit 2019 gibt es über den NHS Foundation Trust⁶ für junge Frauen ab 14 Jahren mit Krebserkrankung und Indikation zur Chemotherapie die Möglichkeit zum Fertilitätserhalt mittels OTC unter Studienbedingungen.

Im europäischen Raum existiert aktuell keine Leitlinie, die eine Empfehlung für die Keimgewebsentnahme bei präpubertären Mädchen ausspricht.

Es ist wichtig zu erkennen, dass die Aussagen hinsichtlich der OTC postpubertäre Mädchen betreffend nicht einfach auf präpubertäre Mädchen übertragen werden können. Die Datenlage für präpubertäre Mädchen ist extrem limitiert. Es existieren 2 Fallberichte (zitiert unter A-2) weltweit, die zu je einer Schwangerschaft geführt haben, bei denen das Ovarialgewebe vor der Pubertät bzw. in einem sehr frühen Pubertätsstadium entnommen wurde. In beiden Fällen hatten die Mädchen hämatologische Erkrankungen (Beta-Thalassämie bzw. Sichelzellanämie) (vgl. A-2.3 § 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen).

Die Bewertungen der Datenlage (national und international) und daraus abgeleitete Empfehlungen zum Stellenwert der Kryokonservierung von präpubertärem / immatorem Hodengewebe wird zum Zeitpunkt der Beschlussfassung als in keiner Weise etabliert und experimentell eingestuft zumal eine Anwendung des bisher entnommenen Gewebes am Menschen bisher nicht erfolgte. Somit wird die Kryokonservierung von immatorem Hodengewebe vorerst nicht in diese Richtlinie aufgenommen.

Da es sich jedoch um ein aktives und dynamisches Forschungsgebiet handelt, überprüft der G-BA zwei Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe bei männlichen Kindern und Jugendlichen vor

⁵ Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664-1678.

⁶ <https://www.royalfree.nhs.uk/news-media/news/london-gets-new-ovarian-tissue-freezing-programme/> abgerufen am 20.04.2022

der Spermarche und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen (vgl. A-2.7 § 8 Überprüfung).

Insoweit bestimmt der G-BA entsprechend seines gesetzlichen Auftrags nach § 27a Absatz 5 SGB V den Umfang der Maßnahmen des § 27a Absatz 4 SGB V und regelt gleichzeitig deren medizinische Voraussetzungen z. B. Menarche bei weiblichen Versicherten.

Die Pubertät ist die Phase zwischen Kindheit und Erwachsenenalter, in der die sexuelle Reifung erfolgt und an deren Ende die biologische Fähigkeit zur Fortpflanzung steht. Es finden diverse Umwandlungsprozesse statt: körperlich, kognitiv, psychochozial, emotional.

Die Menarche ist bei weiblichen Personen das klinische Zeichen der ovariellen Reife. Ab diesem Zeitpunkt ist grundsätzlich von einer Fortpflanzungsfähigkeit auszugehen.

Bei männlichen Personen ist die Fortpflanzungsfähigkeit gegeben, sobald das Ejakulat Spermien enthält. Den Beginn dazu bildet die Spermarche.

In den mündlichen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass im § 27a Absatz 4 SGB V keine Reihenfolge zwischen Chemotherapie oder keimzellschädigender Therapie und Kryokonservierung festgelegt wurde. Der Richtlinientext wurde entsprechend angepasst.

A-2.1 § 4 Absatz 2 Nummer 1 h) Beratung

Da die Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät – frühestens nach der Menarche – und Erwachsene gilt, ist im Rahmen der Beratung durch die oder den die Grunderkrankung diagnostizierende oder behandelnde Fachärztin oder Facharzt, auf der Bescheinigung bei weiblichen Versicherten eine Information vorzulegen, ob bereits die Menarche stattgefunden hat.

A-2.2 § 4 Absatz 2 Nummer 2 reproduktionsmedizinische bzw. andrologische Beratung

Die reproduktionsmedizinische und soweit erforderlich andrologische Beratung soll unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitssituation durchgeführt werden.

Bei aller Wichtigkeit des Fertilitätsthemas für die Aufklärung der Patientin oder des Patienten vor Therapiebeginn und deren Bedeutung für die Zukunft, sollten die Fertilitätsberatung und damit möglicherweise verbundenen Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft - auch bei der Kryokonservierung von Ovarialgewebe - nicht zu einer relevanten Verschiebung des Therapiestarts und damit gegebenenfalls einhergehender Prognoseverschlechterung führen.

Bei nicht abgeschlossener Familienplanung erfolgt eine Beratung. Dabei sollten die Patientin oder der Patient über die Grundzüge möglicher Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft informiert werden. Zudem sollte besprochen werden, wie solche Maßnahmen möglicherweise in das individuelle Therapiekonzept eingebaut werden könnten. Die Beratung von Patientinnen oder Patienten hinsichtlich einer späteren Familienplanung soll möglichst zeitnah zur Diagnosestellung bzw. vor Therapie der Erkrankung erfolgen, um eine individuelle Beratung und eine patienten-/patientinnen-spezifische Option der Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft durchführen zu können.

Ziel der Beratung sollte hierbei die selbstbestimmte Entscheidung von Patientinnen und Patienten bezogen auf die noch nicht abgeschlossene Familienplanung sein.

In der Beratung sollten als individuelle Einflussfaktoren insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Grunderkrankung und Komorbiditäten,
- Alter der Patientin oder des Patienten,
- Prognose, die geplante Therapie,
- Gonadotoxizität (unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien),
- Zeitfenster für die Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft,
- bei onkologischen Erkrankungen zusätzlich:
 - gegebenenfalls Progression der Erkrankung durch späteren Start/Aussetzen der Therapie,
 - Metastasierung,
 - Allgemeinzustand und
 - Psyche.

Die beratende Ärztin oder der beratende Arzt sollte mit der oder dem Betroffenen die zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion besprechen. Dazu gehören eine Abwägung der Vor- und Nachteile einer Keimzellgewinnung im Vergleich zu einer Keimgewebsentnahme, um sich dann gemeinsam zu entscheiden, ob Ei- oder Spermienzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden sollen.

Dabei sind auch die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen sowie damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen zu berücksichtigen. Bei zugrundeliegenden genetischen Erkrankungen bzw. Vorliegen von Hochrisikogenen (Bspw. BRCA-Mutation), die bei Gewebeasservierung wie bei einer natürlichen Schwangerschaft an die Nachkommen weitergegeben werden können, ist eine entsprechende Aufklärung diesbezüglich notwendig.

Wird in Einzelfällen, bei denen Patientinnen bereits eine keimzellschädigende Behandlung erhalten oder begonnen haben (siehe § 4 Absatz 2 Nummer 1 Buchstabe b), die Kryokonservierung von Keimzellgewebe als fertilitätserhaltende Methode angeboten, ist auf die unklare Datenlage zu diesem Vorgehen hinzuweisen (ESHRE guideline: female fertility preservation 2020).

A-2.3 § 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen

Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät und Erwachsene:

Die Leistung gilt für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät – frühestens nach der Menarche – und Frauen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr.

Auf die gesetzlich eingeführte Leistung besteht nur dann ein Anspruch, wenn eine umfassende Beratung nach § 4 Absatz 2 Nummer 2 Kryo-RL erfolgt ist. Diese Notwendigkeit, die bereits aus § 4 Absatz 2 Nummer 2 folgt, wird insoweit in § 5 Absatz 2 Nummer 3 Buchstabe b nochmals betont.

Die reproduktionsmedizinische Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin und der Prognose durchgeführt. Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion, die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.

Die Leistung wird mit dem Ziel erbracht, den Versicherten eine spätere Schwangerschaft zu ermöglichen. Dabei ist hinsichtlich einer Entnahme von Ovarialgewebe zu berücksichtigen, dass die Leistung einen ansonsten im Einzelfall möglichen natürlichen Heilungsprozess (der zuvor durch die Behandlung der Grunderkrankung beeinträchtigten Fertilität) unter Umständen beeinträchtigt oder sogar verhindert (z. B. Entfernung eines Ovars, das sich gegebenenfalls später wieder erholen würde).

Evidenzlage bei präpubertären Kindern

Der G-BA beurteilt die Evidenzlage für diese Leistung für präpubertäre Kinder insgesamt als schlecht.

Vor diesem Hintergrund kann die Keimgewebsentnahme im Sinne des § 27a Absatz 4 SGB V für bestimmte Versichertengruppen nicht allgemein empfohlen werden.

Die Datenlage für präpubertäre Mädchen ist extrem limitiert und im europäischen Raum fehlen Leitlinienempfehlungen (vgl. A-2 Eckpunkte der Entscheidung).

Die Indikation zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei prä- und peripubertären Mädchen ist derzeit unklar.⁷

Wenn im Rahmen bspw. einer Portimplantation eine OTC stattfinden sollte, ist das medizinisch gesehen keine einfache Erweiterung eines „sowieso“ stattfindenden Eingriffes. Bei der OTC benötigt man eine Intubationsnarkose, es wird das Peritoneum eröffnet. In der präpubertären Phase wird insbesondere bei kleinen Kindern ein ganzes Ovar entfernt und kryokonserviert. Die unilaterale Ovarektomie beinhaltet eine Reduktion der ovariellen Reserve, eine fertilitätsschädigende Wirkung durch die Maßnahme selbst kann nicht ausgeschlossen werden.

Zu den Komplikationsraten bei der Entnahme von Ovarien oder Ovarialgewebe bei Kindern ist aktuell keine Aussage möglich.

Eine Nutzen-Schaden-Bewertung bei präpubertären Mädchen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Eine rationale Abwägung des Schadens durch Ovarektomie bzw. Entnahme großer Teile des Ovars gegenüber einem potentiellen Nutzen ist hinsichtlich der Erhaltung der Fertilität nicht möglich.

Diese Fragen können aktuell auch im Rahmen einer interdisziplinären Beratung nicht beantwortet werden.

In Deutschland wurde bisher keine Retransplantation von präpubertär entnommenem Gewebe durchgeführt.⁸ Weltweit existieren zwei Fallberichte mit Schwangerschaften nach Retransplantation von Ovarialgewebe. Ein Mädchen im Alter von 14 Jahren mit Sichelzellanämie, deren Brustentwicklung im Alter von 10 Jahren begann und deren Hormonprofil einem peripubertären Status entsprach, wurde vor der Stammzelltransplantation ein Ovar entnommen.

⁷ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie-2017- 124 -S2k Leitlinie - Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen

⁸ Laura Lotz, Ralf Dittrich, Inge Hoffmann, Matthias W Beckmann Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy; Clinical Medicine Insights: Reproductive Health, Volume: 13; Article first published online: August 6, 2019; Issue published: January 1, 2019 Received: June 04, 2019; Accepted: July 12, 2019; DOI: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1179558119867357>

Der zweite Fall betrifft ein 9jähriges Mädchen mit Beta-Thalassämie, dem vor der immunsuppressiven Chemotherapie und anschließender Ganzkörperbestrahlung ein Ovar entnommen wurde. Die Menarche bei diesem Mädchen setzte im Alter von 15 Jahren ein.

Es kann somit keine Aussage getroffen werden, mit welcher Effizienz sich durch dieses entnommene Gewebe eine Schwangerschaft erreichen lässt. Ein Proof of Principle für Kinder unterhalb von 9 Jahren liegt nicht vor.

Die Retransplantation von Ovarialgewebe wird aktuell als experimentell eingestuft⁹. Dieser Schritt wird in der aktuellen Kryo-RL nicht adressiert, da gemäß Gesetzesbegründung des § 27a Absatz 4 SGB V nur die Leistungen im Zusammenhang mit der Kryokonservierung insbesondere Entnahme, Aufbereitung, Lagerung und ein späteres Auftauen umfasst sind.

Auch die Verfasserinnen und Verfasser der Richtlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur „Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion, umschriebene Fortschreibung 2022“ (in der Fassung vom 14. Januar 2022) verweisen bei der Entnahme und autologen Transplantation von prämaturom Ovargewebe auf die experimentelle Studienlage der Maßnahme und die nicht abschätzbaren Erfolgsaussichten.

Die Kryokonservierung von immatorem Hodengewebe vor der Pubertät, welches mittels Biopsie entnommen wird, ist noch ein experimenteller Ansatz.

Das Verfahren der Refertilisierung des Spenders befindet sich in einem experimentellen Stadium. Für präpubertäre Jungen gibt es bisher keinen Proof of Principle am Menschen. Das Verfahren wurde bisher nur am Rhesusaffen erfolgreich durchgeführt.

Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der Anhörung wurde diese Einschätzung von den Stellungnehmenden bestätigt.

Ein experimentelles Verfahren bei nicht einwilligungsfähigen Kindern – außerhalb von Studienbedingungen – soll nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eingeführt werden.

A-2.4 § 5 Absatz 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen

Der Verweis auf die BÄK-Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion Abschnitt 3 „Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen in der Version vom 14. Januar 2022 wird ersetzt durch einen dynamischen Verweis auf § 16b TPG. Die Änderung ist rein deklaratorisch. Es wird ausschließlich das Verfahren benannt, keine Begrenzung der Leistungsgruppe.

⁹ Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2021;22(2):e45-e56. sowie Supplementary appendix: Supplement to: Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility Preservation in Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer 1: Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e45–56.

A-2.5 § 6 Berechtigte Leistungserbringer

Die Maßnahmen nach § 5 Absatz 2 Nummer 3 (Umfang der medizinischen Maßnahmen) dürfen abhängig von der körperlichen Entwicklung der Betroffenen entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie oder Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.

Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch die Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich Änderungen am Beschlussentwurf ergeben, die eine Konkretisierung des Absatz 2 und Absatz 3 notwendig machen.

Gemäß § 6 Absatz 1 dürfen Maßnahmen nach § 5 nur durchgeführt werden von Leistungserbringern, die neben den für die oder den Versicherten jeweils einschlägigen Anforderungen des Absatzes 2, 2a oder Absatz 3 erfüllen.

Entsprechend sind in § 6 Leistungserbringer in den Absätzen 2, 3 oder 4 jeweils einschlägige Anforderungen an die Leistungserbringer definiert:

- § 6 Absatz 2 adressiert Leistungserbringer für die Keimzellgewinnung bei männlichen oder weiblichen Versicherten durch reproduktionsmedizinische Einrichtungen (ambulant oder stationär),
- § 6 Absatz 3 adressiert Leistungserbringer für die Entnahmen von Keimzellgewebe bei weiblichen Versicherten,
- § 6 Absatz 4 adressiert Leistungserbringer für die Keimzellen oder Keimzellgewebe bei männlichen Versicherten durch Fachärztinnen oder Fachärzte mit der Zusatz-Weiterbildung Andrologie (ohne Anbindung an reproduktionsmedizinische Einrichtungen) (ambulant oder stationär).

Für die Gewinnung der unterschiedlichen Keimzellen sowie Keimzellgewebe sind unterschiedliche Leistungserbringer vorgesehen, die ihre jeweilige Qualifikation entsprechend den Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen erlangt haben.

Darüber hinaus gibt es Unterschiede im Umgang mit den entnommenen Keimzellen und dem entnommenen Keimzellgewebe. Dieser unterschiedliche Umgang ermöglicht es, diese Leistung für eine größere Zahl weiblicher Versicherter zugänglich zu machen. Die Unterschiede werden im Folgenden dargelegt:

1. Leistungserbringer für die Keimzellgewinnung bei weiblichen Versicherten durch reproduktionsmedizinische Einrichtungen (ambulant oder stationär)

Die Fachärztin oder der Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der „Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ hat neben der Berechtigung ovarielles Keimzellgewebe zu entnehmen (aufgrund ihrer oder seiner Facharztbezeichnung), zusätzlich u. a. Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten in assistierten Fertilisationsmethoden einschließlich hormoneller Stimulation, Inseminationen, In-vitro-Fertilisation (IVF), intrazytoplasmatische Spermatozoen-Injektion (ICSI) sowie Kryokonservierungsverfahren im Rahmen der Erlangung der 36 Monate dauernden Schwerpunktbezeichnung erworben. Obwohl die Keimzellgewinnung nach dem § 27a Absatz 4 SGB V aufgrund einer anderen Indikation stattfindet, sind die medizinischen Abläufe für eine Eizellgewinnung identisch zu denen der „Richtlinien über künstliche Befruchtung“. Entsprechend der Kongruenz in den G-BA Richtlinien sind die Anforderungen für dieselbe Methode identisch.

Für eine spätere erfolgreiche Fertilisation ist es unabdingbar, dass die Oozyte von den umgebenden somatischen Zellen befreit wird. Der unfertilisierten – für die Kryokonservierung vorgesehenen – Oozyte werden entsprechende Cumuluszellen entfernt (sog. Denudierung). Da native Eizellen über längere Strecken nicht sehr transportstabil sind, sollte eine Aufbereitung der Eizellen vor Ort erfolgen. Gemäß BÄK-Richtlinie „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom 14. Januar 2022 sollte aus medizinischer Sicht das Labor in unmittelbarer Nähe zu den Räumen für die Eizellentnahme liegen, um die räumlichen Distanzen während der einzelnen Arbeitsschritte zu minimieren und die Keimzellen durch einen Transport in ihrer Funktionsfähigkeit nicht zu beeinträchtigen. Die Maßnahmen zur Keimzellgewinnung dürfen entsprechend nur erbracht werden, wenn die in § 6 Absatz 2 Nummer 1 b geforderten Kenntnisse in der Einrichtung vorhanden sind.

2. Leistungserbringer für die Entnahme von Keimzellgewebe bei weiblichen Versicherten

Mit Erlangung der deutschen Facharztbezeichnung „Fachärztin oder Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe“ dürfen Laparoskopien durchgeführt werden. Die laparoskopische Operation am Ovar ist eine Standardoperation. Dies wurde auch durch die Expertinnen in der „weiterführenden Expertenanhörung zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe“ bestätigt: Durch entsprechende Operateure werden circa 10 laparoskopische Eingriffe am Ovar pro Woche durchgeführt. Für die Entnahme von ovariellen Keimzellgewebe sind für den entnehmenden Operateur keine weiteren Zusatzqualifikationen gefordert, insbesondere keine AMG-Zulassung (siehe Kapitel B-7.2 Wortprotokoll S. 16/17).

Äquivalente Aussagen sind für die Kinderchirurginnen oder Kinderchirurgen zutreffend. Mit der Facharztbezeichnung für Kinderchirurgie ist die entsprechende Qualifikation für den Leistungserbringer erbracht.

Damit das ovarielle Keimzellgewebe nach dem späteren Auftauen weiterhin funktionsfähig bleibt, ist der Schritt der Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung besonders entscheidend¹⁰. Ovariellen Keimzellgewebe ist in entsprechenden Medien transportstabil. Wie der BÄK-Richtlinie „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom 14. Januar 2022 zu entnehmen ist, kann unter Einhaltung der dort angegebenen Qualitätssicherung ein Transport oder eine Sendung zum Bestimmungsort der Aufbereitung ohne Qualitätsverlust bis zu 24 Stunden betragen (siehe BÄK-Richtlinie „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom 14. Januar 2022: Nummer 3.2 Kennzeichnung, Aufbewahrung und Transport in der Gewebereinrichtung). Ebenso ist dies der S2k-Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen zu entnehmen.

Als Konkretisierung zu § 5 Absatz 2 Nummer 3a wurde in § 6 Absatz 1 Satz 2 das Wort „Aufbereitung“ ergänzt: *„Bei der Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Aufbereitung, Kryokonservierung und Lagerung können die Leistungserbringer die Erfüllung der Anforderungen nach Satz 1 auch im Wege von Kooperationsvereinbarungen mit Einrichtungen, welche die für die jeweils erforderlichen Maßnahmen einschlägigen Anforderungen der in Satz 1 genannten Richtlinie der Bundesärztekammer erfüllen und über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20b oder § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen, gewährleisten.“*

¹⁰ Beckmann et al 2018 Konzeptpapier zur Technik der Kryokonservierung, Entnahme und der Transplantation von Ovarialgewebe zum Fertilitätserhalt

Die entsprechende Weiterverarbeitung des ovariellen Keimzellgewebes ist durch die Einrichtung oder die entnehmende Operateurin oder den entnehmenden Operateur in die Wege zu leiten, unter Beachtung der BÄK-Richtlinie „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“.

Die Ergänzung in Absatz 4 soll klarstellen, dass die dort genannten Fachärztinnen oder Fachärzte mit der Zusatz-Weiterbildung Andrologie, welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 4 genannten Maßnahmen anbieten, auch im Krankenhaus tätig sein können, um die Leistung zu erbringen. Dies gilt unabhängig von Absatz 2, d. h. eine Anbindung an eine reproduktionsmedizinische Einrichtung ist nicht erforderlich.

A-2.6 § 7 Übergangsfälle

Ab dem Tag des Inkrafttretens der Umsetzung dieser Richtlinienänderung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab gilt die Regelung bei Übergangsfällen auch für weibliches Keimzellgewebe. Entsprechend wurde das Wort „männliche“ gestrichen.

Bei Übergangsfällen zur Lagerung von Keimzellgewebe ist der Zeitpunkt der Keimzellgewebsentnahme in Bezug auf den Pubertätsstatus ausschlaggebend. Hierzu ist bei weiblichen Versicherten auf der ärztlichen Bescheinigung entsprechend § 4 Absatz 2 Nummer 1 der Richtlinie zusätzlich anzugeben ob zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme die Menarche eingesetzt hatte.

Lagerungskosten von immaturem Keimzellgewebe sind nicht zu Lasten der GKV abrechenbar.

A-2.7 § 8 Überprüfung

Der G-BA überprüft die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe insbesondere bei Kindern und Jugendlichen vor der Menarche bzw. vor der Spermarche zwei Jahre nach ihrem Inkrafttreten und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen.

A-3 Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat am 28. Oktober 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 92 Absatz 7d SGB V beschlossen. Am 28. Oktober 2021 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 25. November 2021 eingeleitet. In dessen Rahmen wurde am 27. Januar 2022 vom UA MB eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich Änderungen am Beschlussentwurf ergeben. Zur Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wird auf die Kapitel B-6.1 und B-7.3 verwiesen.

A-4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

A-5 Verfahrensablauf

Hinweis:

Das Beratungsverfahren zur Umsetzung des Anspruchs von Versicherte auf Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen, wenn die Kryokonservierung wegen einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft nach § 27a Absatz 1 SGB V vornehmen zu können, wurde zweistufig umgesetzt. Der Abschlussbericht zur Kryokonservierung von Keimzellen steht unter folgendem Link zur Verfügung:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/4393/>

Die Beschlussunterlagen zu einer im Zusammenhang mit der Kryokonservierung erforderlichen Anpassung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) sind unter folgendem Link abrufbar: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5192/>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
11.05.2019		Inkrafttreten des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) Neuregelung der Kostentragung für die Entnahme und das Einfrieren von Keimzellen und Keimzellgewebe
27.06.2019	UA MB	Beschlussentwurf zur Einleitung des Beratungsverfahrens
04.07.2019	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
25.07.2019	UA MB	Ankündigung des Bewertungsverfahrens und Einholung erster Einschätzungen Beauftragung der Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA mit einer internationalen Leitlinienrecherche
13.09.2019	FB Med	Leitlinienrecherche zum Verfahren zur Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
23.01.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie § 92 Absatz 7d SGB V
06.04.2020	FB Med	Recherche zum Thema Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich
23.04.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung / mündliche Stellungnahme
26.05.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und Rückverweisung in die eingesetzte AG zur Anpassung des Beschlussentwurfs
25.06.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung an das Plenum
16.07.2020	Plenum	Abschließende Beratung und Beschluss
10.09.2020 24.09.2020	UA MB	Sachstandsbericht – Beratung einer Änderung des Erstbeschlusses vom 16.07.2020 und Vorbereitung der Rücknahme der Vorlage des Erstbeschlusses nach § 94 Absatz 1 SGB V
12.11.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung zur Änderung des Erstbeschlusses, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie 92 Absatz 7d SGB V
10.12.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung / mündliche Stellungnahme • Würdigung der mündlichen Stellungnahmen • Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung an das Plenum
17.12.2020	Plenum	Abschließende Beratung und Beschluss zur Änderung des Beschlusses zur Kryo-RL - Erstfassung
19.01.2021		Mitteilung des Ergebnisses der für den Änderungsbeschluss gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.02.2021		Veröffentlichung des konsolidierten Beschlusses im Bundesanzeiger
20.02.2021		Inkrafttreten des konsolidierten Beschlusses zur Erstfassung der Kryo-RL

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
		Fortsetzung der Beratungen zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe im G-BA
19.04.2021	FB Med	<ul style="list-style-type: none"> • Update Recherche zum Thema Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich
28.10.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung zur Änderung der Kryo-RL, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie 92 Absatz 7d SGB V
27.01.2022	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung / mündliche Stellungnahme
25.05.2022		<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der mündlichen Stellungnahmen • Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung an das Plenum
21.07.2022	Plenum	Beratung und Beschluss zur Änderung der Kryo-RL mit gehemmtem Mehrheitsbeschluss
18.08.2022	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung zur Änderung der Kryo-RL
24.10.2022		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
14.11.2022		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
15.11.2022		Inkrafttreten des Beschlusses

A-6 Beschluss über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Vom 18. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Richtlinie zur Kryokonservierung in der Fassung vom 16. Juli 2020 (BANz AT 19.02.2021 B7) wie folgt zu ändern:

- I. § 2 wird wie folgt geändert:
 1. In Absatz 2 Nummer 2 wird jeweils die Angabe „Satz 2“ durch die Angabe „Absatz 2“ ersetzt.
 2. Absatz 2 Nummer 3 wird wie folgt geändert:
 - a) Die Angabe „§ 4 Satz 2 Nummer 1“ wird durch die Angabe „§ 4 Absatz 2 Nummer 1“ ersetzt.
 - b) Die Angabe „§ 4 Nummer 2“ wird durch die Angabe „§ 4 Absatz 2 Nummer 2“ ersetzt.
 3. In Absatz 2 Nummer 4 wird das Wort „Danach“ durch die Wörter „Entsprechend den dort normierten Festlegungen“ ersetzt.
- II. In § 3 wird in Absatz 2 das Wort „vor“ durch das Wort „wegen“ ersetzt und nach der Angabe „§ 4“ die Angabe „Satz 2“ durch die Angabe „Absatz 2“ ersetzt.
- III. § 4 wird wie folgt geändert:
 1. In Absatz 2 Nummer 1 Buchstabe f wird das Wort „Indikationsstellung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.
 2. In Absatz 2 Nummer 1 wird nach der Angabe „g“ ein Komma eingefügt, das Wort „und“ wird gestrichen. Es wird ein Buchstabe „h“ mit folgender Angabe eingefügt: „bei weiblichen Versicherten eine Information, ob bereits die Menarche stattgefunden hat und“. Aus der Gliederungsebene Buchstabe g wird Buchstabe i mit folgender Angabe „i) dass die Beratung nach Nummer 1 erfolgt ist.“
 3. Im Satz „Im Rahmen dieser Beratung erfolgt die Indikationsstellung zu einer reproduktionsmedizinischen und soweit erforderlich andrologischen Beratung zur Kryokonservierung sowie der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen nach Nummer 2.“ wird das Wort „dieser“ durch das Wort „der“ ersetzt, nach dem Wort „Beratung“ die Wörter „nach Nummer 1“ eingefügt sowie das Wort „Indikationsstellung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.

4. In Nummer 2 wird der erste Spiegelstrich durch die Angabe „a)“ und der zweite Spiegelstrich durch die Angabe „b)“ ersetzt.
5. Der Satz „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose inklusive der Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen durchgeführt.“ wird wie folgt neu gefasst: „Die Beratung nach Nummer 2 wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose durchgeführt.“
6. Dem neuen Satz „Die Beratung nach Nummer 2 wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose durchgeführt.“ wird der neue Satz „Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion, die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.“ angefügt.
7. Im nachfolgenden Satz wird nach dem Wort „prüft“ ein Komma eingefügt und die Wörter „Beratung vor“ werden durch das Wort „wegen“ ersetzt, nach dem Wort „Therapie“ die Wörter „erfolgende Beratung,“ sowie nach dem Wort „Maßnahmen“ die Wörter „abschließend unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte“ eingefügt.
8. Dem geänderten Satz „Die Fachärztin oder der Facharzt prüft, am Ende der wegen einer keimzellschädigenden Therapie erfolgende Beratung, das Vorliegen der medizinischen Indikation nach § 3 Absatz 2 zur Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen abschließend unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte.“ wird der neue Satz „Bei Vorliegen der Indikation legen die Versicherte oder der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin oder der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Spermienzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“ angefügt.

IV. § 5 wird wie folgt geändert:

1. In Absatz 2 Nummer 1 werden die Wörter „der Zellen“ durch die Wörter „der Keimzellen oder des Keimzellgewebes“ ersetzt.
2. Nach Nummer 2 wird eine neue Nummer 3 eingefügt:

„3. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät, frühestens nach der Menarche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres:

 - a) Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der Richtlinie der Bundesärztekammer „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom 14. Januar 2022.
 - b) Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ gemäß § 4 Absatz 2, Nummer 2 Buchstabe a voraus.“

3. Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.
4. In Absatz 3 werden die Wörter „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion Abschnitt 3 „Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen“ durch die Wörter „Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG“ ersetzt.

V. § 6 wird wie folgt geändert:

1. In Absatz 1 wird nach der Angabe „2“ die Angabe „, 3“ eingefügt, die Angabe „3“ durch die Angabe „4“ ersetzt sowie nach dem Wort „Keimzellen“ die Wörter „oder Keimzellgewebe“ eingefügt.
2. In Absatz 1 wird in Satz 2 nach der Angabe „Transport,“ die Angabe „Aufbereitung,“ eingefügt.
3. In Absatz 2 werden nach dem Wort „Maßnahmen“ die Wörter „zur Keimzellgewinnung“ und nach der Angabe „5“ das Wort „dürfen“ eingefügt.
4. Nach Absatz 2 wird folgender Absatz 3 neu eingefügt:

„(3) Die operative Entnahme von Ovarialgewebe gemäß § 5 Absatz 2 Nummer 3 dürfen

 1. bei weiblichen Kindern und Jugendlichen ab der Pubertät frühestens nach der Menarche abhängig von der körperlichen Entwicklung entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie und
 2. bei Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.“
5. Der bisherige Absatz 3 wird Absatz 4.
6. Im neuen Absatz 4 wird die Angabe „3“ durch die Angabe „4“ ersetzt.
7. Im neuen Absatz 4 wird der Satz „Dies gilt entsprechend für Krankenhäuser.“ angefügt.
8. Der bisherige Absatz 4 wird Absatz 5.
9. Nach dem neuen Absatz 5 wird folgender Absatz 6 neu eingefügt:

„(6) Die jeweils einschlägigen Anforderungen an die Maßnahmen gemäß der Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG sind zu beachten.“

VI. In § 7 wird nach dem Wort „oder“ das Wort „männliches“ gestrichen.

VII. Nach § 7 wird folgender § 8 neu angefügt:

„§ 8 Überprüfung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe insbesondere bei präpubertären Kindern und Jugendlichen zwei Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen.“

VIII. Die Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Dokumentation der weiterführenden Expertinnenanhörung zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe

A-7.1.1 Fragebogen



Weiterführende Expertenanhörung zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Fragen an die Expertinnen:

1. Unter welchen medizinischen Voraussetzungen erfolgt eine Kryokonservierung von Gewebe?
2. Ist es aus Ihrer Sicht erforderlich für eine Gewebeentnahme eine bestimmte untere Altersgrenze vorzugeben?
3. Bzgl. des Vorhandenseins von Follikeln: was passiert, wenn nur sehr wenige Follikel nachgewiesen werden; welcher Schritt schließt sich dann an? Wird z.B. erneut Gewebe entnommen?
4. Nach welchen Vorgaben erfolgt die Vitalitätstestung des Ovarialgewebes und wozu ist die Bestimmung des Anti-Müller Hormons bereits zum Zeitpunkt der Ovarialgewebeentnahme bzw. vor Beginn der zytotoxischen Therapie erforderlich?
5. Würde von einer Gewebeentnahme abgesehen werden, wenn z.B. die Anzahl primordiale Follikel in einem bestimmten Areal nicht ausreicht oder wenn vgl. niedrige Werte des Anti-Müller-Hormons wie in der Menopause bestimmt wurden?
6. Wie viel Ovarialgewebe sollte entnommen werden?

Zu dieser Frage: Lt. S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Therapien“ (Anlage 1) sollte umso mehr Ovarialvolumen entnommen werden je gonadotoxischer die geplante Therapie ist. „Bei einem hohen gonadotoxischem Risiko oder bei präpubertären Mädchen (aufgrund der geringen Größe der Ovarien) kann die Entnahme eines ganzen Ovars erforderlich sein.“ Im o.g. Konzeptpapier wird ausgeführt: „Von einem Ovar sollte die Hälfte bis zwei Drittel des Organs“ entnommen werden.

7. Gibt es weitere Literatur oder einen Expertenkonsens zum benötigten Ovarialvolumen in Abhängigkeit vom Alter oder weiteren Faktoren?
8. Welche Faktoren bestimmen, von welcher Seite das Gewebe entnommen wird?

Zu dieser Frage: Vor einer Entnahme von Keimzellgewebe wird eine Prüfung der Tubendurchlässigkeit durchgeführt (zunächst) um festzulegen von welcher Seite das Gewebe entnommen werden soll. Im beigefügten Konzeptpapier (vgl. Anlage 2) ist ein Algorithmus zur Entnahme enthalten, welcher bei beiderseits offenen oder beiderseits verschlossenen Tuben die Entnahme links empfiehlt.

Auf welchen Daten bzw. auf welcher Begründung beruht diese Empfehlung?

9. Was ist aus Ihrer Erfahrung neben den Vorgaben des Transplantationsgesetzes (TPG) zu beachten, wenn es sich um ein ganzes Ovar (Organ) handelt?



10. Welche Besonderheiten bestehen bei der Entnahme von Gewebe bei onkologischer Grunderkrankung?

Zu dieser Frage: Lt. Konzeptpapier ist nach der Entnahme von Keimzellgewebe vom entnehmenden Zentrum eine histologische Untersuchung einer Referenzprobe des entnommenen Ovarialgewebes zum Ausschluss von malignen Zellen und zum Nachweis von Follikeln (mindestens 2x2mm großes Gewebestück vom entnommenen Ovarialgewebe) durchzuführen und die Ergebnisse sind zu dokumentieren. Die S2k-Leitlinie führt dazu aus: „Von dem Ovargewebe sollte ein kleines Gewebestück abgesetzt und in Formalin in die Pathologie zum Ausschluss von Metastasen gegeben werden.“

11. Wie ist die Angabe zu verstehen, wonach das zu untersuchende Gewebe mindestens 2x2mm groß sein muss? Ist diese Größe ausreichend oder wäre ein größeres Gewebestück erforderlich bzw. sicherer?

12. Welche Verfahren zur Detektion maligner Zellen im Transplantat kommen zur Anwendung?

13. Was passiert, wenn sich in der histologischen Untersuchung der Referenzprobe nach Gewebeentnahme maligne Zellen befinden? Wird dann das Gewebe trotzdem eingefroren oder wird es verworfen und nach welchen Kriterien wird das entschieden?

14. Wie und bei welcher Temperatur sollte Ovarialgewebe nach der Entnahme und vor der Kryokonservierung transportiert werden?

Zu dieser Frage Der vorhandenen Literatur sind folgende Empfehlungen zu entnehmen: „Das gewonnene Ovarialgewebe sollte unmittelbar nach Entnahme in ein steriles Transplantationsmedium überführt und gekühlt bei 4 bis 8 °C zum Aufbereitungsort transportiert werden.

Einrichtungen, welche die Möglichkeit nicht besitzen, eine Kryokonservierung des Ovarialgewebes selbst durchzuführen, können das ovarielle Gewebe in einem geeigneten Transportbehältnis zu einem für die Gewebeverarbeitung spezialisierten Zentrum mit angeschlossener Kryobank verschicken. Wie lange der Transport des Gewebes sein darf, ohne das mit einem erheblichen Verlust von Follikeln zu rechnen ist, ist derzeit noch nicht ausreichend belegt. Untersuchungen zeigen, dass die Hypothermie des ovariellen Gewebes in verschiedenen Transportzeiträumen bis zu 26 Stunden andauern kann, ohne die Follikel zu schädigen. Das Gewebe soll zeitnah, bis maximal 24 Stunden nach Entnahme, verarbeitet werden.“

15. Welche Vorgaben für den Transport wären erforderlich, um hinsichtlich der Qualität des Gewebes maximale Sicherheit zu bekommen (Qualifikationsvoraussetzungen, technische Vorgaben und weitere Anforderungen)?



16. Welches Verfahren der Kryokonservierung sollte für Gewebe zur Anwendung kommen? Slow-Freezing oder Vitrifikation?

Zu dieser Frage: Lt. S2k-Leitlinie finden beide Methoden weltweit Anwendung. Für Gewebe wird ausgeführt: „Aufgrund der höheren Effektivität in der Routine wird aktuell das „slow-freezing“ Verfahren empfohlen. Bis auf eine veröffentlichte Geburt nach Retransplantation von kryokonservierten ovariellen Gewebe wurde das Gewebe in allen Fällen langsam eingefroren.“ Lt. Konzeptpapier „sollte Ovarialgewebe derzeit aufgrund der besseren Datenlage in der Routine mit dem etablierten Slow-Freezing-Verfahren kryokonserviert werden.“

17. Ist damit zu rechnen, dass es in absehbarer Zeit weitere Daten (Publikation in der Zeitschrift Human Reproduction (Lotz 2020)) zur Verfügung stehen, die den Einsatz der Vitrifikation auch für Gewebe nahelegen?

18. Wie sollte das Ovarialgewebe vor der Kryokonservierung aufbereitet werden und welche Expertise ist für diese Aufbereitung erforderlich?

Zu dieser Frage: Lt. Konzeptpapier „soll die Aufbereitung des Ovarialgewebes in einem geeigneten Raum unter einer sterilen Klasse-II-Laminar-Air-Flow erfolgen. Die Ovarialgewebestücke sollten eine Größe von 3×2×1mm bis maximal 4×8×1mm haben. Die Größe der Ovarialgewebestücke sollte im Transplantationsprotokoll aufgeführt werden.“

19. Welches Einfriermedium sollte verwendet werden?

Zu dieser Frage: Die Wahl des eingesetzten Kryoprotektivums ist maßgeblich dafür verantwortlich, ob eine Kryokonservierung erfolgreich verläuft. International ist DMSO das am häufigsten eingesetzte und etablierteste Kryoprotektivum für Ovarialgewebe. Gleichwohl wird im Konzeptpapier auch alternativ zur Verwendung von Ethylenglykol geraten. Es wird darauf hingewiesen, dass unter Verwendung der Kryoprotektiva Ethylenglykol, Propandiol oder DMSO ähnlich gute Überlebensraten der Keimzellen sowie intakte Gewebemorphologien und Zellstrukturen nach Kryokonservierung und anschließendem Auftauen nachweisbar waren.

20. Welches Einfriermedium wird in Deutschland verwendet und welche Erfahrungen bestehen hinsichtlich der Überlebensraten der Keimzellen bei unterschiedlichen Produkten?

21. Welche weiteren Anforderungen zur Qualitätssicherung zur Entnahme, zum Transport, zur Lagerung etc. sollten auch im Hinblick auf die zu erwartenden sehr langen Lagerungszeiten (> 10 Jahre) gestellt werden?



22. Welche Daten werden aus Ihrer Sicht benötigt, um die bislang noch bestehende Evidenzlücke bezüglich der Kryokonservierung von Keimzellgewebe schließen zu können (vgl. Tabellarische Aufstellung Anhang 3)?

A-7.1.2 Volltext der Antworten Expertinnen



DGGG e.V. • Jägerstrasse 58-60 • 10117 Berlin

G-BA

AG themenbezogene Familienplanung/Fertilitätserhalt

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE e.V.

DGGG e.V.
Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe
Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Jägerstrasse 58-60
10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 514 8833 40
Telefax: +49 (0) 30151488 344
E-Mail: info@dggg.de

Bonn, den 04.11.2020

Bitte finden Sie anbei wie in der 2. Expertenanhörung versprochen unsere schriftliche Stellungnahme zu den bereits erörterten Detailpunkten.

Diese wurde gemeinsam mit

Fr. Prof. Germeyer für *FertiPROTEKT* und

Fr. Dr. Czeromin für das Deutsche IVF- Register (DIR) erstellt.

Haben Sie erneut herzlichen Dank für die gute und konstruktive Zusammenarbeit in dieser für unsere Patientinnen so wichtigen Angelegenheit.

[...]

Für Fragen stehen wir gerne jederzeit zur Verfügung

Mit den besten Grüßen

Ihre,

Prof. Dr. Nicole Sänger



Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften
Jägerstrasse 58-60 D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30/51488 33 40 • Telefax +49 (0) 30/514 88 344
info@dggg.de • www.dggg.de



1. Unter welchen medizinischen Voraussetzungen erfolgt eine Kryokonservierung von Gewebe?

Bei geplanter gonadotoxischer Therapie (Chemotherapie, Stammzelltransplantation, Bestrahlung) als auch bei drohender Sterilität bedingt durch iatrogen operativ erfolgten Verlust an Ovargewebe (z.B. rezidivierende Keimzelltumoren, Endometrioseoperationen (o.ä.). In all diesen Fällen ist vor einer Beeinträchtigung der Fertilität bis hin zur Sterilität auszugehen. Die Prognose richtet sich dabei nach Alter, Grunderkrankung, geplanter Therapie und vorhandener ovarieller Reserve. Ferner stellt sie die einzige derzeitige Möglichkeit bei präpubertären und peripubertären Mädchen dar, die Fertilität zu erhalten.

2. Ist es aus Ihrer Sicht erforderlich für eine Gewebeentnahme eine bestimmte untere Altersgrenze vorzugeben?

Nein, da die finale Anzahl an Keimzellen bereits zur Geburt angelegt ist. Die Entscheidung zur Durchführung wird natürlich im Gesamtblick also Narkosefähigkeit, Operabilität, Gefährdung der pädiatrischen Patientin gefällt.

3. Bzgl. des Vorhandenseins von Follikeln: was passiert, wenn nur sehr wenige Follikel nachgewiesen werden; welcher Schritt schließt sich dann an? Wird z.B. erneut Gewebe entnommen?

Der aktuell mögliche quantitative Nachweis ist auf das untersuchte Gewebestück begrenzt. Da es keine homogene, gleichmäßig verteilte Anlage von Keimzellen im Gesamtkortex des Ovars gibt, kann der Vitalitätstest als Nachweis für die sichere Behandlung (Transport, Kryokonservierung, Auftauen) bewertet werden, nicht allerdings eine Aussage treffen über die Anzahl der Follikel des gesamten Ovars. Er dient allenfalls als Prädiktor. Wichtiger ist es im Vorfeld die Indikation zur Kryokonservierung richtig zu stellen anhand der Zyklusanamnese, des sonografischen Antralfollikelcounts als auch des Anti-Müller-Hormons (AMH). Letzteres ist allerdings auch bei präpubertären und peripubertären Patientinnen mit einer Streubreite versehen (Liebenthron et al, 2019) wenngleich die einzige Möglichkeit einen Hinweis auf die ovarielle Reserve zu erhalten.

Sind kaum Follikel vorhanden und es deutet sich anamnestisch eine geringe ovarielle Reserve an, würde keine erneute Kryokonservierung angestrebt werden.

4. Nach welchen Vorgaben erfolgt die Vitalitätstestung des Ovarialgewebes und wozu ist die Bestimmung des Anti-Müller Hormons bereits zum Zeitpunkt der Ovarialgewebeentnahme bzw. vor Beginn der zytotoxischen Therapie erforderlich?

Es gibt SOP zur Durchführung eines Vitalitätstests analog anderer labortechnischer Verfahren (kann bei Bedarf nachgereicht werden). Dieser dient der Kontrolle und Sicherung über die regelrechte und nicht schädliche Behandlung des Gewebes (Entnahme, Transport, Kryokonservierung, Auftauen).

Die Bestimmung des AMH dient als Parameter um das Ausmaß der ovariellen Schädigung zu definieren (Vorher- Nachher- Zustand). Dabei sind Altersnormen sowie Veränderungen des Hormonwertes unter z.B. Chemotherapie und dessen „Erholung“ mit zu bedenken. Auch dient er im Vorfeld zusammen mit anderen Faktoren der Abschätzung der aktuell vorliegenden ovariellen Reserve (Ist- Zustand) einer Patientin (nicht bei Kindern) und wird in den Entscheidungsprozess der Indikationsstellung mit einfließen.

5. Würde von einer Gewebeentnahme abgesehen werden, wenn z.B. die Anzahl primordialer Follikel in einem bestimmten Areal nicht ausreicht oder wenn vgl. niedrige Werte des Anti-Müller-Hormons wie in der Menopause bestimmt wurden?

Das hängt vom Alter der Patientin ab. Ein niedriger AMH sagt nichts über die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft oder Lebendgeburt aus, sofern die Patientin jung ist. Die fehlende Quantität wird in



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE e.V.

diesem Fall durch die Qualität der Eizellen aufgrund des jüngeren Alters deutlich kompensiert. Auch werden bei jüngeren Frauen z.B. unter oraler Kontrazeption falsch-niedrige AMH- Werte gemessen, was häufig in der Alltagsroutine mit bedacht werden muss.

Ist die Patientin hingegen älter (z.B. 42 Jahre) würde bei einem niedrigen AMH- Wert auf die Kryokonservierung von Gewebe verzichtet werden.

Hier eine Übersicht der Realzahlen aus dem FertiPROTEKT- Netzwerk, mit welchem Alter die Ovar-Kryokonservierung in welcher Häufigkeit umgesetzt wurde.



6. Wie viel Ovarialgewebe sollte entnommen werden?

Zu dieser Frage: Lt. S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Therapien“ (Anlage 1) sollte umso mehr Ovarialvolumen entnommen werden je gonadotoxischer die geplante Therapie ist. „Bei einem hohen gonadotoxischem Risiko oder bei präpubertären Mädchen (aufgrund der geringen Größe der Ovarien) kann die Entnahme eines ganzen Ovars erforderlich sein.“ Im o.g. Konzeptpapier wird ausgeführt: „Von einem Ovar sollte die Hälfte bis zwei Drittel des Organs“ entnommen werden.

Gibt es weitere Literatur oder einen Expertenkonsens zum benötigten Ovarialvolumen in Abhängigkeit vom Alter oder weiteren Faktoren?

In den Nordischen Länder gilt die Empfehlung zur unilateralen Ovarektomie (aus Rodriguez-Wallberg KA et al. *Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2016;95(9):1015-26. „Unilateral oophorectomy is performed in most centers and none have reported any severe complications.). Bei Kindern gilt diese Empfehlung zur unilateralen Ovarektomie zur Minimierung des Blutungsrisikos von einigen Arbeitsgruppen ebenfalls (z.B. Lima M. et al. *Ovarian Tissue Collection for Cryopreservation in Pediatric Age: Laparoscopic Technical Tips. J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Apr;27(2):95-7)

Kein Konsens besteht über die Technik. Corkum K.S. et al. *A Review of Reported Surgical Techniques in Fertility Preservation for Prepubertal and Adolescent Females Facing a Fertility Threatening Diagnosis or Treatment. Am J Surg.* 2017 Oct; 214(4): 695–700.

Weitere Überlegung: Der Grund für die Empfehlung ein halbes Ovar zu entnehmen entstand initial durch die Idee sich die Möglichkeit einer Re-Transplantation ins „alte“ Ovar zu ermöglichen (wobei



mittlerweile hauptsächlich in die laterale Beckenwand retransplantiert wird). Zudem kann bei der totalen Ovariectomie eine Schädigung der ipsilateralen Tube resultieren. Daher besteht hier die Empfehlung zur Entfernung von max. 2/3 des Ovar.

8. Welche Faktoren bestimmen, von welcher Seite das Gewebe entnommen wird?

Zu dieser Frage: Vor einer Entnahme von Keimzellgewebe wird eine Prüfung der Tubendurchlässigkeit durchgeführt (zunächst) um festzulegen von welcher Seite das Gewebe entnommen werden soll. Im beigefügten Konzeptpapier (vgl. Anlage 2) ist ein Algorithmus zur Entnahme enthalten, welcher bei beiderseits offenen oder beiderseits verschlossenen Tuben die Entnahme links empfiehlt.

Auf welchen Daten bzw. auf welcher Begründung beruht diese Empfehlung?

Am wichtigsten ist in diesem Zusammenhang, dass das ovarielle Gewebe nicht auf der Seite eines Corpus luteums oder bei bestehenden Ovarialzysten entnommen wird, da die Follikeldichte des zu kryokonservierenden Ovargewebes möglicherweise hier eingeschränkt ist. Die linksseitige Entnahme des Ovarialgewebes beruht auf dem Beschluss des Expertenkonsenses vom Konzeptpapier, da die linksseitige Entnahme operativ einfacher ist bzw. eine spätere Transplantation in die rechte Fossa ovarica sich einfacher gestaltet (da links Sigma). Diese Entscheidung ist somit eher von pragmatisch- chirurgischer Natur, Literatur gibt es hierzu keine.

9. Was ist aus Ihrer Erfahrung neben den Vorgaben des Transplantationsgesetzes (TPG) zu beachten, wenn es sich um ein ganzes Ovar (Organ) handelt?

Es bedarf keiner weiteren Maßnahmen. Voraussetzung zur Bearbeitung des Gewebes (es handelt sich nicht um ein Organ!) sollte zusätzlich die Erlaubnis nach AMG sein.

10. Welche Besonderheiten bestehen bei der Entnahme von Gewebe bei onkologischer Grunderkrankung?

Zu dieser Frage: Lt. Konzeptpapier ist nach der Entnahme von Keimzellgewebe vom entnehmenden Zentrum eine histologische Untersuchung einer Referenzprobe des entnommenen Ovarialgewebes zum Ausschluss von malignen Zellen und zum Nachweis von Follikeln (mindestens 2x2mm großes Gewebestück vom entnommenen Ovarialgewebe) durchzuführen und die Ergebnisse sind zu dokumentieren. Die S2k-Leitlinie führt dazu aus: „Von dem Ovargewebe sollte ein kleines Gewebestück abgesetzt und in Formalin in die Pathologie zum Ausschluss von Metastasen gegeben werden.“

Es entstehen keine Besonderheiten bei der Entnahme des Ovarcortex. Die histologische Sicherung dient der Entscheidung über eine potentielle, spätere Re-Transplantation. Die Isolierung der Oozyten aus dem Stromaverband wird derzeit noch nicht flächendeckend routinemäßig durchgeführt – ist aber erfolgreich (mit Schwangerschaft) möglich (siehe z.B. *Delattre et al, 2020: Hum Reprod. 2020 Nov 1;35(11):2524-2536. doi: 10.1093/humrep/deaa193. oder: Segers et al: Hum Reprod. 2020 Sep 1;35(9):2026-2036. doi: 10.1093/humrep/deaa175.*).

Bislang werden Ovarien von Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ovarielle Metastasen bzw. Tumorzellen nicht kryokonserviert – allerdings ändert sich dieses Setting zunehmend da wie oben beschrieben der Erhalt der Antralfollikel per IVM (in-vitro-Maturation) möglich ist.

11. Wie ist die Angabe zu verstehen, wonach das zu untersuchende Gewebe mindestens 2x2mm groß sein muss? Ist diese Größe ausreichend oder wäre ein größeres Gewebestück erforderlich bzw. sicherer?

Es handelt sich zur Entnahme des Materials um erwerbbar, handelsübliche und genormte Core-Cut-Stanzen (Einmalartikel, steril). Ausreichend groß genug. Mehr ist nicht nötig und würde nur zu mehr Verlust an Keimzellen für die spätere Re-Transplantation führen.



12. Welche Verfahren zur Detektion maligner Zellen im Transplantat kommen zur Anwendung?

Die gängigen Färbetechniken der Pathologie (Keine eigens hierfür erforderlichen Tests).

13. Was passiert, wenn sich in der histologischen Untersuchung der Referenzprobe nach Gewebeentnahme maligne Zellen befinden? Wird dann das Gewebe trotzdem eingefroren oder wird es verworfen und nach welchen Kriterien wird das entschieden?

Das Ergebnis der Pathologie liegt erst vor, wenn das Gewebe bereits eingefroren ist. Es wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zurück transplantiert – wohl aber weiter gelagert, da Isolierungen einzelner Zellen aus dem Cortexgewebe (IVM) mittlerweile möglich sind und **daraus bereits Schwangerschaften entstanden sind**. (siehe z.B. *Delattre et al, 2020: Hum Reprod . 2020 Nov 1;35(11):2524-2536. doi: 10.1093/humrep/deaa193. oder: Segers et al: Hum Reprod . 2020 Sep 1;35(9):2026-2036. doi: 10.1093/humrep/deaa175.*)

14. Wie und bei welcher Temperatur sollte Ovarialgewebe nach der Entnahme und vor der Kryokonservierung transportiert werden?

Zu dieser Frage Der vorhandenen Literatur sind folgende Empfehlungen zu entnehmen: „Das gewonnene Ovarialgewebe sollte unmittelbar nach Entnahme in ein steriles Transplantationsmedium überführt und gekühlt bei 4 bis 8 °C zum Aufbereitungsort transportiert werden.

Einrichtungen, welche die Möglichkeit nicht besitzen, eine Kryokonservierung des Ovarialgewebes selbst durchzuführen, können das ovarielle Gewebe in einem geeigneten Transportbehältnis zu einem für die Gewebeverarbeitung spezialisierten Zentrum mit angeschlossener Kryobank verschicken. Wie lange der Transport des Gewebes sein darf, ohne das mit einem erheblichen Verlust von Follikeln zu rechnen ist, ist derzeit noch nicht ausreichend belegt. Untersuchungen zeigen, dass die Hypothermie des ovariellen Gewebes in verschiedenen Transportzeiträumen bis zu 26 Stunden andauern kann, ohne die Follikel zu schädigen. Das Gewebe soll zeitnah, bis maximal 24 Stunden nach Entnahme, verarbeitet werden.“
Optimaler Weise bei 4°C.

15. Welche Vorgaben für den Transport wären erforderlich, um hinsichtlich der Qualität des Gewebes maximale Sicherheit zu bekommen (Qualifikationsvoraussetzungen, technische Vorgaben und weitere Anforderungen)?

Festgelegte und bekannte SOPs in der Entnahmestätte als auch in Kooperation mit einer Ovarikryobank, geschultes Personal, richtiges Transportmedium und Transportbox, geregelter Transport in einem festen Setting (mit Transportdiensten). Haftungsversicherung für das zu transportierende Gewebe.

16. Welches Verfahren der Kryokonservierung sollte für Gewebe zur Anwendung kommen? Slow-Freezing oder Vitrifikation?

Zu dieser Frage: Lt. S2k-Leitlinie finden beide Methoden weltweit Anwendung. Für Gewebe wird ausgeführt: „Aufgrund der höheren Effektivität in der Routine wird aktuell das „slow-freezing“ Verfahren empfohlen. Bis auf eine veröffentlichte Geburt nach Retransplantation von kryokonserviertem ovariellen Gewebe wurde das Gewebe in allen Fällen langsam eingefroren.“ Lt. Konzeptpapier „sollte Ovarialgewebe derzeit aufgrund der besseren Datenlage in der Routine mit dem etabliertem Slow-Freezing-Verfahren kryokonserviert werden.“

Nach aktueller Datenlage ist das Slow-Freezing Verfahren noch immer Mittel der Wahl. Diese Methode wird von den weltweit führenden Gruppen zur Fertilitätserhaltung eingesetzt (siehe Tabelle 1 aus Leonel E et al. *Cryopreservation of Human Ovarian Tissue: A Review. Transfus Med Hemother. 2019 Jun; 46(3): 173–181.*). Bisher gibt es weiterhin lediglich 2 Geburten nach Vitrifikation von Ovarialgewebe. Dennoch gilt zu bedenken, dass die Vitrifikation erst seit wenigen Jahren in einzelnen



Ländern/Forschungsgruppen angeboten wird, und daher die bislang geringe Abbruchrate ebenfalls die kleine Anzahl an Lebendgeburten erklären könnte. Es ist nicht auszuschließen, dass die Vitrifikation in Zukunft nicht doch eine Behandlungsoption darstellt.

17. Ist damit zu rechnen, dass es in absehbarer Zeit weitere Daten (Publikation in der Zeitschrift Human Reproduction (Lotz 2020)) zur Verfügung stehen, die den Einsatz der Vitrifikation auch für Gewebe nahelegen?

Unklar, allerdings ist das Forschungsinteresse an der Vitrifikation groß, weil es sich um ein schnelles und einfaches Verfahren handelt, das keine spezielle und teure Ausrüstung erfordert. (Shi Q et al. *Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis Sci Rep. 2017; 7: 8538. Kernaussage: "No significant difference between the two methods in terms of the proportion of intact primordial follicles, but vitrification was associated with significantly less DNA damage."*)

18. Wie sollte das Ovarialgewebe vor der Kryokonservierung aufbereitet werden und welche Expertise ist für diese Aufbereitung erforderlich?

Zu dieser Frage: Lt. Konzeptpapier „soll die Aufbereitung des Ovarialgewebes in einem geeigneten Raum unter einer sterilen Klasse-II-Laminar-Air-Flow erfolgen. Die Ovarialgewebestücke sollten bei geplantem slow-freezing-Verfahren eine Größe von 3×2×1mm bis maximal 4×8×1mm haben. Die Größe der Ovarialgewebestücke sollte im Transplantationsprotokoll aufgeführt werden.“
Dem ist nichts hinzuzufügen.

19. Welches Einfriermedium sollte verwendet werden?

Zu dieser Frage: Die Wahl des eingesetzten Kryoprotektivums ist maßgeblich dafür verantwortlich, ob eine Kryokonservierung erfolgreich verläuft. International ist DMSO das am häufigsten eingesetzte und etablierteste Kryoprotektivum für Ovarialgewebe. Gleichwohl wird im Konzeptpapier auch alternativ zur Verwendung von Ethylenglykol geraten. Es wird darauf hingewiesen, dass unter Verwendung der Kryoprotektiva Ethylenglykol, Propandiol oder DMSO ähnlich gute Überlebensraten der Keimzellen sowie intakte Gewebemorphologien und Zellstrukturen nach Kryokonservierung und anschließendem Auftauen nachweisbar waren.

20. Welches Einfriermedium wird in Deutschland verwendet und welche Erfahrungen bestehen hinsichtlich der Überlebensraten der Keimzellen bei unterschiedlichen Produkten?

In Deutschland wird DMSO oder Ethylenglykol oder Propandiol verwendet. Mit allen drei Kryoprotektiva gibt es Schwangerschaften und Geburten nach Transplantation des Gewebes. International wird DMSO von den meisten Gruppen verwendet, aber auch Ethylenglykol in Dänemark und Propandiol in Australien. Der Grund, warum die drei Kryoprotektiva angewandt werden ist die Veröffentlichung von Helen Newton aus der Gosdengruppe (Hum Reprod 11:1487), die keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl von Follikeln nach der Transplantation von Ovarialgewebe auf die SCID-Maus (Goldstandard der Methodentestung) für die drei genannten Kryoprotektiva zeigt – sogar mit einer nichtsignifikanten Überlegenheit für Ethylenglykol. Rosendahl M et al. (*Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique.*) RBMonline 22, 162 (2011) sieht ebenfalls Vorteile für Ethylenglykol. Zusammenfassend sind alle langsamen Verfahren mit den drei klassischen Kryoprotektiva ebenbürtig.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE e.V.

21. Welche weiteren Anforderungen zur Qualitätssicherung zur Entnahme, zum Transport, zur Lagerung etc. sollten auch im Hinblick auf die zu erwartenden sehr langen Lagerungszeiten (> 10 Jahre) gestellt werden?

Auch wenn Ovarialgewebe kein Gewebe im Sinne des AMG ist, sollten hier die gleichen Anforderungen wie bei der Entnahme, Transport und Lagerung von Keimzellen (Eizellen, Spermien) angewandt werden. Einen Unterschied zu den Spermien oder Eizellen gibt es nicht. Es reicht daher auf das AMG zu verweisen und auf die erste Richtlinie zur Kryokonservierung der G-BA, wo das ja bereits geregelt ist für Keimgewebe mit dem Verweis auf das AMG.

22. Welche Daten werden aus Ihrer Sicht benötigt, um die bislang noch bestehende Evidenzlücke bezüglich der Kryokonservierung von Keimzellgewebe schließen zu können (vgl. Tabellarische Aufstellung Anhang 3)?

V.a. benötigen wir mehr Zeit um Daten zu Schwangerschaften zu sammeln, Zeit die entscheidend ist für unsere Patientinnen. Dass die Methode funktioniert hat sie bewiesen. Es gibt keinen Grund, sie unseren Patientinnen vorzuenthalten.

A-7.1.3 Wortprotokoll

Protokoll



einer weiterführenden Expertenanhörung zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Vom 20. Oktober 2020

Beginn:	15:00 Uhr
Ende:	16:40 Uhr
Konferenz:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses (abgestimmte Mitschrift)

Teilnehmerinnen des Expertengesprächs:

Vorstandsvorsitzende Deutsches IVF-Register e.V. (D. I. R)® ; Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen:

Frau Dr. Czeromin

Universitätsklinikum Bonn (UKB):

Frau Prof. Dr. Sänger

Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD):

Frau Prof. Dr. Germeyer

Mitglieder der

Arbeitsgruppe themenbezogene Familienplanung/Fertilitätserhalt
(AG them. FamPlan. Fertilitätserhalt) des G-BA

Beginn des Expertengesprächs: 15:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmerinnen sind der Videokonferenz beigetreten.)

AG (Moderatorin): Herzlich willkommen! – Wir haben Ihnen im Vorfeld weiterführende Fragen übermittelt, insbesondere zu den Fragestellungen für das Keimzellgewebe, sprich Ovarialgewebe. Wir haben von Ihnen auch die Rückmeldung bekommen, dass Sie uns heute hier noch einmal unterstützen und wieder teilnehmen.

Wir sind natürlich sehr gespannt, wie Sie unsere Fragen beantworten werden. Wir haben die Fragen so durcheinander sortiert, dass zumindest alle bei uns bestehenden Fragen beantwortet werden können. Es wird sicherlich an der einen oder anderen Stelle noch weiterführende Fragen geben. Wir werden uns nicht etwas ganz Neues ausdenken, aber aus den schon formulierten Fragen ergeben sich mitunter noch weitere Detailfragen, die wir dann gerne stellen würden. Wir sind dann auch auf die Antworten gespannt, die wir von Ihnen bekommen.

Wir haben eine Stenografin dabei, die das heute alles aufschreibt, damit uns das nicht wie beim letzten Mal so geht, dass man unter Umständen Missverständnisse protokolliert oder dass vielleicht auch wertvolle Hinweise verlorengehen, weil sie nicht mehr erinnerlich sind.

Wir haben Ihnen schon beim letzten Mal mitgeteilt, dass wir diese Antworten, die Sie uns heute geben, auch gerne zum Bestandteil unserer Zusammenfassenden Dokumentation machen wollen. Sie waren damit auch einverstanden und wir hoffen, dass sie das auch diesmal wieder sind. – Frau Professor Säger meldet sich zu Wort.

Frau Prof. Dr. Säger (UKB): Frau Dr. Czeromin hat mich gerade angeschrieben. Sie hat wohl nicht den passenden Link bekommen. Könnten Sie ihr den Zugangslink noch einmal per E-Mail schicken? Das wäre toll. – Danke!

AG (Moderatorin): Ja, das machen wir. Dann warten wir noch einen kleinen Moment, das soll uns nicht abhalten.

Frau Prof. Dr. Säger (UKB): Vielleicht kann ich zu dem Fragenbogen, zu den Fragen, die Sie formuliert haben, etwas sagen: Wir haben dazu auch schriftliche Antworten formuliert. Ich würde heute anhand unseres Gespräches das danach noch einmal in Reinform bringen und Ihnen zusenden. Dann können Sie es verteilen, sodass Sie das auch noch einmal Schwarz auf Weiß haben.

Wir haben uns abgestimmt. Das liegt alles schon fertig vor. Nur, ich denke, dass heute vielleicht das eine oder andere noch zusätzlich hineinkommt. Ich würde ein bisschen mitprotokollieren. Ja?

AG (Moderatorin): Ja, sehr gerne. Wir nehmen das sehr gerne an. Es ist auch schön, dass Sie das schon geschafft haben. Das ist auch immer nicht so ganz einfach, sich zu dritt abstimmen und auch immer der gleichen Meinung zu sein. Es ist schön, dass Sie das schon verschriftlicht haben.

Wir steigen jetzt direkt in die Befragung ein, damit wir die Zeit, die Sie für uns heute freigeräumt haben, möglichst gut ausnutzen können. Wir haben den Fragebogen auch im elektronischen Ordner abgelegt. Ich bitte Herrn Grieshammer oder Herrn Gasde, das Dokument jetzt noch einmal zu öffnen. – Danke schön!

Bevor Sie sich zuschalten konnten, haben wir uns das Dokument noch einmal angeschaut. Wir sind uns auch bewusst, dass einige Fragen nicht so eng formuliert sind, dass man sie vielleicht ganz klar beantworten kann.

Die erste Frage ist in der Tat ziemlich breit aufgestellt:

1. Unter welchen medizinischen Voraussetzungen erfolgt eine Kryokonservierung von Gewebe?

Das beinhaltet oder inkludiert natürlich auch die Frage: Wann würde so etwas nicht infrage kommen? Man wird das wahrscheinlich nicht komplett beantworten können. Aber wir schauen, wie weit wir mit dieser Fragestellung jetzt kommen.

Wer von Ihnen wird diese Frage einleitend beantworten? – Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich glaube, es ist das Gleiche entscheidend wie schon bei den Eizellen gesagt: Bei jeder geplanten gonadotoxischen Therapie, egal, ob es sich um eine Chemotherapie, um eine Stammzelltransplantation mit einem Priming vorher oder um eine Bestrahlung der Region handelt, ist es natürlich so, dass die Betroffenen von Sterilität bedroht sind und man dann entsprechend Gewebe entnehmen sollte, um dieses zu schützen.

Das Gleiche gilt auch, wenn man immer wieder am Eierstock wegen Keimzelltumoren oder Endometriose operieren muss, wobei die Gefahr besteht, dass langfristig kein Gewebe mehr übrigbleibt, welches für die Fertilität zur Verfügung steht.

AG (Moderatorin): Können Sie das noch weiter einengen? Denn wir haben explizit beim Gewebe nach den unterschiedlichen Möglichkeiten gefragt.

Der letzte Punkt, den Sie aufgeführt haben, nämlich, wenn man Gewebe immer wieder operieren muss und die Gefahr besteht, dass nichts mehr übrigbleibt, leuchtet ein. Aber, wenn die Wahlmöglichkeit bestünde: Wann würde eher das Gewebe infrage kommen als die Keimzellen? Können Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Das ist natürlich insgesamt eine Problematik, die man mit der Patientin durchgehen muss. Aber, wenn beispielsweise für eine Stimulation keine Zeit besteht, dann ist natürlich nur das Gewebe eine Option.

Das heißt aber nicht, dass man nur in solchen Fällen Gewebe nehmen kann oder darf. Sondern man muss die Vor- und Nachteile mit der Patientin diskutieren. Manche wollen vielleicht nicht stimulieren, weil sie davor Angst haben oder grundsätzlich sagen: Ich möchte definitiv keine künstliche Befruchtung; ich möchte auf natürliche Art und Weise schwanger werden. In diesem Fall ist natürlich Gewebe erforderlich, weil ich mit den Eizellen, die ich anderweitig gewonnen habe, immer eine künstliche Befruchtung benötige.

Frau Prof. Dr. Säger (UKB): Ja, das ist völlig richtig. – Man muss auch noch an die Peri-, Post- und Präpubertären denken, die man noch nicht unbedingt stimulieren kann.

Gerade, was Frau Professor Germeyer am Anfang zu den Keimzelltumoren gesagt hat: Wir sehen es nicht selten, dass neunjährige, achtjährige Mädchen einseitig den Eierstock aufgrund eines Keimzelltumors herausoperiert bekommen. Es verbleibt dann nur noch ein Eierstock für das gesamte fertile Zeitfenster; es gibt da eben Diagnosen, die rezidivieren.

Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass es an dem Eierstock, der noch verbleibt, noch einmal auftritt, ist relativ groß. Auf lange Sicht geplant, würde man sich dann überlegen, ob man nicht auch ein gesundes Areal direkt mitentfernt und einfrieren würde.

AG (Moderatorin): Danke! – Meine Frage geht jetzt an die AG: Ist das hinreichend beantwortet? Möchte die AG hier gerne noch ergänzend nachfragen? Ich bitte dann um Wortmeldung im Chat; wir machen das, wie gehabt, immer über das X. – Ich sehe aber zu dieser Fragestellung keine weitere Wortmeldung.

Wir gehen nun direkt zu der zweiten Frage, die ein Stück weit auch in der ersten Frage inkludiert ist:

2. Ist es aus Ihrer Sicht erforderlich für eine Gewebeentnahme eine bestimmte zunächst einmal untere Altersgrenze vorzugeben?

Über die obere Altersgrenze sprechen wir gleich noch einmal gesondert. – Frau Sänger, möchten Sie antworten?

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Ich glaube, wir sagen alle das Gleiche. Insofern können wir uns ja abwechseln.

Ein ganz klares Nein! Es ist natürlich so, dass die Erfahrungen, kleine Kinder zu operieren numerisch gesehen noch nicht so groß sind. Das heißt, es wird nicht umgesetzt. – Erfahrungen sind Quatsch, denn letztlich sind die Eizellen angelegt –. Zu dem Zeitpunkt, an dem das Kind auf die Welt kommt, geboren ist, ist die Anzahl der Eizellen, mit der es letztlich auf seinen Weg in die reproduktive Phase startet, schon vorhanden. Wenn Sie so wollen, sind sie bis zur Pubertät im Dornröschenschlaf.

Die Indikation, ob man operiert und Ovargewebe kryokonserviert, sollte nicht anhand der Altersfrage entschieden werden, sondern anhand der Konstitution und der Grunderkrankung des Kindes. Also: Ist es narkosefähig? Bedeutet die Grunderkrankung, dass durch eine Operation die Chemotherapie oder Bestrahlung verschoben werden müsste? Oder ist das Kind beispielsweise bei Bluterkrankungen dadurch gefährdet, dass die Blutgerinnung nicht funktioniert, oder dass die Immunabwehr geschwächt ist, und man dem Kind hier ein extra Risiko bereiten würde? Das sollten die Fragestellungen sein. Aber nur des Alters wegen gibt es keine Untergrenze. Das jüngste Kind, das operiert wurde, war meines Erachtens nach fünf Monate und ein paar Tage alt.

AG (Moderatorin): Das wird vielleicht nachher noch einmal auftauchen, wenn es um die Größe des Gewebes geht, das man entnehmen soll. Da gibt es sicherlich auch noch einmal Unterschiede aufgrund des Alters. – Jetzt meldet sich aber die KBV zu Wort.

KBV: Frau Sänger, ich habe dazu eine Nachfrage. – Sie sagen, es gibt keinerlei Begründung, eine untere Altersgrenze einzuziehen. Ist das wirklich international Konsens? Ich habe gerade erst eine Arbeit von einer französischen Gruppe gelesen, die berichtet hat, dass das jüngste Kind, bei dem Ovarialgewebe entnommen wurde und das hinterher eine Retransplantation bekommen hat, neun Jahre alt war.

Im Fazit sagen die Autoren, man soll möglichst vorsichtig sein, das unterhalb dieser Grenze breit anzubieten, weil dazu keine Erfahrungen vorliegen. Also: Ist diese Aussage, die Sie jetzt getroffen haben, international auch Konsens? Oder ist das *FertiPROTEKT*-Opinion?

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Nein, wir vermischen da gerade zwei Sachen. Sie sprechen diese Publikation inklusive Retransplantation an. Darum geht es aber nicht. – Das war übrigens ein ehemaliges Kind, das nach Retransplantation im Erwachsenenalter schwanger geworden ist und ausgetragen hat, und zwar tatsächlich erst, nachdem der Mann gewechselt wurde. Weil der allererste Mann auch noch eine Einschränkung im Spermogramm hatte, hat sie sich für einen anderen Partner entschieden. – Und Schwupps, dann ging es! Also an ihr lag es nicht –. In dieser Publikation ist letzten Endes die Fokussierung auf die Retransplantation und die Lebendgeburt. Und da ist es richtig, dass es im Moment zu Lebendgeburten bei präpubertären Kindern nicht viele Daten gibt.

Aber Sie haben ja gefragt, ob eine Einschränkung der Indikation des Alters wegen besteht. Das habe ich automatisch auf die Operabilität und die Narkosefähigkeit bezogen. Ich muss Ihnen sagen, dass wir Kinder ab der ersten Lebensstunde operieren, wenn es dementsprechende Diagnosen gibt. Nur für den Eingriff am Ovar zu operieren, gibt es aufgrund des Alters keine Kontraindikation, wohl aber hingegen durch die Grunderkrankung oder den Allgemeinzustand des Kindes.

Also: Sie sprechen die Entnahme und Retransplantation und Lebendgeburt an. Aber das zielt nicht auf die Frage ab, die Sie hier gestellt haben. Sondern es geht darum, ob wir die Notwendigkeit sehen, risikobehaftet eine bestimmte Altersgruppe auszuschließen. Und das tun wir nicht.

AG (Moderatorin): Ist die Frage beantwortet, oder wollen Sie noch einmal nachfragen?
– Nein. Gut, dann Danke dafür.

Wir haben in der Frage noch eine Einfügung, die Sie noch nicht kennen. Sie basiert darauf, dass man den wenigen vorhandenen Studien auch eine Empfehlung für eine obere Altersgrenze, nämlich 35 Jahre, entnehmen kann. Es gibt noch eine Studie, die nennt 38 Jahre, und danach schwinden die Chancen wohl immer mehr. Deshalb hier noch einmal diese Ergänzung. Wenn Sie das jetzt aus dem Stehgreif können, würden wir dazu gerne auch Ihre Meinung hören. Nämlich: Sollte man wegen der schwindenden Erfolgsaussichten eine obere Altersgrenze überlegen? - Wohlgermerkt, es geht jetzt um das Gewebe.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Ja, wir haben uns darüber Gedanken gemacht. – Es ist sicherlich sinnvoll, abzuwägen, inwieweit der Eingriff ab einem gewissen Alter erfolgversprechend ist. Wir kennen natürlich die Daten mit den 35 und 38 Jahren, sind aber der Meinung, dass das zu jung angesiedelt ist.

Wir dürfen nicht vergessen: Es gibt im Moment 200 dokumentierte Lebendgeburten, das ist richtig. Aber wir bieten dieses Verfahren noch nicht so lange an bis wirklich tausende von Frauen das Gewebe abgerufen haben. Das kommt jetzt erst.

Wenn wir aus der IVF-Ambulanz unsere Routine sehen und sehen wie die Schwangerschaftsraten sind – ich denke, das lässt sich auch durch das DIR ganz gut belegen –, sehen wir schon noch gute Chancen, bis zum 40. Lebensjahr auch adäquat die Patientinnen in eine Schwangerschaft zu führen.

Aber wir geben Ihnen recht: Wir würden auch eine obere Grenze für absolut diskutabel erachten. Wobei wir die bei 40 Jahren setzen würden; bei allem, was darüber ist, ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis nicht mehr in einem adäquaten Verhältnis. 35 Jahre finde ich definitiv zu jung. – Vielleicht möchten die Kolleginnen noch etwas dazu sagen?

AG (Moderatorin): Frau Dr. Czeromin, bitte.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): In der Beratungssituation selber wird natürlich auch immer thematisiert, dass zwischen ovarioxischer Behandlung, Gewebeentnahme und letztendlich dann auch der Therapieaufnahme zur Erfüllung des Kinderwunsches immer noch eine gewisse Latenz vergeht. Das heißt, wenn ich das Alter von 40 Jahren für die Gewebeentnahme ansetze, dann kann ich immer noch mit 42 oder 43 Jahren einen Therapiestart planen. Deswegen wäre meine Obergrenze auch eher bei 40 Jahren. Das heißt, ich finde eine obere Altersgrenze sinnvoll, die aber auch eher bei 40 Jahren anzusiedeln wäre als bei 35.

AG (Moderatorin): Frau Professor Germeyer, bitte.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich würde mich dem gerne anschließen. Wir haben das auch mehrfach diskutiert. Man muss ganz klar sagen, dass es viele Frauen gibt, die aufgrund der gesellschaftlichen Situation, wie wir sie heutzutage haben, im Alter von 35 Jahren ihr Kind leider nicht bekommen haben. Diesen Frauen dann zu sagen, du darfst jetzt aber kein Gewebe mehr konservieren, obwohl du eine gute ovarielle Reserve hast, ist schon sehr schwierig und problematisch.

Ich denke, mit 40 Jahren ist es immer auch diese Nummer, dass die biologische Uhr tickt. Es sind sich alle ein klein wenig im Klaren darüber, dass irgendwann auch einmal Schluss sein muss. Auch wenn man mit 40 Jahren noch nicht damit rechnet, dass man keine Kinder mehr bekommen kann, finde ich auch, dass das ein Alter ist, wo man sagen kann: Okay, bis hier hin kann man das finanzieren. Wenn darüber hinaus dieser Wunsch besteht, müsste man das selbst finanzieren. Es ist ja nicht so, dass man das absolut nicht machen kann oder machen muss.

Ich finde auch ganz grundsätzlich – ich bin ja Ärztin –, dass in einer beratenden Situation immer viele Aspekte berücksichtigt werden müssen. Ich würde persönlich nie einer Patientin, nur, weil sie es potenziell bezahlt bekäme, eine Operation angedeihen lassen, die ich nicht für sinnvoll erachten würde, weil sie jetzt keine Reserve mehr hätte oder Sonstiges, weil dann das Risiko-Nutzen-Verhältnis nicht mehr stimmt. Ich habe nicht umsonst den Hippokratischen Eid abgelegt – ich lebe den tatsächlich –, ich muss auch schlafen können als Ärztin. Und das geht nur, wenn ich die Patientin adäquat und korrekt beraten habe. Das heißt, wenn eine Frau eine realistische Chance hat, mit dem Gewebe später auch schwanger zu werden, dann biete ich ihr das an. Ansonsten rate ich ihr ab.

Rein theoretisch kann das auch schon früher passieren, wenn das jemand ist, der keine Reserve mehr hat. Wir haben auch Frauen, die mit 30 Jahren in die vorzeitigen Wechseljahre kommen, die vielleicht vergessen haben, Kinder zu bekommen und jetzt eine Krebsdiagnose haben, und ihre Pille absetzen und sagen: Jetzt hilf mir schnell Doktor. Ich muss dann sagen: Es tut mir leid, aber der Zug ist durch.

Deshalb glaube ich nicht, dass man pauschal sagen kann, dass bei der Altersgrenze 35 Jahre jetzt Schluss sein muss, weil das nicht das normale Lebenskonzept ist. Mit 40 Jahren ist das eine Sache, wo man sagen kann: Ja, das passt zu dem, was wir auch heutzutage eigentlich leben. Wie Frau Professor Sänger zu den DIR-Daten auch schon sagte, können sie irgendwann mit 42, 43 Jahren auch noch die Chance auf eine Schwangerschaft haben.

AG (Moderatorin): Danke! Ich glaube, dann haben wir das gut beantwortet. – Die KBV, bitte.

KBV: Gibt es das, was Sie jetzt gerade mündlich beantwortet haben, auch irgendwo schriftlich hinterlegt? Denn in dem *FertiPROTEKT*-Buch wird explizit erwähnt, dass für eine Erfolgchance, abhängig von der vorhandenen Eizellreserve, die Altersobergrenze bei 35 bis 38 Jahren liegt. Auch Frau Dr. Hancke aus Ulm hat auf dem DGGG-Kongress gesagt, dass 35 Jahre für sie die Obergrenze wäre, und sie hat damit eigentlich *FertiPROTEKT* zitiert. Deshalb lautet meine Nachfrage: Ist das irgendwo noch in einer Leitlinie oder ähnlichem veröffentlicht?

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Da muss man noch mal schauen. Ich glaube, die Leitlinie hat auch eine Obergrenze festgesetzt. Ich habe sie jetzt aber nicht im Kopf.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Ich glaube, Frau Dr. Hancke als Einzelrednerin ist wenig belastbar. Natürlich hat jeder seine Einstellung dazu. Wir wissen auch, dass mit 35 Jahren der Eizellpool im Durchschnitt – aber auch nur im Durchschnitt – noch sehr gut aussieht. Trotzdem ist für mich der Sprung von 35 nach 40 Jahre noch zu drastisch und zu groß. Ich würde hier eher auf die DIR-Daten verweisen, aber dort sind das natürlich Zellen, mit denen man schon aktiv arbeitet.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Letztendlich geht es immer um das Eizellalter. Das heißt, auch bei einer Gewebeentnahme sind diese Eizellen erst 39 Jahre alt, weil es geht um den 40. Geburtstag. Das heißt, diese Zellen altern ja nach dem Einfrieren nicht mehr. Insofern halte ich die Prognose für einen Schwangerschaftseintritt wirklich für völlig gegeben.

Sie wissen auch, dass das in der Medizin ein Gebiet ist, was sich wirklich in den letzten Jahren deutlich zum Positiven verändert hat. Dass man allein durch die Gewebeentnahme fest schreibt, die Finanzierung gibt es nur bis zum 35. Lebensjahr, finde ich medizinisch überhaupt gar nicht sinnvoll. Denn auch 39 Jahre alte Eizellen, also altes Gewebe, was auch aus dem kryokonservierten Gewebe entstanden ist, sind noch wirklich fertil und bieten eine Chance auf die Geburt eines Kindes mit eigenen Keimzellen.

AG (Moderatorin): Danke, Frau Dr. Czeromin. – Frau Professor Sänger, bitte.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Ich muss jetzt ganz ehrlich die Frage einmal umgekehrt stellen: Wie soll ich meiner Patientin erklären, dass eine IVF bis 40 Jahre bezahlt wird, aber der Fertilitätserhalt nur bis 35 Jahre. Wie wollen Sie das begründen? Sicherlich nicht durch die Therapie, die wir durchführen, also weder durch die Operation noch durch das Einfrieren oder Auftauen. Wir wissen mittlerweile, dass wir keinen extremen Verlust an Keimzellen haben. Wie soll ich das erklären? Das Alter der Zellen, wie Frau Czeromin gesagt hat, bleibt gleich. Das wäre eine Ungleichbehandlung. Ich verstehe das nicht!

AG (Moderatorin): Danke, Frau Professor Sänger. – Die KBV, bitte.

KBV: Nur noch einmal zur Erklärung: Wir sehen, dass in internationalen Leitlinien für die Ovarialgewebsentnahme bestimmte obere Altersgrenzen empfohlen werden. Wie gesagt, bei *FertiPROTEKT* – die wesentlichen Akteure, die auch international zitiert werden –, wird die Obergrenze zwischen 35 und 38 Jahre empfohlen.

Wir gehen davon aus, dass das nicht aus irgendwelchen Kostengründen so ist oder um Frauen eine Möglichkeit zu nehmen. Sondern, dass die medizinische Abwägung, ob diese Maßnahme angesichts der Chancen gerechtfertigt ist, der Hintergrund einer solchen Empfehlung ist.

Wir beziehen uns bei unseren Richtlinien sehr häufig auf nationale oder internationale Leitlinien. Insofern ist hier weniger der Gerechtigkeitsaspekt, sondern der medizinische Aspekt der Erfolgchance wesentlich. Das könnte durchaus anders sein bei der Entnahme von Eizellen und bei der Entnahme von Gewebe.

Wir sind davon ausgegangen, wenn das in Leitlinien steht, dass das eine medizinische Begründung hat. Ansonsten könnte man ja sagen: Warum wollen Sie es einer 43-Jährigen verwehren, es gibt ja auch ein paar Frauen, die werden mit 46 schwanger.

AG (Moderatorin): Frau Professor Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Aber dafür gibt es ja die Daten (vgl. unsere schriftliche Stellungnahme), wie häufig das ist. – Wir können gerne das Durchschnittsalter der retransplantierten Frauen, die schwanger geworden sind, nachliefern. Das können wir uns noch einmal anschauen und Ihnen gerne vorlegen.

AG (Moderatorin): Das wäre auf jeden Fall hilfreich. Danke für das Angebot. Gibt es dazu noch Nachfragen? – Die Patientenvertretung, bitte.

PatV: Sie haben gesagt, künstliche Befruchtung geht nur bis vollendetem 40. Lebensjahr. Man muss ja die Zeit irgendwie hinbekommen. Ich gehe davon aus, wenn die Frau mit 38 Jahren Gewebe entnommen bekommen hat, braucht man hinreichend Zeit, um auch eine künstliche Befruchtung durchzuführen. Das heißt, man bräuchte ein bisschen Vorlauf. Ansonsten könnten wir 40 Jahre schreiben und sagen: Es muss noch hinreichend Zeit bleiben, um die Befruchtung durchzuführen. Ich weiß nicht, wie man das lösen kann. Ich verstehe die KBV, wenn sie sagt: Wir brauchen Evidenz. – Wenn Sie Daten nachliefern könnten, wäre das super –, Vielleicht haben Sie noch eine kurze Einschätzung dazu.

AG (Moderatorin): Frau Professor Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Ja, die habe ich. – Man darf nicht vergessen, dass diese Methode die einzige ist, die den Frauen ermöglicht, spontan schwanger zu werden. Es ist also überwiegend nicht gegeben, dass hier eine künstliche Befruchtung erfolgt. Nach den ausgewerteten Daten für Deutschland, die wir über das *FertiPROTEKT*-Register erhoben haben, sind über die Hälfte der Frauen spontan, also von alleine schwanger geworden. Das heißt, die Kosten kommen nicht unbedingt dazu.

In diesem Sinne muss ich die Anmerkung machen, dass auch die Retransplantation nicht in ihr Ressort fällt oder in das Ressort, was wir hier besprechen. Sondern sie fällt, wenn ich richtig informiert bin, in den § 27 und nicht in den § 27a. Sowohl das Zurückverbringen des Gewebes als auch der Eintritt der Schwangerschaft kann, ohne dass die Kasse weiter belastet wird, erfolgen.

AG (Moderatorin): Wie wir uns schon dachten, ist das ein weites Feld. Wir bedanken uns aber auf jeden Fall für die Zusage, dass wir vielleicht noch Einblick in die Zahlen nehmen können. – Ich sehe dazu keine weitere Wortmeldung.

Ich würde jetzt die dritte Frage angehen wollen:

3. Bezüglich des Vorhandenseins von Follikeln: Was passiert, wenn nur sehr wenige Follikel nachgewiesen werden; welcher Schritt schließt sich dann an? Wird beispielsweise erneut Gewebe entnommen?

Wer möchte das beantworten? – Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Erst einmal muss man dazu sagen, dass man die Patientin vorher schon angeschaut und bewertet hat und sich hoffentlich darüber Gedanken gemacht hat, ob man Zellen finden wird oder nicht.

Ansonsten muss man sagen, dass nur ein ganz kleiner Bruchteil des Gewebes angeschaut wird, weil alles, was untersucht wird – das gilt auch für die Frage, die noch kommt, was die Metastasierung angeht –, ist Gewebe, was nicht mehr für eine Transplantation zur Verfügung steht.

Das heißt, das Gewebe ist ein ganz kleiner Ausschnitt aus dem Gesamtgewebe. Und die Verteilung der Zellen ist natürlich nicht immer homogen. Das heißt, ich kann nicht automatisch rückschließen, ob wenige oder kaum Zellen vorhanden sind, auch wenn das natürlich nahe liegt, dass das Gewebe vielleicht nicht so viele Zellen enthält, wie man es sich wünschen würde.

Mir persönlich ist kein Fall bekannt, wo zweimal operiert wurde, um Gewebe zu entnehmen. Sondern in der Regel ist es ein einmaliger Versuch, wo man entsprechend hofft, Gewebe zur Verfügung zu haben, was man später auch nutzen kann. Sollte das nicht der Fall sein, dann muss man ehrlicherweise sagen, ist es auch irgendwann einfach mal Pech, so wie es Pech ist für die Frauen mit der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz und dass man nicht alle Frauen retten kann. Aber den größten Teil der Frauen kann man einen positiven Nutzen durch eine entsprechende Gewebeentnahme anbieten.

AG (Moderatorin): Gibt es hierzu noch Ergänzungen beziehungsweise Fragen aus der AG? – Das sehe ich jetzt nicht. Dann bedanke ich mich dafür.

Wir kommen jetzt zu der vierten Frage, in der es um die Vitalitätstestung des Ovarialgewebes geht. Einen Teil der Frage haben wir uns schon selbst beantworten können, würden es uns aber gerne von Ihnen bestätigen lassen.

4. Nach welchen Vorgaben erfolgt die Vitalitätstestung des Ovarialgewebes und wozu ist die Bestimmung des Anti-Müller Hormons bereits zum Zeitpunkt der Ovarialgewebeentnahme beziehungsweise vor Beginn der zytotoxischen Therapie erforderlich?

Wer von Ihnen möchte das beantworten? – Frau Professor Säger, bitte.

Frau Prof. Dr. Säger (UKB): AMH wird vor Beginn der zytotoxischen Therapie mit entnommen und gemessen. Grundsätzlich gilt es zu sagen, dass der AMH-Wert nie als allein stehender Wert aussagekräftig ist. Er wird immer im Zusammenhang mit dem Ultraschall gesehen, und zwar wie der Eierstock aussieht; als auch mit der Zyklusanamnese; als auch mit dem Alter; als auch mit dem FSH, also dem Follikelstimulierenden Hormon. Er ist ein Prädiktor.

Der AMH-Wert kann falsch negativ erniedrigt sein beispielsweise, wenn die Patientin ihre Diagnose bekommt und drei Jahre lang die Pille, also orale Kontrazeptiva, eingenommen hat. Das lässt den Wert sinken. Es dauert auch eine Zeit nach Absetzen bis der Wert wieder so messbar ist, dass er vielleicht 1:1 einen Abgleich geben kann. Aber auch das ist nicht zu einhundert Prozent gegeben. Dazu werde ich gleich noch etwas sagen.

Das heißt, bei einer Frau, die es in dieser Situation erwischt, messen wir den AMH; der wird niedriger sein als er eigentlich ist; aber trotzdem ist er ein Ausgangspunkt, um nach der gonadotoxischen Therapie zu sehen, wie der Schaden ist. Allerdings kann sich der AMH-Wert nach einer gonadotoxischen Therapie wieder erholen. Das bedeutet, dass wir ihn frühestens sechs, besser zwölf Monate nach Ende der Chemotherapie messen, um ihn mit in unsere Bewertung einfließen zu lassen. Das heißt, das AMH ist wichtig, aber es ist nicht dieser allumfassende, aussagekräftige Wert, den man ihn so gerne andichten möchte. Wie gesagt, man muss es immer im Kontext sehen.

Jetzt ist es so, dass wir Reihenuntersuchungen gemacht haben, um den Serum-Wert im AMH anzuschauen. – Es gibt übrigens auch unterschiedliche Messungen in verschiedenen Kits. Was das Labor betrifft, hatten wir innerhalb der letzten Jahre eine Kit-Umstellung, sodass man jetzt mittlerweile eine ganz gute Stabilität hat –. Wir haben aber an einer sehr großen Bandbreite untersucht, wie der Antrafollikel-Pool tatsächlich im Ovargewebe aussieht und haben das mit dem AMH-Wert verglichen, der bei der jeweiligen Patientin gemessen wurde. Es gibt in einem Zeitfenster in der aktivfertilen Phase, also um die Anfang 30 bis Anfang 40 Jahre, einen ganz guten Abgleich, sodass man sagen kann: Ja, das ist ein guter Prädiktor, jedoch ab 40 Jahre aufwärts beziehungsweise für die jungen Mädchen ist es eben 1:1 nicht gegeben.

Wir haben beispielsweise negative oder unter der Nachweisgrenze AMH-Werte gemessen und in der Vitalitätsprobe dann am eigentlichen Ovargewebestück dennoch viele Antrafollikel gesehen. Man muss also immer wissen, bei welchem Alter, welchem Kind, welcher Frau misst man den AMH. Also Sie sehen, dass wir den AMH-Wert nicht so gravierend wichten, sondern sehen ihn als ein Baustein in einem Puzzle.

Außerdem ist noch dazu zu sagen: Wenn wir uns Ovargewebe für die Vitalitätsprobe ansehen, dürfen Sie es sich nicht so vorstellen, dass die Eizellen alle in einem geordneten Verbund ganz brav mit einem Mindestabstand im Kortex liegen. Sondern genauso, wie es auch im Hoden ist, gibt es an Zellen zum Teil Cluster, die zusammenliegen; und es gibt Areale, wo eher weniger Eizellen liegen. Das heißt: Selbst, wenn wir für die Durchführung unserer Vitalitätstests kleine Stenzen entnehmen, kann ein Vitalitätstest, der eher weniger vitale Follikel aufzeigt, nicht zu einhundert Prozent eine Aussage treffen, wie es im Rest des Ovars aussieht. Also auch das ist eher ein Prädiktor.

Für den Vitalitätstest als solches gibt es ganz klare, feste SOPs. Wenn Sie sehen wollen, wie das Laborprotokoll aussieht, schicken wir Ihnen das gerne. Aber im Wesentlichen dient es uns als Vorher-Nachher-Nachweis, also: Transport erfolgt; wir frieren ein; und wir tauen wieder auf; und wir wollen wissen, inwieweit ein Schaden am Gewebe entstanden ist. Er ist eher ein Qualitätssicherungstool.

AG (Moderatorin): Frau Professor Germeyer möchte noch ergänzen.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich habe während des Gesprächs gemerkt, dass wir früher AMH eigentlich aus ganz anderen Gründen abgenommen haben. AMH war nie wirklich benutzt worden, um zu entscheiden, welche Therapie wir anbieten. Sondern das Ziel war, noch einmal

näher herauszufinden, welchen Schaden eine Chemotherapie macht, um langfristig noch mehr Erfahrungen zu sammeln, wenn man weiß, welche Chemotherapie durchgeführt wurde und wie sich der AMH-Wert bei einer bestimmten Frau, in einem gewissen Alter entwickelt. Leider haben unsere Daten, was die Auswertungen angeht, bisher nicht ausgereicht, um etwas Sinnvolles herauszuholen. Aber das war ursprünglich die Intention der AMH-Messung.

Mir ist folgendes auch ganz wichtig: Ich nutze das AMH insbesondere dann gerne, wenn jemand sehr lange die Pille genommen hatte und ich im Ultraschall den Eindruck habe, da sind nicht viele Eizellen, weil der Eierstock ruhiggestellt ist. Es ist für mich eher ein positiver Prädiktor. Ich habe mehrfach die Erfahrung gemacht, wenn ich nicht geglaubt habe, dass es sich lohnt, irgendwie zu stimulieren oder Gewebe einzufrieren, dass ich dann festgestellt habe, dass der AMH entgegen meiner Erwartung hervorragend war, weil ich durch diese Ruhigstellung des Eierstocks gar nicht abschätzen konnte, ob sonografisch betrachtet noch Follikel vorhanden sind oder nicht. Deshalb ist es für mich eher ein positiver als ein negativer Prädiktor.

AG (Moderatorin): Frau Professor Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Man darf nicht vergessen, dass das Alter wegentscheidend ist. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit einer jungen Patientin mit einem niedrigen AMH ist nicht zu vergleichen mit einem erniedrigten AMH einer 40-Jährigen. Ich glaube, die Frage zielt darauf ab, ob das Ganze sinnvoll ist, durchzuführen, wenn der AMH niedrig ist.

Man kann das nicht über einen Kamm scheren. Sondern man muss ganz klar sagen: Qualität schlägt Quantität. AMH ist ein Nachweis für eine quantitative Situation, die auch unter Umständen eingeschränkt ist, und das muss man durch die Anamnese hinterfragen.

AG (Moderatorin): Danke schön. – Die DKG, bitte.

DKG: Ich wollte jetzt gar nichts mehr zum AMH fragen. Ich glaube das ist klargeworden. – Noch einmal generell zur Vorbereitung, also vor der Entnahme von Ovarialgewebe, das haben wir in den Fragen nicht so ganz thematisiert: Momentan steht im Beschlussentwurf, welche Laborwerte wir entnehmen wollen, beispielsweise HIV oder HBsAg und so weiter.

Welche Laborwerte, abgesehen vom AMH, brauchen Sie vorher noch und welche Voruntersuchungen? – Sonografie habe ich herausgehört, wird immer gemacht –. Können Sie das noch einmal kurz beschreiben?

AG (Moderatorin): Die KBV hat sich noch gemeldet. Können wir, weil es im Sachzusammenhang stehen könnte, diese Frage anschließend beantworten? – KBV, bitte.

KBV: Für mich war es mit dem AMH jetzt nicht ganz klar. – Habe ich es richtig verstanden, dass Sie AMH allenfalls in der Zusammenschau mit sonografischen Befunden zur Follikelreserve interpretieren, aber nicht davon abhängig machen, ob Sie überhaupt Ovarialgewebe entnehmen?

Sie würden auch bei einer potenziell niedrigeren Follikelreserve Ovarialgewebe entnehmen? Wir haben irgendwo gelesen, dass man die Menge, die man entnimmt, gegebenenfalls anpasst, wenn man den Eindruck hat, dass eine niedrige Follikelreserve besteht. Ist das so, habe ich das richtig verstanden?

AG (Moderatorin): Frau Dr. Czeromin, bitte.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich versuche, beide Frage zusammen zu beantworten. – Es ist richtig, dass man bei niedrigem AMH-Werten eher dazu tendiert, eine größere Menge an Ovargewebe zu entnehmen, um nicht in die Situation zu kommen, dass man keine Antrafollikel, keine Eizellen bekommt. – Das ist richtig!

Was man an Voruntersuchungen macht: Das ist in erster Linie die Anamnese; es ist Labordiagnostik zum Ausschluss von HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, wie es auch das Gewebegesetz und Transplantationsgesetz vorschreibt. Und es ist immer eine gynäkologische Untersuchung und eine Sonografie notwendig.

Eine Sonografie macht man deshalb, um einzuschätzen, wie groß die Eizellreserve ist. Aus unterschiedlichen Motiven: zum einen für die Beratung der Patientin, wie hoch ihr eigenes Amenorrhoe-Risiko ist; zum anderen, um einzuschätzen, wenn sich die Patientin für fertiprotektive Maßnahmen entscheidet, wie viel Ovargewebe entnommen werden soll. Alle anderen Voruntersuchungen sind in erster Linie das, was der Narkosearzt für die Laparoskopie braucht.

AG (Moderatorin): DKG, ist die Frage damit beantwortet? – DKG nickt. KBV? – KBV nickt auch. Dann Danke dafür, Frau Dr. Czeromin.

Damit ist die Frage 5 praktisch auch schon beantwortet worden, denn in der Frage 5 hatten wir gefragt:

5. Würde von einer Gewebeentnahme abgesehen werden, wenn beispielsweise die Anzahl primordialer Follikel in einem bestimmten Areal nicht ausreicht oder wenn niedrige Werte des Anti-Müller-Hormons wie in der Menopause bestimmt wurden?

Sie haben gesagt, dass ist immer die Zusammenschau – so habe ich das verstanden – und man würde nicht wegen einem Wert, der vielleicht aus einem gewissen Rahmen fällt, grundsätzlich von einer Gewebeentnahme absehen.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Falsch!

AG (Moderatorin): Falsch? – Dann berichtigen Sie bitte, Frau Professor Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Weil in der Frage 5 auch die Menopause angesprochen wird: Wir sind uns völlig einig, wenn ich eine 38-jährige oder 40-jährige Patientin vor mir habe, bei der ich keinen nachweisbaren AMH mehr habe, sonografisch keine Aktivität sehe und die Patientin wird mir überstellt, weil sie über Hitzewallungen berichtet, dann wird man natürlich nicht die Indikation stellen: Das ist nicht sinnvoll.

AG (Moderatorin): Das wollte ich mit der Zusammenfassung auch nicht gesagt haben. Sondern der Schwerpunkt lag tatsächlich auf der Zusammenschau; Anamnese, Sie sagten es ja schon und dann die Bestimmung aller Werte einschließlich Sonografie. Dann kann man dazu eine Entscheidung treffen. – Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich wollte nur noch einmal anmerken, dass man auch immer den gesunden Menschenverstand in der Risiko-Nutzenabwägung einschalten muss. Ich glaube, dafür braucht man kein Gesetz. Sondern das muss Arztpraxis sein.

AG (Moderatorin): Das trauen wir Ihnen allen auch zu. Es ist völlig klar, was Sie damit zum Ausdruck bringen wollen. – Danke schön.

Wir kommen jetzt zur Frage 6:

6. Wie viel Ovarialgewebe sollte entnommen werden?

Dazu haben wir einen Auszug aus der S2k-Leitlinie aufgenommen. Dort wird folgender Zusammenhang hergestellt: Je höher das gonadotoxische Risiko, desto mehr Gewebe für die Entnahme.

Dazu würde ich Sie gerne zu einer kurzen Einlassung bitten. – Frau Professor Germeyer, möchten Sie anfangen?

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ja, sehr gerne. – Ich glaube, es ist ganz grundsätzlich so, dass wir in Deutschland oder im deutschsprachigen Raum festgestellt haben, dass wir normalerweise grundsätzlich mit etwa einem halben Ovar hinkommen. Das hat den Vorteil, dass wir die natürliche Fertilität, die verbleibt, bei der Patientin nicht sonderlich einschränken. Das heißt, sie wird nicht großartig früher in die Wechseljahre kommen, weil wir einen halben Eierstock entfernt haben. In skandinavischen Ländern – das stimmt – wird immer ein ganzer Eierstock genommen. Das ist aber in Deutschland nicht Usus, nicht Praxis. Wenn man allerdings an Kinder denkt, die sehr klein sind, dann ist natürlich auch ein Eierstock sehr klein; gerade der inaktive Eierstock ist noch sehr klein; da ist es ganz grundsätzlich eine andere Sache.

Was die Überlegung der Schädigung angeht, muss man auch sagen, wenn ein Eierstock beispielsweise im Bestrahlungsgebiet liegt, ist er natürlich mit ziemlicher Sicherheit hinterher nicht mehr brauchbar und man würde ihn, wenn die Patientin das möchte, natürlich komplett entfernen, weil die Schädigung dann so groß ist, dass es absehbar ist, dass er nicht mehr zu gebrauchen ist. Dann macht es richtig Sinn. Chemotherapien, die Schädigungen so stark herbeiführen, sind zum Glück nicht ganz so häufig. Deshalb entfernen wir meistens tatsächlich nur einen halben Eierstock. – Frau Sänger möchte etwas hinzufügen.

AG (Moderatorin): Bitte schön, Frau Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Bei einer Stammzelltransplantation – das ist auch noch ein Topic – denkt man schon mal darüber nach, einen ganzen Eierstock zu entfernen. Denn die Konditionierung, also die Gruppe aus Chemotherapeutika, die im Vorfeld gegeben wird, um das Knochenmark stark herunterzufahren, wirkt sich in der Regel so dramatisch auf den Eierstock aus, dass es sich nicht lohnt, Gewebe zu erhalten. Also: Warum soll man Gewebe zurücklassen, wenn man weiß, dass es sowieso komplett geschädigt wird. – Es ist übrigens nicht teurer, ob Sie einen ganzen oder einen halben Eierstock herausnehmen.

(Heiterkeit)

AG (Moderatorin): Ich weiß gar nicht, wie wir in den Ruf gekommen sind, dass wir immer auf die Kosten schießen. Gut, die Sorge haben Sie uns gleich einmal genommen, dass das passieren könnte. – Ich glaube, hierzu gibt es keine weitere Nachfrage. Ich sehe jedenfalls keine Wortmeldung dazu.

Die Frage 7 zielt praktisch auf die Frage 6 ab:

7. Gibt es weitere Literatur oder einen Expertenkonsens zum benötigten Ovarialvolumen in Abhängigkeit vom Alter oder weiteren Faktoren?

Zu den ganz kleinen Kindern haben Sie gerade schon etwas ausgeführt. Aber gibt es weitere Faktoren, neben den genannten, die als Expertenkonsens oder als verbriefte Literatur einen

Einfluss darauf haben, wie viel Volumen man entnehmen würde? – Bevor Sie das beantworten noch einmal die Patientenvertretung, die sich jetzt noch einmal zu Wort gemeldet hat.

PatV: Ich habe eine Rückfrage, weil in dem Konzeptpapier ist auch von zwei Drittel die Rede. Wir haben jetzt nur über halben und ganzen Eierstock gesprochen. Können Sie dazu auch noch etwas sagen?

AG (Moderatorin): Frau Professor Sänger, bitte.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Das Konzeptpapier ist ein bisschen ein Problem. – Wir werden das gleich noch einmal in den Folgefragen erörtern –. Das Konzeptpapier ist im Wesentlichen von einer Institution geschrieben worden. Das ist so, wie vorhin auch Frau Hancke zitiert wurde. Es ist leider das einzige, was wir im deutschsprachigen Raum haben, wo in irgendeiner Art und Weise ein Weg zusammengefasst ist.

Sie hinterfragen jetzt natürlich auch völlig zu Recht, dass die sich irgendetwas dabei gedacht haben müssen. Aber es gibt sowohl beim halben Ovar als auch beim zwei Drittel Ovar unterschiedliche Gedankenansätze wie: Entnimmt man links oder rechts vom Adnex? Es ist also nicht in Stein gemeißelt, dass wir jetzt quasi mit großen randomisierten prospektiv geführten Doppelblindstudien an 2 000 Frauen belegen können, um die Evidenz Ihrem Wunsch nach gerecht zu werden. – Wir haben natürlich dieses Konzeptpapier.

Gerade was Kinder betrifft, ist es in Abhängigkeit, wie ausgewachsen das Kind ist; es ist in Abhängigkeit, ob der Eierstock verloren geht, ja oder nein. Und wenn wir definitiv wissen, dass er verloren gehen wird, dann gibt es keinen Grund, warum man nicht ein ganzes Ovar entnehmen sollte. Gerade bei den Kindern macht man gerne ein ganzes Ovar, weil man so das Blutungsrisiko minimiert, weil es einfach leichter zu operieren ist. Das hat also eher praktische Aspekte.

Aber ich weiß, dass die Schwierigkeit für Sie ist, den richtigen Weg in der Entscheidung zu finden, weil es weltweit noch so wenig internationalen klaren Konsens darüber gibt. Aber ich muss ganz ehrlich sagen, ob ein halbes oder zwei Drittel Ovar, es gibt jetzt keinen Unterschied, der das so dramatisch wegweisend macht. – Oder Frau Germeyer?

AG (Moderatorin): Frau Professor Germeyer, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich möchte gerne noch als Operateur hinzufügen, dass ich auch kein Lineal dabei habe. Also es ist mir völlig unmöglich, komplett einhundertprozentig zu sagen: Das ist ein halbes Ovar, oder das ist ein zwei Drittel Ovar.

Wenn ich ein sehr großes Ovar habe, wo ich weiß, dass sehr viel Reserve vorhanden ist, dann ist es natürlich so, dass ich eher ein bisschen weniger hinterher draußen habe, als wenn ich ein sehr kleines Ovar habe, wo nicht so viele Reserve vorhanden ist, da wird es halt ein bisschen mehr sein. Ich glaube nicht, dass wir das ganz konkret festhalten müssen, ob das jetzt ein halbes oder ein zwei Drittel Ovar ist.

Vermutlich ist dieses zwei Drittel auch dadurch entstanden, weil man sich ein bisschen absichern wollte, damit man nicht Probleme bekommt, wenn man ein bisschen mehr als ein halbes Ovar herausgeholt hat.

Ich war zwar selbst damals [Anm.: bei dem Konzeptpapier] dabei, aber ich kann mich an diese Diskussion nicht mehr erinnern. Ich glaube, es geht vielmehr darum, dass man nicht den kompletten Eierstock auf beiden Seiten entfernt. Sondern man hat gesagt: Okay es reicht ein Teileierstock aus, um genügend Gewebe zur Verfügung zu haben, mit dem man später eine Chance auf eine Schwangerschaft hat. Das ist ja das Ziel.

AG (Moderatorin): Wir bedanken uns für die Beantwortung der Frage. Das waren zumindest schlüssige Antworten, die nicht zu erneuten Nachfragen geführt haben. Ich sehe nämlich im Chat keine Wortmeldungen dazu. – Sie haben de facto auch gleich die nächste Frage mitbeantwortet, nämlich: Wie kommt man auf die Idee, dass man das bevorzugt links entnehmen sollte? Sie haben uns auch schon gesagt, dass das nicht in Stein gemeißelt ist, sondern es würde sicherlich eher situativ entschieden werden, also, wie die Gesamtkonstellation ist und ob es passt oder nicht passt.

Sie haben uns auch noch einmal erläutert, dass es zwar schön ist, dass es dieses eine Papier gibt, aber es das nicht die gesamte Fachwelt mit ihren Vorstellungen abbildet. Also: Links oder rechts ist doch eher eine Frage, wie es mit der Tubendurchlässigkeit ist und der gesamten Konstitution, wie sich das auf den beiden Seiten darstellt. So habe ich Sie jetzt verstanden. – Frau Professor Germeyer möchte es noch einmal ergänzen.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Was Sie gesagt haben, ist richtig. – Ich finde das auch ganz entscheidend, weil ein bisschen noch die Flexibilität für den Operateur vorhanden sein muss. Was allerdings wichtig ist und wir bedenken sollten – das ist auch von den Kryobanken empfohlen –, dass man nicht die Seite mit dem Corpus luteum, also mit dem Gelbkörper, entnimmt, weil man damit später tatsächlich weniger Zellen zur Verfügung hat, die man wieder zurückgeben kann. Wie gesagt, das Ziel ist, sinnvoll auf einer Seite zu entnehmen, wo es machbar ist, und wo es möglich ist – vielleicht hat man ja auch irgendwo Verwachsungen im Bauch oder ähnliches. Deshalb das so strikt zu fassen, ist im Augenblick nicht angebracht.

AG (Moderatorin): Danke dafür! – Wir haben die nächste Frage, die Frage 9, die zunächst einmal auch ein bisschen weiter auffächert, nämlich:

9. Was ist aus Ihrer Erfahrung neben den Vorgaben des Transplantationsgesetzes (TPG) zu beachten, wenn es sich um ein ganzes Ovar (Organ) handelt?

Würden Sie uns dazu mit auf dem Weg geben, was wir beachten sollen? – Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ja, wir nehmen Eierstockgewebe heraus, aber wir frieren Kortex ein. Das heißt, das ist die äußerste Schicht des Ovars in Teilstücken eingefroren. Wir transplantieren also nicht ein Organ, sondern Gewebe. Deshalb ist es meines Erachtens auch nicht relevant, dass wir über das TPG nachdenken. Es ist nicht ein Ovar, was wir einsetzen, also ein Organ im Endeffekt.

AG (Moderatorin): Danke! Das ist sicherlich noch einmal ein wichtiger Hinweis. – Frau Professor Säger, danach die KBV.

Frau Prof. Dr. Säger (UKB): Für die Entnahme, denke ich, braucht man keine zusätzlichen Besonderheiten. Ich finde es allerdings nicht schlecht, wenn die Zubereitung des Gewebes von jemand vorgenommen wird, der auch AMG-konform arbeiten kann. Gleiches gilt letzten

Endes auch für die Inverkehrbringung des Gewebes. Das heißt, wenn das Ovarikortex aufgetaut werden muss und zurückgesetzt wird für eine Retransplantation, dann sollte derjenige, der das vornimmt, schon AMG-konform arbeiten können. Das heißt, § 20b und § 20c sollten bekannt sein oder man sollte die Genehmigung haben.

Für die Entnahme: Ich glaube nicht, dass ein Operateur § 20b haben muss. Aber derjenige, der in der Kryobank das Gewebe so aufbereitet, dass es eingefroren wird und auch das Einfrieren als solches sollte ans AMG gebunden sein.

AG (Moderatorin): Danke für die Antwort, Frau Professor Sänger. Ich sehe eine direkte Verbindung zu der Diskussion, die wir heute Vormittag geführt haben. – Aber jetzt kommt die KBV zu Wort.

KBV: Ich muss noch einmal zu der anderen Frage zurückgehen. – Wir hören hier Frau Professor Germeyer immer nur sehr abgehackt. Ich habe es nicht verstanden, warum im Konzeptpapier diese Tubendurchgängigkeitsprüfung steht und warum von dieser Durchgängigkeitsprüfung dann die Seite der Entnahme abhängig gemacht werden soll. Ich habe es nicht verstanden. Können Sie es noch einmal erklären? – Wir hören Sie immer nur ganz abgehackt; Teile Ihrer Sätze sind bei uns nicht zu verstehen.

AG (Moderatorin): Danke für den Hinweis. Hier war Frau Professor Germeyer gut zu verstehen. – Frau Professor Germeyer können Sie so gut sein und sich dazu äußern.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Vielen Dank für die Nachfrage. Sie haben natürlich recht, darauf bin ich jetzt nicht eingegangen. – Wenn wir eine Tubendurchgängigkeitsprüfung auch bei der Entnahme machen, entnehmen wir möglichst nicht auf der Seite, die offen ist, wenn nur eine Seite offen ist. Trotzdem überwiegt natürlich die Tatsache, wenn auf der Gegenseite, also auf der offenen Seite, ein Corpus luteum wäre, hätte ich trotzdem wenig davon, diese Seite zu entnehmen, dann würde ich trotzdem auf der anderen Seite entnehmen. Wenn ich, was den Eierstock angeht, frei wählen kann und ich eine offene Seite habe, dann würde man auf der verschlossenen Seite das Gewebe entnehmen.

AG (Moderatorin): KBV, ist die Frage damit beantwortet?

KBV: Ja, und ich gehe davon aus, dass Sie aber keine obligate Tubendurchgängigkeitsprüfung in jeder Altersstufe vornehmen wollen?

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ja, das stimmt. Bei den kleinen Kindern macht man das nicht und auch bei Hermaphroditismus verus muss man ernsthaft darüber nachdenken, ob das sinnvoll ist und man das machen muss. Wir reden hier mehr von den geschlechtsreifen Frauen, die schon Geschlechtsverkehr hatten.

AG (Moderatorin): Danke für die Beantwortung der Frage. – Die KBV noch einmal.

KBV: Wir haben noch eine Nachfrage, Frau Professor Sänger. Der Operateur braucht nicht eine Genehmigung nach § 20b AMG, obwohl man das Gewebe entnimmt und es in Verkehr bringt?

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Richtig, weil es nicht als Keimzelle deklariert ist. Allerdings gibt es hierzu von Land zu Land unterschiedliche Auffassungen, was die Regierungspräsidien betrifft. Im Großen und Ganzen, ich sage jetzt mal 90 Prozent über Deutschland verteilt, braucht der Entnahmeoperateur keine AMG-Zulassung. Ich glaube, es ist Hessen und noch ein zweites Land, die das haben möchten. Es gibt keinen Konsens unter den Regierungspräsidien. – Mehr kann ich dazu nicht sagen.

AG (Moderatorin): KBV, ist die Frage damit beantwortet?

KBV: Ja, Danke.

AG (Moderatorin): Frau Germeyer hat auch noch einen Beitrag dazu.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass wir das nicht so einschränken. Denn, wenn wir das tun, haben wir potenziell noch genau zwei, drei Entnahmeorte deutschlandweit, und dann kann niemand mehr *FertiPROTEKT* betreiben, was zum Schaden der Gesamtpopulation führen würde, weil die wenigsten Zentren, die Gewebe entnehmen können, selbst wenn es Universitäten sind, haben dann entsprechend auch einen Reproduktionsmediziner et cetera.

Die Tatsache, dass man AMG § 20b hat und operiert, gibt es nur in Heidelberg sonst nirgends, oder vielleicht noch in Bonn. Alle anderen wären dann aufgeschmissen.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Wir wollen noch einmal festhalten, was der Operateur macht. Er macht eine Ovarrektomie oder eine Ovarteilektomie. Das macht der Operateur ungefähr zehnmal die Woche aus jeglichem Grund. Das ist in der gynäkologischen operativen Medizin überhaupt nichts Besonderes. Der einzige Unterschied ist, dass er das Gewebe nicht in Formalin, sondern in Custodiol packt, und das Ganze wird dann versendet. Daraus ergibt sich keine andere Behandlungsoption oder kein anderer Behandlungsweg.

Wie gesagt, das Gewebe oder das Organ, Ovar, gilt nicht als Keimzelle wie Spermien und Oozyten. Das ist eigentlich die zugrundeliegende Basis, warum man AMG nicht braucht. Es sei denn, man hat sehr, sehr, sehr ambitionierte Prüfer vom Regierungspräsidium.

Ich gebe Frau Professor Germeyer völlig recht, dass es ein Desaster wäre, wenn man versuchen würde, das allen chirurgischen Kliniken überzustülpen. Das ist sicherlich lukrativ, aber für die Patientinnen das Schlimmste, was passieren kann.

AG (Moderatorin): Danke schön! – Noch einmal Frau Dr. Czeromin dazu, anschließend die KBV.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich denke, für den Anspruch auf Qualitätssicherung ist es wichtig, dass das Gewebe von Zentren aufbereitet und eingefroren wird, die eine Zulassung nach § 20b Arzneimittelgesetz haben. Denn das ist die spielentscheidende Frage.

Die Einfriereinrichtungen sind im Umgang mit Geweben und Keimzellen geübt; die achten auch darauf, dass sie die infektionsserologischen Parameter erfassen. Das heißt, bei jeder Anweisung für Ovargewebeentnahme ist es notwendig, dass auch ein Serumröhrchen zur Bestimmung der Infektionsparameter auf HIV, HBV und HCV mitgeschickt wird. Das heißt, die

Verantwortlichkeit für das, was Qualität im Umgang mit Gewebe oder Keimzellen angeht, dafür ist die Einfriereinrichtung zuständig, aber nicht der Operateur.

AG (Moderatorin): Sehr interessant! – Frau Professor Sängler hatte sich noch gemeldet, Frau Professor Germeyer und die KBV stehen auch noch auf der Rednerliste. – Die KBV, bitte.

KBV: Ich habe nur noch einmal eine Nachfrage zu den Operateuren. – So ganz 08/15 finde ich es nicht, denn eine Blutung nicht zu koagulieren, sondern zu nähen, ist nicht unbedingt 08/15. Deshalb würden wir, glaube ich, in der Richtlinie gerne die Leute, die das machen dürfen, ein bisschen einschränken. Wir haben in die Weiterbildungsordnung geschaut, und dort sind es Ärzte, die onkologisch tätig sind, die Gynäkologen und die reprodmedizinisch tätig sind, die das gut können. Würden Sie empfehlen, dass wir das auf alle ausweiten oder hinsichtlich der Operateure einschränken?

AG (Moderatorin): Frau Professor Germeyer, bitte.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ganz kurz, bevor ich Ihre Frage beantworte: Frau Czeromin hat sich vorhin versprochen. Sie meinte § 20c und nicht § 20b bei den einfrierenden Einrichtungen.

Was die Frage angeht: Das Koagulieren des Eierstocks betrifft die Seite des Eierstocks, der erhalten bleibt. Das ist die Seite, wo man auch draufströmen darf. Wir sind als Reproduktionsmediziner natürlich besonders empfindlich, was das Strömen beim Eierstock angeht. Das geht mir aber genauso bei jeder Zyste. Wenn Sie jetzt dort Einschränkungen vornehmen, dürfen Sie niemanden mehr an Zysten operieren lassen. Ich habe da nämlich das gleiche Problem: Die Wundfläche ist viel größer und auch die Blutungen, die entstehen, sind viel größer.

Wenn man einen halben Eierstock mit einer Hakenschere entfernt, ist auf der Seite, die ich entferne, nichts zu strömen, da blutet auch nichts; das Blut kommt von der anderen Seite; da fließt auch nichts. Sondern das ist völlig harmlos, was da kommt, solange Sie nicht völlig in die Matrix innen hineingehen, wo die Blutversorgung herkommt.

Das Schöne an einem halben Eierstock ist, dass ich normalerweise die blutversorgenden Schichten nicht so stark tangiere, dass ich massive Blutungen bekomme, sondern das ist wirklich eine ganz minimale Blutung. Wie gesagt, auf der Gewebeseite, die erhalten bleibt, darf ich auch vorsichtig strömen, um den Eierstock sicherzustellen, dass eine Blutgerinnung stattfindet.

Ich habe in meinem Leben noch auf keinem Eierstock, dem ich etwas entnommen habe, hinterher irgendeine Naht draufgesetzt. Das ist auch gar nicht sonderlich sinnvoll, weil das Gewebe, was erhalten bleibt, ist ja nicht wie bei einer Zyste labberig. Sondern das Eierstockgewebe ist relativ derb und fest vom Grundaspekt her. Wenn ich den jetzt zusammenpappen will, um da eine Naht durchzusetzen, mache ich potenziell noch mehr kaputt, weil ich dadurch eventuell Zug aufbringe oder sonstiges. Man braucht also am entnommenen Eierstockgewebe nicht nähen. Sondern das Ganze ist wunderbar machbar und wirklich recht blutungsfrei.

Wie gesagt: Wenn Sie jetzt Einschränkungen machen, wer das operieren darf, dann würde ich sagen, dass man auch keine Zysten operieren lassen darf und schon gar nicht von den Onkologen, weil Sie die Frau noch viel mehr schädigen als alles andere. – Aber das ist meine Meinung.

Reproduktionsmediziner, die operieren, gibt es tatsächlich; z.B. in Heidelberg, Münster, Düsseldorf und Lübeck.

Frau Prof. Dr. Säger (UKB): Nein, in Bonn operieren sie auch. – Aber ich muss Frau Professor Germeyer tatsächlich in allem recht geben. Das einzuschränken, wäre fatal.

Um auch ein bisschen Beruhigung reinzubringen: Jedes Zentrum, das mit einer Kryobank kooperiert, mit den großen Banken – sei es jetzt Erlangen, Bonn, Düsseldorf oder ich glaube, Lübeck ist auch noch aktiv – hat Kooperationsverträge. Das heißt, wir schließen unsere Zusammenarbeit mit den Festzugehörigen in dem jeweiligen Zentrum, die operieren. Auf jeder Kiste, die wir versenden, um das Ovargewebe zurückzubekommen, befindet sich eine Bildabfolge für den OP-Weg, wo wir genaue Empfehlungen per Fotodokumentationsschleife mitgeben und auch noch beschreiben, dass wir gerne keinen Corpus luteum hätten und man möglichst auf das Ovar, was man uns zurückschickt, nicht koaguliert.

Es ist in der Regel nicht so, dass quasi jeder Jungassistent, der noch nie davon etwas gehört hat, Ovargewebe entnimmt. Insofern finden diesbezüglich auch geschäftliche Beziehungen statt. Wir fahren auch in die Zentren; es kommen auch Operateure zu uns – ich denke, genauso wird es bei all den anderen Kryobanken auch sein –, die sich das anschauen, die eine OP mitmachen, die auch schon sehr verantwortungsbewusst damit umgehen.

Der Appell ganz klar von uns allen kann nur sein: Schränken Sie dies bitte nicht ein!

AG (Moderatorin): Danke für den Beitrag. – Frau Dr. Czeromin und dann die DKG.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich habe mich nicht gemeldet.

AG (Moderatorin): Gut. Dann ist jetzt die DKG dran und anschließend die Patientenvertretung.

DKG: Auf den ersten Blick ist es so, dass wir eine Richtlinie machen müssen, die berechnete Leistungserbringer definieren wird. Ich fürchte, dass wir in irgendeiner Weise Fachärzte nennen müssen. Wir kommen nicht darum herum. Wie offen kann man das Ihrer Meinung nach formulieren, wen könnte man da nennen?

AG (Moderatorin): Patientenvertretung, haben Sie dazu eine Frage oder ist das eine andere Fragestellung?

PatV: Gerne, das passt, glaube ich, ganz gut. – Ich hatte mich genau das gefragt, ob man nicht beispielsweise noch einmal die Kinder und erwachsenen Frauen differenzieren müsste. Wenn ich mir vorstelle, dort liegt so ein fünf Monate altes Baby – das wurde ja gerade als niedrigstes Alter genannt –, das kann ja man nicht einfach so freigeben. Ich denke, das müssen dann auf jeden Fall Kinderchirurgen sein.

Noch eine Rückfrage: Ich weiß jetzt nicht mehr, wer es gesagt hatte, aber jemand sagte, bei den Kindern würde man sogar eher ein ganzes Ovar entnehmen, weil sie eher zu Blutungen neigen, oder weil das eher blutet. Jetzt sagten Sie gerade, Frau Germeyer, bei dem halben blutet es eigentlich weniger. Das habe ich nicht ganz verstanden; aber vielleicht habe ich das auch nur nicht richtig mitbekommen.

AG (Moderatorin): Ich habe jetzt gesehen, dass Sie sich jetzt alle drei dazu gemeldet haben. Wer möchte anfangen? – Frau Professor Germeyer, fangen Sie an?

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Das kann ich gerne machen. – Was die Entnahme angeht: Ich glaube, es wäre sinnvoll, zu definieren, dass es ein Facharzt sein soll. Also jemand, der im Operieren Erfahrung hat. Ich glaube, das wäre sehr hilfreich, weil es unser Ziel ist, dass das kein Anfänger macht. Weitere Einschränkungen braucht man, glaube ich, nicht.

Was die Kinder angeht, würde ich auch dazu plädieren, dass es Kinderchirurgen machen, zumindest solange es nicht ausgewachsene Kinder sind oder Kinder, die unter – ich sage mal ganz grob – 1,40 m sind, weil das einfach andere Verhältnisse sind. Sie haben auch andere Werkzeuge, mit denen sie arbeiten. Also das ist einfach viel, viel schöner; ich durfte da auch einmal mitwirken, weil sie den Eierstock nicht operieren wollten. Das sind ganz andere Instrumente, die sie nutzen. Insofern würde ich auch sagen, dass die kleinen Kinder von einem Kinderchirurgen operiert werden sollten. – Zum Bluten hatte sich Frau Professor Sänger geäußert. Vielleicht möchte sie darauf antworten?

AG (Moderatorin): Frau Professor Sänger hatte sich ja ohnehin gemeldet. – Dann Frau Professor Sänger und anschließend Frau Dr. Czeromin dazu.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Das ergibt sich aus der Größe des Ovars und der Anatomie. Das ist das, was die Kinderchirurgen berichten. Ich selbst habe noch kein fünf Monate altes Kind operiert, weil es einfach nicht mein Fachgebiet ist. Aber ich gebe Ihnen da auch völlig recht: Die Kinderchirurgen sollten auf jeden Fall als Leistungserbringer mit benannt werden. – Ansonsten habe ich dem nichts hinzuzufügen. Danke!

AG (Moderatorin): Frau Dr. Czeromin und dann noch einmal die KBV.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich denke, das sollten Fachärzte für Frauenheilkunde und Kinderchirurgen sein. Ich glaube, die wichtige Botschaft ist, dass die professionellen Einfrierzentren immer im Kontakt mit den Entnahmezentren sind, sodass im Prinzip die Qualität der Entnahme und möglichst die Nichtschädigung des entnommenen Gewebes, die Aufbewahrung und der Transport gut organisiert sind.

Wenn es um Fachgebiete geht, dann sollten es Fachärzte, also operativ tätige Frauenärzte, Fachärzte für Frauenheilkunde und Kinderchirurgen sein.

AG (Moderatorin): Danke! – Die KBV, bitte.

KBV: Ich habe noch eine Nachfrage. Meine erste Stelle war in Templin. Wir hatten circa sechs oder acht Plätze in der Frauenklinik.

Kann das jedes kleine Krankenhaus, jeder Arzt wirklich machen, oder ist eine Mindestgröße erforderlich? Oder ist die Voraussetzung – so wie Frau Professor Sänger es gesagt hat –, dass eine Kooperationsvereinbarung mit einer Kryobank dahinterstehen muss, damit es wirklich jeder Frauenarzt machen darf?

Sie hatten in einigen Vorträgen von 24 Stunden oder Übernachtstransporten gesprochen. Wir müssen in so einer Richtlinie auch schreiben, was die Grundvoraussetzungen sind, also nicht nur die Leistungserbringer, sondern auch die Strukturen, die dahinterstecken sollen.

AG (Moderatorin): Frau Dr. Czeromin war jetzt ohnehin dran, danach noch einmal Frau Professor Sänger.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich glaube, dass diese Einschränkung auf eine Kooperationsvereinbarung wirklich sinnvoll ist. Jedes Einfrierzentrum hat überhaupt kein Interesse daran, mit einem Operateur zusammenzuarbeiten, dem es nicht traut. Denn der Erfolg aller Maßnahmen ist davon abhängig, dass jeder einzelne Schritt in Ordnung ist.

Aus meiner Sicht wäre es auch unglücklich, wenn jeder einfrieren würde. Insofern denke ich, ist eine Kooperationsvereinbarung mit einem § 20c-Einfrierzentrum, also mit einem Einfrierzentrum, das auch eine Zulassung nach § 20c hat und einem Operateur, eine gute Möglichkeit auch die Qualität zu sichern.

AG (Moderatorin): Jetzt noch einmal Frau Professor Sänger und dann noch einmal Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Ich halte auch den Kooperationsvertrag mit einer Einrichtung für unabdingbar. Hier geht es ja auch um geregelten Transport, es geht um Haftung. Das sind alles Dinge, die da mit einfließen. Es muss im Prinzip in einer Abgrenzungsvereinbarung klar definiert sein, wer für was zuständig ist. Dementsprechend wird auch ein reibungsloser Ablauf gewährleistet.

Zur Operabilität: Grundsätzlich denke ich, dass jeder operieren kann, der einen Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe hat und operativ tätig ist. Ich bin mir jetzt nicht sicher, ob eine tagesklinische Einrichtung genau das Richtige wäre. Aber rein theoretisch müsste das vom Handling her auch machbar sein.

AG (Moderatorin): Danke schön! – Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich kann mich dem nur anschließen. Es ist vor allem auch vor dem Hintergrund extrem wichtig, dass man sich, wenn das Gewebe in XY entnommen wurde, auch als anderes Zentrum darauf verlassen können muss, dass es adäquat entnommen und gelagert wurde, weil möglicherweise die Frau zu mir kommt, um es transplantiert zu bekommen. Und ich bin dann diejenige, die für die Qualität von dem entnehmenden Zentrum geradestehen muss.

Ich kann Ihnen sagen, diese Verträge, den Abgrenzungsvertrag et cetera, auch mit den Verwaltungen durchzubekommen, ist relativ viel Aufwand. Das macht ein Zentrum nur, wenn es wirklich Interesse daran hat, sich daran zu beteiligen und aktiv zu werden, weil das eben nicht mal unterschrieben ist, sondern dass bedeutet wirklich auch Aufwand.

AG (Moderatorin): Ich bedanke mich für die Beantwortung der Frage. – Wir haben ja dankenswerter Weise von Ihnen gehört, dass Sie auch schon eine schriftliche Beantwortung vorbereitet haben. Wir haben noch eine Reihe von Fragen auf dem Zettel und haben es jetzt schon 16:19 Uhr – nicht, dass wir nicht auch einmal überziehen würden, aber unsere Videokonferenzen enden dann einfach irgendwann, und das wollen wir nicht riskieren. Deshalb würden wir gerne weitermachen und uns noch mit den Fragen 13 und 22 beschäftigen. Das ist zumindest erst einmal ein Vorschlag.

In der Frage 13 geht es um den Komplex maligne Zellen und wie groß die Stücke sein müssen, die man braucht, damit man auch sicher ist, dass man dort nichts drin hat und so weiter und so fort. Die Frage 13 zielt direkt darauf ab, was man macht, wenn man entsprechende Zellen findet. – Ich sehe schon, dass sich Frau Professor Sänger dazu meldet und anschließend die KBV. – Frau Professor Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Vielen Dank für die Frage. – Es ist so: Sie frieren das Gewebe definitiv ein, bevor Sie den histologischen Befund haben. Der braucht in der Regel, je nach Labor, drei bis fünf Werktage. Das heißt, das Gewebe liegt dann so oder so auf Eis.

Wir wissen natürlich im Vorfeld um die Grunderkrankungen, die potenziell ein Risiko haben, ovarielle Metastasen beziehungsweise Tumorzellen ausbilden zu können oder dass es vorkommen kann. In der Vergangenheit war es so, dass der Rat, auch von *FertiPROTEKT*, dahinging, dass man diese Patientinnen überhaupt nicht erst in diese Methodik mit aufgenommen hat. Man hat ihnen das nicht angeboten.

Jetzt ist es allerdings so, dass sich gerade auf dem Gebiet der Wissenschaft hinsichtlich der IVM, also In-vitro-Maturation, unheimlich viel tut. Das heißt, was wir versuchen, ist, aus dem Gewebe heraus Zellen zu isolieren, sodass man nicht das Gewebe zurücksetzt, sondern die Zellen unabhängig von dem Grundgewebe, in dem noch potenzielle Tumorzellen sitzen können, herauslösen und diese dann reifen zu lassen, um mit diesen Zellen später eine Schwangerschaft zu erzeugen.

Im Moment sind das Einzelgruppen; ganz vorrangig arbeiten die Brüsseler daran, aber auch Frau Professor Germeyer forscht an dieser Sache sehr ausgefeilt. Im Moment tun sich diesbezüglich wahnsinnsgroße Schritte auf, sodass dies in naher Zukunft eine Methode sein wird, die wir den Patienten anbieten können. Somit fangen wir mittlerweile langsam an, unsere Empfehlungen zu erweitern und sagen: Wir frieren ein. Denn bis die Patienten abrufen, sind wir so weit, dass wir mit dem Gewebe arbeiten können. – Frau Professor Germeyer wird vielleicht zu dem Stand noch ein bisschen etwas sagen können. Da hat sie mehr Ahnung als ich.

Aber grundsätzlich war die Empfehlung im Vorfeld erst einmal, dass wir es bei potenziellen Metastasenpatienten nicht zurücksetzen. Aber dann müsste man die Diskussion auch beispielsweise auf Brustkrebspatientinnen erweitern, die eine genetische Veränderung haben – Brustkrebsgen 1 und 2. Da ist es so, dass man rein theoretisch ein erhöhtes Risiko auch für eine Ovarbeteiligung hat, dass man – jetzt ist die Frage, ob es von der Tube ausgeht oder vom Ovar – an einem Karzinom erkrankt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es so, dass wir retransplantieren, clippen, sodass man das Gewebe wiederfindet, was den Kinderwunsch angeht und nach abgeschlossener Familienplanung das Gewebe wieder laparoskopisch entfernt, um die Patientin keinem größeren Risiko auszusetzen. Also die Pathologie bekommen wir erst im Nachhinein. Sollte die Pathologie auffällig sein, würden wir auf Wunsch der Patientin im Moment nicht retransplantieren. Aber, wie gesagt, wir sind auf einem guten Weg für IVM. – Vielleicht kann Frau Professor Germeyer dazu noch zwei Sätze sagen.

AG (Moderatorin): Frau Professor Germeyer, die zwei Sätze noch. – Und dann noch einmal die KBV

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Hinsichtlich meiner Forschungen ist ein kleiner Denkfehler drin. Wir machen tatsächlich IVM, aber wir machen das am Frischgewebe. Das heißt, bei dem

Gewebe, was wir entnehmen, isolieren wir unreife Zellen, die wir direkt nachreifen. Das ist kein zuvor eingefrorenes Gewebe. Ich bin mir nicht sicher, ob wir das mit unserem Verfahren auch machen könnten; das weiß ich nicht; das haben wir nicht ausprobiert (Verweis auf Literatur)¹. Aber das andere funktioniert hervorragend. In der Art und Weise, wie wir das machen, bekommen wir leider nicht viele Zellen. Aber die Idee dahinter ist, dass man ohne eine zusätzliche Stimulation über das Gewebe hinaus bei der Gewebeentnahme Eizellen gewinnt, und das ist an sich eine feine Sache.

In den skandinavischen Ländern oder in Dänemark gewinnen sie aus Gewebe extrem viele dieser unreifen Zellen. Aber was dort passiert, ist, dass sie, wenn sie das machen, das Gewebe verdauen und es nicht mehr zur Verfügung haben, was natürlich etwas ganz Anderes ist.

Also: Wir nutzen nur den zusätzlichen Effekt, ohne dem Gewebe zu schaden. Aber das ist noch einmal ein anderer Schritt als der, wo man langfristig hofft, dass eingefrorene Gewebe verwenden zu können.

AG (Moderatorin): Danke für die Beantwortung. – Die KBV, bitte.

KBV: Zu der Frage habe ich jetzt nichts weiter.

Weil die Zeit schon fortgeschritten ist, möchte ich zu Frage 22, zu den Registerdaten, folgendes wissen: Wie kommt *FertiPROTEKT* im Moment an die Daten? Im DIR sind ja die entnommenen Organgewebe zur Kryokonservierung und auch die Anzahl der Transplantationen veröffentlicht. Aber woher weiß man, ob die Frau gestorben ist? Wie ist die Abfragerate? Wie ist die Retransplantationsrate? Und was ist mit denen, die spontan schwanger werden? Denn wir überlegen, wenn man ein Register macht, wie man an diese Daten kommt. Haben Sie dazu schon Erfahrungen?

AG (Moderatorin): Frau Dr. Czeromin.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich selber habe natürlich viel mehr Erfahrung mit dem deutschen IVF-Register als mit dem *FertiPROTEKT*-Register. Das heißt, die Frage nach den Transplantationen und Retransplantationen werden im deutschen IVF-Register zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfasst.

Das heißt, was das deutsche IVF-Register erfasst, sind Eizellentnahmen, Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen und die Nutzung von zuvor kryokonservierten Eizellen bei *FertiPROTEKT*-Patientinnen mit Embryotransfer, Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang. Das ist das, was das deutsche IVF-Register zurzeit abbildet, also Befruchtung außerhalb des Körpers. – Was Retransplantation und Follow-up angeht, gebe ich gleich an Frau Germeyer weiter.

Wie man erfährt, ob Patientinnen tatsächlich dieses Gewebe nicht mehr in Anspruch nehmen können, weil sie verstorben sind, ist im Prinzip vielleicht analog zu beantworten wie bei eingefrorenen Eizellen. Letztendlich stehen wir auch durch die Rechnungsstellung in Kontakt mit

¹ Dietrich JE, Jauckus J, Hoffmann S, Liebenthron J, Capp E, Strowitzki T, **Germeyer A**. In vitro maturation of immature oocytes from ovarian tissue prior to shipment to a cryobank. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Oct;302(4):1019-1024.

den Patientinnen, die Eizellen kryokonserviert haben. Das heißt, wenn Verträge gekündigt werden, weil die betroffene Frau verstorben ist, wird das dokumentiert.

AG (Moderatorin): Wie ich das gerade so mitbekomme, gibt es da bei uns noch viel zu bedenken. – Frau Professor Germeyer.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Wir haben in dem letzten DIR-Jahrbuch die Transplantationszahlen veröffentlicht. – Ich nehme mal an, dass Sie darauf abgezielt haben –. Das sind Daten, die wir mühsam bei den einzelnen transplantierenden Zentren erfragt haben, wo bei den Patientinnen, die transplantiert werden, auch nachverfolgt wird und nachbeobachtet werden kann.

Das heißt, die Kryobanken sind angefragt worden, die das Gewebe lagern: Wie viele Transplantationen sind bei euch gemacht worden? Wer hat die Transplantationen gemacht? Und die einzelnen Zentren sind gebeten worden, den Erfolg der Transplantation zu melden im Sinne von: Ist das Gewebe aktiv? Ist die Patientin schwanger geworden? Ist es nach einem Jahr noch aktiv oder nicht? Wie sah die Vorsituation aus; wie viele Gewebestückchen wurden eingesetzt, von denen, die zur Verfügung stehen; ist vielleicht noch einmal transplantiert worden? Das sind alles Daten, die quasi mühsam aktuell „per Hand“ in Anführungszeichen erfragt werden.

Wenn man in der Hinsicht anfragt beziehungsweise auch über die Rechnungsstellung bekommt man natürlich heraus, ob jemand verstorben ist. Das gleiche Problem haben wir mit allem, was wir lagern.

AG (Moderatorin): Wir würden jetzt gerne noch etliches an Zeit dranhängen. Das wird aber nicht funktionieren. Mit Blick auf die Uhr würde ich jetzt folgendes Vorgehen vorschlagen: Wir bekommen ja von Ihnen dankenswerter Weise die schriftliche Ausarbeitung. Wir würden vielleicht zu den Fragen, die noch Informationen beinhalten, die sich daraus nicht ergeben, noch einmal bei Ihnen nachfragen.

Wir gehen mal davon aus, dass Sie uns auch noch weiterhin gewogen bleiben und die Nachfragen auch beantworten. Das ist jetzt praktisch der Vorschlag, damit wir noch in der Zeit, bevor einfach Schluss ist, sagen können: Herzlichen Dank für die Unterstützung, die Sie jetzt hier wieder geleistet haben!

Ich möchte auch nicht versäumen, Ihnen noch mitzuteilen, dass der Erstbeschluss der Richtlinie, so wie Sie ihn jetzt kennen, beim BMG derzeit auf Eis liegt, weil wir hier noch einmal Berichtigungen vornehmen wollen, die zum ganz wesentlichen Teil auch auf Ihren Rückmeldungen beruhen, nämlich, dass wir zusehen müssen, wie wir die Kooperationen einfangen, und dass wir auch zusehen müssen, die Andrologen nicht aus der Versorgung zu schmeißen beziehungsweise andersherum: Wenn wir sie in die Versorgung nehmen, nicht die Reprozentren von der Versorgung ausschließen. – Um diese Punkte bemühen wir uns; wir bemühen uns auch darum, dass jetzt noch ganz zeitnah nachzubessern. Wir werden uns auch sicherlich in diesem Zusammenhang noch einmal bei Ihnen melden.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): Ich möchte mich auch in unserem Namen bei Ihnen bedanken, dass Sie uns angehört haben. Ich würde Sie bitten, dass Sie uns vielleicht Ihre Mitschrift zukommen lassen, damit wir sie vervollständigen können.

AG (Moderatorin): Das machen wir auf jeden Fall. Das machen wir sowieso, damit auch klar ist, was Sie gesagt haben und für den Fall, dass Fehler oder dergleichen vorgekommen sind. Sie bekommen die Mitschrift, damit Sie auch noch einmal gegenlesen können. – Ganz klar.

DKG: an Moderation, kann ich wenigstens ganz kurz noch die Frage von heute Morgen loswerden?

AG (Moderatorin): Wir versuchen das einfach noch einmal. Also für den Fall, dass irgendwann einfach Schluss ist, was passieren könnte, dann sehen Sie uns das nach. Dann wurden Sie nicht einfach weggedrückt, sondern die Videokonferenz war zu Ende. – DKG, bitte.

DKG: Wir hatten heute Morgen noch einmal diskutiert, inwiefern es, so wie die derzeitige Formulierung im ersten Beschluss ist, bei den Leistungserbringern – was die KBV gesagt hatte – möglicherweise verschiedene Krankenhäuser gibt, die herausfallen würden. – Das wurde uns zugetragen.

Können Sie dazu die Frage beantworten, inwiefern es möglicherweise Lücken gibt, die wir noch berücksichtigen müssen? Das können Sie auch gerne im Rahmen dieser schriftlichen Beantwortung machen. Ich will Sie jetzt auch gar nicht länger aufhalten. Das war uns jetzt noch ein Anliegen, weil das heute Morgen noch einmal Thema war und wir diese Lücke nicht genau benennen konnten.

AG (Moderatorin): Frau Professor Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Das hatte ich in meinem *FertiPROTEKT*-Vortrag benannt. Das gilt im Wesentlichen für alle Krankenhäuser/Universitätsklinika in Nordrhein-Westfalen. Das müsste ich ablesen; die genaue Paragrafenabfolge kann ich jetzt nicht zitieren. Aber ich schreibe Ihnen das gerne zusammen und würde Ihnen das schicken.

Wir müssten tatsächlich alle Ermächtigungen bei der KV einholen. Das würde die ganze Sache erschweren. In Nordrhein-Westfalen sind zwei der größten Kryobanken. Also da ist ein riesen Rattenschwanz hinten dran.

Frau Prof. Dr. Germeyer (UKHD): an Moderation, ich würde auch gerne die Andrologen hinzufügen. Das ist ein riesen Thema und würde sehr, sehr viele Patienten – in dem Fall die Männer – in ihren Möglichkeiten, Sperma einzufrieren, einschränken.

AG (Moderatorin): Das haben wir verstanden. Das haben Sie uns ganz klar dargelegt. Wir haben das mitbekommen. Zum Teil ist das in der Anhörung nicht so ganz deutlich geworden; deshalb hatten wir noch die Vorstellung, dass ausreichend Leistungserbringer zur Verfügung stehen. Wir haben jetzt festgestellt, dass war dann doch nicht ganz so richtig. Also wir gehen das an.

Was die Krankenhäuser betrifft, haben wir Ihnen auch gerade mitgeteilt, dass wir die auch nicht bedacht haben. Sie haben uns jetzt zugesagt, dass Sie uns dazu auch noch einmal etwas schreiben. Auch dafür im Vorherein herzlichen Dank. – Frau Dr. Czeromin.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Auch auf die Gefahr, dass ich weggedrückt werde: Die Andrologie heißt: Einfrieren von Spermazellen. Das passiert ja auch in den reproduktionsmedizinischen Zentren.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Genau!

Das ist das Thema.

AG (Moderatorin): Ich rechne jeden Moment damit, dass wir hier vom Netz gehen. Ich nehme es auch niemanden übel, wenn er sich jetzt verabschiedet, bevor man hier unhöflich rausgeschmissen wird. Wir sind schon ein paar Minuten über die Zeit, aber anscheinend funktioniert es noch.

Ich denke, wir machen das jetzt so, wie vereinbart. Sie haben uns freundlicherweise auch zugesagt, dass Sie uns noch weitere Fragen beantworten, die sich auch aus Ihren schriftlichen Antworten ergeben. Wir bleiben also in Kontakt.

Was ich noch ankündigen möchte: Es kann gut und gerne sein, dass es auch noch nicht das Ende der Fahnenstange ist. Denn wir stoßen bei den Beratungen ständig auf neue Probleme, die unterschiedlichster Natur sind. Man stellt immer wieder fest, wie viele Vorgaben da einwirken und an wie viele Dinge man denken muss, wenn man das ausgestalten will.

Das betrifft auch die Kooperationen, die Sie gerade noch einmal angesprochen haben, die Sie auch für wesentlich halten, wenn man Vorgaben machen will: Wer darf bestimmte Leistungen erbringen und wer nicht? Das ist auch eine hoch rechtliche Angelegenheit, wie man das in so einer Richtlinie abbilden, gangbar und auch finanzierbar machen kann. Das ist eine Frage, die auch noch nicht geklärt ist. – Frau Dr. Czeromin.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich würde das im Zusammenhang mit der Frage 8 sehen, also mit den Kooperationsverträgen, denn das war eher eine Frage der Verantwortungsabgrenzung, der Qualitätssicherung, der Sicherstellung der Vorgaben des Arzneimittelgesetzes. Ich denke, wenn das in bestimmten Kryobanken mit Zulassung gemacht wird, dann haben die alle ein Laminar Air Flow. Da ist die Aufbereitung allein schon durch diese Zulassung nach § 20c gewährleistet. Und wenn Kooperationsverträge mit den Operateuren gebildet werden, dann haben Sie wirklich eine große Sicherheit, was den Standard angeht.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Rein aus medizinischer Sicht gesehen, ist für uns eher die Qualitätssicherung zur Retransplantation das Problem. Aber das fällt nicht in Ihr Ressort. Insofern haben Sie sozusagen unseren dicksten Batzen von der Backe.

AG (Moderatorin): Das mit dem Ressort werden wir noch sehen. Die künstliche Befruchtungsrichtlinie hat auch Bezüge dahingehend. Diesbezüglich wissen wir, dass dies auch noch eine Aufgabe ist, die zu stemmen ist; da ist auch noch nicht Schluss. Man muss nachher auch schauen, wie man das abgrenzt. Also: Was hat mit der Kryokonservierung zu tun; und was hat am Ende damit weniger zu tun? Das wäre eine andere Baustelle.

Frau Prof. Dr. Sänger (UKB): Für uns wäre es natürlich super, wenn man die Leistungserbringer für die Retransplantation auch mit aufnehmen könnte. Denn wir sehen da eher das Problem, dass natürlich viele kleinere Häuser jetzt sagen: Das ist eine Selbstzahlerleistung, die ich irgendwie abrechnen kann, und ich will das jetzt selbst vornehmen. Da gibt es eben keine Laminar Air Flow; und es gibt keinen, der § 20c-erfahren ist, der das Gewebe nach dem Auftauen aufbereitet. Die OP als solche kann man lernen, das ist kein großer Zauber. Aber es geht um die Gewebeaufbereitung, und die ist ganz wesentlich, damit die Schwangerschaften

auch entstehen, sei es mit IVF oder im spontanen Zyklus. Das ist das, was uns im Moment ein bisschen umtreibt.

Frau Dr. Czeromin (Kinderwunschpraxis Gelsenkirchen): Ich würde mich gerne verabschieden. Ich habe noch ein Patientengespräch.

AG (Moderatorin): Es läuft jetzt sowieso darauf hinaus, dass gleich Schluss ist. – Herzlichen Dank! Wir verbleiben dann so, dass wir in Kontakt bleiben und unsere Mitschriften austauschen. Wir bekommen von Ihnen noch einmal die Erklärung, wer von diesen Kliniken wie zu beteiligen ist. Wir werden uns mit den offenen Fragen hinsichtlich dieser Kooperationsvereinbarungen noch einmal an Sie wenden und bleiben insgesamt im Austausch. – Wir bedanken uns diesbezüglich auch für Ihre Bereitschaft.

Ich verabschiede Sie und bedanke mich ganz herzlich. – Alles Weitere machen wir entweder schriftlich, oder wir sehen uns noch einmal zu einem anderen Termin.

– Wir würden für heute die Sitzung beenden und wünschen Ihnen einen angenehmen Resttag und einen schönen Feierabend, der hoffentlich bald kommt.

Schluss des Expertengesprächs: 16:40 Uhr

A-7.1.4 Anlage zum Wortprotokoll

Stammdaten:

	Gesamtzahl der erfolgten Transplantationen (2007-2018) (n)	Gesamtzahl der Patientinnen, bei denen mindestens eine Transplantation erfolgte (n)	Alter zum Zeitpunkt der Kryokonservierung (Mittelwert ± Standardabweichung)	Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (Mittelwert ± Standardabweichung)	Lagerungsdauer des kryokonservierten Ovargewebes (Mittelwert ± Standardabweichung)
alle Transplantationen	197	156	30,9 ± 5,3 Jahre	35,5 ± 4,8 Jahre	4,6 ± 0,5 Jahre
nur Transplantationen nach Übernachttransport	100	82	31,9 ± 5,0 Jahre	36,1 ± 4,3 Jahre	4,2 ± 0,7 Jahre

Restitution der endokrinen Aktivität nach Transplantation von kryokonserviertem Ovargewebe:

	Endokrine Aktivität nach Transplantation bezogen auf die Gesamtzahl erfolgter Transplantationen (n)	Endokrine Aktivität nach Transplantation bezogen auf die Gesamtzahl transplantierte Patientinnen (n)	Patientinnen ohne POI* vor der Transplantation bezogen auf die Gesamtzahl transplantierte Patientinnen (n)
alle Transplantationen	165/197 (83,8%)	129/156 (82,7%)	25/156 (16,0%)
nur Transplantationen nach Übernachttransport	91/100 (91,0%)	74/82 (90,3%)	10/82 (12,2%)

*POI – Premature ovarian failure

Schwangerschaften nach Transplantation von kryokonserviertem Ovargewebe:

	Schwangerschaften bezogen auf die Gesamtzahl erfolgter Transplantationen (n)	Schwangerschaften bezogen auf die Gesamtzahl transplantierte Patientinnen (n)	Spontane Konzeptionen bezogen auf die Gesamtzahl der Schwangerschaften (n)	Konzeption durch ART bezogen auf die Gesamtzahl der Schwangerschaften (n)	Unbekannte Art der Konzeption bezogen auf die Gesamtzahl der Schwangerschaften (n)
alle Transplantationen	58/197 (29,4%)	46/156 (29,5%)	39/58 (67,2%)	17/58 (29,3%)	2/58 (3,5%)
nur Transplantationen nach Übernachttransport	29/100 (29,0%)	25/82 (30,5%)	19/29 (65,5%)	10/29 (34,5%)	0/29 (0%)

A-7.2 Stellungnahmen der Abt. Fachberatung Medizin

Die Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin „Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich“ sowie deren aktualisierte Version „Ergebnisse der Update-Recherche zur Stellungnahme „Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich“ sind in der Anlage 1 und 2 dargestellt.

A-8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

vorab per Fax: 030 - 275838105

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 24. Oktober 2022
AZ 213 – 21432 – 93

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gem. § 91 SGB V vom 18. August 2022
hier: **Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung:**
Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 18. August 2022 über eine
Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung wird nicht beanstandet.

Es wird auf Folgendes hingewiesen:

Der Leistungsanspruch in § 27a Absatz 4 SGB V auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe bei einer potenziell keimzellschädigenden Behandlung sieht explizit keine untere Altersgrenze vor. Daher ist es aus Sicht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zu begrüßen, dass der Beschluss in § 8 bereits ausdrücklich eine erneute Überprüfung der wissenschaftlichen Datenlage zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe insbesondere bei präpubertären Kindern und Jugendlichen vorsieht. Dabei erscheint es angezeigt, dass der G-BA hier die Beobachtungspflicht hinsichtlich der von ihm getroffenen Regelungen besonders sorgfältig wahrnimmt und seine Beratungen auch vor Ablauf der im Beschluss genannten Frist von zwei Jahren wiederaufnimmt, sobald entsprechende Erkenntnisse vorliegen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bereits zur vorliegenden Erkenntnislage vorgetragenen Einschätzungen einschlägiger Fachgesellschaften zu sehen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der zuständige UA MB hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2021 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Bundesärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (gemäß § 91 Absatz 5a SGB V)
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 28. Oktober 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a und § 92 Absatz 7d SGB V. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. Oktober 2021 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	25.11.2021	
Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit		25.11.2021 Mitteilung, dass keine Stellungnahme abgegeben wird, da hinsichtlich der Änderungen kein datenschutzrechtlicher Bezug erkennbar ist.
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
Akademie für Ethik in der Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Andrologie	23.11.2021	
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (<i>federführend</i>) (gemeinsame Stellungnahme mit Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) * *Stellungnahme auch im Namen folgender nicht stellungnahmeberechtigter Organisation: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs	24.11.2021	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (in Kooperation mit dem Netzwerk <i>FertiPROTEKT</i> e.V. und dem BRZ)	24.11.2021	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (<i>einreichend</i>)	24.11.2021	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
(gemeinsame Stellungnahme mit Deutscher Gesellschaft für Endokrinologie, Deutscher Gesellschaft für Innere Medizin, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) * *Stellungnahme auch im Namen folgender <u>nicht</u> stellungnahmeberechtigter Organisation: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe	09.11.2021	
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin	22.11.2021	
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Urologie	24.11.2021	
Deutsche Krebsgesellschaft		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Transplantationsgesellschaft		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Einschlägige, nicht in der AWMF-organisierte Fachgesellschaft		
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „*Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe*“ sind in der Anlage 3 dargestellt.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Den Stellungnehmern wurden die nachgenannten Unterlagen übermittelt.

B-5.1 Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Fließtext Kryo-RL

B-5.1.1 Beschlussentwurf

Stand: 28.10.2021



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss [G-BA] hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zur Kryokonservierung in der Fassung vom 16. Juli 2020 (BAnz AT 19.02.2021 B7), wie folgt zu ändern:

- I. Der § 2 Leistungsvoraussetzungen wird wie folgt geändert:
 1. In Absatz 2 Nummer 2 und Nummer 3 wird jeweils die Angabe „Satz 2“ gestrichen.
 2. In Absatz 2 Nummer 4 wird das Wort „Danach“ durch die Wörter „Entsprechend den dort normierten Festlegungen“ ersetzt.
- II. Der § 4 Beratung wird wie folgt geändert:
 1. Der Satz „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose inklusive der Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen durchgeführt.“ wird wie folgt neu gefasst: „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose durchgeführt.“
 2. Dem Satz „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose durchgeführt.“ Wird der Satz „Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion (z.B. bei Frauen: Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme), die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.“ angefügt.
 3. Dem Satz „Die Fachärztin oder der Facharzt prüft am Ende der Beratung vor einer keimzellschädigenden Therapie das Vorliegen der medizinischen Indikation nach § 3 Absatz 2 zur Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.“ Wird der Satz „Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“ angefügt
- III. Der § 5 Umfang der medizinischen Maßnahmen wird wie folgt geändert:
 1. In Absatz 2 Nummer 1 werden nach dem Wort „Lagerung“ die Wörter „der Keimzellen oder des Keimzellgewebes“ eingefügt.

2. Nach Nummer 2 wird eine neue Nummer 3 eingefügt:

„3. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe

KBV / GKV-SV	PatV
<p>für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät, frühestens nach der Menarche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der BÄK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom xx.xx.2022. Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ voraus.</p>	<p>für weibliche Kinder und Jugendliche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der BÄK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom TT.MM.2022. Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten und ggf. der gesetzlichen Vertreter durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ voraus. Bei weiblichen Kindern vor der Menarche hat die Beratung interdisziplinär zu erfolgen, insbesondere unter Einbezug der oder des die Grunderkrankung behandelnden Fachärztin oder Facharztes und einer Psychotherapeutin oder eines Psychotherapeuten. Diese Beratung umfasst insbesondere folgende Themenbereiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es ist darüber aufzuklären, dass bisher ein evidenzbasierter Nachweis aussteht, dass durch die Maßnahme die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft erhöht werden kann. 2. Es ist auf das Risiko hinzuweisen, dass durch die Maßnahme aufgrund der Entfernung von Keimzellgewebe, das sich möglicherweise später erholt hätte, die Entstehung einer natürlichen Schwangerschaft negativ beeinflusst werden kann.

3. Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.

4. In Absatz 3 werden die Wörter „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion Abschnitt 3 „Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen“ durch die Wörter „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer nach § 16b Absatz 1 TPG“ ersetzt.

IV. Der § 6 Berechtigte Leistungserbringer wird wie folgt geändert:

1. In Absatz 1 wird nach der Angabe „2“ die Angabe „2a“ sowie nach dem Wort „Keimzellen“ die Wörter „und Keimzellgewebe“ eingefügt.
2. In Absatz 2 wird nach der Angabe „5“ das Wort „dürfen“ eingefügt.
3. Nach Absatz 2 wird folgender Absatz 2a neu eingefügt:
 „(2a) Die operative Entnahme von Ovarialgewebe gemäß § 5 Absatz 2 Nummer 3 dürfen

KBV/GKV-SV	PatV	DKG
<ul style="list-style-type: none"> • bei weiblichen Kindern und Jugendlichen ab der Pubertät frühestens nach der Menarche abhängig von der körperlichen Entwicklung entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie, 	<ul style="list-style-type: none"> • bei weiblichen Kindern und Jugendlichen abhängig von der körperlichen Entwicklung entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie, 	<ul style="list-style-type: none"> • bei weiblichen Kindern von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie • bei weiblichen Jugendlichen von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie,

- bei Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.“

4. In Absatz 3 wird die Angabe „3“ durch die Angabe „4“ ersetzt.
5. Nach Absatz 4 wird folgender Absatz 5 neu eingefügt:
 „(5) Die jeweils einschlägigen Anforderungen an die Maßnahmen gemäß der Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer sind zu beachten.“

V. In § 7 Übergangsfälle wird nach dem Wort „oder“ das Wort „männliches“ gestrichen.

VI. Nach § 7 Übergangsfälle wird folgender § 8 neu angefügt:

„§ 8 Überprüfung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimgewebe bei präpubertären Kindern und Jugendlichen zwei Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen.“

VII. Die Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.1.2 Tragende Gründe

Stand: 28.10.2021



Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Vom TT. MMMM 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	§ 4 Absatz 2 reproduktionsmedizinische bzw. andrologische Beratung	4
2.2	§ 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen	5
2.3	§ 5 Absatz 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen	7
2.4	§ 6 Berechtigte Leistungserbringer	7
2.5	§ 8 Überprüfung	8
3.	Stellungnahmeverfahren	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	8
5.	Verfahrensablauf.....	8

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist gemäß § 27a Absatz 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 10 SGB V ermächtigt, eine Richtlinie zu erlassen, in der er die medizinischen Einzelheiten zur Voraussetzung, Art und Umfang der Maßnahmen zur Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe und den dazugehörigen medizinischen Maßnahmen bestimmt.

Mit dem Inkrafttreten des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) am 11. Mai 2019 (BGBl. I, S. 646) wurde in § 27a Absatz 4 SGB V der Leistungsanspruch auf Kryokonservierung von Keimzellen und Keimzellgewebe sowie die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen geregelt. Dieser Anspruch besteht danach im Rahmen der Altersobergrenzen des § 27a Absatz 3 Satz 1 2. Halbsatz SGB V, wenn die Kryokonservierung wegen einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vornehmen zu können.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Gesetzgeber hat den Anspruch auf die Leistung im formellen Gesetz selbst normiert, vgl. § 27a Absatz 4 SGB V: „Versicherte haben Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen [...]“. Dem G-BA hat er insoweit allein die Aufgabe übertragen, den gesetzlich bestehenden Anspruch im Hinblick auf „die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der Maßnahmen“ zu konkretisieren, vgl. § 27a Absatz 5 SGB V. Der G-BA war folglich nicht aufgefordert, eine Bewertung der Maßnahmen im Sinne eines ergebnisoffenen Methodenbewertungsverfahrens durchzuführen. Vielmehr waren die Ansprüche zu konkretisieren sowie die Qualität der Maßnahmen im Rahmen der derzeitigen Möglichkeiten zu sichern. Der G-BA wird seine Richtlinie aufgrund dessen - wie in § 8 ausgeführt - in kurzen Zeitabständen überprüfen.

Um eine zügige Umsetzung des neuen Leistungsanspruches zu erreichen, hatte sich der G-BA in einem ersten Schritt mit der Regelung der Kryokonservierung von Keimzellen (einschließlich der Gewinnung von Spermazellen durch die testikuläre Spermienextraktion, TESE) befasst.

Das Ergebnis dieses ersten Beratungsteils wurde mit der Erstfassung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellen und Keimzellgewebe wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) am 16. Juli 2020 beschlossen.

Nach der Beschlussfassung erhielt der G-BA Hinweise aus der Versorgung, die eine erneute Befassung mit den Fragen, welche Arztgruppen mit welcher Qualifikation Leistungen zur Kryokonservierung und den zugehörigen medizinischen Maßnahmen erbringen können und welche Leistungen beziehungsweise Qualitätssicherungsvorgaben auch durch externe Kooperationspartner erfüllt werden können. Diesen Fragen ist der G-BA nachgegangen und er hat am 17. Dezember 2020 einen Änderungsbeschluss zum Erstbeschluss über die Kryo-RL gefasst.

Das Beratungsverfahren wurde mit der vorliegenden Erstfassung dieser Richtlinie noch nicht abgeschlossen. Der G-BA hat seine Beratungen zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe

und auch zu der Frage fortgesetzt, ob und unter welchen Voraussetzungen die Kryokonservierung von Ovarialgewebe insbesondere auch für Minderjährige zugänglich gemacht werden kann.

Die Kryokonservierung soll Personen zu Gute kommen, die aufgrund einer Erkrankung eine keimzellschädigende Therapie in Anspruch nehmen müssen und die Kryokonservierung entsprechend medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vornehmen zu können. Der Gesetzgeber hat mit § 27a Absatz 4 SGB V die Kryokonservierung von Ei- und Spermazellen sowie von Keimzellgewebe einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen.

Sowohl das alleinige Ziel der künstlichen Befruchtung nach § 27a Absatz 1 SGB V als auch das Ziel der Wiederherstellung der Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit mit ggfls. anschließend erforderlicher künstlicher Befruchtung sind für den Anspruch ausreichend. Es genügt insoweit, dass zum Zeitpunkt der Maßnahmen die spätere künstliche Befruchtung in Frage kommt (vgl. auch BT-Drucksache 19/6337, Nummer 10 (§ 27a), Buchstabe a). Insoweit hat der Gesetzgeber die bisherige Abgrenzung der Krankenbehandlung zum Anspruch auf künstliche Befruchtung in der Rechtsprechung (vgl. u.a. BSG-Urteil vom 17. Februar 2010, Az. B 1 KR 10/09) für die Personen, die aufgrund einer Erkrankung eine keimzellschädigende Therapie in Anspruch nehmen müssen, angepasst. Somit ist die Kryokonservierung von Keimzellgewebe einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen mit dem alleinigen Ziel der späteren künstlichen Befruchtung ebenso von § 27a Absatz 4 SGB V erfasst wie die Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen mit dem Ziel der Wiederherstellung der Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit mit ggfls. anschließend erforderlicher künstlicher Befruchtung.

Die Bewertungen der Datenlage (national und international) und daraus abgeleitete Empfehlungen zum Stellenwert der Kryokonservierung von Ovarialgewebe (= Ovarian Tissue Cryopreservation (OTC)) sind heterogen. Der Nutzen (im Sinne einer späteren Schwangerschaft und Geburt) der OTC ist auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht sicher einschätzbar. Für die OTC beruht die Evidenzlage auf Expertenmeinungen, Fallserien und Einzelfallbeschreibungen, was somit der Evidenzklasse IV bzw. Evidenzklasse V gemäß der G-BA Verfahrensordnung entspricht. Für postpubertäre Mädchen basieren die Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien auf geringgradiger Evidenz, für präpubertäre Mädchen gibt es zum Nutzen der OTC bisher nur 2 Fallberichte.

Die vorliegende Beschlussempfehlung berücksichtigt diese schwache Evidenzlage hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Beratung und zum Umfang der medizinischen Maßnahmen.

Die Bewertungen der Datenlage (national und international) und daraus abgeleitete Empfehlungen zum Stellenwert der Kryokonservierung von präpubertärem / immatorem Hodengewebe wird zum Zeitpunkt der Beschlussfassung als experimentell eingestuft und vorerst nicht in diese Richtlinie aufgenommen.

Insoweit bestimmt der G-BA entsprechend seines gesetzlichen Auftrags nach § 27a Absatz 5 SGB V den Umfang der Maßnahmen des § 27a Absatz 4 SGB V und regelt gleichzeitig deren medizinische Voraussetzungen

KBV, GKV-SV	PatV, DKG
(z.B. Menarche bei weiblichen Versicherten).	<i>Kein Klammerzusatz</i>

2.1 § 4 Absatz 2 reproduktionsmedizinische bzw. andrologische Beratung

DKG	KBV, GKV-SV, PatV
Die Beratung soll unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitssituation durchgeführt werden.	<i>Kein Einleitungssatz</i>

Bei aller Wichtigkeit des Fertilitätsthemas für die Aufklärung der Patientin oder des Patienten vor Therapiebeginn und deren Bedeutung für die Zukunft, sollten die Fertilitätsberatung und damit möglicherweise verbundenen Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft

DKG	KBV, GKV-SV, PatV
- auch bei der Kryokonservierung von Ovarialgewebe -	<i>Keine Texteingeschub</i>

nicht zu einer relevanten Verschiebung des Therapiestarts und damit gegebenenfalls einhergehender Prognoseverschlechterung führen.

Bei nicht abgeschlossener Familienplanung sollte die Patientin oder der Patient über die Grundzüge möglicher Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft informiert werden. Zudem sollte besprochen werden, wie solche Maßnahmen möglicherweise in das individuelle Therapiekonzept eingebaut werden könnten. Die Beratung von Patientinnen oder Patienten hinsichtlich einer späteren Familienplanung soll möglichst zeitnah zur Diagnosestellung bzw. vor Therapie der Erkrankung erfolgen, um eine individuelle Beratung und eine patienten-/patientinnen-spezifische Option der Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft durchführen zu können.

Ziel der Beratung sollte hierbei die selbstbestimmte Entscheidung von Patientinnen und Patienten bezogen auf die noch nicht abgeschlossene Familienplanung sein.

Die Beratung sollte die individuellen Einflussfaktoren berücksichtigen hinsichtlich: Grunderkrankung und Komorbiditäten, das Alter der Patientin oder des Patienten, die Prognose, die geplante Therapie, Gonadotoxizität (unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien), Zeitfenster für die Maßnahmen zur späteren Herbeiführung einer Schwangerschaft, bei Krebs: ggf. Progression der Erkrankung durch späteren Start/Aussetzen der Therapie, Metastasie-

zung, Allgemeinzustand und Psyche zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion

PatV	KBV, GKV-SV, DKG
(z.B. bei weiblichen Versicherten:	(z.B. bei Frauen:

Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme), die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen. Bei zugrundeliegenden genetischen Erkrankungen bzw. Vorliegen von Hochrisikogenen (Bspw. BRCA-Mutation), die bei Gewebeasservierung an die Nachkommen weitergegeben werden können, ist eine entsprechende Aufklärung diesbezüglich notwendig.

2.2 § 5 Absatz 2 Nummer 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen

Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe für Kinder und Jugendliche

PatV	KBV/GKV-SV
Kein Text	ab der Pubertät

und Erwachsene:

Die Leistung gilt für Kinder und Jugendliche

PatV	KBV/GKV-SV
Kein Text	ab der Pubertät – frühestens nach der Menarche - und Erwachsene

bis zum vollendeten 40. Lebensjahr.

Auf die gesetzlich eingeführte Leistung besteht nur dann ein Anspruch, wenn eine umfassende Beratung nach §4 Satz 2 Kryo-RL erfolgt ist.

Die Leistung wird mit dem Ziel erbracht, den Versicherten eine spätere Schwangerschaft gemäß § 27a SGB V zu ermöglichen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Leistung einen ansonsten im Einzelfall möglichen natürlichen Heilungsprozess (der zuvor durch die Behandlung der Grunderkrankung beeinträchtigten Fertilität) unter Umständen beeinträchtigt oder sogar verhindert (z.B. Entfernung eines Ovars, das sich ggfls. später wieder erholen würde)

Überschrift PatV	Überschrift KBV, GKV-SV,
Evidenzlage bei weiblichen Kindern vor der Menarche	Evidenzlage bei präpubertären Kindern

Der G-BA beurteilt die Evidenzlage für diese Leistung für

PatV	KBV, GKV-SV
weibliche Kinder vor der Menarche	präpubertäre Kinder
KBV, GKV-SV, PatV	
insgesamt als schlecht.	

Vor diesem Hintergrund kann die medizinische Notwendigkeit im Sinne des § 27a Absatz 4 SGB V für

PatV	KBV/GKV-SV
diese Versicherten nur bei individueller Beratung durch ein interdisziplinäres Team	bestimmte Versichertengruppen nicht allgemein

empfohlen werden.

PatV	KBV/GKV-SV
<p>Es besteht für diese Versicherten daher nur dann ein Anspruch auf die gesetzlich eingeführte Leistung, wenn mit dem Ziel einer individuellen Abwägung, eine umfassende interdisziplinäre Beratung der Versicherten und deren gesetzlichen Vertreter erfolgt unter Einbeziehung der oder des die Grunderkrankung behandelnden Fachärztin oder des behandelnden Facharztes und einer Fachärztin oder eines Facharztes für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ und Reproduktionsmedizin“ sowie einer Psychotherapeutin oder eines Psychotherapeuten.</p> <p>Für eine informierte Entscheidung ist insbesondere darüber aufzuklären, dass bisher ein evidenzbasierter Nachweis aussteht, dass durch die Maßnahme die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft erhöht werden kann. Auch auf das Risiko, dass die Maßnahme aufgrund der Entfernung von Keimzellgewebe, das sich möglicherweise später erholt hätte, die Entste-</p>	<p>In der präpubertären Phase wird insbesondere bei kleinen Kindern ein ganzes Ovar entfernt und kryokonserviert. Die unilaterale Ovariectomie beinhaltet eine Reduktion der ovariellen Reserve, eine fertilitätsschädigende Wirkung durch die Maßnahme selbst kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>In Deutschland wurde bisher keine Retransplantation von präpubertär entnommenem Gewebe durchgeführt (Lotz et al 2020). Weltweit existieren zwei Fallberichte mit Schwangerschaften nach Retransplantation von Ovarialgewebe, das bei je einem Mädchen im Alter von 14 Jahren (peripubertär) bzw. 9 Jahren entnommen wurde (Demeestere 2015, Mathews 2018). Es kann somit keine Aussage getroffen werden, mit welcher Effizienz sich durch dieses entnommene Gewebe eine Schwangerschaft erreichen lässt. Ein Proof of Principle für Kinder unterhalb von 9 Jahren liegt nicht vor.</p> <p>Die Retransplantation wird als experimentell eingestuft (Mulder/PanCareLife).</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten ist eine</p>

<p>hung einer natürlichen Schwangerschaft negativ beeinflusst werden kann, ist hinzuweisen.</p>	<p>rationale Abwägung des Schadens durch Ovarektomie bzw. Entnahme großer Teile des Ovars gegenüber einem potentiellen Nutzen hinsichtlich der Erhaltung der Fertilität nicht möglich.</p> <p>Zu den Komplikationsraten bei der Entnahme von Ovarien/Ovarialgewebe bei Kindern ist aufgrund fehlender Daten keine allgemeine Aussage möglich.</p>
---	---

2.3 § 5 Absatz 3 Umfang der medizinischen Maßnahmen

Der statische Verweis auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion Abschnitt 3 „Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen in der Version vom XX.XX.XXXX wird ersetzt durch einen dynamischen Verweis auf § 16b Absatz 1 TPG. Die Änderung ist rein deklaratorisch. Es wird ausschließlich das Verfahren benannt, keine Begrenzung der Leistungsgruppe.

Kommentiert [TA1]: RA: Nach Überprüfung wird eine konkrete Bezugnahme auf die in Kraft tretende Richtlinie empfohlen, um jegliche Missverständnisse bei der Bezugnahme auszuschließen (s. BE)

2.4 § 6 Berechtigte Leistungserbringer

DKG	KBV, GKV-SV, PatV
<p>Um den unterschiedlichen Altersgruppen gerecht zu werden, dürfen die Maßnahmen bei weiblichen Kindern von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie, bei weiblichen Jugendlichen von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie sowie bei Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.</p>	<p>Die Maßnahmen nach § 5 (Umfang der medizinischen Maßnahmen) dürfen abhängig von der körperlichen Entwicklung der Betroffenen entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie ODER Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.</p>

Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch die Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

2.5 § 8 Überprüfung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimgewebe bei Kindern und Jugendlichen vor der Menarche bzw. vor der Spermarche zwei Jahre nach ihrem Inkrafttreten und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen.

3. Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat am 28. Oktober 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 92 Absatz 7d SGB V beschlossen. Am 28. Oktober 2021 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 25. November 2021 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am TT. MMMM 2021 vom UA MB eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich (keine; folgende) Änderungen am Beschlussentwurf ergeben. Zur Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wird auf die Kapitel B-XX und B-XX im Abschlussbericht verwiesen.

4. Bürokratiekostenermittlung

[wird noch ergänzt]

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
11.05.2019		Inkrafttreten des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) Neuregelung der Kostentragung für die Entnahme und das Einfrieren von Keimzellen und Keimzellgewebe
27.06.2019	UA MB	Beschlussentwurf zur Einleitung des Beratungsverfahrens
04.07.2019	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
25.07.2019	UA MB	Ankündigung des Bewertungsverfahrens und Einholung erster Einschätzungen Beauftragung der Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA mit einer internationalen Leitlinienrecherche

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
23.01.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie § 92 Absatz 7d SGB V
23.04.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung / mündliche Stellungnahme
26.05.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der mündlichen Stellungnahmen und Rückverweisung in die eingesetzte AG zur Anpassung des Beschlussentwurfs
25.06.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung an das Plenum
16.07.2020	Plenum	Abschließende Beratung und Beschluss
10.09.2020 24.09.2020	UA MB	Sachstandbericht – Beratung einer Änderung des Erstbeschlusses vom 16.07.2020 und Vorbereitung der Rücknahme der Vorlage des Erstbeschlusses nach § 94 Absatz 1 SGB V
12.11.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung zur Änderung des Erstbeschlusses, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie 92 Absatz 7d SGB V
10.12.2020	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung / mündliche Stellungnahme • Würdigung der mündlichen Stellungnahmen • Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung an das Plenum
17.12.2020	Plenum	Abschließende Beratung und Beschluss zur Änderung des Beschlusses zur Kryo-RL - Erstfassung
19.01.2021		Mitteilung des Ergebnisses für den Änderungsbeschluss der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.02.2021		Veröffentlichung des konsolidierten Beschlusses im Bundesanzeiger
20.02.2021		Inkrafttreten des konsolidierten Beschlusses zur Erstfassung der Kryo-RL
		Fortsetzung der Beratungen zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe im G-BA

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
28.10.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung zur Änderung der Kryo-RL, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie 92 Absatz 7d SGB V
TT.MM.2022	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Anhörung / mündliche Stellungnahme • Würdigung der mündlichen Stellungnahmen • Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung an das Plenum
TT.MM.2022	Plenum	Abschließende Beratung und Beschluss zur Änderung der Kryo-RL
TT.MM.2022		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.2022		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
TT.MM.2022		Inkrafttreten des Beschlusses

Berlin, den TT. MMMM 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.1.3 Fließtext Kryo-RL im Änderungsmodus

Stand: 28.10.2021

Richtlinie



des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL)

in der Fassung vom 16. Juli 2020
veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAZ AT 19.02.2021 B7)
in Kraft getreten am 20. Februar 2021

Inhalt

§ 1	Regelungsgegenstand	3
§ 2	Leistungsvoraussetzungen.....	3
§ 3	Medizinische Indikationen	4
§ 4	Beratung	4
§ 5	Umfang der medizinischen Maßnahmen	5
§ 6	Berechtigte Leistungserbringer.....	7
§ 7	Übergangsfälle.....	8

§ 1 Regelungsgegenstand

Diese Richtlinie bestimmt Voraussetzungen sowie Art und Umfang des in § 27a Absatz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelten Leistungsanspruchs von Versicherten auf Kryokonservierung von weiblichen und männlichen Keimzellen und Keimzellgewebe wegen keimzellschädigender Therapie sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.

§ 2 Leistungsvoraussetzungen

(1) Versicherte haben unter den im Folgenden genannten Voraussetzungen Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.

(2) Voraussetzung für den Anspruch nach Absatz 1 ist, dass

1. die Kryokonservierung bei der versicherten Person wegen einer Erkrankung (Grunderkrankung) und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie im Sinne des § 3 medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft nach der Richtlinie über künstliche Befruchtung vornehmen zu können,
2. durch die die Grunderkrankung diagnostizierende oder behandelnde Fachärztin oder den die Grunderkrankung diagnostizierenden oder behandelnden Facharzt eine ärztliche Beratung gemäß § 4 ~~Satz 2~~ Nummer 1 erfolgte und durch diese oder diesen eine Bescheinigung gemäß § 4 ~~Satz 2~~ Nummer 1 zur Vorlage bei einer reproduktionsmedizinisch oder andrologisch qualifizierten Fachärztin oder bei einem reproduktionsmedizinisch oder andrologisch qualifizierten Facharzt ausgestellt wurde,
3. nach Vorlage der ärztlichen Bescheinigung nach § 4 ~~Satz 2~~ Nummer 1 die reproduktionsmedizinische und soweit erforderlich andrologische Beratung und Aufklärung der Patientin oder des Patienten nach § 4 Nummer 2 stattfand und
4. die Anforderungen des Transplantationsgesetzes (TPG) für die Einwilligung beachtet werden. ~~Entsprechend den dort normierten Festlegungen Danach~~ muss die Patientin oder der Patient zum Zeitpunkt der Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe einwilligungsfähig sein und in die Durchführung dieser Maßnahmen eingewilligt haben. Bei weiblichen Versicherten kann im Fall der Einwilligungsunfähigkeit ein gesetzlicher Vertreter oder ein Bevollmächtigter die Einwilligung erteilen.

(3) Der Anspruch nach Absatz 1 besteht nicht oder nicht mehr

1. für männliche Versicherte ab Vollendung des 50. Lebensjahres und für weibliche Versicherte ab Vollendung des 40. Lebensjahres,
2. mit dem Tod des oder der Versicherten.

§ 3 Medizinische Indikationen

(1) Für die medizinische Indikation zur Kryokonservierung und für die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen nach dieser Richtlinie müssen neben den allgemeinen Voraussetzungen für die Durchführung einer Kryokonservierung bezüglich einer Erkrankung Behandlungen geplant sein, die nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse keimzellschädigend sein können; dazu zählen insbesondere:

- operative Entfernung der Keimdrüsen,
- Strahlentherapie mit zu erwartender Schädigung der Keimdrüsen oder
- potentiell fertilitätsschädigende Medikation.

Die Feststellung des Vorliegens dieser Voraussetzung trifft die oder der die Grunderkrankung diagnostizierende oder behandelnde Fachärztin oder Facharzt.

(2) Die Indikationsstellung zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe vor einer keimzellschädigenden Therapie und für die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen erfolgt durch Fachärztinnen oder Fachärzte, die für die Beratung gemäß § 4 Nummer 2 qualifiziert sind.

§ 4 Beratung

Für die umfassende Beratung der Betroffenen und die Integration der Kryokonservierung sowie der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen in die Behandlung der Grunderkrankung ist unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitssituation eine enge Kooperation zwischen den beteiligten Fachdisziplinen zu gewährleisten.

Um die Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe und die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen nach § 5 in Anspruch nehmen zu können, muss vorab erfolgen:

1. eine Beratung durch die oder den die Grunderkrankung diagnostizierende oder behandelnde Fachärztin oder Facharzt unter Berücksichtigung der individuellen Prognose über die mit der Behandlung der Grunderkrankung verbundenen Risiken für eine Keimzellschädigung und Erstinformationen über die Möglichkeit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung. Diese Beratung beinhaltet auch eine ärztliche Feststellung und Bescheinigung mit folgenden Angaben:
 - a) Angabe der Grunderkrankung, für die eine nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse potentiell keimzellschädigende Therapie geplant ist,
 - b) etwaige vorangegangene Therapie der Grunderkrankung,
 - c) geplante keimzellschädigende Therapie,
 - d) bekannte Komorbiditäten,
 - e) bei weiblichen Versicherten eine Information, ob ein hormonabhängiger Tumor vorliegt,
 - f) Indikationsstellung für die Beratung nach Nummer 2,
 - g) eine Empfehlung zu dem zur Verfügung stehenden Zeitfenster für die Maßnahmen zur Kryokonservierung und
 - h) dass die Beratung nach Nummer 1 erfolgt ist.

Im Rahmen dieser Beratung erfolgt die Indikationsstellung zu einer reproduktionsmedizinischen und soweit erforderlich andrologischen Beratung zur

Kryokonservierung sowie der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen nach Nummer 2.

2. eine reproduktionsmedizinische und soweit erforderlich andrologische Beratung und Aufklärung zur Kryokonservierung sowie der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen nach Vorlage der ärztlichen Bescheinigung nach Nummer 1. Zur Durchführung dieser Beratung berechtigt sind:
 - Fachärztinnen oder Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin einer Praxis oder Einrichtung, die die Vorgaben gemäß § 6 Absatz 1 und 2 erfüllt
 - und
 - bei männlichen Versicherten auch Fachärztinnen oder Fachärzte, welche die jeweils erforderlichen Maßnahmen nach § 5 im Zusammenhang mit der Gewinnung von Spermazellen und der Entnahme von Keimzellgewebe anbieten und die diesbezüglichen Vorgaben gemäß § 6 erfüllen.

Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose ~~inklusive der Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen~~ durchgeführt. Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion (z.B. Bei Frauen: Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme), die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.

Die Fachärztin oder der Facharzt prüft am Ende der Beratung vor einer keimzellschädigenden Therapie das Vorliegen der medizinischen Indikation nach § 3 Absatz 2 zur Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.

Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Spermazellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.

§ 5 Umfang der medizinischen Maßnahmen

(1) Die zu der Kryokonservierung gehörigen medizinischen Maßnahmen sind Vorbereitung, Entnahme, Aufbereitung, Transport, Einfrieren, Lagerung und späteres Auftauen von Ei- oder Spermazellen sowie Keimzellgewebe.

(2) Von der Vorbereitung für die Kryokonservierung werden folgende medizinische Maßnahmen erfasst:

1. Erforderliche Laboruntersuchungen nach § 6 Absatz 1 Satz 2 in Verbindung mit Anlage 4 Nummer 1 und 3 TPG-Gewebeverordnung (Anti-HIV-1,2, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab; im Einzelfall soweit erforderlich weitere Untersuchungen nach Anlage 4 Nummer 1 Buchstabe d und e TPG-Gewebeverordnung) innerhalb von drei Monaten vor der Keimzellgewinnung.

Die Befunde der Untersuchungen sollen bei der Gewinnung, Verarbeitung, Verwendung und Lagerung der Keimzellen oder des Keimzellgewebes vorliegen. Andernfalls ist bis zum Eintreffen der Infektionsparameter eine Aufbewahrung unter Quarantänebedingungen erforderlich.

2. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Eizellen:

Durchführung der hormonellen Stimulationsbehandlung unter Beachtung der Grenzen der arzneimittelrechtlichen Zulassung (z. B. Ovarielle Stimulation zur Gewinnung von Eizellen), laboratoriumsmedizinische Bestimmungen von luteinisierendem Hormon, Östradiol und Progesteron; sonographische Untersuchungen sowie transvaginale oder laparoskopische Eizellenentnahme (Follikelpunktion).

3. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe

KBV/GKV-SV	PatV
<p><u>für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät, frühestens nach der Menarche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres:</u></p> <p><u>Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der BÄK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom xx.xx.2022.</u></p> <p><u>Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ voraus.</u></p>	<p><u>Für weibliche Kinder und Jugendliche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der BÄK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom TT.MM.2022.</u></p> <p><u>Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten und ggf. der gesetzlichen Vertreter durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ voraus.</u></p> <p><u>Bei weiblichen Kindern vor der Menarche hat die Beratung interdisziplinär zu erfolgen, insbesondere unter Einbezug der oder des die Grunderkrankung behandelnden Fachärztin oder Facharztes und einer Psychotherapeutin oder eines Psychotherapeuten. Diese Beratung umfasst insbesondere folgende Themenbereiche:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1. Es ist darüber aufzuklären, dass bisher ein evidenzbasierter Nachweis aussteht, dass durch die Maßnahme die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft erhöht werden kann.</u> <u>2. Es ist auf das Risiko hinzuweisen, dass durch die Maßnahme aufgrund der Entfernung von Keimzellgewebe, das sich möglicherweise später erholt hätte, die Entstehung einer natürlichen</u>

	<u>Schwangerschaft negativ beeinflusst werden kann.</u>
--	---

4. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung und der Aufbereitung der Samenzellen bei männlichen Personen ab der Pubertät inklusive Spermogramm, sowie falls erforderlich die testikuläre Spermienextraktion (TESE).

(3) Das für die oder den Versicherten geeignete Verfahren der Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen Maßnahmen ist entsprechend den Regelungen der Richtlinien ~~der Bundesärztekammer~~ zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion ~~der Bundesärztekammer Abschnitt 3 „Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen“ nach § 16b Absatz 1 TPG~~ durch die gemäß § 6 berechtigten Leistungserbringer auszuwählen.

§ 6 Berechtigte Leistungserbringer

(1) Maßnahmen nach § 5 dürfen nur durchgeführt werden von Leistungserbringern, die neben den für die oder den Versicherten jeweils einschlägigen Anforderungen des Absatzes 2, 2a oder Absatz 3 auch die für die jeweils erforderlichen Maßnahmen nach § 5 einschlägigen Anforderungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion erfüllen.

Bei der Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung können die Leistungserbringer die Erfüllung der Anforderungen nach Satz 1 auch im Wege von Kooperationsvereinbarungen mit Einrichtungen, welche die für die jeweils erforderlichen Maßnahmen einschlägigen Anforderungen der in Satz 1 genannten Richtlinie der Bundesärztekammer erfüllen und über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20b oder § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen, gewährleisten.

(2) Maßnahmen nach § 5 dürfen nur erbracht werden von:

1. zugelassenen Ärztinnen oder Ärzten, ermächtigten Ärztinnen oder Ärzten oder ermächtigten ärztlich geleiteten Einrichtungen, welche folgende Anforderungen erfüllen:
 - a) Die Leiterin oder der Leiter der Praxis oder Einrichtung muss Fachärztin oder Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe sein und über die Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ verfügen.
 - b) In der Praxis oder Einrichtung müssen die folgenden Kenntnisse und Erfahrungen vorhanden sein:
 - Endokrinologie der Reproduktion
 - Gynäkologische Sonographie
 - Operative Gynäkologie
 - Reproduktionsbiologie
 - bei der Behandlung von männlichen Versicherten zusätzlich Andrologie.

Von diesen Bereichen können jeweils nur zwei gleichzeitig von einer Ärztin oder einem Arzt oder einer Wissenschaftlerin oder einem Wissenschaftler der Praxis oder Einrichtung verantwortlich geführt werden. Die regelmäßige Kooperation mit einer Humangenetikerin oder einem Humangenetiker und einer Psychotherapeutin oder einem Psychotherapeuten muss gewährleistet sein.

2. Krankenhäusern, welche die Anforderungen nach Nummer 1 Buchstabe b erfüllen.

(2a) Die operative Entnahme von Ovarialgewebe gemäß § 5 Absatz 2 Nummer 3 dürfen

KBV/GKV-SV	PatV	DKG
<ul style="list-style-type: none"> • <u>bei weiblichen Kindern und Jugendlichen ab der Pubertät frühestens nach der Menarche abhängig von der körperlichen Entwicklung entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie,</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>bei weiblichen Kindern und Jugendlichen abhängig von der körperlichen Entwicklung entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie,</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>bei weiblichen Kindern von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie</u> • <u>bei weiblichen Jugendlichen von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie,</u>

• bei Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.

(3) Bei männlichen Versicherten dürfen Maßnahmen nach § 5 im Zusammenhang mit der Gewinnung von Spermazellen und der Entnahme von Keimzellgewebe auch von Fachärztinnen oder Fachärzten mit der Zusatz-Weiterbildung Andrologie durchgeführt werden, welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 3 4 genannten Maßnahmen anbieten.

(4) Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen die Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(5) Die jeweils einschlägigen Anforderungen an die Maßnahmen gemäß der Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer sind zu beachten.

§ 7 Übergangsfälle

Für Fälle, in denen Versicherte aufgrund einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie ihre Ei- oder Spermazellen oder ~~männliches~~-Keimzellgewebe bereits haben kryokonservieren lassen oder mit den Maßnahmen zur Kryokonservierung im Sinne dieser Richtlinien bereits begonnen haben, besteht ab dem Tag des Inkrafttretens der Umsetzung dieser Richtlinie im Einheitlichen Bewertungsmaßstab in dem von diesem Zeitpunkt an im konkreten Einzelfall erforderlichen Umfang Anspruch auf Kryokonservierung und die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen nach dieser Richtlinie. Entsprechende

Leistungen werden auf Antrag der Versicherten gewährt. Dem Antrag ist eine ärztliche Bescheinigung entsprechend § 4 Satz 2 Nummer 1 beizufügen.

§ 8 Überprüfung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimgewebe bei präpubertären Kindern und Jugendlichen zwei Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

B-6.1 Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Stand: 11.02.2022 mit Ergänzungen zu Positionen der Deutschen Krankenhausgesellschaft –
26.04.2022 KBV und GF



Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur
Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Stellungnehmer	Reihenfolge nach Eingang der schriftlichen Stellungnahme beim G-BA
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe	09.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin	22.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Andrologie	23.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (<i>federführend</i>) (gemeinsame Stellungnahme mit Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) * *Stellungnahme auch im Namen folgender <u>nicht</u> stellungnahmeberechtigter Organisation: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs	24.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Urologie	24.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (<i>einreichend</i>) (gemeinsame Stellungnahme mit Deutscher Gesellschaft für Endokrinologie, Deutscher Gesellschaft für Innere Medizin, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) * *Stellungnahme auch im Namen folgender <u>nicht</u> stellungnahmeberechtigter Organisation: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs <i>Hinweis: Diese Stellungnahme ist inhaltsgleich mit der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (siehe oben) und wurde separat noch einmal eingereicht. Als weitere beteiligte Fachgesellschaft wird die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin angeführt. Eine zusätzliche Abbildung dieser Stellungnahme erfolgt daher nicht.</i>	24.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (in Kooperation mit dem Netzwerk FertiPROTEKT e.V. und dem BRZ)	24.11.2021
Bundesärztekammer	25.11.2021

Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	25.11.2021 Mitteilung, dass keine Stellungnahme abgegeben wird, da hinsichtlich der Änderungen kein datenschutzrechtlicher Bezug erkennbar ist.
---	---

1. Grundsätzliche Stellungnahmen und allgemeine Hinweise zum Beschlussentwurf

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
1	<p>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p> <p>„1) Generelle Einschätzung Die Veränderungen werden gutgeheißen.“</p>	Dank und Kenntnisnahme.	

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

- i. Der § 2 Leistungsvoraussetzungen wird wie folgt geändert:
1. In Absatz 2 Nummer 2 und Nummer 3 wird jeweils die Angabe „Satz 2“ gestrichen.
 2. In Absatz 2 Nummer 4 wird das Wort „Danach“ durch die Wörter „Entsprechend den dort normierten Festlegungen“ ersetzt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vor- genommene Anpassung
2	<p>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</p> <p>„1. Anmerkung zu § 2, Abs. 2, Punkt 4: <u>Änderung im letzten Satz:</u> Bei weiblichen und männlichen Versicherten kann im Falle der</p> <p><u>Begründung</u> Das Transplantationsgesetz § 8 greift hier auch bei männlichen Menschen nicht, da bei der Kryokonservierung von Spermien oder Hodengewebe die Erfüllung des eigenen Kinderwunsches gewollt ist und nicht die Spende im Sinne einer heterologen Samenspende. Die Paarbehandlung im IVF gilt als homolog, wenn hier der §8 TPG herangezogen werden würde, stellt sich die Frage, ob die Spermengewinnung bei Maßnahmen der Reproduktion nicht generell nach Satz § 8 Abs. 1 S2 TPG in Frage stehen würde (Wenn nicht müsste die</p>	<p>§ 2 Leistungsvoraussetzungen – Absatz 2, Nummer 4 Mit Blick auf die erforderliche Einwilligung und weitere Voraussetzungen sind hier insbesondere die insoweit speziellen Anforderungen des Transplantationsgesetzes (TPG) zu beachten. Die Regelungen des TPG über die Entnahme von Gewebe bei weiblichen und bei männlichen Personen legen für diese – jeweils unterschiedliche – Anforderungen an die Einwilligung fest.</p>	Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vor- genommene Anpassung
	<p>Stimulationsbehandlung bei drohender Unfruchtbarkeit als schwerwiegende Erkrankung als „off label use“ bei Frauen unter 18 Jahren von den Krankenkassen bezahlt werden).“</p>	<p>Auf die Volljährigkeit der Patientinnen und Patienten kommt es hierfür einheitlich nicht an. § 8b TPG ist einschlägig für die Entnahmen von Samenzellen bei männlichen Personen. § 8b Absatz 1 TPG setzt zwingend die Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person selbst voraus. Entsprechendes gilt nach § 8b Absatz 2 TPG für die Gewinnung von menschlichen Samenzellen, die für eine medizinisch unterstützte Befruchtung bestimmt sind. Daher muss bei der Entnahme von Samenzellen bei männlichen Versicherten zur Kryokonservierung zwingend die Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person selbst vorliegen.</p> <p>§ 8c TPG, der die Entnahme von Gewebe zur Rückübertragung vorsieht, ist der Auslegung insoweit zugänglich, als dass dieser wiederum für weibliche Versicherte im Rahmen der Entnahme vor der Kryokonservierung gilt. Es werden Eizellen bzw. Keimzellgewebe für die Kryokonservierung entnommen um diese eventuell später für die künstliche Befruchtung rückübertragen zu können.</p>	

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vor-genommene Anpassung
		Anders als § 8b TPG sieht § 8c TPG vor, dass im Falle der Einwilligungsunfähigkeit der betroffenen Person die Entnahme von Gewebe zulässig ist, wenn der gesetzliche Vertreter oder ein Bevollmächtigter entsprechend § 8 Absatz 2 Satz 1 und 2 TPG aufgeklärt worden ist und in die Entnahme und die Rückübertragung des Organs oder Gewebes eingewilligt hat. Die §§ 1627, 1901 Absatz 2 und 3 sowie § 1904 des Bürgerlichen Gesetzbuchs sind anzuwenden.	
3	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Keine Beanstandung der Absätze I, II, III Nr 1. der Änderungen im Beschlussentwurf.“	Dank und Kenntnisnahme.	

II. Der § 4 Beratung wird wie folgt geändert:

1. Der Satz „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose inklusive der Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen durchgeführt.“ wird wie folgt neu gefasst: „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose durchgeführt.“
2. Dem Satz „Die Beratung wird unter Berücksichtigung der Grunderkrankung selbst, des Alters der Patientin oder des Patienten und der Prognose durchgeführt.“ Wird der Satz „Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion (z.B. bei Frauen: Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme), die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.“ angefügt.
3. Dem Satz „Die Fachärztin oder der Facharzt prüft am Ende der Beratung vor einer keimzellschädigenden Therapie das Vorliegen der medizinischen Indikation nach §

3 Absatz 2 zur Kryokonservierung einschließlich der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.“ wird der Satz „Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“ angefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
4	<p>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe „2) Psychosoziale Belastungen (§ 4 Beratung) Die jetzige Version schwächt weiterhin die Notwendigkeit einer psychosozialen Beratung ab. Jede Patientin mit einer Krebserkrankung oder einer ernsthaften Erkrankung fühlt die Bedrohung der eigenen Person bezüglich der Gesundheit und möglicherweise eine Gefahr des Todes. Insofern ist diese psychosoziale Belastung immer vorhanden. Insofern würden wir die Formulierung vorschlagen: „...und damit verbundenen psychosozialen Belastungen.“</p>	<p>Eine eigenständige psychosoziale Beratung zur Grunderkrankung wird hier gar nicht adressiert. Es steht außer Frage, dass diese Grunderkrankungen mit erheblichen psychosozialen Belastungen einhergehen, die im Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung auf jeden Fall zu berücksichtigen sind. Bei der hier aufgeführten Beratung durch die Reproduktionsmedizinerin oder den Reproduktionsmediziner geht es um ggf. zusätzlich auftretende psychosoziale Belastungen durch die Maßnahmen der Kryokonservierung.</p>	<p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p>
5	<p>Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin „1. Anlage 02 S.5 Abs. 2.1. Anstatt vs. und/oder Keimgewebseentnahme“ „2. Anlage 03 Fließtext Kryo RL</p>	<p>Das Wort „versus“ = „Im Vergleich zu“ sollte zeigen, dass die beratende Ärztin oder der beratende Arzt mit der oder dem</p>	<p>Anpassung in Anlage 02 Tragende (TG) Abschnitt 2.1 und Nr. II des</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>S.5 Abs. 2 Keimzellgewinnung und/oder Keimgewebsentnahme</p> <p>Letzter Satz Samenzellen und/oder Keimzellgewebeentnahme...“</p>	<p>Betroffenen eine Abwägung der Vor- und Nachteile einer Keimzellgewinnung im Vergleich zu einer Keimgewebsentnahme durchführen sollte, um sich dann gemeinsam zu entscheiden, ob Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden sollen. Da der Klammerzusatz zu Verwirrung führt, wird dieser gestrichen, die TG werden angepasst.</p> <p>KBV/ GKV-SV: Die aktuelle Leitlinie ESHRE 2020 (S. 115 <i>OTC in a combined procedure</i>) sieht für eine Kombinationsbehandlung sehr schwache Evidenz ohne Nachweis von eingetretenen Schwangerschaften oder Geburten und empfiehlt eine OTC zum Zeitpunkt einer Follikelpunktion ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien.</p> <p>AG: Dies entspricht auch der Formulierung des gesetzlichen Leistungsanspruchs gemäß §27a Abs. 4 SGB V: Versicherte haben Anspruch auf Kryokonservierung von</p>	<p>Beschlussentwurfs (BE) zu § 4 Nr. 2: Streichung des Klammerzusatzes (z.B. Bei Frauen: Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme)</p> <p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages beim letzten Satz.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.	
6	<p>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie „2. § 4 Letzter Satz: <u>Änderung</u> Ei- oder Samenzellen und/oder Keimzellgewebe</p> <p><u>Begründung</u> „Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“ Hier ist klarzustellen, dass nicht entweder Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll, sondern auch beide Methoden parallel Anwendung finden können. Daher sollte „oder“ ersetzt werden durch und/oder (... Ei- oder Samenzellen <i>und/oder</i> Keimzellgewebe).“</p> <p>„3. § 4 Letzter Satz: <u>Änderung</u> Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt <i>in Absprache mit dem betreuenden Onkologen</i> fest, ob Ei- oder Samenzellen <i>und/oder</i> Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“</p> <p><u>Begründung</u></p>	<p>Siehe Nr. 5</p> <p>KBV/GKV-SV/PatV/DKG (DKG nach mündlicher Anhörung): § 4 Satz 1 Kryo-RL ist zu entnehmen: „für die umfassende Beratung der Betroffenen und die Integration der Kryokonservierung sowie der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen in die Behandlung der</p>	<p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p> <p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Viele reproduktionsmedizinische Praxen sind nicht in der Lage, Ovarialgewebe zu entnehmen oder zu verarbeiten. Hier besteht daher die Gefahr, dass einseitig zu Gunsten der Kryokonservierung von Eizellen geraten wird, die in allen Praxen angeboten wird und abgerechnet werden kann (ohne externe Kliniken zu beauftragen, Ovarialgewebe zu entnehmen). Insbesondere besteht dabei die Gefahr, dass der Beginn notwendiger Chemotherapien verzögert wird, da eine hormonelle Stimulation und Gewinnung von Eizellen deutlich länger dauert als die Entnahme von Ovargewebe. Dementsprechend sollte hier stehen: Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt <i>in Absprache mit dem die Erkrankung diagnostizierenden Onkologen</i> fest, ob Ei- oder Samenzellen und/oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“</p>	<p>Grunderkrankung ist unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitssituation eine enge Kooperation zwischen den beteiligten Fachdisziplinen zu gewährleisten.“</p> <p>Die Anforderung einer zusätzlichen onkologisch-reproduktionsmedizinischen Fallkonferenz würde die unter Zeitdruck vorzunehmenden Entscheidungen erheblich verzögern.</p> <p>Eine enge Kooperation zwischen den beteiligten Fachdisziplinen kann bei Bedarf den Onkologen mit einbeziehen- eine generelle Auflistung erscheint nicht notwendig.</p>	
7	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Keine Beanstandung der Absätze I, II, III Nr 1. der Änderungen im Beschlussentwurf.“</p>	<p>Dank und Kenntnisnahme</p>	
8	<p>Bundesärztekammer „Zur geplanten Änderung von § 4 Nr. 2: „Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion (z.B. Bei Frauen: Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme), die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.“</p>	<p>Siehe Nr. 5</p>	<p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	Die Bundesärztekammer schlägt folgende Änderung vor: Statt „...Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme...“ „...Keimzellgewinnung und/oder Keimgewebsentnahme...“		

III. Der § 5 Umfang der medizinischen Maßnahmen wird wie folgt geändert:

1. In Absatz 2 Nummer 1 werden nach dem Wort „Lagerung“ die Wörter „der Keimzellen oder des Keimzellgewebes“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
9	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Keine Beanstandung der Absätze I, II, III Nr 1. der Änderungen im Beschlussentwurf.“	Dank und Kenntnisnahme.	

2. Nach Nummer 2 wird eine neue Nummer 3 eingefügt:

„3. Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe

KBV / GKV-SV	PatV
<p>für weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät, frühestens nach der Menarche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der BÄK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom xx.xx.2022. Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ voraus.</p>	<p>für weibliche Kinder und Jugendliche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Operative Entnahme (Laparoskopie, in Ausnahmefällen Laparotomie) von Ovarialgewebe, sowie Aufbereitung des Ovarialgewebes vor der Kryokonservierung, unter Beachtung der BÄK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom TT.MM.2022. Die Leistung setzt eine umfassende Beratung der Versicherten und ggf. der gesetzlichen Vertreter durch die behandelnde Fachärztin oder den behandelnden Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Schwerpunktbezeichnung „Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ voraus. Bei weiblichen Kindern vor der Menarche hat die Beratung interdisziplinär zu erfolgen, insbesondere unter Einbezug der oder des die Grunderkrankung behandelnden Fachärztin oder Facharztes und einer Psychotherapeutin oder eines Psychotherapeuten. Diese Beratung umfasst insbesondere folgende Themenbereiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es ist darüber aufzuklären, dass bisher ein evidenzbasierter Nachweis aussteht, dass durch die Maßnahme die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft erhöht werden kann. 2. Es ist auf das Risiko hinzuweisen, dass durch die Maßnahme aufgrund der Entfernung von Keimzellgewebe, das sich möglicherweise später erholt hätte, die Entstehung einer natürlichen Schwangerschaft negativ beeinflusst werden kann.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
10	<p>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p> <p>„4) Alternativvorschlag An mehreren Stellen sind Alternativvorschläge benutzt worden, wobei bei den Formulierungen des Patientenvertreter/der Patientenvertreterin (Patv) folgen wollen.“</p>	<p>GKV-SV/KBV: Wie den Tragenden Gründen zu entnehmen ist, wird die OTC bei präpubertären Mädchen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung als experimentell eingestuft und vorerst nicht in diese Richtlinie aufgenommen. In Deutschland wurde bisher keine Retransplantation von präpubertär entnommenem Gewebe durchgeführt (Lotz et al 2020). Weltweit existieren zwei Fallberichte mit Schwangerschaften nach Retransplantation von Ovarialgewebe, das bei je einem Mädchen im Alter von 14 Jahren (peripubertär) bzw. 9 Jahren entnommen wurde (Demeestere 2015, Mathews 2018). Es kann somit keine Aussage getroffen werden, mit welcher Effizienz sich durch dieses entnommene Gewebe eine Schwangerschaft erreichen lässt. Ein Proof of Principle für Kinder unterhalb von 9 Jahren liegt nicht vor. Die Retransplantation wird als experimentell</p>	<p>KBV/GKV: Keine Aufnahme des Änderungs-vorschlages</p> <p>PatV/DKG: (DKG – nach mündlicher Anhörung): Keine Anpassung der Position der PatV</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		<p>eingestuft (Mulder/PanCareLife).</p> <p>Auch ist zu berücksichtigen, dass die Leistung einen ansonsten im Einzelfall möglichen natürlichen Heilungsprozess (der zuvor durch die Behandlung der Grunderkrankung beeinträchtigten Fertilität) unter Umständen beeinträchtigt oder sogar verhindert: So wird in der präpubertären Phase insbesondere bei kleinen Kindern ein ganzes Ovar entfernt und kryokonserviert. Die unilaterale Ovarektomie beinhaltet eine Reduktion der ovariellen Reserve, eine fertilitätsschädigende Wirkung durch die Maßnahme selbst kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV, die nach mündlicher Anhörung auch von der DKG vertreten wird. Dank und Kenntnisnahme.</p>	
11	<p>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie „4. § 5 Abs. 2 Satz 3 Änderung Wir unterstützen den Entwurf der PatV.</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p><u>Begründung</u> Den Patientinnen vor der Menarche bleibt nur die einzige Möglichkeit ihren Kinderwunsch später zu erfüllen, wenn Ovarialgewebe eingefroren wird. Bei erwachsenen Frauen kann man ja alternativ auch Eizellen nach Stimulationsbehandlung einfrieren (was bei Frauen mit aus reproduktionsmedizinischer Sicht fortgeschrittenem Alter ja sogar der Kryokonservierung von Ovarialgewebe überlegen ist). Bei Kindern vor der Pubertät, aber auch aufgrund der Nichtbezahlung der Stimulationsbehandlung bei Jugendlichen unter 18 Jahren, ist dies ja nicht möglich. Erste Transplantationen von Gewebe, welches vor dem 18. Lebensjahr entnommen wurde, zeigen gute Erfolge. Auch experimentelle Studien (in vitro oder in Versuchstieren) zeigen, dass kryokonserviertes junges Ovarialgewebe in der Lage ist, später die Fertilität wiederherzustellen indem reife Eizellen aus diesem Gewebe gebildet werden können (Raffel et al. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017 Dec;77(12):1304-1311; Lotz et al. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 15;12:41).“</p>	<p>GKV-SV/KBV: Siehe Nr. 10</p> <p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV. Dank und Kenntnisnahme.</p>	<p>KBV/GKV-SV: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p> <p>PatV/DKG (DKG – nach mündlicher Anhörung): Keine Anpassung der Position der PatV</p>
12	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Absatz III, Neueinfügung Nr 3 „Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe, Passus der PatV: Punkt 1.: Sollte die Aussicht auf Erholung der Ovarfunktion bestehen, so ist der Rat zur Durchführung des operativen Eingriffs mit Entfernung von Ovarialgewebe und dessen Kryokonservierung im klinischen Alltag unwahrscheinlich. Diese fertilitätserhaltende Option sollte denjenigen präpubertären Patientinnen</p>	<p>KBV/GKV-SV: Siehe Nr. 10</p> <p>PatV/DKG: Siehe Nr. 10</p>	<p>KBV/GKV-SV: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p> <p>PatV/DKG (DKG – nach mündlicher Anhörung): Keine Anpassung der</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>zugute kommen, deren Komplettausfall der Ovarien zu erwarten ist (z.B. Stammzelltransplantation, Radiatio ect.). Nach diesen Therapieregimen gibt es KEINE Ovarfunktion mehr. Die Entscheidung zur Kryokonservierung setzt ein hohes Maß an Gesprächsbereitschaft, zeitlicher und personeller Flexibilität und Ressourcen sowie eine gute Logistik voraus um, unter Berücksichtigung von Alter, Reife, Allgemeinzustand und Risiken, diesen Eingriff anbieten zu können. In diesem Zusammenhang ist der interdisziplinäre Entscheidungsansatz nicht nur begrüßenswert, sondern dringlich notwendig und erforderlich. Es sei anzumerken, dass die Umsetzung der Maßnahme hauptsächlich an den Universitätskliniken (ohne Ermächtigungen!!!) angesiedelt ist. (siehe hierzu Abb. Nr. Abb.2: Quantitative Verteilung fertilitätserhaltender Maßnahmen je nach Zentrumstyp).</p> <p>Dementsprechend verliert Punkt 2 an Bedeutung, dessen Evidenznachweis dahingehend fehlt, dass die Entfernung eines Teils der Keimdrüsen zu einer Verhinderung/Beeinträchtigung einer natürlichen Konzeption führen könnte. Es ist missverständlich, einen solchen Satz in die Richtlinie aufzunehmen und gleichzeitig zu konsentieren, dass der Nachweis der bislang fehlenden Evidenz im umgekehrten Sine, nämlich, dass die Kryokonservierung von Ovargewebe bei präpubertären zu Schwangerschaften führe, erst noch zu erbringen sei. Dies wurde bereits in 2 Fällen bewiesen und bemerkenswerter Weise im internationalen Vergleich von anderen Ländern als Proof of Principle gewertet und akzeptiert (z.B. Frankreich, Dänemark, GB ect.)</p>		Position der PatV
13	Bundesärztekammer		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>„Zu § 5 Abs. 3: Die Bundesärztekammer begrüßt grundsätzlich den Vorschlag der Patientenvertretung in § 5 Abs. 2 Nr. 3 (<i>Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe</i>), bei der vorgeschriebenen interdisziplinären Beratung von weiblichen Kindern vor der Menarche die oder den die Grunderkrankung behandelnde Fachärztin oder Facharzt und eine Psychotherapeutin oder einen Psychotherapeuten einzubeziehen. Allerdings sollte hier von einer zwingenden „hat-“ bzw. „muss“-Forderung abgesehen werden, da diese Therapien oft eilbedürftig sind und die Indikation somit kurzfristig gestellt werden muss, so dass diese interdisziplinäre Beratung nicht zu einer Verzögerung des Therapiebeginns führt.“</p>	<p>GKV-SV/KBV votiert gegen den Einschluss präpubertärer Mädchen (siehe Nr. 10).</p> <p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV. Eine vorherige interdisziplinäre Beratung ist angesichts der bisher relativ geringen Evidenzbasierung notwendig, auch bei Eilbedürftigkeit.</p>	<p>KBV/GKV-SV: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p> <p>PatV/DKG (DKG – nach mündlicher Anhörung): Keine Anpassung der Position der PatV</p>

3. Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
14	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin „2. Anlage 03 Fließtext Kryo RL S.6 Abs.4 Anstatt TESE M-TESE ?“	Eine Konkretisierung des TESE-Verfahrens wurde nicht vorgenommen. Aus den Leitlinien lässt sich eine solche Konkretisierung nicht ableiten, Vgl. „Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG“	Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages.

4. In Absatz 3 werden die Wörter „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion Abschnitt 3 „Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen“ durch die Wörter „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer nach § 16b Absatz 1 TPG“ ersetzt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
15	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie „5. §5 Abs. 3 Die „neue“ Richtlinie der Bundesärztekammer ist noch nicht veröffentlicht. Wie kann diese hier dann zitiert werden? (dies betrifft auch §6 Abs. 5).“	Der Gesetzgeber hat sowohl der BÄK als auch dem G-BA unterschiedliche Regelungskompetenzen im Zusammenhang mit der gleichen Regelungsmaterie übertragen. Der G-BA verweist, soweit die Zuständigkeit der BÄK betroffen ist, auf die entsprechende RL der BÄK. Der Verweis bezieht sich auf den derzeitigen, dem G-BA aus dem	Wie bereits vom G-BA geplant (siehe Nr. 16).

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		Stellungnahmeverfahren der BÄK bekannten Entwurf der RL und wird bei Inkraftsetzung der RL aktualisiert.	
16	<p>Bundesärztekammer</p> <p>„In der Richtlinie zur Kryokonservierung des G-BA wird mehrfach auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion n. § 16b Abs. 1 TPG Bezug genommen. Dies ist zu begrüßen. Bei der genauen Bezeichnung der Richtlinie der BÄK sind allerdings Variationen erkennbar, die zwar insofern unkritisch sind, als dass die Richtlinie stets identifizierbar bleibt und Verwechslungen mit anderen Regelwerken unwahrscheinlich sind. Eine durchgängig stringente Bezeichnung wäre aber dennoch wünschenswert.</p> <p>Die aktuelle Bezeichnung der Richtlinie (DOI: 10.3238/arztebl.2018.Rili_assReproduktion_2018), abrufbar auf der Internetseite der Bundesärztekammer unter http://www.baek.de/Rili_assReproduktion_2018, lautet „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“. Wie im Text der Kryo-RL des G-BA bereits erkennbar, wird sich dieser Titel im Rahmen einer umschriebenen Fortschreibung der Richtlinie ändern, indem auch im Titel auf die erweiterte Berücksichtigung von Keimzellgewebe Bezug genommen werden wird. Die neue Fassung der fortgeschriebenen Richtlinie (Stand Ende November 2021) befindet sich in der finalen Abstimmungsphase und ist noch nicht veröffentlicht. Damit ist die neue Fassung auch noch nicht zitierfähig.</p> <p>Um wiederholten Anpassungsbedarf im Richtlinienentwurf der Kryo-RL vorzubeugen, schlägt die Bundesärztekammer vor, die</p>	<p>s. Nr. 15;</p> <p>Zur bereits jetzt einheitlichen Zitierweise wird die RL mit dem Titel „Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG“ zitiert.</p>	<p>Übernahme des Vorschlages der BÄK: „Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG“.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	genaue Bezeichnung der Richtlinie der Bundesärztekammer – zumindest zum jetzigen Zeitpunkt – offenzulassen. Aus unserer Sicht wäre der Bezug hinreichend deutlich, wenn etwa durchgängig die Bezeichnung „Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG“ verwendet werden würde.“		

IV. Der § 6 Berechtigte Leistungserbringer wird wie folgt geändert:

1. In Absatz 1 wird nach der Angabe „2“ die Angabe „ 2a“ sowie nach dem Wort „Keimzellen“ die Wörter „und Keimzellgewebe“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
17	<p>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie „6. §6 Abs. 1 Satz 2. <u>Änderung</u> Bei der Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung sind die Einrichtungen Leistungserbringer, welche über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen.</p> <p><u>Begründung</u> Die Abrechnung der Lagerung über die IVF-Praxen hat sich als absolut ungeeignet erwiesen. Für den reibungslosen Ablauf muss dieser Passus geändert werden: Bei Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung sind die Einrichtungen Leistungserbringer, welche über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen.“</p>	<p>Die Problematik ist dem G-BA bekannt. Der G-BA hat hier keine Regelungskompetenzen. Die Problematik würde sich zudem über die vorgeschlagene Formulierung nicht lösen.</p> <p>Das SGB V kennt nur die Verordnung von Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmittel (vgl. auch § 73 Abs. 2 SGB V). Die Leistungen der Lagerungseinrichtungen können diesen derzeit bestehenden Kategorien ärztlich veranlasster Leistungen nicht zugeordnet werden. Daher fehlt eine gesetzliche Grundlage für eine Verordnungsfähigkeit</p>	Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		<p>einer Lagerung. Zudem fehlt für die Lagerungseinrichtungen auch ein gesetzlich vorgesehener Abrechnungsweg. Der G-BA hat mit der jetzigen Formulierung zu Kooperationen keine Aussagen zur Abrechnungsfragen getroffen. Der G-BA kann hierzu auch keine Regelungen treffen, da er gemäß § 27a Abs. 5 SGB V nur die „medizinischen Einzelheiten zu [...]“ zu bestimmen hat.</p>	

2. In Absatz 2 wird nach der Angabe „5“ das Wort „dürfen“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
18	<p>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie „7. §6, Abs. 2, Satz 1 und Satz 2 <u>Änderung</u> ... welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 2 (Eizellen) und 3 (Ovarialgewebe) genannten Maßnahmen anbieten.</p> <p><u>Begründung</u> Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe wird nicht in allen IVF-Zentren angeboten und durchgeführt. Es muss daher (in Analogie zu Abs. 3 für die Andrologen) hier heißen: welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 2 (Eizellen) und 3 (Ovarialgewebe) genannten Maßnahmen anbieten.“</p>	<p>KBV/GKV-SV/PatV/DKG (DKG nach mündlicher Anhörung): Wir gehen davon, dass die reproduktionsmedizinischen Einrichtungen in Deutschland über die notwendige Kompetenz verfügen, die Beratung gemäß §4 Nr. 2 vollständig durchzuführen und im Falle einer Entscheidung für eine OTC diese Option zeitnah vermitteln können, sofern diese nicht in der eigenen Einrichtung</p>	<p>KBV/GKV-SV/PatV/DKG: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		<p>vorgenommen wird. (siehe Liste der an das Fertiprotekt Netzwerk angeschlossenen Repro-Einrichtungen Quelle: https://fertiprotekt.com/ansprechpartner).</p> <p>DKG: In Übrigen könnte auch im Rahmen der ersten Beratung nach § 4 Abs. 1, falls bei der Patientin die Entnahme von Eizellen oder von Ovarialgewebe möglich erscheint, anhand der ebengenannten Liste bereits auf Einrichtungen hingewiesen werden, die sowohl eine reproduktionsmedizinische Beratung als auch beide Verfahren anbieten.</p> <p>Die Situation bei den Fachärzten mit ZB Andrologie stellt sich anders dar, da ausschließlich Urologen mit ZB Andrologie die TESE durchführen können.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass nicht alle sonstigen andrologisch qualifizierten Fachärzten über Erfahrungen mit reproduktionsmedizinischen Maßnahmen verfügen und mit reproduktionsmedizinischen Einrichtungen kooperieren.</p>	

3. Nach Absatz 2 wird folgender Absatz 2a neu eingefügt:

„(2a) Die operative Entnahme von Ovarialgewebe gemäß § 5 Absatz 2 Nummer 3 dürfen

KBV/GKV-SV	DKG/PatV
<ul style="list-style-type: none"> • bei weiblichen Kindern und Jugendlichen ab der Pubertät frühestens nach der Menarche abhängig von der körperlichen Entwicklung entweder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie, 	<ul style="list-style-type: none"> • bei weiblichen Kindern von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie • bei weiblichen Jugendlichen von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder von Fachärztinnen oder Fachärzten für Kinderchirurgie,

• bei Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres von Fachärztinnen oder Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
19	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>„Absatz 4. Punkt 3, Neueinfügung Absatz 2a: der Einfügung der KBV/GKV-SV wird widersprochen. Sowohl in den obigen Ausführungen als auch dem weiteren Verlauf dieser Stellungnahme! Den Ausführungen der PatV und der DKG ist zuzustimmen.“</p>	<p>GKV-SV/KBV votiert gegen den Einschluss präpubertärer Mädchen (siehe Nr. 10).</p> <p>PatV: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV. Dank und Kenntnisnahme.</p> <p>DKG: Dank und Kenntnisnahme</p>	<p>KBV/GKV-SV: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p> <p>PatV/DKG: Keine Anpassung</p>

4. In Absatz 3 wird die Angabe „3“ durch die Angabe „4“ ersetzt.

5. Nach Absatz 4 wird folgender Absatz 5 neu eingefügt:

„(5) Die jeweils einschlägigen Anforderungen an die Maßnahmen gemäß der Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer sind zu beachten.“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
20	<p>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p> <p>„3) Berechtigter Leistungserbringer (§ 6) An dieser Stelle würden Kenntnisse und Erfahrungen vorausgesetzt. Es fehlt aber die - Psychosomatische Grundversorgung. Ein Blick in die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ zeigt aber, dass dort dieser Spiegelstrich regelhaft enthalten ist. Da die Richtlinie des GBA mehrfach auf die Richtlinie der Bundesärztekammer Bezug nimmt, kommt es hier zu einer unterschiedlichen Handhabung der Kenntnisse und Erfahrungen. In der Praxis hat dies eine Bedeutung, da die behandelnden Ärztinnen und Ärzte immer auch die psychische Situation (nicht als Psychotherapeut) im Auge haben in Bezug auf eine personale Medizin. Daher ist auch der Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe nicht zu erwerben ohne die Qualifikation der psychosomatischen Grundversorgung.“</p> <p>„4) Alternativvorschlag An mehreren Stellen sind Alternativvorschläge benutzt worden, wobei bei den Formulierungen des Patientenvertreters/der Patientenvertreterin (PatV) folgen wollen.“</p>	<p>AG: Die psychosomatische Grundversorgung (80 Std. Kurs) ist seit 2003 Bestandteil der MBWO und in Folge der Umsetzung auf Landesebene zwingender Bestandteil der Weiterbildung zur Fachärztin oder zum Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Daher ist eine spezielle Nennung dieser Qualifikation nicht erforderlich, da diese inbegriffen ist.</p> <p>§ 6 sieht zudem die regelmäßige Kooperation mit einer Psychotherapeutin oder einem Psychotherapeuten vor.</p> <p>KBV/GKV-SV: Siehe Nr. 10</p> <p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV. Dank und Kenntnisnahme.</p>	<p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p> <p>GKV-SV/KBV: Keine Anpassung</p> <p>PatV: Keine Anpassung DKG nach mündlicher Anhörung: Wir schließen uns der PatV-Position an.</p>
21	<p>Deutsche Gesellschaft für Andrologie</p> <p>„ad IV: In Absatz 2 Punkt 2 muss nach Buchstabe b „oder nach Nummer 3“ ergänzt werden. Begründung:</p>	<p>Dank und Kenntnisnahme, RL wird geändert.</p>	<p>Klarstellung in § 6 Absatz 2: „Maßnahmen zur</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	Anderenfalls wären die Leistungserbringer für die männliche Seite im Krankenhaus ausgeschlossen, wenn sie die Leistung unabhängig von einem Kinderwunschzentrum erbringen (und es gibt einige Kliniken, die nur die männliche Seite mit der Kryokonservierung versorgen und über sämtliche Voraussetzungen verfügen).“		<i>Keimzellgewinnung nach § 5 dürfen nur erbracht werden von:“ Aufnahme in § 6 Abs. 4: „Dies gilt entsprechend für Krankenhäuser.“</i>
22	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Keine Beanstandungen der Punkte 4 und 5 des Absatzes 4“	Dank und Kenntnisnahme.	

V. In § 7 Übergangsfälle wird nach dem Wort „oder“ das Wort „männliches“ gestrichen.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
23	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe „Absatz V: keine Beanstandung“	Dank und Kenntnisnahme	

VI. Nach § 7 Übergangsfälle wird folgender § 8 neu angefügt:

„§ 8 Überprüfung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft die wissenschaftliche Datenlage zur Kryokonservierung von Keimgewebe bei präpubertären Kindern und Jugendlichen zwei Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung und berät auf Grundlage der Ergebnisse über die Erforderlichkeit einer Anpassung der Regelungen.“

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
24	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie „8. § 8 Überprüfung und zu §5 Abs. 2 Satz 3 <u>Wunsch</u> Eine einheitliche Vorgehensweise im europäischen Raum wäre wünschenswert, um auch die Möglichkeiten von Kooperationen und gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten zu erhöhen.	KBV/GKV-SV: Die Position von GKV/KBV wurde nicht damit begründet, dass keine vergleichenden Studien vorliegen. Begründung, siehe Nr. 10 Eine Erprobung ist in diesem Kontext nicht	KBV/GKV-SV: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>a., Es ist nicht möglich und ethisch nicht vertretbar, eine vergleichende Studie bei Mädchen vor der Pubertät durchzuführen, da die Kryokonservierung von Ovarialgewebe derzeit die einzig verfügbare Methode ist. Es ist daher zu hinterfragen, ob bei einem Verfahren von solcher Wichtigkeit für das Leben der Patientinnen und einer Laufdauer von teils mehreren Jahrzehnten (durchschnittliches Alter der Frauen bei Geburt ihrer Kinder in D >30!) es überhaupt vertretbar ist, eine solche Forderung zu erheben.</p> <p>b., Im Ausland wird teilweise bezüglich der Fertilitätsprotektion pragmatisch vorgegangen, um diesen sehr jungen Patienten die Möglichkeit einer FP zu erhalten und sie nicht von möglichen FP-Maßnahmen auszuschließen. In Frankreich und Israel ist die FP sogar Teil des nationalen Rechts, während in anderen Ländern entweder nationale oder lokale Empfehlungen existieren. Die derzeitige Praxis der FP-Beratung und der Durchführung von FP-Verfahren unterscheidet sich in den europäischen Ländern je nach nationalen Empfehlungen, lokaler Logistik, technischer Erfahrung und Kostenübernahme durch das nationale Versicherungssystem (Dalle et al. 2017; Diesch et al. 2016). In Frankreich wird allen Patienten, bei denen das Risiko eines therapiebedingten Fertilitätsverlustes besteht, seit 2004 per Gesetz eine Beratung und Durchführung für FP garantiert (Article 32, 2011). Dieses Gesetz besagt, dass "jede Person, deren medizinische Behandlung die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann" die Entnahme und Konservierung von Keimzellen oder Keimgewebe in Anspruch nehmen kann, um es zur Erhaltung und</p>	<p>Gegenstand der Beratung. Es geht auch (zunächst) nicht um vergleichende Studien, sondern um wenigstens verlässliche Aussagen zu „Erfolgsaussichten“ oder Verläufen.</p> <p>KBV/GKV-SV: Die Kostenübernahme wird in den genannten Ländern nur im Rahmen von klinischen Studien mit Führung entsprechender Register gewährleistet. Diese Umsetzung entspricht den Empfehlungen der Leitlinien (ESHRE, ARSM).</p> <p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV. Dank und Kenntnisnahme.</p>	<p>PatV: Keine Anpassung der Position</p> <p>DKG (nach mündlicher Anhörung): Wir schließen uns der PatV-Position an.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Wiederherstellung der Fruchtbarkeit zu nutzen, also auch Kinder. In Israel ist die Kryokonservierung von Keimzellgewebe Teil der nationalen Gesundheitsvorschriften. Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen oder eine gonadotoxische Therapie erhalten, werden zur FP-Beratung und zur weiteren Konservierung von Keimdrüsengewebe überwiesen. In beiden Ländern werden die Kosten der Entnahme und Kryokonservierung vom nationalen Gesundheitssystem übernommen. Im Jahr 2012 wurde in den Nordischen Ländern im Rahmen des multidisziplinären nordischen Netzwerks und der Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), die Empfehlung ausgesprochen, dass allen Männern und Frauen eine angemessene Beratung und die Möglichkeit einer FP nach gonadotoxischer Behandlung zustehe. Es wurde ein Konsens formuliert, der zu der Gründung des "Nordic Centre for Fertility Preservation" im Jahr 2013 führte. Gegenwärtig führen Schweden, Finnland und Island Studien bei präpubertären Jungen im Rahmen eines gemeinsamen Protokolls mit zentralisierter Qualitätsanalyse durch. Die FP Programme in diesen Ländern werden von den nationalen Versicherungssystemen finanziert. Ähnliche nationale Empfehlungen gibt es auch in den Niederlanden. In Dänemark gibt es eine lange Tradition und Bewusstsein für Fertilitätserhalt. Die Kryokonservierung von Sperma wird hier seit den 1990er Jahren postpubertären Jungen angeboten, die Kryokonservierung von Eierstöcken für prä- und postpubertären Mädchen wird seit 2000 durchgeführt. Seit 2014 ist die Kryokonservierung von Hodengewebe</p>		


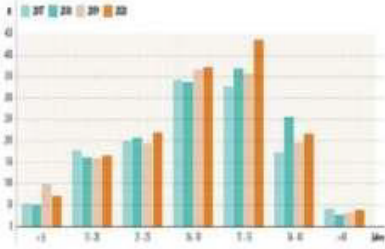
Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>von präpubertären Jungen eine Option. Alle Kosten für die Beratung, die laparoskopische Operation und die Kryokonservierung des Gewebes werden von der nationalen Krankenversicherung übernommen (Müller et al. 2000). Auch in der Schweiz werden sowohl die Kryokonservierung von Eizellen als auch Ovarialgewebe vom Gesundheitswesen getragen.</p> <p><u>Literatur:</u></p> <p>1. Article 32. Journal Officiel de la République Française 2011; L. 2141-11. http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/joe_20110708_0157_0001.pdf</p> <p>2. Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Iffersen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigosso E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29-30 September 2015. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul; 52(7):1029-1035. doi: 10.1038/bmt.2017.21. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28287638.</p> <p>3. Diesch T, Rovo A, von der Weid N, Faraci M, Pillon M, Dalissier A, Dalle JH, Bader P. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-</p>	<p>KBV/GKV-SV:</p> <p>In der Schweiz ist die obligatorische Krankenbehandlung in der Verordnung über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung geregelt: die Leistung ist auf postpubertäre Jugendliche und Erwachsene bis zum vollendeten 40. Lebensjahr und die Kryokonservierung auf maximal 10 Jahre begrenzt.</p>	

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>based survey. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul; 52(7):1022-1028. doi: 10.1038/bmt.2016.363. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112743.</p> <p>4. Lotz L, Liebenthron J, Nichols-Burns SM, Montag M, Hoffmann I, Beckmann MW, van der Ven H, Töpfer D, Dittrich R. Spontaneous antral follicle formation and metaphase II oocyte from a non-stimulated prepubertal ovarian tissue xenotransplant. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 15;12:41</p> <p>5. Müller J, Sønksen J, Sommer P, Schmiegelow M, Petersen PM, Heilman C, Schmiegelow K. Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. Med Pediatr Oncol. 2000 Mar; 34(3):191-4. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(200003)34:3<191::aid-mpo5>3.0.co;2-q. PMID: 10696125.</p> <p>6. Raffel N, Lotz L, Hoffmann I, Liebenthron J, Söder S, Beckmann MW, Dittrich R. Repetitive Maturation of Oocytes From Non-Stimulated Xenografted Ovarian Tissue From a Prepubertal Patient Indicating the Independence of Human Ovarian Tissue. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017 Dec;77(12):1304-1311“</p>		
25	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>„Absatz VI: ein patientenorientiertes Vorgehen wäre die Finanzierung der Leistung auch für die Präpubertären mit Beurteilung und Überprüfung ob einer notwendigen Änderung der Richtlinie in 2 Jahren.</p> <p>In diesem Zusammenhang finden Sie bitte folgende, klare Anmerkungen zu einem Zitat des leider noch immer gültigen MDS/MDK Gutachten- (Stand</p>	<p>KBV/GKV-SV: Siehe Nr. 10</p> <p>GKV-SV/KBV: Das MDS-Gutachten war nicht Grundlage der Bewertung und wurde im</p>	<p>KBV/GKV-SV: Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>31.10.2021), welches nicht mehr der aktuellen, wissenschaftlichen Sachlage entspricht und uns zu obiger Aussage führt: Zitat des dortigen Fazits: „Es ergibt sich die Notwendigkeit für vergleichende Studien bzw. Analysen, die die Kryokonservierung von Ovarialgewebe vor geplanter onkologischer gonadotoxischer Therapie und nachfolgender Retransplantation gegenüber einem abwartenden Vorgehen untersuchen. In den Studien sollte eine klare Eingrenzung der Population/Indikation und eine Standardisierung der Intervention vorgenommen werden. Daten insbesondere zu verfahrensbedingten Komplikationen bei den Patientinnen und den lebendgeborenen Kindern sollten vollständig berichtet werden, und die Beobachtungsdauer sollte ausreichend lang sein, um z. B. Erkrankungen der Kinder, die sich möglicherweise erst nach deren Geburt manifestieren, aber auch um mögliche Rezidive der malignen Erkrankung durch retransplantiertes Ovarialgewebe zu erfassen.</p> <p>Hierzu aus ärztlich/ethischer Betrachtungsweise die Frage, wie sich die für das Gutachten Zuständigen in der Realität die Aufklärung der Patientinnen zur Aufnahme in einen der beiden Studienarme (Kryokonservierung vs expectatives Vorgehen) vorstellen, um einem Qualitätsniveau z.B. kontrolliert prospektiv randomisierter Studien zu entsprechen?</p> <p>Oder deutlicher formuliert: Wer, mit Menschenverstand, lässt sich/sein Kind vor einer gonadotoxischen Therapie und sicherer Schädigung der Ovarien und bestehendem oder späterem</p>	<p>Rahmen der Beratungen nicht herangezogen oder zitiert. Insofern ergibt sich kein Änderungsbedarf an BE/TG.</p> <p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV. Die Evaluation ist auch im Hinblick auf präpubertäre Jungen sinnvoll.</p>	<p>PatV: Keine Anpassung der Position</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Kinderwunsch in den „abwartenden Vergleichsarm“ randomisieren? Abgesehen davon würde keine Ethikkommission hierfür ihr Votum geben.</p> <p>Zur genaueren Verifizierung müsste man ferner eigentlich auch die Kontrollgruppe laparoskopieren – mit und ohne Kryokonservierung.</p> <p>Dies ist ethisch vor allem bei bereits erfolgtem Proof of Principle nicht vertretbar!</p> <p>Dies stellt keine Kritik an der technischen Analyse der bis damals vorhandenen Studien/Datenlage dar – doch sollen die Kryorichtlinien dem Wohle der patientenorientierten Umsetzung dienen. Der Preis der Kinderlosigkeit, auch nur einer einzigen Person, im persönlichen Schicksal der Betroffenen ist aus der Sicherheit einer statistischen Analyse heraus zu hoch angesetzt.</p> <p>Nach der Geburt von Louise Brown vor 42 Jahren hat niemand den Erfolg der IVF-Therapie angezweifelt. Zwei Geburten bei initial präpubertären Mädchen zum Zeitpunkt der Kryokonservierung reicht nach dem Beschlusstext derzeit aber nicht zur Kostenübernahme einer Kryokonservierung der ca. 12-15 (!) betroffenen Mädchen in D/Jahr aus (Registerdaten FertiPROTEKT für die Jahre 2020 und 2021). Wie viele Kinder, resp. späteren Frauen, werden Schwangerschaften mit eigenen Keimzellen vorenthalten bis die Datenlage als „ausreichend und wissenschaftlich korrekt, also durch (niemals umsetzbare) RCTs belegt, erachtet wird. Auch die Formulierung „ausreichend lange Beobachtungsdauer“ in diesem Zusammenhang ist ungenügend definiert.</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Da wir als Ärzte die direkten Ansprechpartner für diese Frage unserer Patienten sind, hegen wir großes Interesse an Antworten zu diesen Fragen. Offensichtlich vertraut man weder der klinisch-ärztlichen Einschätzung wann ein Kind niemals eine Ovarfunktion aufnehmen wird (z.B. Stammzelltransplantation), noch dem ethisch- interdisziplinärem Ansatz in Rücksprache mit den Eltern und in Abhängigkeit von Kindsreife und Risiko der Gesamtsituation, wann die Kryokonservierung von Ovargewebe indiziert ist.</p> <p>Natürlich verbleibt den Betroffenen später die Finanzierung der Sterilitätsbehandlung mittels Homöopathie/Globuli durch die Krankenkassen – denn dies stellt offensichtlich für viele Krankenkassen eine genügend, evidenzbasierte und durch statistisch einwandfreie RCTs belegte (!) Kassenleistung auf breitgefächerter Basis dar!</p> <p>Sollten die Bedenken so groß sein, dass diese Behandlungsoption zum „Kassenschlager“ wird, so kann z.B. eine obligatorisch 2. Einschätzung durch einen weiteren pädiatrischen Onkologen „zwischen geschaltet“ werden. Dies würde zwar einen irrwitzigen Mehraufwand mit sich bringen (und zwar für Behandler, Kind und Eltern) – sollte aber der Fertilitätserhalt des Kindes wert sein.</p> <p>Das ablehnende Verhalten der Finanzierung der Präpubertären ist aus medizinischer Sicht absolut unverständlich. An den zu erwartenden Kosten kann es eigentlich bei einer zu erwartenden Anzahl von 20-40</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Kindern/Jahr nicht liegen. Es sei denn, unserer Berufsgruppe würde unterstellt, die Anzahl an Patientinnen durch Indikation unnötiger Operationen in so einem Kontext zu erhöhen?</p> <p>Die meisten Familien können sich eine Kryokonservierung in Eigenfinanzierung nicht leisten. Das Dilemma kann durch eine kostenlose Behandlung durch reproduktionsmedizinische Ärzte nicht behoben werden. Daher muss dringlich eine Freigabe der Leistungsfinanzierung auch für die Präpubertären erfolgen mit retrospektiver Beurteilung nach entsprechend valider Falldokumentation in 2 Jahren! Also genau konträr zum Vorschlag der Beschlussfassung erst in 2 Jahren erneut zu beurteilen! Hier ist eine Entscheidung pro und nicht gegen die Patienten absolut notwendig.</p> <p>Bitte finden Sie hier (Abb. 1) die Anzahl der im Netzwerk FertiproTEKT beratenen Kinder, wovon 2020 12 Patientinnen eine Ovarkryo erhielten und bis dato im Jahr 2021 13 Patientinnen (Stand 10.11.21)</p> <p>Altersverteilung der Beratungen im FertiproTEKT Netzwerk e.V. </p>  <p>Die Altersverteilung der berateten Patientinnen zeigt einen Alterswert, der vermutlich überwiegt durch die geringeren Zahl der Beratungen von Frauen mit Sterilisationswunsch zu erklären. Die weiblichen Altersgruppen liegen etwa auf dem Niveau des Vorgesetzten. Auch bei den „Jüngsten“ unter 10 Jahren hat sich die Zahl der Beratungen bei ca. 15 eingependelt.</p>		

VII. Die Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

2. Weitere nicht zum Beschlussentwurf gehörende Hinweise der Stellungnehmer

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
26	<p>Deutsche Gesellschaft für Andrologie „[...] Es bleibt ferner kritisch anzumerken, dass Kliniken einschl. der Universitätskliniken bzw. die in den klinischen und/oder universitären Zentren eingerichteten reproduktionsmedizinischen Einrichtungen, welche die in der Kryo-RL aufgeführten Leistungen anbieten, nicht über die GKV abrechnen können, da sie nicht an der kassenärztlichen Versorgung beteiligt sind. Somit entsteht die Inkongruenz, dass Patientinnen und Patienten gemäß § 27a Abs. 4 SGB V zwar rechtlich einen Anspruch auf eine Kryokonservierung haben, praktisch diese Leistung aber nicht über die GKV abgerechnet werden kann und so von den betroffenen Patientinnen und Patienten selbst übernommen werden muss. Alternativ müssen die Patientinnen oder Patienten abgewiesen werden und z.T. unnötig lange Wege für die ja meist in einer Akutsituation erforderliche Leistungserbringung auf sich nehmen. Für diese Situation sollte zeitnah eine Lösung gefunden werden.“</p>	<p>Der G-BA hat die von Dritten beschriebene leistungsrechtliche und abrechnungstechnische Problematik zur Kenntnis genommen und in seine Beratungen einbezogen. Der Gesetzgeber hat dem G-BA keine Zuständigkeit eingeräumt, die eine diesbezügliche Regelung in den Richtlinien des G-BA zuließe. Weder kann der G-BA bezüglich der leistungserbringerrechtlichen Fragen wie Ermächtigungen für Leistungen der Kryokonservierung Konkretisierungen treffen, noch kann er Abrechnungsgrundlagen ergänzen oder schaffen. Auch auf die Entscheidungsprozesse vor Ort kann der G-BA diesbezüglich keinen Einfluss nehmen, so dass die Problematik einer Lösung außerhalb des G-BA bedarf.</p>	Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages
27	<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>„Weiterhin bedürfen ungelöste Probleme einer dringlichen Beantwortung/Hilfestellung: Große Probleme bestehen aktuell aufgrund der fehlenden Abrechnungsmöglichkeiten der Universitäten und endständigen Kryolagerstätten (z.B. Airliquide) für bereits eingelagertes oder noch einzulagerndes Material. Grundsätzlich besteht seit dem 01.07.21 ein Anrecht auf Zahlung der Lagergebühren durch die GKV. Da die Modalitäten nicht geklärt sind (!), es keinen Ansprechpartner für dieses Problem gibt und sehr viel Unsicherheit herrscht, können Versicherte dies derzeit folglich auch an diesen Institutionen nicht in Anspruch nehmen und müssen sich ein anderes Zentrum suchen. Was für eine Belastung und verschwendete zeitliche Ressource für die frisch erkrankte Patientin!</p> <p>In diesem Zusammenhang ist es immer wieder bemerkenswert, dass es auf der Seite der Krankenkassen wirklich wenige Sachbearbeiter zu geben scheint, die wissen, dass Universitäten keine Zulassung haben und über andere Wege abrechnen, wobei die Kryokonservierung als auch alle hierzu erforderlichen Maßnahmen zuvor nicht über die Hochschulrahmenpauschale abgedeckt sind. Sehr viele unschöne Telefonate/Mails und Gespräche mit PatientInnen und VertreterInnen der KK sind die Folge. Dies soll Ihnen den klinischen Alltag spiegeln ohne den hierzu vermehrt anfallenden Zeitaufwand für Ärzte/MFA/Patientinnen neben unseren eigentlichen Aufgaben näher vertiefen zu wollen. Als Auszug aus dem „realen“ Leben finden Sie bitte folgende Mail einer Patientin an ein universitäres Kinderwunschzentrum:</p>	<p>Siehe Nr. 26</p>	<p>Keine Aufnahme des Änderungsvorschlages</p>

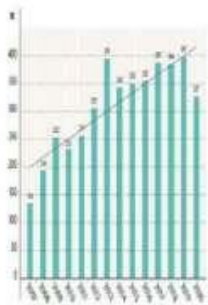
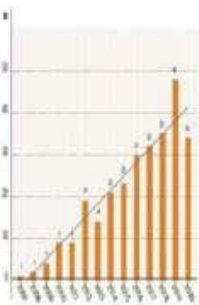
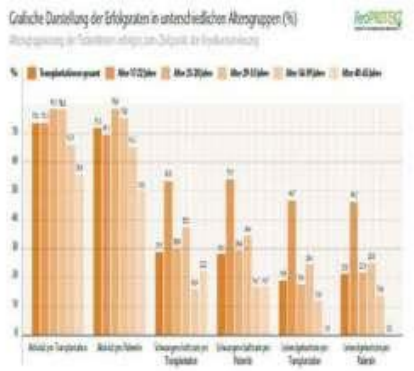
Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p><i>Sehr geehrte Frau Prof Dr XXX, im Oktober 2020 war ich bei Ihnen in der Sprechstunde, da bei mir Brustkrebs festgestellt wurde und ich im Rahmen von Fertiprotekt Eizellen konservieren lassen wollte.</i></p> <p><i>Damals war das Gesetz zum Fruchtbarkeitserhalt zwar schon beschlossen, die Richtlinie aber noch nicht.</i></p> <p><i>Seit Sommer dieses Jahres können Leistungen im Rahmen von Fertiprotekt direkt mit den Kassen abgerechnet werden. Umso enttäuschter war ich, als mich kürzlich ein Schreiben Ihres Hauses erreichte, nachdem eine Abrechnung dieser Leistungen über die Gesundheitskarte nicht möglich sei; stattdessen werde mir eine Privatrechnung ausgestellt, welche ich bei der Krankenkasse in der Hoffnung auf Erstattung einreichen könne.</i></p> <p><i>Dies ist bei meiner Kasse, der KKH nicht der Fall. Ich soll nun also weiter diese Kosten selbst tragen oder "umziehen".</i></p> <p><i>Bei mir löst diese Tatsache Unverständnis aus. Wieso kann das XXX nicht mit den Krankenkassen über die Gesundheitskarte abrechnen? Im Schreiben ist dies mit dem Satus als Uniklinik verargumentiert. Mir ist unbekannt, dass Unikliniken nicht mit den Kassen abrechnen können. Wäre dem so, müsste ich ja auch meine in der Uniklinik erhaltene Chemotherapie sowie die Operationen privat abrechnen.</i></p> <p><i>Ich bitte Sie daher, diesen Missstand im Klinikum zu evaluieren und nach einer Lösung hierfür zu suchen und freue mich auf Ihr Feedback.</i></p> <p><i>Mit freundlichen Grüßen</i> XXX</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Wir verzeichnen also durch o.g. Begebenheiten in der Konsequenz einen „Umlagerungstourismus“ von kryokonserviertem Keimzellgewebe durch PatientInnen in Zentren mit Kassenzulassung, was bedingt durch die Haftungsverantwortung der innehabenden ärztlichen Kollegen (AMG) zu Unmut führt.</p> <p>Haftungsrechtliche Probleme: Es war bis dato gängige Praxis, wegen der Länge der Lagerungsfristen die Proben zur Fertilitätsprotektion in kommerzielle Einrichtungen oder eigene Kryogesellschaften auszulagern (Cave: Steuerproblematik!). Dabei spielt der fehlende Versicherungsschutz über eine Lagerung ab dem 11. Jahr hinaus für die Zentren eine bedeutende Rolle. Der Haftpflichtverband der Deutschen Industrie (HDI), mit dem ein Rahmenversicherungsvertrag für Kryomaterial der BRZ-Zentren besteht, lehnt bislang eine längere Deckungszusage kategorisch ab. Das Risiko für den Arzt bleibt somit ab dem 10. Jahr ungelöst bestehen, was die Bereitschaft zu Übernahme bereits anderweitig eingelagerter Proben nicht gerade fördert.</p> <p>Eine genaue Darstellung durch den G-BA/Bewertungsausschuss/KBV/KK oder wer auch immer dafür zuständig ist (?), ist nun dringlich erforderlich, wie dies durch Universitäten und End- Kryolagerstätten als Drittanbieter umgesetzt werden könnte!</p>		

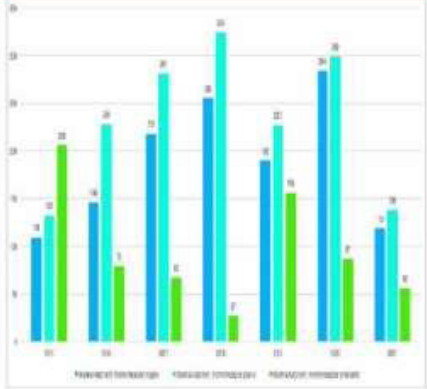
Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p data-bbox="403 409 828 801"> </p> <p data-bbox="403 835 828 880">Abb.2.: Quantitative Verteilung fertilitätserhaltender Maßnahmen je nach Zentrumstyp.</p> <p data-bbox="403 913 828 992">Bitte finden Sie hierzu die Stellungnahme der DKGEV zur Lage der Unikliniken vom 27.08.2021:</p> <p data-bbox="403 1003 828 1182">„Die in der Richtlinie des G-BA noch vorgenommenen Anpassungen statuieren nach unserer Auffassung für sich kein eigenes Leistungsrecht. Dieses kann sich allein aus gesetzlichen Regelungen (z.B. SGB V) ergeben.</p> <p data-bbox="403 1193 828 1720">Aus dem Umstand, dass in § 27a Abs. 3 SGB V die Krankenkasse als Kostenträger genannt wird, ergibt sich aus unserer Sicht nicht automatisch, dass Krankenhäuser diese Leistung ohne Weiteres erbringen können. Hier wäre eine der gesetzlichen Grundlagen für ambulante Leistungserbringung durch Krankenhäuser heranzuziehen. Dies kann eine Ermächtigung sein. Bekanntlich ist diese für Krankenhäuser oder dort tätige Ärzte nur sehr schwer zu erlangen. Ein anderer Weg könnte die Erbringung über die Regelungen des § 117 SGB V i. V. m. § 120 Abs. 2 SGB V sein. Dies setzt allerdings voraus, dass die Uniklinik mit den Landesverbänden der Krankenkassen eine entsprechende Vereinbarung trifft. Dieser</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p><i>Weg hängt also ganz maßgeblich von der Bereitschaft der Krankenkassen ab.“</i></p> <p>Die Universitäten bleiben seit Monaten völlig auf sich alleine gestellt! Die GKV kann ohne Zulassung/Ermächtigung nicht zahlen, die GOÄ- Abrechnungsunternehmen lehnen die Bearbeitung einer einfachen GOÄ-Rechnung bei GKV- Patientinnen ab, da es mittlerweile über EBM abrechenbar ist.</p> <p>Der Erhalt einer Ermächtigung (für Frauen und! Männer, da Reproduktionsmediziner keine andrologische Zusatzbezeichnung erwerben können) ist bekanntlich sehr schwer und zeitaufwändig – die PatientInnen werden seit dem 01.07.2021 nunmehr „auf Kosten der Häuser“ behandelt (ausgenommen der Medikation). Dies kann nicht im Sinne der Richtlinie gewesen sein und ist finanziell auf Dauer für die Universitätskliniken auch nicht tragbar. Die flächendeckende Versorgung der PatientInnen ist demnach aufgrund der Abrechnungsprobleme massiv gefährdet, v.a. bei der Kryokonservierung von Ovargewebe, da diese hauptsächlich an den Universitäten behandelt und eingelagert werden und was unsere Situation noch drastisch verschärfen wird. (Siehe hierzu auch Abb. 2. aus dem DIR 2019)</p> <p>Anhand der kommenden <i>FertiPROTEKT</i> Daten (2022) werden wir sehen, wie sich die Patientenströme zwischen Universitäten und Niederlassung verlagern werden.</p> <p>Ferner ist die Transplantation von Ovargewebe bislang nicht in den §27a Absatz 4 SGB V inkludiert und würde somit in der Folge einer Explantation nicht im</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Leistungsanspruch inbegriffen sein. Da die Transplantation von Gewebe zurück in das Abdomen aber die wesentliche und unverzichtbare Voraussetzung zum Eintritt einer Schwangerschaft nach erloschener Ovarfunktion darstellt – ist diese Entscheidung bisher nicht nachvollziehbar und das Vorhaben somit nicht zu Ende gedacht. Wir empfehlen in der Konsequenz die Verlagerung der Transplantation aus dem §27 in den §27a. Zwar ist im §27 folgendes definiert: „Zur Krankenbehandlung gehören auch Leistungen zur Herstellung der Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit, wenn diese nicht vorhanden oder durch Krankheit oder wegen einer durch Krankheit erforderlichen Sterilisation verlorengegangen war“, doch ist die Infertilität aufgrund der Behandlung der Erkrankung nicht aufgeführt. Somit erneut die Frage, warum nicht upfront pro, sondern gegen Patient entscheiden? Deshalb plädieren wir ob einer gesicherten Kostenübernahme die Aufnahme der Transplantation in den §27a!</p> <p>Hier finden Sie im Übrigen die aktuellen Daten zu den jährlichen Transplantationen incl. der Erfolgschancen um die Quantität der Eingriffe näher einordnen zu können (Quelle: https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020-2de.pdf, S. 46,47):</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Anzahl der Kryokonservierungen von Ovargewebe für eine spätere Transplantation im Jahre 2017-2020, n=39</p>  <p>Anzahl der Transplantationen von Ovargewebe im Jahre 2017-2020, n=31</p>  <p>(Abb. 3a und b: *der in 2020 verzeichneten Rückgang wird der Pandemie zugeschrieben)</p> <p>Grafische Darstellung der Erfolgsraten in unterschiedlichen Altersgruppen (%)</p>  <p>Die Kostenübernahme der Medikation für hormonrezeptorpositive Karzinome ist alles andere als zufriedenstellend, sind die Daten unter Verwendung eines Aromatasehemmers während der Stimulation doch bereits gut belegt. Tatsächlich findet die Behandlung zum Fertilitätserhalt seit vielen Jahren erfolgreich bei diesen Patientinnen unter Einsatz dieser Medikamente statt – wobei die Sicherheit hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überleben durch die Therapie NICHT beeinträchtigt ist. Dies wurde nicht nur in prospektiven Studien,</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>sondern auch allen nationalen und internationalen Leitlinien mehrfach publiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marklund A. et al. Human Reproduction, Vol.35, No.4, pp. 929–938, 2020, • Kutluck et al. J Clin Oncol 36:1994-2001, 2018 by American Society of Clinical Oncology • Anderson A on behalf of the <u>ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation</u>, Human Reproduction Open, pp. 1–17, 2020 • V. Wolff et al. Fruchtbarkeitserhalt bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. Empfehlungen des <u>FertiPROTEKT-Netzwerk e.V.</u> Springer Verlag 2020 <p>Letztlich darf nicht vergessen werden, dass eine Schwangerschaft von knapp 10 Monaten derart hohe Östrogenlevel erzeugt, welche durch eine 10 tägige Stimulation niemals erreicht werden können. Hier muss nachgebessert werden, da dieser Ausschluss die Hälfte aller Mammakarzinom- Patientinnen betrifft (siehe u.s. Grafik, non-published Data des FertiPROTEKT-Netzwerkregisters).</p> <p>Wir plädieren dringlich für eine erneute Überprüfung allerspätestens 2 Jahre nach Inkrafttreten der 1. Kryo- Richtlinie</p>		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	 <p>Abb 4: Anteil rezeptorpositive und rezeptornegative Mamma- Karzinome</p> <p>Ein herzliches Dankeschön für die Nachbesserung bzw. erneute Klarstellung zur Kostenübernahme der Medikation für Jugendliche unter 18. Jahren - juristisch ist der Satz des BMG aber weiterhin butterweich und aus unserer Sicht nicht zu belangen. Es kommt auf die Kulanz der Kassen an. Auch hier ist die Umsetzung in der Realität mit raschem Einholen einer Krankenkassenzusage nicht immer gegeben.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Universitäten arbeiten seit dem 1.7.21 „pro bono“ - Es gibt keine Kassenzulassungen/Ermächtigungen an den Universitäten, somit auch keine Abrechnungsmöglichkeit - Universitäten decken den Hauptanteil an fertilitätsprotektiven Behandlungen ab. - Kryo-Endlager sind nicht abrechnungsberechtigt, lagern aber einen Großteil der Zellen/Gewebe aus den peripheren Zentren ein. 	<p>PatV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der PatV, präpubertäre Mädchen in der Richtlinie zu berücksichtigen.</p> <p>KBV/GKV-SV: Diese Stellungnahme nimmt nur teilweise Bezug auf die Änderung der Kryo-RL zum Keimgewebe,</p>	

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<ul style="list-style-type: none"> - Es findet ein Umlagerungstourismus für Zellen statt mit erschwerten Möglichkeiten ein passendes Zentrum zu finden. - Es besteht kein Versicherungsschutz für Kryoeinrichtungen/Ärzte ab dem 11. Jahr der Einlagerung - Präpubertäre müssen in der Kryorichtlinie berücksichtigt werden. - Rezeptorpositive Frauen müssen in der Richtlinie berücksichtigt werden. - Die flächendeckende Versorgung ist massiv gefährdet - Es scheint keine Ansprechpartner/Institution zu existieren, die für dieses Problem zuständig, respektive zu einem Lösungsansatz berechtigt sind. 	<p><i>welche Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist, sondern auf den Beschluss der Kryo-RL vom 17.12.2020.</i></p>	
28	<p>Bundesärztekammer „Zu § 6 Abs. 2 Nr. 2: „Krankenhäusern, welche die Anforderungen nach Nummer 1 Buchstabe b erfüllen.“ Die Bundesärztekammer schlägt folgende Änderung vor: „Krankenhäusern, welche die Anforderungen nach Nummer 1 Buchstabe b oder nach Nummer 3 erfüllen.“ Begründung: Anderenfalls wären die Leistungserbringer für die „männliche Seite“ im Krankenhaus ausgeschlossen, wenn sie die Leistung unabhängig von einem Kinderwunschzentrum erbringen (es gibt Kliniken, die nur die „männliche Seite“ mit der Kryokonservierung versorgen).“ „Abschließend möchte die Bundesärztekammer auf einen Umstand aufmerksam machen, der zwar nicht im unmittelbaren Regelungsbereich der Kryo-RL liegt, aber dennoch bei dieser</p>	<p>Siehe Nr. 21</p>	<p>Siehe Nr. 21</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>über die GKV abrechnen können, da sie nicht an der kassenärztlichen Versorgung beteiligt sind. Somit entsteht die Inkongruenz, dass Patientinnen und Patienten gemäß § 27a Abs. 4 SGB V zwar rechtlich einen Anspruch auf eine Kryokonservierung haben, praktisch diese Leistung aber nicht über die GKV abgerechnet werden kann und so von den betroffenen Patientinnen und Patienten selbst übernommen werden muss. Alternativ müssen die Patientinnen oder Patienten abgewiesen werden und z.T. unnötig lange Wege für die ja meist in einer Akutsituation erforderliche Leistungserbringung auf sich nehmen. Für diese Situation sollte zeitnah eine Lösung gefunden werden.“</p>		

B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 27. Januar 2022 eingeladen.

B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 27. Januar 2022 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/ Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin	Herr Prof. Dr. med. Jan-S. Krüssel	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Andrologie	Frau Prof. Dr. med. Sabine Kliesch	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Herr PD Dr. Armin Soave	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	Herr Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Urologie	Frau Prof. Dr. med. Sabine Kliesch	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Herr PD Dr. Armin Soave	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Herr Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Herr Prof. Dr. med. Mathias Freund	nein	ja	ja	nein	nein	ja

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	Frau Prof. Dr. med. Nicole Sängler	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Frau Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Frau Prof. Dr. med. Andrea Jarisch	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung (Kryo-RL): Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Vom 27. Januar 2022

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	10:59 Uhr
Ende:	12:00 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM):
Herr Prof. Dr. Jan-S. Krüssel

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA):
Frau Prof. Dr. Sabine Kliesch
Herr PD Dr. Armin Soave

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):
Herr Prof. Dr. Ralf Dittrich

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):
Frau Prof. Dr. Sabine Kliesch
Herr PD Dr. Armin Soave

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):
Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Herr Prof. Dr. Mathias Freund

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):
Frau Prof. Dr. Nicole Sängler

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):
Frau Prof. Dr. Anja Borgmann-Staudt
Frau Prof. Dr. Andrea Jarisch

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer mündlichen Anhörung zum zweiten Teil unserer Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe.

Wir haben einen großen Teilnehmerkreis, den ich nun gemäß meiner Liste aufrufe.

Kurze technische Vorbemerkungen; es gilt, was immer gilt: Wenn Sie nicht gerade sprechen, bitte ich Sie, Ihr Mikrofon auszustellen. Für Wortmeldungen bitte ich Sie, sich über den Chat zu melden.

Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, um ein Wortprotokoll erstellen zu können. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Sonst hätten Sie jetzt die Gelegenheit, heftig zu widersprechen. – Da das nicht der Fall ist, noch folgende Vorbemerkung:

Vielen Dank für Ihre Stellungnahmen. Vielen Dank, dass Sie auch heute von der Möglichkeit Gebrauch machen, an dieser Anhörung teilzunehmen. Ich kann Ihnen versichern, dass wir gerade in diesem Fall – wie allerdings auch in allen anderen Fällen – Ihre Stellungnahmen sorgfältig gelesen, geprüft und gewürdigt haben, sodass ich Sie auch angesichts des relativ großen Teilnehmerkreises bitten würde, sich in Ihren initialen Statements jetzt auf die wesentlichen Punkte zu konzentrieren, damit wir dann auch noch die Möglichkeit zum Austausch haben. Sie wissen, dass ein dissenter Beschlussentwurf vorliegt; er ist Ihnen bekannt.

Darüber hinaus möchte ich darauf eingehen, dass wir sehr, sehr viele Rückmeldungen bekommen haben, die sich auf die Umsetzungsschwierigkeiten des ersten Teils der Kryokonservierungs-Richtlinie beziehen, und ich würde Sie bitten, dass wir uns im ersten Teil dieser Anhörung nicht mit diesen Umsetzungsschwierigkeiten beschäftigen.

Ich schlage vor, dass Sie, nachdem wir den Teil, der sich mit dem eigentlichen Beschlussentwurf befasst – ich will Ihnen dazu nicht das Wort nehmen –, behandelt haben, dann gebündelt am Ende noch einmal vortragen können, wobei ich schon an dieser Stelle darauf aufmerksam machen will, dass viele Dinge durch den G-BA nicht regelbar sind. Aber meine sehr große Bitte ist, dass wir uns zunächst auf das, was Ihnen jetzt als Beschlussentwurf vorliegt, beschränken und uns nicht primär mit den Umsetzungsschwierigkeiten des schon verabschiedeten und in Kraft getretenen Teils 1 befassen.

Dann würde ich vorschlagen, wir fangen an. Ich beginne genau in dieser Reihenfolge mit Herrn Prof. Krüssel für die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Krüssel (DGRM): Vielen Dank, ich will mich ganz kurz fassen. Wir schließen uns dem Schreiben und der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe an, die Frau Prof. Sängler auch nach Rücksprache mit uns eingereicht hat.

Ich darf noch kurz darauf hinweisen, dass die häufig zitierte Richtlinie der Bundesärztekammer tatsächlich vor zwei Wochen von mir – ich bin ja der Federführende des Arbeitskreises – im Vorstand der Bundesärztekammer konsentiert wurde und auch das Paul-Ehrlich-Institut sein Einverständnis schon erklärt hat, sodass diese Richtlinie jetzt kurz vor der Veröffentlichung steht.

In dieser Richtlinie definieren wir ja den Stand der medizinischen Wissenschaft, was die Kryokonservierung von Keimzellen, die Lagerung von Keimzellen und von Keimzellgewebe angeht, und wir haben ganz bewusst – darauf möchte ich hier noch einmal ganz klar hinweisen – auch

im Konsens mit allen Beteiligten eine untere Altersgrenze nicht definiert. Das heißt, auch präpubertäre Mädchen sind von dieser Richtlinie erfasst, indem wir den Stand der medizinischen Wissenschaft definieren. – Das von meiner Seite als kurze Einführung.

Ich würde mich gern, wenn ich später noch einmal das Wort bekäme, auch zu dem, was Sie gerade angesprochen haben – also zu den Schwierigkeiten mit der bestehenden Richtlinie –, einlassen, wenn ich darf. Aber jetzt gebe ich erst einmal weiter, danke schön.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Vielen Dank auch noch einmal für den Hinweis auf die Richtlinie der Bundesärztekammer. Auch uns ist das bekannt. Der Text liegt uns vor. Wir wissen auch, dass das PEI inzwischen zugestimmt hat. Ich will jetzt nicht in einen Austausch über die BÄK-Richtlinie treten, denn da gibt es ja schon auch etwas andere Formulierungen. Das ist aber jetzt nicht Gegenstand.

Dann gebe ich weiter entweder an Frau Prof. Kliesch oder Herrn Soave für die Deutsche Gesellschaft für Andrologie respektive die Deutsche Gesellschaft für Urologie. Wer von Ihnen möchte beginnen? Frau Prof. Kliesch vielleicht? – Da nichts zu hören ist: Vielleicht könnte Herr Dr. Soave das Wort ergreifen?

Herr Dr. Soave (DGA): Eigentlich würde ich das Wort gern Frau Prof. Kliesch geben. Vielleicht hat sie gerade ein Verbindungsproblem und schaltet sich gleich wieder zu?

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Dann würde ich erst einmal an eine andere Fachgesellschaft weitergeben, damit wir nicht wertvolle Zeit verlieren. Ich gebe also der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie das Wort. Herr Prof. Dittrich.

Frau Prof. Dr. Kliesch (DGA, DGU): Tut mir leid – ich bin gerade rausgeflogen, ich weiß nicht warum. Ich konnte die Stummschaltung nicht aufheben, deswegen die Verzögerung.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Genau. Jetzt erst einmal Herr Dittrich. Dann fahren wir mit Ihnen fort, Frau Kliesch.

Herr Prof. Dr. Dittrich (DGE): Vielen Dank, Frau Leigemann. Die Berücksichtigung der Kryokonservierung von Eierstockgewebe als Möglichkeit des Fertilitätsverlusts in der Richtlinie ist ja primär einmal begrüßenswert, besonders auch deswegen, weil man damit ja eben nicht nur den Kinderwunsch erfüllen, sondern auch die Fertilität der Patientinnen wiederherstellen kann, die dann später auf natürlichem Weg schwanger werden können.

Es gibt ein paar Ungereimtheiten in der Richtlinie, das haben wir auch schriftlich gefasst in gemeinsamer Arbeit der DGE, der GPOH, der DSJEK und der DGHO, und das sind ein paar Punkte, die ich kurz ansprechen möchte.

Es geht erstens um § 4, letzter Satz. Hier sollte klargestellt werden, dass im Einzelfall auch die Kryokonservierung von Eizellen oder Samenzellen und von Keimzellgewebe möglich sein soll. Daher wäre das Wort „oder“ zu ersetzen durch „und/oder“.

Zum zweiten Punkt, zu § 4 Abs. 2, zur Beratung: Der letzte Satz: Hier ist die Beteiligung der Onkologen an der Entscheidung, welche fertilitätserhaltende Maßnahme durchgeführt werden soll, nach Meinung der beteiligten Fachgesellschaften zu wenig berücksichtigt. Daher muss der letzte Satz in § 4 so geändert werden, dass die Onkologen hier Mitspracherecht haben, indem der Satzteil lautet: „in Absprache mit dem betreuenden Onkologen eingeführt wird.“

Der dritte Punkt ist der Ausschluss präpubertärer Mädchen, ein ganz kritischer Punkt. Für präpubertäre Kinder ist die Kryokonservierung von Ovarialgewebe die einzige Chance, ihre Fertilität zu erhalten. Insgesamt sind es ja nur sehr wenige Fälle, die das betrifft, aber für die einzelne Patientin ist es später, wenn sie erwachsen ist, natürlich sehr wichtig, auch ihren Kinderwunsch erfüllen zu können. Daher unterstützen wir den Entwurf der Patientenvertreter, präpubertäre Kinder in den Leistungskatalog aufzunehmen.

Der vierte Punkt betrifft die Abrechnung der Lagerkosten, auch der Lagerkosten fürs Ovarialgewebe. Die Abrechnung der Lagerung nur über die IVF-Praxen hat sich bisher als ungeeignet erwiesen; darauf brauche ich, glaube ich, nicht näher einzugehen. Für den reibungslosen Ablauf sollte daher die Richtlinie so geändert werden, dass die Lagerbanken auch direkt mit den Krankenkassen – zum Beispiel als Heilmittel – oder indirekt über das Kostenerstattungsprinzip abrechnen können.

Der fünfte Punkt ist wieder ein Punkt bezüglich der Beratung bezüglich der Kryokonservierung von Ovarialgewebe. Das kann natürlich nur in Reproduktionsmedizinischen Zentren stattfinden, die sowohl die Kryokonservierung von Eizellen als auch die Kryokonservierung von Ovarialgewebe anbieten. § 6 Abs. 2 Satz 1 und Satz 2 muss dementsprechend geändert werden, sodass eben sämtliche, also auch die unter Punkt 3 im § 5 genannten Maßnahmen das Ovarialgewebe betreffend, in diesen Zentren angeboten werden.

Punkt sechs betrifft die Formulierung des Textes in Bezug darauf, wann die fertilitätserhaltende Maßnahme – zeitlich in Bezug zur keimzellschädigenden Wirkung – stattfinden soll. Eine Deutung in der Richtung, dass die Kryokonservierung ausschließlich vor der keimzellschädigenden Behandlung stattfinden muss, ist hier zu verhindern, zum Beispiel durch die Formulierung in § 3 Abs. 1: „Behandlungen geplant oder durchgeführt worden seien“. Auf diesen Punkt wird Frau Borgmann-Staudt noch näher eingehen.

Der vorletzte Punkt, Punkt sieben: Anmerkungen zu der beschränkten Einwilligung durch Bevollmächtigten bei männlichen Versicherten. – Das ist jetzt nicht direkt Thema, aber das kann eigentlich so nicht sein, und es wird ja in den – –

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich muss Sie wirklich bitten, Herr Dittrich, dass wir auf diese Punkte später eingehen.

Herr Prof. Dr. Dittrich (DGE): Okay, es wäre nur noch ein Punkt: § 8: Überprüfung der Maßnahme nach zwei Jahren. – Das ist natürlich bei einer Methode, die ausschließlich vorhanden ist, nicht möglich. – Das war es schon, vielen Dank.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Dittrich. – Dann würde ich jetzt weitergeben an Frau Prof. Kliesch für die Deutsche Gesellschaft für Andrologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie.

Frau Prof. Dr. Kliesch (DGA, DGU): Wir hatten eine kurze Stellungnahme geschrieben, weil im Wesentlichen ja die weibliche Seite betroffen ist, wobei wir inhaltlich da im Wesentlichen voll hinter der Stellungnahme auch der Gynäkologischen Gesellschaft stehen, so wie Herr Krüssel das gerade auch ausgeführt hat. Dem schließen wir uns natürlich grundsätzlich an.

Es gab einen kleinen Punkt, der durch vorgeschlagene Änderungen sozusagen reingerutscht ist, und das hatten wir explizit auch noch einmal angesprochen: dass man aufpassen muss, dass bei den Änderungen jetzt nicht versehentlich sozusagen die männlichen Leistungserbringer herausfallen. Das ist in einem Absatz der Punkt. Da möchte ich Sie bitten, bei der dann am Ende durchgeführten Änderung der Richtlinie darauf zu achten, dass hier durch Verschiebungen und leichte Veränderungen nicht plötzlich die Leistungserbringer – hier betrifft es die im Krankenhaus – herausfallen für die männliche Seite, wenn sie nicht explizit in einem Kinderwunschzentrum sind. Das macht keinen Sinn. Kryokonservierung von Spermien kann völlig unabhängig vom Kinderwunschzentrum erfolgen – das ist auch so als Leistungserbringer gewollt in der bisherigen Richtlinie –, wenn die Voraussetzungen von den jeweiligen Einrichtungen entsprechend erfüllt werden, was die Verarbeitung von männlichen Keimzellen angeht. Das ist ein wichtiger Punkt, der ein bisschen hinten runterzufallen drohte.

Die anderen Punkte würde ich jetzt explizit nicht ansprechen. Auch bei der präpubertären Seite sprechen Sie ja im Moment nur von der weiblichen Seite. Die männliche Seite ist anders zu bewerten; deswegen würden wir uns da im Moment noch zurückhalten, weil die quasi experimentell ist.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Prof. Kliesch. – Gibt es Ergänzungen von Ihnen, Herr Dr. Soave?

Herr Dr. Soave (DGA): Nein, Frau Prof. Kliesch hat alles gesagt.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Prima. – Dann würde ich weitergeben entweder an Herrn Prof. Wörmann oder Herrn Prof. Freund für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht könnte ich beginnen; ich mache es ganz kurz: Ich rehabilitiere Herrn Dittrich. Er hat die gemeinsame Stellungnahme gut dargestellt.

Ich glaube, für uns sind ergänzend zwei Punkte nur wichtig. Das eine ist, dass wir uns wirklich bei Ihnen bedanken, dass Sie das als lernendes System so verstehen, wie wir das verstehen. Es ist eine neue Richtlinie, und da ist eine relativ schwierige Lernkurve. Wir bedanken uns, dass Sie das ermöglichen.

Ich habe eine einzige Ergänzung zu dem, was er zu § 4 gesagt hatte: dass die Maßnahmen in Absprache mit den behandelnden Onkologinnen und Onkologen stattfinden sollen. – Wir schlagen vor, das noch zu ergänzen. Wir sehen zunehmend – natürlich auch durch die Migration –, dass Patienten mit Sichelzellerkrankung und Thalassämien Therapien bekommen mit Transplantation, die dann auch infertil werden. Deswegen wäre der Vorschlag, hier zu sagen: „diagnostizierende oder behandelnde Fachärztinnen oder Fachärzte“. Das entspricht genau der Formulierung, die Sie vorhin in derselben Richtlinie schon mal verwendet haben. Ich glaube, das könnten Sie direkt konsistent aufgreifen. Dann hätten wir alle anderen Krankheiten mit erfasst.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Wörmann. Vielen Dank auch für die präzise Darstellung. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Prof. Freund?

Herr Prof. Dr. Freund (DGHO): Wir stehen insgesamt völlig hinter der gemeinsamen Erklärung und bedanken uns insbesondere auch bei Ihnen, dass das ganze Thema „Ovarialgewebekonservierung“ mit der Richtlinie aufgegriffen wird. Da hat es ja bisher eine erhebliche Rechtsunsicherheit gegeben, die dann hoffentlich mit der Richtlinie behoben wird.

Ich möchte auch noch einmal – weil wir über die Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs auch viel Kontakt mit pädiatrischen Patienten haben, die jetzt junge Erwachsene sind – die Wichtigkeit der Konservierung von Ovarialgewebe für Mädchen vor der Pubertät betonen. Aus den Stellungnahmen der Betroffenen wird wirklich im Täglichen auch ein Leid deutlich, dass darin besteht, dass sie zwar von ihrer pädiatrisch-onkologischen Erkrankung geheilt, aber eben nicht in der Lage sind, eine normale Familie zu gründen, mit eigenen Kindern, also diese Chance nicht haben. Da sollte man wirklich alles in Bewegung setzen, um das zu ermöglichen.

Zweiter Punkt in diesem Zusammenhang: Wir haben ja das große Problem, dass wir zum Beispiel für Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie aufgrund der Akuität der Erkrankung und aufgrund der zirkulierenden Tumorzellen nicht vor der Therapie Gewebe entnehmen können bzw. auch für die Stimulation für Eizellen die Zeit fehlt. Da wäre auch noch einmal unser Hinweis: Das Gesetz selbst ist ja offen formuliert, es wird also keine Reihenfolge zwischen Chemotherapie oder keimzellschädigender Therapie und Kryokonservierung festgelegt.

Ich bin mir bewusst, dass in den Gesetzesbegründungen diese Reihenfolge angelegt war. Aber ich möchte auf die ständige Rechtsprechung des BGH hinweisen, der ganz eindeutig sagt: Nur der Gesetzestext ist da tatsächlich relevant. – Insofern sollte man wirklich noch einmal bei den Richtlinien – auch im Sinne dessen, was Herr Dittrich gesagt hat – darauf achten, dass nicht eine solche Reihenfolge impliziert wird. Wir führen zurzeit für eine junge Betroffene einen entsprechenden Sozialgerichtsprozess, und da ist genau diese Frage aufgetreten. Man sollte darauf achten, dass die Richtlinien da wirklich auch genau dieser Offenheit des Gesetzes entsprechen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Freund. – Dann würde ich weitergeben an Frau Prof. Sänger für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Herzlichen Dank. Ich denke, es wird klar mit jeder weiteren Person, die Sie jetzt befragen, dass der Ausschluss der präpubertären Patientinnen unserer Meinung nach nicht zu vertreten ist.

Was die Studienlage und die Datenerhebung betrifft, die angesprochen worden ist: Ich glaube, darauf sind wir schriftlich – im Gutachten – sehr intensiv eingegangen, sodass ich all das gar nicht mehr im Detail benennen muss. Ich kann es nur unterstreichen.

Ich muss auch an dieser Stelle noch einmal sagen, dass die Universitäten einfach die Orte sind, die sich mit der Kryokonservierung auseinandersetzen, und dass wir absolut in eine Minderversorgung rutschen, wenn es für uns keine Möglichkeiten gibt, den Patienten das adäquat dann auch in Rechnung stellen zu können. Das heißt übersetzt: Wenn wir nicht einlagern können und wir das nicht abrechnen können, dann ist es fraglich, inwieweit die Patienten dann diese Prozedur tatsächlich in Anspruch nehmen können. Das gilt nicht nur für die Kinder, sondern auch für die Erwachsenen.

Ein Thema, das wir noch klären sollten, ist das Thema Transplantation; das fällt ja bisher nicht in den § 27a und ist somit im Moment auch noch eine Selbstzahlerleistung, selbst jetzt nach der Kryo-Richtlinie. Auch ich bedanke mich natürlich im Namen aller, dass wir die Möglichkeit haben, heute darüber zu sprechen; trotzdem bliebe es eine Selbstzahlerleistung, und das müssen wir einfach noch einmal miteinander besprechen.

Auf die einzelnen Unterpunkte möchte ich jetzt nicht noch einmal im Einzelnen eingehen; es ist ja eine sehr ausführliche Stellungnahme unsererseits eingereicht worden. Sondern falls Sie da konkret Fragen haben, würde ich es eher umdrehen und sagen: Sprechen Sie uns darauf an!, denn ich denke, es ist sehr offen formuliert, und was ich so heraushöre: Es deckt sich mit den Stellungnahmen der anderen Kollegen und Fachgesellschaften.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Sänger. – Dann habe ich abschließend die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, entweder Frau Prof. Dr. Borgmann-Staudt oder Frau Prof. Dr. Jarisch. Wer von Ihnen möchte beginnen?

Frau Prof. Dr. Borgmann-Staudt (GPOH): Ich kann gern beginnen und bedanke mich zunächst ganz herzlich, dass wir Kinderärztinnen heute angehört werden, und auch für das bisher gemeinsam Erreichte zum Schutz der Fruchtbarkeit unserer Patientinnen. Uns ist es auch ein großes Anliegen, dass die heute besprochene Kryokonservierung von Ovarialgewebe auch Mädchen vor der Pubertät einschließt, da diese gar keine Alternative zum Schutz ihrer Fruchtbarkeit haben.

Ich möchte noch betonen, dass die Kryokonservierung im Rahmen gonadotoxischer Therapie Kassenleistung werden muss. Das ist wichtig, weil die Kryokonservierung von Ovarialgewebe vor allem bei systemischen malignen Erkrankungen wie der Leukämie das Risiko der Kryokonservierung von malignen Zellen birgt. Und nach fast allen gonadotoxischen Therapien findet sich nämlich noch ein reproduktives Zeitfenster. Selbst bei der hochdosierten Therapie im Rahmen einer Stammzelltransplantation dauert es im Median noch zwei Jahre bis zum Eintritt des Ovarialversagens, sodass man, wenn man vor der Therapie fürchten muss, dass sich maligne Zellen im Ovar befinden, in fast allen Fällen warten kann, bis die Therapie abgeschlossen ist, um dann, falls indiziert, Ovarialgewebe ohne maligne Zellen für eine spätere Retransplantation einzufrieren.

Ich hätte gern noch den Punkt der Kostenerstattung gebracht, aber dazu kommen wir ja später noch, sodass ich einfach nur kurz zusammenfassen möchte: Wichtig ist uns die Kostenerstattung einer altersunabhängigen Kryokonservierung und im Rahmen gonadotoxischer Therapien, also bei Bedarf auch im reproduktiven Zeitfenster nach gonadotoxischer Therapie.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Prof. Borgmann-Staudt.

Ich weiß, wie schwer Ihnen es fällt, sich jetzt erst einmal auf diesen Inhalt zu beschränken. Das habe ich allen Äußerungen entnommen. Ich gebe auch hier an dieser Stelle offen zu, dass ich vorhin Ihrem internen Austausch lauschen konnte und schon weiß, um was es geht, zumal mich außerdem zahlreiche Schreiben erreicht haben. – Frau Prof. Jarisch, möchten Sie ergänzen?

Frau Prof. Dr. Jarisch (GPOH): Ja, das möchte ich. Vielen Dank, dass ich die Möglichkeit habe, hier Stellung zu nehmen. Auch ich möchte noch einmal auf die präpubertären Kinder eingehen, für die es ja, wie schon erwähnt wurde, die einzige Methode ist, einen Fertilitätserhalt zu gewährleisten, und ich möchte auch aus der Erfahrung berichten. Wir führen seit langen Jahren fertilitätserhaltende Maßnahmen in unserer Klinik durch, und ich habe unzählige Gespräche mit den Eltern und den Patienten geführt. Es ist wirklich das Ergreifendste, wenn sie hören, dass die Fertilität eingeschränkt ist, mehr als wenn sie zum Beispiel erfahren, dass sie bei der Stammzelltransplantation versterben können.

Zum anderen möchte ich sagen, dass es einige Empfehlungen auch von internationalen Fachgesellschaften gibt – wie dem IBMT oder dem Netzwerk PanCare –, welche sich in Europa durch einen Zusammenschluss auf die Langzeitfolgen für Patienten mit onkologischen Erkrankungen richten, und auch diese empfehlen die Kryokonservierung bei präpubertären Kindern. Das wurde auch im „Lancet Oncology“ im letzten Jahr veröffentlicht. Auch viele andere europäische Länder wie Frankreich, die skandinavischen Länder, Belgien oder die Niederlande praktizieren diese fertilitätserhaltenden Maßnahmen auch bei präpubertären Kindern schon seit Jahrzehnten. Es gibt auch internationale Zusammenschlüsse – auch wir sind da beteiligt – die da wissenschaftlich neue Erkenntnisse erarbeiten, denn wenn wir es nicht durchführen, gibt es auch keinen Fortschritt in diesem Bereich.

Dann wollte ich noch einmal darauf hinweisen, dass es auch nur eine begrenzte Zahl von Patienten sein wird, welche diese fertilitätserhaltenden Maßnahmen dann erhalten werden, so dass auch die Kassenleistungen sich da sehr beschränken. Wir haben bei uns im Zentrum eine Untersuchung durchgeführt – ich fasse es kurz zusammen: Wir haben 200 Kinder oder Patienten und Eltern beraten – wir beraten alle Patienten bezüglich der Fertilität –, davon waren 60 bzw. 70 Prozent der Jungen und Mädchen präpubertär. Und nur insgesamt 25 Patienten haben eine Empfehlung für fertilitätserhaltende Maßnahmen erhalten, und auch diese wurden nicht alle durchgeführt, aus verschiedenen Gründen oder weil sich die Eltern nicht dafür entscheiden konnten.

Wir reden also von einer begrenzten Zahl, aber für die Menschen ist es wirklich ganz wichtig, dass wir ihnen die Chance geben, diese Maßnahme ergreifen. – Das wollte ich abschließend zu dem, was meine Vorredner sagten, sagen, deren Statements ich mich auch im Namen der GPOH anschließe.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Prof. Jarisch. – Ich habe eine erste Wortmeldung von der Patientenvertretung.

PatV.: Vielen Dank den Experten, dass sie die Sichtweise der Patientenvertretung hier so klar formulieren. Ich hätte noch eine Frage, und zwar haben wir ja in § 5 Abs. 3, wo dieser Dissens auch steht, auch ein bisschen auch aus Verzweiflung noch zwei Punkte eingefügt. Die DGGG ist auch darauf eingegangen. Es geht da um das Risiko der Transplantation im Zusammenhang damit, eine spätere Schwangerschaft zu ermöglichen. Wir empfehlen, diese Punkte an der Stelle einfach zu streichen, denn ich habe verstanden, dass Sie es empfehlen, weil es im Prinzip für die jungen Mädchen keine Alternative gibt. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen? Wir haben das so ein bisschen noch dazugeschrieben, um ein bisschen diese Evidenzfreiheit, die wir ja schon durchaus haben, die geringe Evidenz irgendwie heilen wollten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): An wen richtet sich Ihre Frage, Patientenvertretung?

PatV.: An die DGGG.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Bitte!

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Können Sie mir den Paragraphen noch einmal sagen?

PatV.: Das ist § 5 Abs. 3. Das ist ja dieser Kasten mit dem Dissens, und da sind von der Patientenvertretung am Ende noch ein, zwei Punkte, die die Beratung enthalten soll, formuliert, wobei wir überlegen, ob es nicht sinnvoll ist, das an der Stelle zu streichen. – So habe ich auch Ihre Stellungnahme gelesen, an einer Stelle zumindest; zum Schluss schreiben Sie es auch.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Ja, wir haben hineingeschrieben: Keine Beanstandung. – Aber ja, natürlich.

PatV.: Das macht so wenig Sinn, ja.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – KBV, sie haben das Wort.

KBV: Sie haben jetzt quasi unisono zu dem Thema präpubertäre Mädchen vorgetragen, dass Sie fordern, es möge eine GKV-Leistung werden. Internationale Autorengruppen und internationale Empfehlungen, insbesondere zum Beispiel die Empfehlung der europäischen Reproduktionsmediziner – Deutschland ist ja in der ESHRE beteiligt –, limitieren ihre Empfehlung und ihre Leitlinien ganz klar auf die postpubertale Situation.

Die Mehrzahl der internationalen Autorengruppen stuft immer noch für die präpubertäre Situation das Verfahren als experimentell ein, und was man da immer wieder liest, ist, dass es derzeit weltweit zwei publizierte Fallberichte gibt, von einem 14-jährigen und einem 9-jährigen Mädchen, bei denen in diesem Alter Ovarialgewebe kryokonserviert wurde und es später, bei der Replantation dieses Gewebes zu Schwangerschaften gekommen ist.

Vor diesem Hintergrund interessiert mich die Frage, warum Sie unisono offenbar der Meinung sind, dass man auf Basis dieser beiden Quellen oder aber weiterer Quellen – die uns so nicht bekannt sind – und auch aus den Quellen, die wir gesehen haben, nicht hervorgehen – das nicht mehr als experimentell einstufen sollte, und ob Sie der Meinung sind, dass man diese beiden Fälle – 9 Jahre und 14 Jahre –, also der Erfolg der Erzielung einer Schwangerschaft, dann auf jegliche Altersstufe unterhalb dieser 9 Jahre, also sogar auf Säuglinge übertragen kann.

Ich richte meine Frage bzw. Bitte – das ist jetzt schwierig, weil Sie sich ja alle dazu eindeutig geäußert haben – einfach an Frau Sänger und/oder die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, das noch einmal zu erläutern.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte anfangen? Frau Sänger? – Und dann die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. – Bitte, Frau Prof. Sänger.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Ja, das kann ich gern tun, herzlichen Dank. – Ich möchte zwei Aspekte anbringen: Die Technik ist nicht mehr experimentell. Das haben wir mittlerweile über eine jahrelange Expertise nachweisen können und anhand der Schwangerschaften der Erwachsenen. Das heißt, die Methodik als solche ist nicht mehr experimentell.

Das, woran Sie sich stoßen, ist quasi das Wort „präpubertär“. Die Frage ist: Warum – das gebietet einfach die Anatomie und die Physiologie des Ovars – glaubt man oder glauben Sie, dass es nicht funktioniert? – Einmal abgesehen von den beiden Fällen, die Sie angesprochen haben, die für uns und auch für viele andere Länder, die das ja mittlerweile umsetzen, als Proof of Principle gilt: Es ist ein physiologisches und anatomisches Verständnis, warum das Ovar weiterarbeiten oder die Funktion wiederaufnehmen wird, nachdem es explantiert und retransplantiert wurde.

Das, was Sie möchten, aus – ich sage jetzt mal – vielleicht analog vergleichbaren Diskussionen im Rahmen einer solchen G-BA-Sitzung, sind Daten, auf die Sie sich zurückziehen und verlassen können, weil das so der klassische Werdegang ist. Das sind eben die prospektiv-randomisierten Studien. Und die wird es bei Kindern so nicht geben. Das habe ich auch im Statement geschrieben. Sie werden keine Ethikkommission in Deutschland finden, die Ihnen erlaubt, zu

randomisieren, in einen Beobachtungsarm, von dem letzten Endes nach einer gonadotoxischer Therapie oder Hochdosistherapie klar ist, dass das Ovar die Funktion nicht aufnehmen wird – abgesehen davon, dass kein Elternteil mit ein bisschen Menschenverstand es zulassen würde, sein Kind in so eine Studie einschließen zu lassen.

Also wir werden diese Form von randomisiert-kontrollierten Studien, placebokontrolliert, wenn Sie so möchten, nicht kriegen. Da werden wir nicht hinkommen, um diese experimentelle Begutachtung, wie Sie es nennen, aufheben lassen zu können. Das ist die eine Sache.

Die zweite Sache ist: Es gibt viel Gewebe, das eingelagert ist. Aber wenn Sie jetzt den Zeitrahmen der Methodik betrachten, den wir zur Verfügung haben, um das anzubieten – und wir sprechen von präpubertären, und wir sprechen davon, wann in der Regel Frauen mittlerweile ihren Kinderwunsch umsetzen –, dann war einfach die Möglichkeit noch nicht oft gegeben, dass wir tatsächlich transplantieren können, um eine Schwangerschaft zu erzeugen.

Also ich hadere sehr mit den in den Gutachten angeforderten Studien und Beobachtungszeiträumen und Safety-Daten. Letzten Endes ist es auch eine Frage der Zeit, bis wir tatsächlich auf eine Anzahl Patienten kommen, die die Schwangerschaft dann auch austragen können. – Jan, du willst bestimmt auch etwas dazu sagen; ich habe ein Handzeichen gesehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Lassen Sie mich vielleicht kurz darauf erwidern – das möchte ich gern zum Schutz des G-BAs tun –: Mir ist nicht eine Diskussion im Rahmen unseres wirklich sehr ernsthaften Austauschs über die Herausforderungen, hier eine Richtlinie zu formulieren, bekannt, wo irgendjemand gesagt hätte: Wir brauchen hier eine prospektiv vergleichende, randomisierte kontrollierte Studie. – Das muss ich an dieser Stelle einfach sagen.

Und ich finde die Reduktion des G-BAs darauf, dass wir nicht in der Lage seien, ein anderes Wort fehlerfrei auszusprechen, inzwischen wirklich unerträglich, und deswegen möchte ich mich dagegen in aller Form verwahren. Wir haben dieses Thema im Kontext dieser Anforderung, dieser Richtlinie in dieser Form, wie Sie es jetzt dargestellt haben, Frau Sänger, nicht ein einziges Mal diskutiert, und das bitte ich Sie einfach zur Kenntnis zu nehmen.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Darf ich dazu etwas sagen? – Es wundert mich, dass es gerade so eine scharfe Formulierung annimmt, denn ich bin mir nicht bewusst, dass ich jetzt irgendjemanden persönlich angegriffen hätte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Es geht nicht um „persönlich“. Ich habe für den G-BA gesprochen.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Auch wenn ich den G-BA angesprochen habe: Letzten Endes beziehe ich mich auf das MDK-Gutachten. Und natürlich ist es so, dass man – ich meine, wenn man die einzelnen Studien liest und, wie diese Studien bewertet worden sind, dann ist es so, dass man --

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Aber ein MDK-Gutachten ist hier nicht Gegenstand der Erörterungen hier im G-BA und ist nicht Gegenstand unserer Unterlagen.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Gut. Okay, vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich kenne das MDK-Gutachten im Übrigen nicht einmal, und das MDK-Gutachten ist nicht der Gegenstand, den wir hier heute beraten. – Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie wollte ergänzen. Herr Prof. Dittrich, bitte.

Herr Prof. Dr. Dittrich (DGE): Ja. Ich wollte nur noch einmal kurz auf die Frage der KBV eingehen, warum wir glauben, dass es Sinn macht:

Wenn man Ovarialgewebe einfriert, friert man Primordialfollikel ein. Das sind sehr unreife Follikel mit unreifen Eizellen. Die sind in der erwachsenen Frau vorhanden, und sie sind eben im Kind auch vorhanden. Wenn man also davon ausgeht, dass diese Primordialfollikel später zur Reife heranwachsen, dass es zu einer Schwangerschaft führt, gehen wir davon aus, dass das bei Kindern genauso ist wie bei Erwachsenen, weil die Primordialfollikel einfach bei Kindern

da sind. Das haben wir auch ausprobiert, in Tierversuchen. Wir haben also dieses Gewebe von zum Beispiel sechsjährigen Mädchen in immundefiziente Mäuse transplantiert und haben dann auch nachweisen können – das ist alles veröffentlicht –, dass reife Eizellen in der Maus daraus entstehen. Und der einzige Grund, dass noch keine Schwangerschaft da ist, ist eben das, was Frau Sänger schon gesagt hat, dass die Kinder jetzt klein sind und der Kinderwunsch dann mit 30 Jahren erfüllt werden soll. Das Problem ist: Wenn man jetzt nicht einfriert, haben diese Patientinnen später keine Chance. – Das war es eigentlich schon, vielen Dank.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Dittrich. – Dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Prof. Freund.

Herr Prof. Dr. Freund (DGHO): Ganz kurz der Hinweis: Auch die Evidenzbildung aus Fallbeispielen ist natürlich in dem Fall der präpubertären Kinder schwierig, denn die Frauen in Deutschland bekommen ihre Kinder laut Statistik um das 30. Lebensjahr, und es gibt überhaupt keinen Grund, warum das für junge Mädchen nach einer Krebstherapie anders sein sollte, denn die haben ja auch eine Lücke in ihrer Vita, die haben durch die langwierige Krebsbehandlung Dinge nachzuholen, und bevor man sich dann zur Gründung einer Familie entschließt, wird es spät sein. Insofern ist es ganz natürlich, dass man im Grunde genommen 20 Jahre warten muss, bis da man eine Evidenzbildung auch im Rahmen der (akustisch unverständlich), und das erklärt, glaube ich, sehr gut, warum es da bisher so wenig Berichte gibt.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Freund. – KBV, haben Sie weitere Nachfragen oder ist das ausreichend beantwortet?

KBV: Das ist ausreichend beantwortet, vielen Dank.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Abteilung Recht bitte.

G-BA Abteilung Recht: Vielen Dank. Ich bin die Vertreterin der Abteilung Recht der Geschäftsstelle des G-BA und habe eine Information und damit verbunden auch eine Nachfrage und Aufforderung zum Austausch, und zwar liegt dem die rechtliche Auffassung zugrunde, die uns sehr überrascht hat, zum TPG. Sie entspricht nicht dem, was wir sonst an bekannten Rechtsauffassungen zum TPG gehört haben, und auch nicht der Rechtsauffassung des G-BA und der Grundlage, auf der wir beraten haben. Deswegen möchte ich die Gelegenheit nutzen, das einmal auszuführen und um Austausch zu bitten.

Grundlage ist – ich öffne das Dokument einmal – ein von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie geäußerter Standpunkt: Bei weiblichen und männlichen Versicherten sollte in § 2 Abs. 2.4 die Begründung eingefügt werden: Dafür wird aufgeführt, dass das Transplantationsgesetz – § 8 – hier auch bei männlichen Versicherten nicht greife, da bei der Kryokonservierung von Spermien und Hodengewebe die Erfüllung des eigenen Kinderwunsches gewollt ist und nicht die Spende im Sinne einer heterologen Samenspende. – Das wird noch weiter ausgeführt.

Ich möchte Ihnen erläutern, dass wir sehr wohl davon ausgehen, dass das TPG zur Anwendung kommt, allerdings nicht in Bezug auf § 8, sondern in Bezug auf § 8b. Mit Blick auf die erforderliche Einwilligung und weitere Voraussetzungen sind hier insbesondere die insoweit speziellen Anforderungen des TPGs zu beachten. Die Regelungen des TPGs über die Entnahme von Gewebe bei weiblichen und bei männlichen Personen legen für diese jeweils unterschiedliche Anforderung an die Einwilligung fest. Auf die Volljährigkeit der Patientinnen/Patienten kommt es hierbei einheitlich nicht an. § 8 TPG ist einschlägig für die Entnahme der Samenzellen bei männlichen Personen und setzt zwingend die Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person voraus. Entsprechendes gilt nach § 8b Abs. 2 für die Gewinnung von menschlichen Samenzellen, die für eine medizinisch unterstützte Befruchtung bestimmt sind. Daher muss bei der Entnahme von Samenzellen bei männlichen Versicherten zur Kryokonservierung zwingend die Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person selbst vorliegen.

§ 8c, der die Entnahme von Gewebe zur Rückübertragung vorsieht, ist der Auslegung insoweit zugänglich, als dieser wiederum für weibliche Versicherte im Rahmen der Entnahme vor der Kryokonservierung fehlt. Es werden Eizellen- und Keimzellengewebe für die Kryokonservierung entnommen, um diese eventuell später für die künstliche Befruchtung rückübertragen zu können. Und anders als § 8b TPG sieht § 8c TPG vor, dass im Falle der Einwilligungsunfähigkeit der betroffenen Person die Entnahme von Gewebe zulässig ist, wenn der gesetzliche Vertreter oder ein Bevollmächtigter entsprechend § 8 – da kommt man dann zurück – aufgeklärt worden ist und in die Entnahme eingewilligt hat.

Dass ich das aufrufe, hat an der Stelle nicht den Hintergrund, dass der G-BA hier etwas regelt und sich in den Austausch darüber begeben möchte, ob er hier eine andere Regelung trifft, sondern der G-BA ist hier gar nicht befugt und berufen; er hat keine Kompetenz, Regelungen zu treffen, sondern die vom Gesetzgeber vorgesehenen Regelungen sind zwingend und verbindlich. Sie sind aber natürlich Grundlage der Beratungen und sind in der Richtlinie umzusetzen. Ob sie an dieser Stelle glücklich getroffen sind, vielleicht sogar in Zukunft der Anpassung durch den Gesetzgeber bedürfen, der sich sozusagen ja auch in diesem dynamischen Umfeld bewegt und gegebenenfalls auch eine Anpassung erwägt – das wissen wir an der Stelle aber auch nicht –, ist unerheblich. Wir sind an die geltende Rechtslage gebunden. Insofern möchte ich Sie darauf hinweisen, dass wir mit der agieren und auf dieser Grundlage davon ausgehen – nicht nur wir, sondern auch Dritte –, dass das TPG entsprechend Anwendung findet.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank. Sie merken daran, dass wir uns mit diesem Thema - wobei wir darüber natürlich auch stolpern und nach Lösungen suchen - sehr, sehr intensiv beschäftigt haben, und von daher bin ich der Abteilung Recht sehr dankbar, dass sie das hier dargestellt hat. – Es ist also um Austausch gebeten. Bitte, Herr Prof. Dittrich.

Herr Prof. Dr. Dittrich (DGE): Das Problem an der Sache ist ja: Ich bin kein Jurist, aber für mich sieht das ein bisschen unlogisch aus. Ich meine, es gibt ja eine teleologische Auslegung der Texte, und es ist ja hier das Transplantationsgesetz in einem anderen Zusammenhang genannt, wenn es darum geht, dass man ein Organ spendet, um einem anderen Menschen das Leben zu erhalten oder eine schwerwiegende Erkrankung zu verhindern.

Wenn Sie jetzt das Transplantationsgesetz in Bezug auf die Paarbehandlung in der Reproduktionsmedizin sehen, dann finde ich, dass hier dieses Transplantationsgesetz – auch der § 8b – nicht Anwendung finden sollte aus vielen Gründen, zum Beispiel auch, wenn das tatsächlich dann als schwerwiegende Erkrankung gesehen wird, die Spende von Spermien im Rahmen einer heterologen Spende – obwohl, es gibt durchaus auch Formulierungen, die die Paarbehandlung als homologe Spende sehen –, dass dann zum Beispiel die Behandlung als Heilversuch mit Medikamenten, die für die Behandlung nicht vorgesehen sind, ja dann auch zulässig sein müsste. Aber hier wird ja argumentiert, dass die Stimulationsbehandlung bei Frauen unter 18 Jahren nicht stattfinden kann, weil sie nicht ausdrücklich zugelassen sind für die Behandlung, und damit habe ich ein bisschen Probleme.

Aber wie schon gesagt: Ich bin kein Jurist. Das ist ein Problem dessen, wie die Juristen das lösen müssen. Für mich steht aber fest, dass dieser Ausschluss der Jungen im Vergleich zu Mädchen als Option, dass da ein Vertreter die Einwilligung geben kann, so nicht glücklich im Raum steht.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Wobei die Abteilung Recht ja mit aller gebotenen Diskretion schon angedeutet hat: Ob wir dieses Gesetz glücklich finden, sei einmal dahingestellt. Aber möglicherweise brauchen wir da andere Unterstützung, weil wir natürlich an das geltende Recht gebunden sind. – Ich habe jetzt eine Meldung von Herrn Krüssel und eine von Frau Prof. Kliesch.

Herr Prof. Dr. Krüssel (DGRM): Vielen Dank, ich kann vielleicht kurz berichten, dass wir im Rahmen der Richtlinie der Bundesärztekammer auch über diese Problematik, wie Sie sich den-

ken können, gestolpert sind. Und auch wir müssen sagen: Wir können das Problem aus unserer Sicht nicht auflösen. Das ist aber auch in dem Arbeitskreis diskutiert worden, an dem auch Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts, wie Sie wissen, und auch des BMG als Gast beteiligt waren. Also es ist bekannt.

Wir haben das jetzt für die Arbeitsfähigkeit so interpretiert, dass die Entnahme des Gewebes – und es geht ja um Hodengewebe in dem Fall – zum Zweck der Rückübertragung aus unserer Sicht mit dem TPG vereinbar ist. Insofern kann auch dem Minderjährigen mit Einwilligung des gesetzlichen Vertreters – so interpretieren wir das – dann Hodengewebe entnommen werden, mit dem Ziel, es später rückzuübertragen. Wie sich der Stand der Wissenschaft entwickelt, ob das dann später tatsächlich so durchgeführt werden wird, können wir heute nicht sagen. Aber die Entnahme sollte zumindest rechtssicher sein.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Dr. Krüssel. – Dann Frau Prof. Kliesch.

Frau Prof. Dr. Kliesch (DGA, DGU): Herr Prof. Krüssel hat das dankenswerterweise für die präpubertären Jungen gerade schon sehr klar formuliert. Kritisch ist natürlich das Zeitfenster der Frühpubertären, wo man Spermien entnimmt. Aber da ist ja die Marge so breit, dass auch der 14-Jährige durchaus als einwilligungsfähig angesehen wird, sodass man da zwar keine glückliche Situation hat, aber ich glaube trotzdem TPG-konform handelt, wenn es um die Kryokonservierung von reifen Spermien geht, egal ob aus Ejakulat oder Gewebe, sodass man auch bei Minderjährigen, sofern er einwilligungsfähig ist, eine halbwegs saubere Lösung hat.

Trotzdem wäre es natürlich gut, wenn all diejenigen, die die notwendigen Hebel in Bewegung setzen können, das auch täten, dass man das TPG an dieser Stelle tatsächlich noch einmal modifiziert, denn wir reden ja hier über völlig getrennte Vorgänge. Bis das dann eingefrorene Material – egal ob Gewebe oder reife Spermien – zur Anwendung kommt, vergehen ja häufig mehrere Jahre, manchmal sogar über zehn oder fünfzehn Jahre, bis dann der Erwachsene darüber entscheidet, mit welcher Partnerin er dann die eigentliche Kinderwunschbehandlung macht. Und das sind natürlich andere Voraussetzungen, als das TPG ursprünglich vor Augen hatte. Wenn man da eine Gesetzesänderung herbeiführen kann, die einfach der Weiterentwicklung der Medizin an dieser Stelle entspricht, wäre das für die Zukunft sicherlich sehr sinnvoll.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Abteilung Recht, Frage-Antwort-Austausch ausreichend?

G-BA Abteilung Recht: Ja, vielen Dank. Das Einzige, was ich gern ergänzt hätte, ist jetzt ergänzt worden, nämlich dass es nicht – weil das noch einmal aufgetaucht ist – um die 18 Jahre geht. Und auch das ist nicht Grundlage unserer Beratungen gewesen, sondern wir sind auch immer von Einwilligungsfähigkeit ausgegangen. Das Problem bleibt bestehen, wie es zuletzt dargestellt wurde.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank für diesen Austausch. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? Sonst würde ich jetzt den Teil eröffnen, allerdings in der gebotenen Kürze – das Problem mit dem TPG haben wir ja jetzt schon angesprochen –, was die Umsetzungsprobleme anbelangt. Dass wir nichts an der Zulassung der Arzneimittel ändern können und nicht offiziell in einer Richtlinie einen Off-Label-Use empfehlen können, dürfte hinlänglich bekannt sein. Daher würde ich also bitten, davon Abstand zu nehmen, das hier noch einmal darzustellen. Das können wir einfach nicht. Und hier haben wir alles getan, was in unserer Macht steht, um hier Wege zu eröffnen, glaube ich. Das gilt jetzt für den ersten Teil.

Ansonsten liegt Ihnen ja sehr am Herzen, dass es zur Schwierigkeiten bei der Abrechnung mit den Kryo-Banken kommt, wobei wir natürlich nur Leistungserbringer im Rahmen des SGB V adressieren können; das ist die weitere Beschränkungen der Möglichkeiten des G-BA. Aber ich glaube, hierzu möchten Sie ausführen. Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Prof. Krüssel.

Herr Prof. Dr. Krüssel (DGRM): Als einer der Vertreter der universitären Zentren nehme ich das gern an. Das Problem ist, glaube ich, für Sie tatsächlich nicht leicht zu lösen. Aber es ist ein Problem, was uns alle betrifft und die Patientinnen und Patienten vor allem betrifft.

Wenn Sie sich einmal anschauen, wo die Leistungen in Deutschland erbracht werden – ich zeige das hier einmal hoch –, dann sind das, selbst, wenn es um das Einfrieren von Eizellen geht, mehr universitäre Zentren als niedergelassene Zentren. Und die universitären Zentren sind einfach nicht in der Lage, über die KV abzurechnen. Das heißt, wir haben weiterhin die Situation, die Herr Spahn ja eigentlich nicht wollte, die er beheben wollte, dass Menschen, die in einer wirklich extrem kritischen Situation ihres Lebens sind und innerhalb von kürzester Zeit weitreichende Entscheidungen treffen müssen, gezwungen sind, mit einem Antrag auf Erstattung, den sie von uns bekommen, dann zu ihrer Krankenkasse zu gehen. Und leider landen diese Menschen dann häufig bei Sachbearbeitern und Sachbearbeiterinnen, die mit der Materie nicht vertraut sind und denen sagen: Ja, die Uni ist doch total blöd! Die kann doch direkt abrechnen, das steht doch im Gesetz drin! – Leider können wir das nicht. Das heißt, der Patient, die Patientin wird wieder zu uns zurückgeschickt; sie sind, wie man sich denken kann, nicht glücklich und werden noch zusätzlich unter Stress gesetzt.

Wir erbringen diese Leistungen, weil wir davon überzeugt sind, dass wir den Menschen damit helfen – nicht, um damit viel Geld zu verdienen. Ich würde mir im Sinne Ihrer Versicherten wünschen, dass hier eine Lösung gefunden wird, die diese Menschen dann tatsächlich in dem unterstützt, was Herr Spahn eigentlich vorhatte, nämlich in dieser kritischen Phase ihres Lebens.

Ich weiß, dass Sie das nicht lösen können, würde Sie aber bitten, das dann entsprechend an andere Stellen zu transportieren, wo Sie vielleicht die Möglichkeit haben, sich Gehör zu verschaffen, mehr Gehör zu verschaffen, als ich das als kleiner Universitätsprofessor hier kann.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ob da unsere Möglichkeiten so viel besser sind, lasse ich dahingestellt. Aber okay, ich habe die Botschaft klar verstanden. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Prof. Freund und dann eine von Frau Sänger.

Herr Prof. Dr. Freund (DGHO): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir bekommen tatsächlich von der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs zahlreiche Mitteilungen, Anfragen von jungen Patienten insbesondere auch zu den Lagerkosten.

In den Übergangsbestimmungen der Richtlinie ist ja sehr gut für die Patienten ausgeführt, dass die Lagerkosten auch für diejenigen Patienten, die vor dem Inkrafttreten der ganzen Regelungen eingefroren haben, übernommen werden, dass das Kassenleistung ist. Aber die jungen Leute kommen da in eine ganz tragische Situation. Sie stellen den Antrag an die Kasse, die Kasse sagt: Ja, das wird übernommen, wir können das über die Versichertenkarte abrechnen. – Dann wenden sie sich an ihre Kryo-Bank, die dann natürlich – sicherlich zu recht – sagt: Wir können das nicht abrechnen, weil wir EBM-Ziffern nicht abrechnen können, die da vorgesehen werden. – Dann haben wir den jungen Leuten zum Teil geraten, sich doch mal an die Kassenärztlichen Vereinigungen zu wenden, dass da Stellen nachgewiesen werden, wo denn so eine Abrechnungsmöglichkeit über eine Kooperation zwischen Ärzten und Kryo-Banken besteht – oder wo es Kryo-Banken gibt, die vielleicht doch abrechnen können. Dann sagen die Kassenärztlichen Vereinigungen: Ja, das wissen wir auch nicht!, oder schicken Listen von Ärzten, die Keimzellen entnehmen und einfrieren, was natürlich bei der Frage der Lagerkosten auch nicht hilft. – Also, man muss es aus Sicht der Betroffenen sehen: Es ist wirklich eine schlimme Situation, wo man in einem Sumpf von verschiedenen Beteiligten versinkt, die alle die Hände heben und sagen: Wir können daran auch nichts ändern.

Ich glaube, wir haben da eine gemeinsame Verantwortung, und da möchte ich wirklich noch einmal an alle Player appellieren, da nicht einfach stehen zu bleiben, sondern diese Frage voranzutreiben. Wir werden das natürlich von unserer Seite tun – über das BMG –, keine Frage. Aber ich appelliere wirklich auch, auch in dem Sinne dessen, was Herr Krüssel sagte, für das

Einfrieren der Keimgewebe und Keimzellen: Dieses Problem muss gelöst werden. Wir sind mittlerweile fast drei Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes. Das geht so nicht weiter. Das ist auch niemandem zu vermitteln.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Freund. – Dann übergebe ich an Frau Prof. Sänger und dann an Frau Prof. Kliesch.

Frau Prof. Dr. Sänger (DGGG): Vielen Dank. – Ich wollte einfach aus der Sicht der Betroffenen kurz ergänzen, dass die Patienten tatsächlich versuchen, ihre Zellen umzulagern, und wir viele Anfragen haben oder jetzt auch über die Universitäten in unserem Verbund dokumentieren, dass versucht wird, die Zellen dann in niedergelassenen Zentren unterzubringen. Das ist schwierig für die Patienten, weil natürlich nicht jedes niedergelassene Zentrum begeistert ist, einfach ob der Verantwortung für die Zellen oder einfach auch, weil es die Lagerkapazität nicht hat. – Das heißt, sie kommen mit den Zellen nicht unbedingt unter.

Für Eizellen und Spermazellen ist das noch eine Sache, denn das können die niedergelassenen Repro-Zentren unter Umständen abdecken. Aber was das Keimzellgewebe betrifft, also das Ovar-Gewebe, ist es einfach so, dass sie an bestimmte Kryo-Banken, die das Know-how haben und jahrelang einfrieren, gebunden sind. So ist zumindest der Stand der Dinge. Und da wird es einfach wahnsinnig schwierig, weil die Hauptlast dieser Proben eben an einzelnen Universitäten lagert; lassen Sie es drei, vier Universitäten in Deutschland sein. Das heißt, wenn hier nicht irgendwie eine Lösung gefunden wird, ist das fürs Ovar-Gewebe noch einmal ungleich schwieriger zu sehen als jetzt für die Samen- oder Eizellen.

Was die Abrechnungsmöglichkeiten betrifft, vielleicht nur einmal als Information: Es gibt Universitäten, die Anträge für eine Ermächtigung gestellt haben. Die ist abgelehnt worden. Wir haben jetzt in Bonn tatsächlich den Antrag auch gestellt, und ich warte noch auf Antwort. Es gibt einzelne Krankenkassen, die auf die Universitäten zugehen und quasi Verträge schließen wollen. Es ist also nicht so, dass sich nichts tut. Aber es ist natürlich nichts, was flächendeckend optimal gelöst ist. Dementsprechend schließe ich mich Herrn Freund an: Wir brauchen wirklich dringend Hilfe.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Sänger. Vielen Dank auch für die klare Darstellung. Sie merken, dass ich Ihnen Raum gebe zu einem Thema, welches eigentlich nicht Gegenstand der Anhörung ist und was auch ein Thema ist, was der G-BA kraft seiner Möglichkeiten jetzt so nicht regeln kann – um das einfach noch einmal deutlich zu machen, dass wir das wohl hören und da kreative Lösungen gefragt sind. – Frau Prof. Kliesch vielleicht abschließend?

Frau Prof. Dr. Kliesch (DGU): Ich glaube trotzdem, dass es wichtig ist, dass wir es in diesem Rahmen einmal besprechen, weil ja auch Vertreter der Krankenkassen dabei sind.

Wir von der Universität Münster sind den Weg gegangen, eine persönliche Ermächtigung meinerseits, die bereits bestand, für die normale Krankenversorgung im speziellen Gebiet zu erweitern. Das ist Gott sei Dank hier in Westfalen gelungen, aber es gibt genügend andere Universitäten, die das versucht haben, wo es aber keine Möglichkeiten gibt. Dann bleibt trotzdem das Problem bestehen, dass da die persönliche Ermächtigung eigentlich missbraucht wird für diese Lagerungskosten, weil ich natürlich die Patienten, die ja dauerhaft einlagern, über viele Jahrzehnte gar nicht persönlich sehen kann. Da beißt sich so ein bisschen unser regulatives System in Deutschland in den eigenen Schwanz; das ist einfach schwierig, und das ist für die Patienten sehr, sehr mühsam.

Für die weibliche Seite ist es stellenweise noch mühsamer, weil die universitären Zentren da in aller Regel auch keinen Partner haben, der das in einer größeren Kryo-Bank lagert, sondern die lagern das ja häufig selber. Die Kapazitäten sind begrenzt. Es gibt mittlerweile Transfers von Unikliniken zu Unikliniken, weil die mit externen Kryo-Banken zusammenarbeiten, die gar nicht abrechnen können – und das bei einer Leistung, die ja klar definiert ist. Es geht hier ja

nicht um Variablen und teilerbrachte Dinge, die erst im Detail abgerechnet werden müssen, sondern das ist ein Fixkostensystem, die Lagerungskosten.

Und vielleicht gibt es doch eine Möglichkeit, über den G-BA hier eine Empfehlung auszusprechen, dass man abweichend von den sonst üblichen Verfahren hierbei den Weg prüft, wie man ein Erstattungssystem für die Patienten öffnen kann, denn wir reden über eine nachprüf-bare Leistung. Es gibt Verträge über diese Lagerung, eben weil es sich um Keimzellen oder Keimzellgewebe handelt. Es ist so gut dokumentiert und im Prinzip so scharf kontrollierbar, dass auch die Möglichkeit von Missbrauch in jedweder Form, egal von welcher Seite, ausgeschlossen ist, sodass man vielleicht doch einmal über die verschiedenen Stellen prüfen muss: Wie kann man hier den Weg außerhalb dessen, was sonst üblich ist – und wir haben hier eine besondere Situation –, so vereinfachen, dass die Patienten ihren Anspruch auf Kostenerstat-tung auch umgesetzt bekommen und jetzt nicht ein wildes Hin und Her und Irritationen und Sorgen und Nöte entstehen. Die Leute haben Angst, dass ihre Proben vernichtet werden, weil diese nicht gelagert werden können bzw. die Kosten nicht erstattet werden.

Das ist eine ganz unerträgliche Situation, und vielleicht finden wir gemeinsam einen Weg, wie man hier in dem schwierigen System des Gesetzgebungsverfahrens, was wir hier in Deutsch-land haben, einen praktikablen Weg vorzeichnen kann, der dann auch zeitnah Anwendung findet – mit allen klugen Köpfen, die hier in den Gremien verfügbar sind.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Prof. Kliesch. – Ich habe noch eine Wort-meldung von der Patientenvertretung, würde aber angesichts der nächsten Anhörung das jetzt auf komplett neue Aspekte begrenzen wollen. Ich denke, das Problem ist hinreichend dargestellt, ist auch bereits in Ihren Stellungnahmen deutlich geworden und, wie ich schon am Anfang sagte, in zahlreichen Schreiben, die uns erreicht haben. – Ich habe hier noch die Mel-dung von der Patientenvertretung. Patientenvertretung, bitte.

PatV.: Nur ganz kurz: Das ist natürlich eine untragbare Situation für die Patienten, aber das BMG ist ja auch anwesend. Ich weiß nicht, wer das Problem lösen kann, aber da muss es eine Lösung geben – kurzfristig; das sehen wir auch.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weiteren Ergänzungsbedarf seitens unserer Gäste? – Wenn das nicht der Fall ist, bedanke ich mich noch einmal ganz herzlich für die ausführlichen Stellungnahmen, auch jetzt für die Darstellung, für die klaren Positionierun-gen und wünsche allen noch einen guten Tag. Machen Sie es gut!

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr

B-7.3 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen

In den mündlichen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass im § 27a Absatz 4 SGB V keine Reihenfolge zwischen Chemotherapie oder keimzellschädigender Therapie und Kryokonservierung festgelegt wurde. Der Richtlinienentwurf wurde entsprechend angepasst.

Für die in den mündlichen Stellungnahmen aufgeführte Frage der Verwendung von kryokonserviertem Keimzellgewebe zur Wiederherstellung der natürlichen Empfängnisfähigkeit (autologe Transplantation) ist die Rechtsgrundlage nicht der § 27a SGB V weshalb hierzu keine Regelungen in die Kryokonservierungs-Richtlinie aufzunehmen waren. Die autologe Transplantation stellt eine Leistung im Rahmen der Krankenbehandlung nach § 27 SGB V dar.

Darüber hinaus haben sich aus der mündlichen Anhörung keine neueren Hinweise oder Erkenntnisse in Bezug auf das schriftliche Stellungnahmeverfahren ergeben bzw. war festzustellen, dass an den G-BA gerichtete Hinweise zum Vertragsrecht und zur Vergütung außerhalb seiner Regelungskompetenz liegen.

C Anlagenverzeichnis

Anlage 1	Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin „Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich“
Anlage 2	Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin: „Ergebnisse der Update-Recherche zur Stellungnahme ‚Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich‘“
Anlage 3	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „ <i>Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe</i> “

Stellungnahme



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

AG Familienplanung: Thema Fertilitätserhalt -
Ergebnisse der Update-Recherche zur Stellungnahme
„Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich“*
vom 16.04.2020

* Update nur zum Thema Keimzellgewebe, kein Ländervergleich mehr

Auftrag / Anfrage von: [REDACTED]

Bearbeitet von: [REDACTED]

Datum: 14. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Sachverhalt.....	5
2 Methodisches Vorgehen	6
2.1 Literaturrecherche	6
2.2 Auswahl der Fundstellen.....	6
3 Ergebnisse	8
3.1 Übersicht der Fundstellen.....	8
3.2 Evidenzbasierte Leitlinien	8
3.3 Systematische Übersichten.....	20
3.4 Primärstudien.....	25
3.5 Handsuche AG.....	29
4 Zusammenfassung / Diskussion	34
Referenzen	35
Anhang	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien für das Literaturscreening.....	6
Tabelle 2:	Leitlinien ohne systematische Literaturrecherche und -bewertung.....	8
Tabelle 3:	Leitlinien mit systematischer Literaturrecherche und -bewertung.....	12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flowchart des Literaturscreenings	7
Abbildung 2:	Die Edinburgh Selection Criteria (nach Wallace 2014, zitiert bei Long 2016 und ESHRE 2020).....	24
Abbildung 3:	Entscheidungsalgorithmus für Fertilitätserhalts-Maßnahmen nach Chae Kim und Hayslip (2020) [3]	26
Abbildung 4:	Risikograd für Keimdrüsenversagen/Infertilität über dem der Allgemeinbevölkerung nach Meacham et a. [13].	30
Abbildung 5:	Alkylierende Wirkstoffe mit Einfluss auf die Fertilität (nach Klipstein [9])	32
Abbildung 6:	Einteilung der Evidenz bei Lambertini (2016) [10] und Lambertini (2020) [11]..	41
Abbildung 7:	Empfehlung Fertilitätserhaltender Maßnahmen nach Therapieoption bei Mulder et al. (2021)[14]	43
Abbildung 8:	Onkologische Behandlungen und ihr Effekt auf das Keimgewebe (Klipstein et al. 2020 [9])	44

Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antralfollikel-Zahl (antral follicle count)
AG	Arbeitsgruppe
AMH	Anti-Müller Hormon
ASCO	American Society of Clinical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IVM	In-vitro Maturation
LL	Leitlinie
OTC	Kryokonservierung von Ovargewebe
OTT	Transplantation von Ovargewebe
POI	Vorzeitiges Ovarialversagen

1 Sachverhalt

Die themenbezogene AG Fertilitätserhalt der AG Familienplanung berät zum Thema „Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe und die dazu gehörigen Maßnahmen (Umsetzung des § 27a Absatz 4 SGB V)“.

Für die Beratungen zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe hat die AG am 25.11.2019 eine Recherche zu der Frage „Wie werden Leistungen zur Kryokonservierung in vergleichbaren Gesundheitssystemen ausgestaltet und dokumentiert?“ beauftragt. Außerdem sollten Informationen zu der Frage der hormonellen Stimulation von Mädchen unter 18 Jahren zur Verfügung gestellt werden, um ggf. über die Frage des off-label-use sowie über mögliche Risiken, wie beispielsweise die Überstimulation, beraten zu können.

Am 16. April 2020 legte die Fachberatung Medizin eine umfassende Stellungnahme mit Auswertung der Literatur zu den Optionen fertilitätserhaltender Maßnahmen bei Mädchen und zu einem Vergleich der Erbringbarkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen in vergleichbaren Gesundheitssystemen vor.

Da nach wie vor Unklarheiten über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Kryokonservierung von Ovarialgewebe – insbesondere bei präpubertären Mädchen – bestehen und da die letzten Rechercheergebnisse bereits mehr als 6 Monate alt sind, wurde die Fachberatung Medizin mit einer Update-Recherche beauftragt, mit dem Fokus auf den Stand der Erkenntnisse zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe.

2 Methodisches Vorgehen

2.1 Literaturrecherche

Es wurde eine Updaterecherche nach Leitlinien zu den Fragestellungen „Fertilitätserhalt oder Kryokonservierung“ und nach Studien zur Fragestellung „Entnahme Ovarialgewebe bei Mädchen zum Fertilitätserhalt“ durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Suche nach Systematischen Reviews der letzten 5 Jahre zum Thema. Die Recherche wurde am 02.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials) und MEDLINE (PubMed). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Stellungnahme aufgeführt. Zusätzlich wurden Dokumente per Handsuche aus der AG bereitgestellt und berücksichtigt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Stellungnahme aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 290 Referenzen, die anschließend anhand von Titel und Abstract gescreent wurden. Davon wurden 34 Referenzen eingeschlossen und im Volltext einem zweiten Screening unterzogen. Zusätzlich wurde je ein Dokument zu der Fragestellung „behandlungsassoziiertes Infertilitätsrisiko“ sowie „ethische Aspekte des Fertilitätserhalts bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen“ durch Handsuche identifiziert, im Volltext gescreent und aufgenommen.

Insgesamt wurden für diese Stellungnahme 17 neue Dokumente berücksichtigt und ausgewertet.

2.2 Auswahl der Fundstellen

Die durch die Recherche ermittelten Treffer wurden einem zweistufigen Auswahlprozess (Screening) unterzogen. Im 1. Screening erfolgte eine Prüfung nach Titel und Abstract. Die hierbei eingeschlossenen 34 Treffer wurden im Volltext auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (2.Screening). Insgesamt konnten 17 Referenzen in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen werden (vgl. Flowchart in Abbildung 1). In Tabelle 2 sind die im 1. und 2. Screening verwendeten Ausschlusskriterien dargestellt.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für das Literaturscreening

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
a1	Thematisch nicht relevant	z. B. Andere Indikation, andere Fragestellung
a2	Publikationstyp	z. B. Letter, Abstract, Poster, Comment, kein Volltext, Einzelfallbericht, Studien-/Reviewprotokoll, Studie über Auswirkung von LL
a3	Studiendesign	Für die vorliegende STN nicht verwendet! z. B. Nicht-systematischer Review oder nicht-systematische Leitlinie (z. B. fehlende Angabe zum Suchzeitraum und/oder den durchsuchten Datenbanken), kein HTA, keine evidenzbasierte LL, keine Primärstudie, Tierstudie

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
a4	Methodische Mängel	z. B. keine systematische Literaturrecherche, fehlende Qualitätsbewertung, fehlende Verknüpfung zwischen LL und zugrundeliegender Evidenz
a5	Dublette	
a6	Volltext nicht beschaffbar	
a7	Tierstudie / Laborstudie	
a8	Sprache	z. B. nicht deutsch, englisch, andere Sprachen werden zurückgestellt

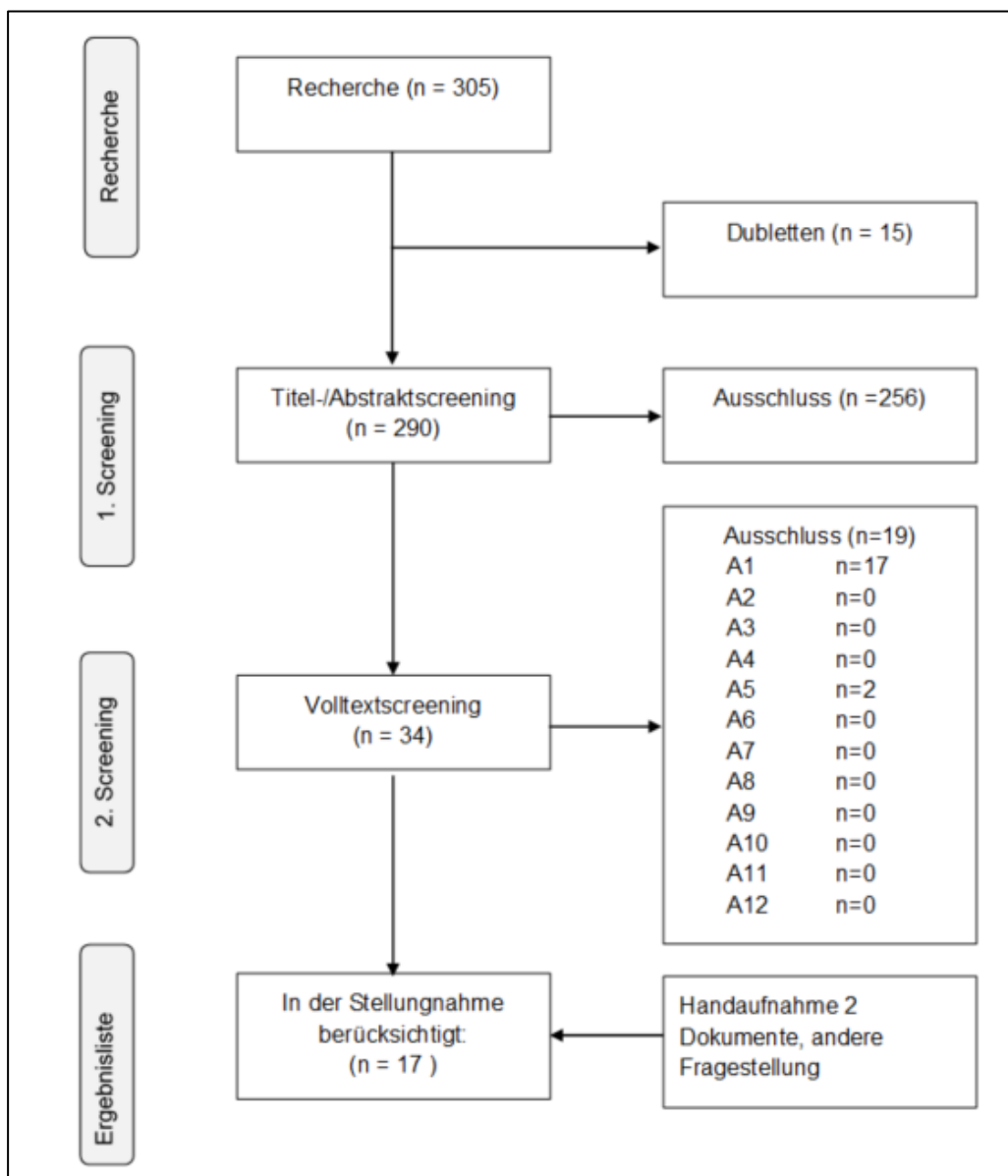


Abbildung 1: Flowchart des Literaturscreenings

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht der Fundstellen

Insgesamt wurden 7 Leitlinien bzw. „Committee Opinions“, 3 systematische Übersichten und 4 Primärstudien eingeschlossen. Zusätzlich werden die Inhalte von 2 durch Handsuche der AG ermittelte Artikel dargestellt.

3.2 Evidenzbasierte Leitlinien

Bei den Quellen Lambertini M. et al. (2016), ACOG (2018), Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2019), European Society for Medical Oncology (ESMO) (2020) sowie bei der S1 Leitlinie der AWMF werden sowohl konsensbasierte als auch evidenzbasierte Empfehlungen gegeben. Für diese Leitlinien wurde die Literatur jedoch nicht systematisch recherchiert, sondern von den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Expertinnen und Experten eingebracht. In der SOP der ESMO wird dabei darum gebeten, dass die Expertinnen und Experten ihre jeweilige Recherchestrategie offenlegen.

Tabelle 2: Leitlinien ohne systematische Literaturrecherche und -bewertung

Organisation (Jahr)	Titel	Anmerkungen
Lambertini M. et al. (2016)[10]	Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting	Ergebnisse eines Expertenmeetings; Empfehlung für OTC auch für präpubertäre Mädchen mit den bekannten Vor- und Nachteilen
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2018) [1]	ACOG Committee Opinion No. 747 Summary: Gynecologic Issues in Children and Adolescent Cancer Patients and Survivors	OTC unter den bekannten Kautelen empfohlen für Krebspatientinnen < 20 Jahre
Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2019)[16]	Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy.	committee opinion Kapitel zu OTC; teilweise gleiche Literatur zitiert wie in STN der FBMed
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020) [7]	Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten	S1-Leitlinie OTC= etablierte Methode AB der Pubertät aber auch als Maßnahme VOR der Pubertät genannt mit Verweis auf einen bekannten Fall einer erfolgreichen Retransplantation
European Society for Medical Oncology (ESMO) (2020)[11]	Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients	Die Empfehlungen zu OTC beziehen sich auf postpubertäre Mädchen

Lambertini et al. (2016) [10] beschreiben Ergebnisse eines Expertenmeetings in Italien im Jahr 2015. Eingeladen waren Ärztinnen und Ärzte mit Expertise auf dem Gebiet des Fertilitätserhalts bei Krebspatientinnen und -patienten aus mehreren europäischen Ländern. Die Expertinnen und Experten wurden gebeten, einen aktuellen Überblick über die zu diesem Thema veröffentlichte Literatur zu geben, und die Präsentation eigener unveröffentlichter Daten wurde angeregt. Die eingereichte Literatur wurde hinsichtlich der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade gemäß den ESMO Clinical Practice Guidelines zur Fertilitätserhaltung bei Krebspatienten eingeteilt (vgl. Abbildung 2 im Anhang). Auf der Grundlage der präsentierten Daten sowie der Expertise der eingeladenen Referentinnen und Referenten wurden insgesamt zehn Empfehlungen diskutiert und erarbeitet, die Ärztinnen und Ärzten bei der Beratung ihrer jungen, an Fertilitätserhalt interessierten Patientinnen und Patienten helfen sollen. Die Empfehlungen sind in Gänze im Anhang dieser Stellungnahme enthalten. Von Interesse für die Beratungen der AG dürften die Empfehlungen 3, 8 und 9 sein.

Empfehlung 3: Alle Patienten mit potenziellem Interesse an der Erhaltung ihrer Fertilität sollten an eine Fertilitätseinrichtung (fertility unit) überwiesen werden, um das Risiko der Infertilität, die Chancen einer zukünftigen Empfängnis und die Möglichkeiten einer proaktiven Erhaltung der Fruchtbarkeit angemessen zu bestimmen (V, A). Einige Krebspatienten werden jedoch nach der Krebsbehandlung nicht die Hilfe einer Fertilitätseinrichtung benötigen (V, B). Da mehrere patienten- und behandlungsbezogene Faktoren mit dem Risiko der Entwicklung von Infertilität verbunden sind, sollte die Onkofertilitätsberatung auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sein.

Empfehlung 8: Die besten Kandidatinnen für die Kryokonservierung von Ovarialgewebe sind präpubertäre Mädchen (III, A). Die Technik kann auch für Patientinnen vorgeschlagen werden, für die eine Behandlung mit einem hohen Risiko für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz vorgesehen ist, die eine Krebsbehandlung nicht aufschieben können oder die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, oder bei Kontraindikationen für eine hormonelle Stimulation (III, B). Patientinnen mit Krebserkrankungen mit einem hohen Risiko einer malignen Kontamination der Eierstöcke (z. B. aggressive hämatologische Malignome) sollten nicht für eine Autotransplantation von Ovarialgewebe in Frage kommen (V, B).

Empfehlung 9: Um das Verfahren sowohl im Hinblick auf das Patientenmanagement als auch auf die Kosteneffizienz zu optimieren, kann die Entnahme des Gewebes dezentral, das anschließende Einfrieren und Lagern der Proben jedoch zentral erfolgen (III, B). Ein gut organisiertes Netzwerk zwischen Fertilitätseinrichtungen ist erforderlich (III, B).

Die Autoren schließen mit der Einschätzung, dass, obwohl es ein großes Interesse auf dem Gebiet des Fertilitätserhalts bei Krebspatientinnen und -patienten gibt, aufgrund des Mangels an großen prospektiven Kohortenstudien und randomisierten Studien für die meisten Empfehlungen nur mittelgradige Evidenz vorliege. Den Bedarf an weiteren Erkenntnissen könnten Register und prospektive Studien abdecken und die Teilnahme von Patientinnen und Patienten an diesen Studien sei entscheidend, um robustere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Die **Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der AWMF (2020)** [7] wurde im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und unter Berücksichtigung von Stellungnahmen der Mandatsträgerinnen und -träger der Deutschen

Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), dem Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ), der Deutschen Gesellschaft für Andrologie und den Netzwerken FertiProtect, Androprotect und PanCare erstellt. Die Empfehlungen basieren auf einer unsystematischen Literaturrecherche und den Meinungen der Expertinnen und Experten. Diese Leitlinie entspricht somit der Stufe „S1“.

In dieser Leitlinie ist das Kapitel PRÄVENTION BEI ERHÖHTEM RISIKO UND BEHANDLUNG BEI BEEINTRÄCHTIGUNG DER FRUCHTBARKEIT offenbar durch die Expertinnen des Netzwerkes FertiProtect erstellt worden und untergliedert sich in eine Darstellung fertilitätsprotektiver Maßnahmen VOR und AB der Pubertät bei Mädchen und Jungen.

Hierbei wird die Kryokonservierung von Ovargewebe als „etablierten Methode“ im Kapitel: „Fertilitätsprotektive Maßnahmen **ab der Pubertät**, vor/im reproduktiven Zeitfenster nach Therapiebeginn“ beschrieben. Es werden Daten des DIR aus dem Jahr 2019 zitiert, wonach von 2007-2018 insgesamt 197 Ovargewebstransplantationen durchgeführt wurden und eine Schwangerschaftsrate von 29,4 % verzeichnet wurde. Als Vorteil der OTC wird genannt, dass keine hormonelle Stimulation erfolgen muss, als Caveat wird auf die Möglichkeit der Retransplantation maligner Zellen hingewiesen. Die Expertinnen empfehlen die Kombination der Gewinnung von Ovargewebe und anderen notwendigen Maßnahmen (z. B. Anlage Broviak Katheter) in einer operativen Sitzung.

Als fertilitätsprotektive Maßnahmen **vor der Pubertät** und vor Therapiebeginn wird die Ovaropexie bei Bestrahlung im Beckenbereich benannt sowie die Kryokonservierung von präpubertärem Ovargewebe, welches allerdings eine spätere Eizellreifung erfordert. Es wird darauf hingewiesen, dass „bereits von einer erfolgreichen Retransplantation von präpubertärem Ovargewebe berichtet“ wurde und es wird auch hier auf die potentielle Gefahr der Retransplantation maligner Zellen hingewiesen.

In der **Leitlinie der ACOG (2018)** [1] werden Empfehlungen für Krebspatientinnen < 20 Jahren gegeben.

Es wird empfohlen, dass bei Mädchen, heranwachsenden Frauen und Frauen, bei denen durch eine Krebsbehandlung das Risiko der Unfruchtbarkeit besteht, vor der Behandlung Optionen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit besprochen werden sollten.

Weiter heißt es in dem Dokument, dass die Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe sich bei der Autotransplantation nach einer Chemotherapie als erfolgreich erwiesen habe. Unter Verweis auf die Publikationen von Meior et al. (2016)¹ und Lawrenz et al. (2012)², die bereits für die Stellungnahme aus 2020 seitens der FBMed ausgewertet wurden, wird darauf hingewiesen, dass Lebendgeburten sowohl bei Patientinnen berichtet wurden, die spontan schwanger wurden, als auch bei solchen, die mit assistierter Reproduktionstechnologie behandelt wurden und dass die Kryokonservierung von Ovarialgewebe mit autologer Transplantation oder Reifung von

¹ Meior D. et al. Transplantations of frozen thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril* 2016;106:467–74.

² Lawrenz B, et al. . Fertility preservation in prepubertal girls prior to chemotherapy and radiotherapy–review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:284–8.

Primordialfollikeln bereits erfolgreich durchgeführt wurde. Allerdings sei das Krebsrezidiv bei der autologen Transplantation ein Problem.

Da sich die Wissenschaft des Fertilitätserhaltes schnell weiterentwickelt empfehlen die Leitlinienautoren die Überweisung der Patientinnen an eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in Onkofertilität, um das gesamte Spektrum der verfügbaren Optionen zu erkunden. Darüber hinaus gebe es ethische Fragen, die Minderjährige und ihre Fähigkeit zur freiwilligen Einwilligung, Zustimmung oder Ablehnung von Verfahren oder experimentellen Behandlungen im Zusammenhang mit der Fertilitätserhaltung betreffen.

Empfehlungen und Schlussfolgerungen

Das American College of Obstetricians and Gynecologists gibt die folgenden Empfehlungen bzw. zieht die folgenden Schlussfolgerungen: Krebs und seine Behandlung können unmittelbare oder verzögerte nachteilige Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit haben.

- Gynäkologen können zu folgenden Themen konsultiert werden: Pubertätsprobleme, Menstruationsunregelmäßigkeiten, starke Menstruationsblutungen und Anämie, Sexualität, Empfängnisverhütung, Eierstockfunktion, einschließlich Erhaltung der Fruchtbarkeit, Brust- und Gebärmutterhalskrebsvorsorge, Hormontherapie und Graft-versus-Host-Krankheit.
- Zusätzlich zur Fertilitätserhaltungsberatung vor der Behandlung sollten sexuell aktive junge Frauen gründlich über die Risiken einer Schwangerschaft während der Krebsbehandlung aufgeklärt und nachdrücklich ermutigt werden, wirksame Verhütungsmittel zu verwenden; die Wahl des Verhütungsmittels sollte mit dem onkologischen Team besprochen werden.
- Die Wissenschaft der Fertilitätserhaltung ist ein sich schnell entwickelndes Gebiet; daher wird eine Überweisung an eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in Onkofertilität empfohlen, um das gesamte Spektrum der verfügbaren Optionen zu berücksichtigen.
- Überlebende von Krebs im Kindesalter, die ihre Fertilität aufrechterhalten, sollten zusätzlich zu möglichen schwangerschaftsbedingten Komplikationen über die gesundheitlichen Risiken für die Nachkommenschaft aufgeklärt werden.
- Ungefähr 75 % der Überlebenden von Krebs im Kindesalter erleben mindestens eine Spätfolge in Bezug auf ihre Gesundheit oder Lebensqualität.
- Ein multidisziplinärer Ansatz zur Überlebenshilfe bei Krebs wird angeregt.

Im Kapitel zum Thema OTC der Leitlinie des **Practice Committee der American Society for Reproductive Medicine (2019)** [16] sind die Vorgehensweisen zu Entnahme und Art der Transplantation dargestellt und mit Quellen hinterlegt. Es wird dargelegt, dass die OTC die einzige Maßnahme zum Erhalt der Fertilität sei für präpubertäre Mädchen. Die hier angesprochenen Aspekte entsprechen im Wesentlichen dem, was bereits in der Stellungnahme der FBMed aus 2020 dargestellt ist. Der AG bisher noch unbekannt Aspekte werden hier nicht angesprochen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Daten über Wirksamkeit, Sicherheit und reproduktive Ergebnisse nach der Kryokonservierung von Ovarialgewebe noch begrenzt seien und dieses Verfahren „als ein etabliertes

medizinisches Verfahren mit begrenzter Wirksamkeit betrachtet werden [könne], das sorgfältig ausgewählten Patientinnen angeboten werden sollte. Die Transplantation von Ovarialgewebe kann technisch anspruchsvoll sein und sollte nur von Zentren angeboten werden, die über die erforderliche Labor- und Operationskompetenz verfügten.“ [17]

In der **Leitlinie der ESMO (2020)** [11] werden Empfehlungen für **postpubertäre** Jungen und Mädchen gegeben. Die Einteilung der Evidenz entspricht der bei Lambertini 2016 (vgl. Abbildung 2).

Die Autoren führen aus, dass die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ein alternatives Verfahren sei, wenn die Kryokonservierung von Eizellen oder Embryonen nicht durchführbar ist [III, A] mit den folgenden Erwägungen:

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe sollte älteren Frauen nicht angeboten werden: Die aktuelle Evidenz unterstützt 36 Jahre als Altersgrenze [III, B].

Fragmente von Ovarialgewebe (Medulla und/oder Kortex) sollten vor der Transplantation immer mit geeigneten Techniken auf das Vorhandensein von neoplastischen Zellen untersucht werden [III, A]. Eine Transplantation sollte bei akuter Leukämie, soliden Tumoren oder hämatologischen Erkrankungen mit Betroffenheit des Beckens mit besonderer Vorsicht erwogen werden [III, A].

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann nach einer Induktion oder einigen gonadotoxischen ChT-Zyklen niedriger Intensität durchgeführt werden [IV, B]. Dieser Ansatz könnte bei Patienten mit systemischen Erkrankungen, wie z. B. Leukämie, von Interesse sein, um das Risiko einer Transplantation von restlichen bösartigen Zellen, die sich vor der Kryokonservierung im Eierstock befanden, zu verringern [V, C].

Die Empfehlungen in den beiden Leitlinien der **European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)** und des **PanCare Life Consortiums** beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche.

Tabelle 3: Leitlinien mit systematischer Literaturrecherche und -bewertung

Organisation (Jahr)	Titel	Anmerkungen
European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2020)[2,4]	ESHRE guideline: female fertility preservation.	Empfehlungen für postpubertäre Mädchen und Frauen; von den evidenzbasierten Empfehlungen beruhte 1 auf hochwertiger Evidenz, 3 auf moderater, 17 auf geringgradiger und 29 auf sehr schlechter Evidenz
PanCare Life Consortium Mulder (2021)[14]	Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer	Patientinnen mit Krebs im Alter von <25 Jahren Empfehlungen prä- und postpubertär Empfehlungen differenziert nach Risiko durch Therapie und Qualität der Evidenz

Für die Erstellung der **ESHRE guideline: female fertility preservation (2020)** [2,4] wurde Literatur in englischer Sprache berücksichtigt, die vor dem 01.11.2019 publiziert und mittels einer systematischen Recherche ermittelt wurde. Die Autoren weisen darauf hin, dass die meisten eingeschlossenen Interventionen nicht gut untersucht seien, dass sich aber die Erkenntnisse zu technischen Aspekten, Durchführbarkeit und Ergebnissen extrapolieren ließen von den etablierten Verfahren der Kryokonservierung von Eizellen und Embryonen in der Behandlung von Infertilität. Für Eingriffe wie OTC und IVM sei jedoch mehr Evidenz erforderlich, insbesondere in Bezug auf die Schwangerschaftsergebnisse nach Anwendung dieser Techniken. Solche zukünftigen Studien können eine Überarbeitung der aktuellen Empfehlungen erforderlich machen.

In dieser Leitlinie wurde jede Empfehlung als stark oder schwach gekennzeichnet und je nach Stärke der unterstützenden Evidenz mit einem Evidenzgrad versehen (hoch, mäßig, niedrig, sehr niedrig). Good Practice Points (GPPs), die auf klinischem Fachwissen beruhen, wurden hinzugefügt, wo dies relevant war, um die Empfehlungen zu verdeutlichen oder um weitere praktische Ratschläge zu geben. Es wurden auch "Nur-Forschung"-Empfehlungen gegeben, und diese Interventionen sollten nur im Rahmen von Forschung, mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und ethischer Genehmigung angewendet werden. Starke Empfehlungen sollten als Empfehlung für die meisten Patienten angewandt werden, während schwache Empfehlungen eine Diskussion und gemeinsame Entscheidungsfindung erforderlich machen.

Die Autoren geben in Bezug auf die OTC eine einzige Empfehlung mit starkem Empfehlungsgrad bei moderater Evidenz:

Empfehlung	Stärke der Empfehlung und Grad der Evidenz	Anmerkungen der LL-Gruppe zu der Empfehlung
Es wird empfohlen, die OTC bei Patientinnen anzubieten, die sich einer gonadotoxischen Behandlung mit mittlerem/hohem Risiko unterziehen, wenn eine Kryokonservierung von Eizellen/Embryonen nicht möglich ist, oder wenn die Patientin die OTC wünscht	Stark (sehr) niedrig*	Die OTC/OTT ist wirksam bei der Wiederherstellung der Fertilität mit guten Chancen auf eine Lebendgeburt. Die Daten deuten auch darauf hin, dass die OTC, und insbesondere die Entnahme von Ovarialgewebe, als sicher anzusehen ist, obwohl die allgemeinen Risiken eines chirurgischen Eingriffs berücksichtigt werden müssen. Bei Patientinnen, bei denen eine Kryokonservierung von Eizellen/Embryonen nicht möglich ist, scheinen die Vorteile der OTC die Risiken zu überwiegen.“

* Übersichtsarbeiten über Beobachtungsstudien (Gellert 2018, Pacheco und Oktay 2017; diese Daten wurden bereits für die STN 2020 ausgewertet)

Mit Verweis auf die Publikation von (Gellert, et al., 2018) wird ausgeführt: „Daten über die Wirksamkeit des Verfahrens zur Wiederherstellung der Fertilität haben gezeigt, dass es einen signifikanten Einfluss des Alters der Patientin und der ovariellen Reserve gibt. Hinsichtlich des Alters scheint ein

Schwellenwert von 36 Jahren angemessen.“ Bei Frauen über 36 Jahren erwies sich die Kryokonservierung von Eizellen als überlegen gegenüber der OTC. In Bezug auf die ovarielle Reserve lieferten die Studie Schwellenwerte für AMH und AFC. Für diese Patientinnen (über 36 Jahre und/oder mit niedriger ovarieller Reserve) könnten die Risiken des Eingriffs den begrenzten Nutzen überwiegen, und die Leitlinienautoren schlagen daher vor, andere Maßnahmen des Fertilitätserhaltes zu nutzen.

Als schwache Empfehlung mit sehr geringer Evidenz werden die folgenden drei Empfehlungen gemacht:

Empfehlung	Stärke der Empfehlung und Grad der Evidenz	Anmerkungen der LL-Gruppe zu der Empfehlung
Patientinnen mit niedriger ovarieller Reserve (AMH<0,5ng/ml und AFC<5) oder fortgeschrittenem Alter sollte die OTC wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses eher nicht angeboten werden. Die aktuelle Evidenz legt nahe, dass die Effizienz des OTC-Verfahrens ab einem Alter von 36 Jahren fraglich ist.	Schwach Sehr gering	Studien zur Wirksamkeit der OTC/OTT berichten von einem signifikanten Einfluss des Alters und der ovariellen Reserve der Patientin. Bei Patientinnen über 36 Jahren und/oder mit geringer ovarieller Reserve können die Risiken des Verfahrens den begrenzten Nutzen überwiegen. Daher werden andere Maßnahmen des Fertilitätserhaltes vorgeschlagen.
Patientinnen, die bereits eine niedrig gonadotoxische Behandlung oder eine vorangegangene Chemotherapie erhalten haben, kann OTC als Option angeboten werden	Schwach Sehr gering	Obwohl die Ergebnisse auf einer kleinen Kohorte basieren, zeigen sie keinen Einfluss einer vorangegangenen niedrig gonadotoxischen Chemotherapie auf die Erholungsrate der Ovarialfunktion oder die Schwangerschaftsrate nach OTT. Darüber hinaus kann die OTC für diese Patientinnen die einzige Option für den Fertilitätserhalt sein.
Eine ovarielle Stimulation kann unmittelbar nach der OTC durchgeführt werden.	Schwach Sehr gering	Die Kombination von OTC mit der Kryokonservierung von Eizellen scheint machbar und wirksam zu sein, aber diese Schlussfolgerung basiert auf sehr begrenzten Daten zur Wirksamkeit, ohne Daten zu Schwangerschaften oder Geburten.

Als Good Practice Points wird darüber hinaus in diesem Kapitel noch angeführt, dass die OTC eine innovative Methode zur Erhaltung der Eierstockfunktion und der Fertilität bei postpubertären Frauen sei. Dies wird mit dem Vorliegen von „proof-of-concept“-Daten begründet. Ein weiterer Good Practice Point ist, dass zeitgleich mit der OTC eine ovarielle Transposition durchgeführt werden kann bei Patientinnen, die eine Bestrahlung des Beckenbereiches erhalten sollen. Der dritte Good Practice Point bezieht sich auf die Population der Transgender-Männer.

Schließlich wird noch als "Nur-Forschung"-Empfehlung ausgeführt, dass eine OTC zum Zeitpunkt der Eizellentnahme nach einer ovariellen Stimulation nur in einem Forschungskontext durchgeführt werden sollte und dass bei Patientinnen mit einer genetisch bedingten POI eine OTC/OTT nur nach vorheriger genetischer Beratung und innerhalb eines Forschungsprotokolls durchgeführt werden sollte.

Auswahlkriterien für die OTC

Die Autoren stellen dar, dass die Auswahlkriterien für Patientinnen die für eine OTC in Frage kommen je nach Zentrum variieren. Hierbei werden einerseits die sogenannten Edinburgh criteria verwendet (vgl. Darstellung bei Long et al. weiter unten in dieser Stellungnahme) oder auch recht ähnliche Kriterien, wie sie in einem Review von Donnez und Dolmans im New England Journal im Jahr 2017 beschrieben wurden³. Diese Kriterien umfassen Aspekte wie das Alter der Patientin, die Wahrscheinlichkeit für ein vorzeitiges Ovarialversagen nach der Therapie oder auch die 5-Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit. In Bezug auf den Faktor Alter der Patientin zum Zeitpunkt der OTC berichten die Leitlinienautoren, dass in den USA das Konsensus-Statement des Oncofertility-Konsortiums das Verfahren für Patientinnen im Alter von bis zu 42 Jahren empfiehlt, wenn diese keine Eizellen oder Embryonen kryokonservieren können oder wollen. Die Autoren berichten von weiteren Publikationen, in denen bis zum Alter von 49 Jahren noch eine OTC durchgeführt wurde, weisen aber darauf hin, dass nur wenige Schwangerschaften berichtet sind bei Frauen, die zum Zeitpunkt der OTC älter als 35 Jahre waren und noch keine Schwangerschaft berichtet wurde für Frauen im Alter über 38 zum Zeitpunkt der OTC.

Erfolgsaussichten der OTC

Zu den Vorteilen der OTC gehört die Möglichkeit, die natürliche Eierstockfunktion (einschließlich nicht-reproduktiver endokriner Effekte) nach einer Ovarialgewebetransplantation (OTT) wiederherzustellen und (mehrere) natürliche Schwangerschaften ohne weiteren medizinischen Eingriff zu erreichen. Bis Ende 2018 wurde in der Literatur über insgesamt 131 Schwangerschaften berichtet, in deren Folge 93 Kinder geboren wurden (Gellert, et al., 2018). Mehr als 85 % der Patientinnen zeigten eine wiederhergestellte Ovarialfunktion innerhalb eines durchschnittlichen Zeitraums von 4 Monaten nach der Gewebetransplantation (Spanne: 1-8 Monate). Die Erfolgsrate der OTC – definiert als mindestens ein Kind pro transplantierte Patientin – wurde auf etwa 40 % geschätzt (Gellert, et al., 2018, Pacheco und Oktay, 2017).

Das Ziel der Leitlinie des **PanCare Life Consortiums (2021)** [14] ist es, Gesundheitsdienstleistern dabei zu helfen, sowohl Patientinnen mit der Diagnose Krebs im Kindesalter (im Alter von 25 Jahren oder jünger) als auch deren Eltern, Betreuern oder Partnern die potenziellen Risiken für Infertilität und die Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung zu vermitteln und eine Anleitung zu geben, wie und wann eine Fertilitätserhaltungsbehandlung angeboten werden sollte. Frauen, die die Menarche erreicht hatten, gelten in dieser Leitlinie als postpubertär.

³ Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med 2017;377: 1657-1665

Die Expertinnen und Experten formulierten klinische Fragen zu den folgenden Hauptthemen:

- Wer sollte über ein potenzielles Infertilitätsrisiko informiert werden;
- Wer sollte über die Fertilitätserhaltung beraten werden;
- Welche Methoden zur Fertilitätserhaltung sollten bei der Beratung von prä-, peri- und postpubertären Patientinnen mit der Diagnose Krebs im Kindesalter angeboten werden.

Für die Beantwortung der Schlüsselfragen dieser Leitlinie wurde Literatur in englischer Sprache berücksichtigt, die zwischen Januar 1993 und Februar 2020 publiziert und mittels einer systematischen Recherche ermittelt wurde. Die Qualität der Evidenz wurde mit Hilfe des GRADE-Ansatzes (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Das Gremium macht in Bezug auf die oben genannten Fragen folgende Empfehlungen:

Frage	Qualität der Evidenz	Empfehlung
Wer sollte über ein potenzielles Infertilitätsrisiko informiert werden?	sehr geringe bis mittlere Qualität der Evidenz	Gesundheitsdienstleister sollen alle Patientinnen und ihre Familien über das zu erwartende Risiko für Infertilität oder eine frühe Menopause oder beides informieren, welches je nach der geplanten spezifischen Behandlung unterschiedlich hoch sein kann.
Wer sollte über die Fertilitätserhaltung beraten werden? (Anm. FBMed: siehe auch nachfolgenden Text unter der Tabelle zu dieser Frage)	Sehr geringwertige bis qualitativ hochwertige Evidenz	Das Gremium empfiehlt nachdrücklich, dass Gesundheitsdienstleister mit Patientinnen und ihren Familien Optionen zur Fertilitätserhaltung und alternativen Familienplanung besprechen, wenn die geplante Behandlung <ul style="list-style-type: none"> - alkylierende Wirkstoffe in beliebiger Dosierung (qualitativ hochwertige Evidenz), - Strahlentherapie der Eierstöcke (qualitativ hochwertige Evidenz), - HSCT (sehr geringwertige Evidenz), - einseitige Oophorektomie (sehr geringwertige Evidenz), - kraniale Strahlentherapie (sehr geringwertige Evidenz) oder eine Kombination beinhaltet.
Die Empfehlungen zur Art des Fertilitätserhaltes sind unterteilt nach Art der geplanten onkologischen Behandlung:		
Welche Methoden zur Fertilitätserhaltung sollten bei der Beratung von prä-, peri- und postpubertären	Empfehlungen bei geplanter Behandlung mit hochdosierten alkylierenden Substanzen (d. h. Cyclophosphamid-äquivalente Dosen ≥ 6000 - 8000 mg/m ²), Strahlentherapie der Eierstöcke oder HSCT	

Frage	Qualität der Evidenz	Empfehlung
<p>Patientinnen mit der Diagnose Krebs im Kindesalter angeboten werden?</p>		
	<p>Evidenz in bestehenden Leitlinien zitiert; keine Studien über Lebendgeburten bei postmenarchalen Frauen, die zum Zeitpunkt der Kryokonservierung von Eizellen oder Embryonen ≤ 25 Jahre alt waren.</p> <p>sehr geringe Qualität der Evidenz und der in bestehenden Leitlinien zitierten Evidenz. Keine Kohortenstudien identifiziert, die über Lebendgeburten nach Kryokonservierung und Reimplantation von Ovarialgewebe vor der Pubertät berichten</p> <p>sehr geringe Qualität der Evidenz</p>	<p>Das Gremium identifizierte die Kryokonservierung von Eizellen und Embryonen als etablierte Methoden zur Erhaltung der Fertilität bei postpubertären Frauen, sofern die Prognose durch eine Verzögerung des Behandlungsbeginns nicht beeinträchtigt wird. Aufgrund der Unreife der Eizellen ist diese Methode der Erhaltung der Fertilität keine Option für prä- und peripubertäre Mädchen.</p> <p>In Abwägung von Risiken und Nutzen gibt das Gremium eine moderate Empfehlung für die Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung und Lagerung für prä- und postpubertäre Patientinnen als Standardbehandlung. Die Transplantation von postpubertärem, kryokonserviertem Ovarialgewebe kann als klinische Versorgung angeboten werden, es wird jedoch empfohlen, die Ergebnisse des Verfahrens sorgfältig im Rahmen klinischer Forschung zu bewerten. Die Transplantation von präpubertärem kryokonserviertem Ovarialgewebe sollte aufgrund des experimentellen Charakters dieses Verfahrens nur im Rahmen eines Forschungsprotokolls angeboten werden.</p> <p>Moderate Empfehlung, eine Oophoropexie vor einer Strahlentherapie der Eierstöcke anzubieten</p>
		<p>Empfehlungen bei geplanter Behandlung mit niedrigdosierten alkylierende Substanzen (d. h. Cyclophosphamid-äquivalente Dosen $< 6000 - 8000 \text{ mg/m}^2$), kranialer Strahlentherapie oder einseitiger Oophorektomie</p>

Frage	Qualität der Evidenz	Empfehlung
	Evidenz zitiert in bestehenden Leitlinien	<p>Das Gremium kommt zu dem Schluss, dass aufgrund des geringen Risikos für Infertilität nach kumulativen Dosen von Alkylierungsmitteln, die unter dem Bereich von 6000-8000 mg/m² liegen, die potenziellen Schäden der Kryokonservierung von Eizellen oder Embryonen wahrscheinlich den Nutzen überwiegen. Gleiches gelte vermutlich für Behandlungen mit kranialer Strahlentherapie.</p> <p>Das Gremium macht eine moderate Empfehlung für die Kryokonservierung von Eizellen oder Embryonen für postmenarchale Patientinnen, die ein hohes Rezidivrisiko haben und in der Zukunft gonadotoxische Behandlung benötigen.</p>
	Evidenz von sehr geringer Qualität und in bestehenden Leitlinien zitierte Evidenz	<p>Da bei der Entnahme von Ovarialgewebe ein potenzielles Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz besteht, war sich das Gremium einig, dass bei Patientinnen, die mit niedrig dosierten Alkylierungsmitteln oder kranialer Strahlentherapie behandelt werden, der potenzielle Schaden den Nutzen überwiegt. Daher wird nicht empfohlen, diesen Patientinnen die Kryokonservierung von Ovarialgewebe anzubieten.</p>
	Keine Daten	<p>Bezüglich der unilateralen Oophorektomie kam das Gremium zu dem Schluss, dass die Abwägung zwischen potenziellem Nutzen und Schaden unsicher sei, da keine Daten über das Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz im verbleibenden Ovar nach der Entnahme von Ovarialgewebe vorliegen. Daher kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.</p>

Als Empfehlungen ohne Evidenz wird noch ausgeführt, dass das Gremium darin übereinstimmt, dass die Entscheidung, wer die Optionen zur Fertilitätserhaltung und Familienplanung mit Patientinnen mit Krebs im Kindesalter und ihren Familien besprechen sollte, eher von den Kenntnissen des Anbieters, dem Krankheitszustand der Patientin und dem lokalen Zugang zu Fertilitätsspezialisten abhängen

sollte, als eine bestimmte Disziplin zu identifizieren, die diese Rolle übernimmt. Möglichkeiten seien ein pädiatrischer Onkologe, Endokrinologe (einschließlich pädiatrischer Endokrinologe), Fertilitätsspezialist, spezialisierte Krankenschwester oder ein anderer relevanter Gesundheitsdienstleister.

Darüber hinaus stimmte das Gremium darin überein, dass Patientinnen mit Krebs im Kindesalter und ihre Familien über den Nutzen und Schaden einer Fertilitätserhaltung **im Kontext ihres persönlichen Risikos** beraten werden sollten, wenn die geplante Behandlung keine gonadotoxischen Modalitäten umfasst. Sie sollten auch das Risiko eines Krebsrezidivs oder einer Krankheitsprogression (d. h. ein Ausbleiben des Ansprechens auf die Ersttherapie) in Betracht ziehen, die zu einer möglichen zukünftigen Notwendigkeit einer gonadotoxischen Therapie führen könnte. Bei Patientinnen mit geringem Infertilitätsrisiko könnte eine Überweisung an einen Spezialisten in Betracht gezogen werden, um Optionen zur Fertilitätserhaltung und Familienplanung zu besprechen (mäßige Empfehlung, obwohl es keine Studien zur Unterstützung dieser Option gab).

Bezüglich der OTC macht das Gremium eine klare Unterscheidung zwischen der **Entnahme** des Gewebes und der späteren **Verwendung** des Gewebes. So wird in Abwägung der als gering eingestuften Risiken mit dem potenziellen Nutzen sowie der Alternativlosigkeit des Verfahrens für bestimmte Altersgruppen bzw. Therapiekonstellationen eine moderate Empfehlung für die Entnahme und Kryokonservierung gegeben (vgl. auch Abbildung 4 im Anhang).

3.3 Systematische Übersichten

Bei den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten standen vor allem die möglichen Folgen der Krebsbehandlungen für die Fertilität der Patientinnen und Patienten im Vordergrund. Die Übersichtsarbeit von Long et al. (2016) behandelt explizit das Thema des Fertilitätserhaltes bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs.

Autor (Jahr)	Titel	Anmerkungen
Gerstl B. et al. (2019) [6]	Reproductive outcomes following treatment for a gynecological cancer diagnosis: a systematic review	Erfolgsraten des Fertilitätserhaltes bei Frauen (15- 45 Jahre) mit verschiedenen gyn. Krebserkrankungen
Griffiths M.J. et al. (2020) [8]	Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility?	Limitierte Evidenz zum genauen Schadenspotenzial von Chemo und Bestrahlung OTC scheint erfolgreiche Maßnahme zu sein, wenn auch bisher wenig Ergebnisse
Long C. J. et al. (2016) [12]	Fertility Preservation in Children and Adolescents With Cancer	Darstellung von Faktoren, die Infertilität begünstigen bzw. „verhindern“ sowie fertilitätserhaltende Optionen bei Jungen und Mädchen

In der Übersichtsarbeit von **Gerstl et al. (2019)** [6] werden vor allem fertilitätserhaltende Verfahren zur Krebsbehandlung untersucht. Berücksichtigt wurden 77 Studien, die sich aus einer systematischen Recherche über den Zeitraum von Januar 1995 bis Juli 2018 zu reproduktiven Ergebnissen nach Behandlungen gynäkologischer Krebserkrankungen ergaben. Die Möglichkeit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe wird nur in den Schlussfolgerungen erwähnt. Dort heißt es: „Da viele Krebspatientinnen im gebärfähigen Alter vor der Krebsdiagnose möglicherweise keine Familie gegründet oder vervollständigt haben, ist es wichtig, diesen Patientinnen die Möglichkeit zu bieten, Fertilitätsdienstleistungen in Anspruch zu nehmen. Die Gespräche mit einem Fertilitätsspezialisten sollten sowohl fertilitätsbezogene Risiken als auch Optionen zur Fertilitätserhaltung wie die Kryokonservierung von Eierstöcken, Eizellen oder Embryonen sowie Möglichkeiten zur Verhinderung eines vorzeitigen Ovarialversagens durch Abschirmung der Keimdrüsen während der Strahlentherapie

sowie Ovarialtransposition und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRHa) vor Beginn der Krebstherapie umfassen. Die Rolle der temporären ovariellen Suppression durch den Einsatz von GnRHa während der Chemotherapie, über die vorwiegend in Studien mit Brustkrebspatientinnen berichtet wurde, um die Eierstockfunktion und die Fertilität bei prämenopausalen Frauen zu erhalten, bleibt jedoch umstritten, wobei die internationalen Richtlinien einiger Länder den Einsatz von Agonisten unterstützen, während er von anderen aufgrund unzureichender klinischer Evidenz und widersprüchlicher Ergebnisse in randomisierten Studien nicht empfohlen wird.“

Weiter heißt es in den Schlussfolgerungen in Bezug auf die verfügbare Evidenz zu den Langzeitergebnissen: „Empfehlungen zur Notwendigkeit größerer Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen wären erforderlich, um die Schwangerschafts- und Geburtsergebnisse nach fertilitätserhaltenden Techniken zu belegen. Eine weitere Nachbeobachtung von Frauen nach der Geburt wäre erforderlich, um den Einfluss der Geburt auf das Überleben einer Patientin zu bestimmen sowie um angeborene Anomalien bei Kindern von gynäkologischen Krebsüberlebenden zu untersuchen.“

Griffiths et al. (2020) [8] untersuchten den Einfluss von Chemotherapie und Bestrahlung auf die Fertilität von Krebspatientinnen.

Die Autoren gehen mit Blick auf die Kryokonservierung von Ovarialgewebe vor allem auf die Veröffentlichung von van der Ven (2016)⁴ ein, die bereits Eingang in die STN der FBMed aus 2020 gefunden hat. Griffiths et al. unterstreichen in Bezug auf diese Publikation das Ergebnis, dass bei den 49 Frauen, denen nach einer Chemotherapie das Ovarialgewebe retransplantiert wurde zwar bei rund 65 % das Gewebe nach 12 Monaten aktiv war (gemessen am Menstruationszyklus), dass jedoch in dieser Kohorte nur 16 Schwangerschaften und 12 Lebendgeburten zu verzeichnen waren. Die Autoren untersuchten dabei nicht, ob die Schädigung des Uterus durch die Chemotherapie oder die Art der Chemotherapie selbst ein möglicher Einflussfaktor auf diese geringe Erfolgsquote waren. Auch wurden diese Zahlen nicht verglichen mit den Erfolgsquoten anderer fertilitätserhaltender Maßnahmen.

Griffiths et al. kommen zu der Schlussfolgerung, dass es gute Hinweise darauf gäbe, dass „der präpubertäre Uterus durch eine Strahlentherapie geschädigt wird, so dass die Auswirkungen auch im Erwachsenenalter vorhanden sind und den Schwangerschaftserfolg beeinflussen.“ Insgesamt fehle es jedoch an umfassender Literatur, um zu zeigen, ob und in welchem Ausmaß Schäden bei Jugendlichen oder Erwachsenen, die mit Strahlen- oder Chemotherapie behandelt wurden, vorhanden sind. Um systematisch zu definieren, ob der Uterus als Reaktion auf die üblicherweise verwendeten Krebstherapien dauerhafte Schäden erleidet, seien sorgfältig kontrollierte Studien erforderlich.

⁴ Van der Ven H, et al. Ninetyfive orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. Hum Reprod 2016;31:2031–2041.

In der systematischen Übersichtsarbeit von **Long et al. (2016)** [12] wird Literatur zu möglichen Auswirkungen einer Krebstherapie auf die Funktion der Gonaden und zu Risikofaktoren für zukünftige Infertilität bei präpubertären Krebspatientinnen und -patienten zusammengefasst.

Beratung und Inanspruchnahme

Aus der Literatur ergab sich, dass die meisten Betroffenen sich zum Zeitpunkt der Diagnose nicht ausreichend über die Möglichkeiten zur Erhaltung der Fertilität und die möglichen schädlichen Nebenwirkungen einer Krebstherapie beraten fühlen. In einer Umfrage zum Praxisverhalten pädiatrischer Onkologen waren jüngeres Alter (Jugendliche und jünger) und weibliches Geschlecht Faktoren, die die Diskussion über Techniken zur Erhaltung der Fertilität behinderten.

Zu den von den Patientinnen genannten Hindernissen für die Inanspruchnahme der OTC gehören die Unzufriedenheit mit den Schwangerschaftsraten, die Kosten der Gewebekonservierung (oft über einen längeren Zeitraum), fehlende Verfügbarkeit eines qualifizierten Anbieters sowie der allgemeine Gesundheitszustand der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose und zu Beginn der Therapie.

Risikofaktoren

Nicht alle Onkologie-Patientinnen haben das gleiche Risiko für Infertilität. Bei der Untersuchung von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter stellten Green et al. (2010)⁵ fest, dass erwachsene Männer, die eine Krebserkrankung im Kindesalter überlebt hatten, im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen eine um 50 % geringere Wahrscheinlichkeit für Nachkommen aufwiesen. In einer ähnlichen Studie dieser Gruppe verringerte die Strahlenbelastung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (>30 Gy), des Uterus (>5 Gy) und/oder der Eierstöcke bei weiblichen Patienten die Schwangerschaftsrate signifikant. Das Ausmaß der Schädigung ist abhängig von der verabreichten Dosis, der Feldverteilung der Verabreichung und dem Alter der Patientin zu Beginn der Therapie. Von den Mädchen, die einer Strahlentherapie ausgesetzt waren, wird 1 von 6 im Erwachsenenalter eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz erleiden. Darüber hinaus kann ein ischämischer Insult der Gebärmutter zu Fehlgeburt, Schwangerschaftsverlust und vorzeitigen Wehen führen.

Alkylierende Wirkstoffe wie Cyclophosphamid und Procarbazin stellen gemäß Long et al. das höchste Risiko dar und haben erhebliche negative Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, da sie das Keimepithel direkt verletzen.

Das Risiko für eine dauerhafte Unfruchtbarkeit ist bei männlichen größer als bei weiblichen pädiatrischen Patienten, da der Eierstock relativ radio- und chemoresistent zu sein scheint. Zusätzlich ist das Alter bei weiblichen Patienten schützend (hier werden Publikationen aus 1987 und 1993 zitiert). Die Autorengruppe um Green entwickelte einen "Summed Alkylating Agent Dose Score", um das Risiko für Infertilität zu bestimmen. Die Auswirkungen waren kumulativer Natur und korrelierten direkt mit der Dosis und der Anzahl der Behandlungen, obwohl die Exposition in einem jüngeren Alter letztendlich zu erfolgreicher Schwangerschaftsraten im Erwachsenenalter führte.

Im Review werden 2 Studien zitiert, aus denen sich ergab, dass im Vergleich zum Hoden der Eierstock etwas widerstandsfähiger gegenüber den Auswirkungen sowohl der Chemo- als auch der

⁵ 3. Green DM et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2010; 28:332-339.

Strahlentherapie ist. Daher würden Frauen, die nur mit alkylierenden Substanzen behandelt werden, im Gegensatz zu Männern eine nahezu normale Fertilität behalten. Ein vorzeitiges Ovarialversagen sei jedoch immer noch ein Problem bei Überlebenden von Krebs im Kindesalter, insbesondere wenn die Strahlentherapie mit Chemotherapie und Knochenmarktransplantation kombiniert wird.

Therapeutische Modifikationen

Bei weiblichen Patienten ist eine chirurgische Transposition der Eierstöcke aus dem Becken in eine geschütztere Bauchlage möglich und kann theoretisch die Strahlendosis deutlich verringern. Die Eierstöcke werden vor Beginn der Krebsbehandlung aus dem Becken verlagert und nach Abschluss der Behandlung zurückverlegt. Dies wird in der Regel laparoskopisch unter Vollnarkose durchgeführt und Studien deuten auf einen Trend zu einer verbesserten Fertilität hin. Diese Technik kann bei Mädchen, die eine Beckenbestrahlung benötigen, am besten geeignet sein, obwohl ein vorzeitiges Ovarialversagen von 50-90 % bei Erwachsenen darauf schließen lässt, dass dieser invasive Ansatz keinen Erfolg garantiert. Zu den Komplikationen des Verfahrens gehören chronische Beckenschmerzen, Eileiterverletzungen und Migration der Eierstöcke, von denen letztere die assistierten Reproduktionstechniken zur Eizellentnahme erschweren können.

Maßnahmen zum Fertilitätserhalt und Auswahlkriterien für OTC

Die Autoren führen aus, dass die OTC für präpubertäre Mädchen eine experimentelle Option sei zu der es noch die Alternative der Oophorektomie gebe für Patientinnen mit einem hohen Risiko für ein Ovarialversagen. Als Auswahlkriterien zur Identifikation von neu diagnostizierten pädiatrischen Krebspatientinnen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer OTC profitieren können, werden die „Edinburgh selection criteria for ovarian tissue cryopreservation“ benannt, die unter anderem die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Risikos eines Ovarialversagen (> 50 %) beinhalten. In einer Publikation zu diesen Auswahlkriterien aus dem Lancet im Jahr 2014 wird dargelegt, dass „die Diagnose einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz die Messung von follikelstimulierendem Hormon und Östradiol erfordert, die bei präpubertären Mädchen unzuverlässig sind.“⁶ Die Autoren führen weiter aus, dass das Anti-Müller-Hormon (AMH) nicht als Teil der Diagnose einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz etabliert sei, aber ein nützlicher Biomarker bei Kindern werden könnte, da es bei Mädchen jeden Alters messbar sei und einen progressiven Anstieg während der Kindheit zeige. Die Autoren des Reviews greifen diesen Aspekt als potentiell handlungsleitend in der Beratung über fertilitätserhaltende Maßnahmen auf und verweisen auf eine weitere Publikation, in der sich gezeigt habe, dass das Maß, in dem sich die AMH-Level verringern, mit der Intensität der Krebstherapie korrelierte, bis nach 3 Jahren Follow-up bei den Patientinnen in der höchsten Risikogruppe praktisch kein AMH mehr nachweisbar war. Allerdings fehle es an Langzeitstudien, um diese Korrelation – auch mit konkretem Bezug zur Fertilität – zu belegen.

⁶ Wallace WH et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. Lancet Oncol 2014;15(10):1129-1136.

- Age younger than 35 years
- No previous chemotherapy or radiotherapy if aged 15 years or older at diagnosis, but mild, non-gonadotoxic chemotherapy acceptable if younger than 15 years
- A realistic chance of surviving for 5 years
- A high risk of premature ovarian insufficiency (>50%)
- Informed consent (from parents and, where possible, patient)
- Negative serology results for HIV, syphilis, and hepatitis B
- Not pregnant and no existing children

Abbildung 2: Die Edinburgh Selection Criteria (nach Wallace 2014, zitiert bei Long 2016 und ESHRE 2020)

Die Autoren schließen in der Gesamtschau der bewerteten Literatur mit der Conclusio, dass für präpubertäre Jungen und Mädchen die Möglichkeiten begrenzt seien und diese begännen mit einer zielgerichteten Therapie, die darauf abzielt, sowohl den Nutzen zu maximieren als auch das Risiko für einen Fertilitätsverlust zu minimieren. Darüber hinaus stelle die Kryokonservierung von Hoden- und Eierstockgewebe derzeit die größte potenzielle Möglichkeit dar, genetisch verwandte Nachkommen zu zeugen. Die OTC solle jedoch den betroffenen Familien mit dem Vorbehalt angeboten werden, dass weitere Forschung von Nöten sei.

3.4 Primärstudien

Die eingeschlossenen Primärstudien bzw. Artikel widmen sich teils sehr speziellen Fragestellungen, wie dem Fertilitätserhalt bei Frauen mit kolorektalem Karzinom oder dem noch sehr neuen Verfahren der in-vitro-Maturation. Da sie aber nicht per se auszuschließen waren, sollen sie mit Bezug zur aktuellen Fragestellung der AG nachfolgend kurz beschrieben werden.

Autor (Jahr)	Titel	Anmerkungen
Chae-Kim J. und Hayslip CC (2020) [3]	Fertility and Endocrine Preservation in the Management of Colorectal Cancer in Women	Fokus auf Frauen mit kolorektalem CA
Fouks Y. et al. (2020) [5]	In-vitro maturation of oocytes recovered during cryopreservation of pre-pubertal girls undergoing fertility preservation	Einfluss des Entwicklungsstaus der Mädchen auf den Erfolg der IVM nach OTC
Nahata L. et al. (2020) [15]	Ovarian tissue cryopreservation as standard of care: what does this mean for pediatric populations?	Kommentar mit Blick auf den Stand der Erkenntnisse zu OTC in der präpubertären Population
Rentea R.M. et al. (2018) [17]	Utility of pediatric female fertility preservation discussions following pelvic radiation	Beratung zum Fertilitätserhalt bei Mädchen und Frauen vor Beckenbestrahlung

Der Artikel von **Chae Kim und Hayslip (2020)** [3] widmet sich der Frage des Fertilitätserhaltes von Frauen mit kolorektalem Karzinom im reproduktiven Alter. Die Autoren erwähnen dabei die OTC als Option für Frauen, deren Behandlung keine Verzögerung erlaubt sowie als Option des Fertilitätserhaltes für **präpubertäre** Mädchen. Die Autoren berufen sich dabei auf eine Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate von 38 % unter Verweis auf die hier bereits ausgewertete Leitlinie der American Society for Reproductive Medicine und die Veröffentlichung von Pacheco und Oktay, deren Ergebnisse der AG bereits mit der STN aus 2020 zur Verfügung gestellt wurden.

Der von den Autoren vorgeschlagenen Entscheidungsalgorithmus lässt sich der folgenden Abbildung entnehmen.

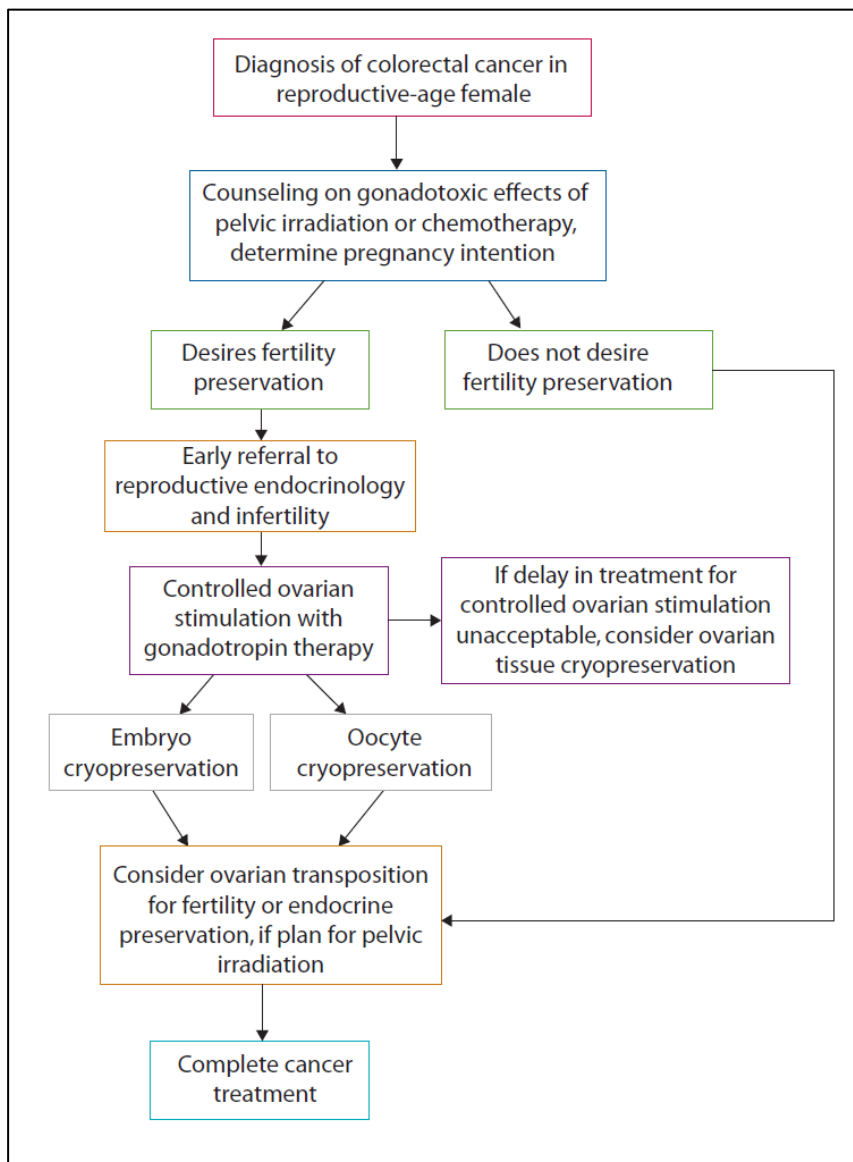


Abbildung 3: Entscheidungsalgorithmus für Fertilitätserhalts-Maßnahmen nach Chae Kim und Hayslip (2020) [3]

Bei **Fouks et al. (2020)** [5] wurde untersucht, ob der Entwicklungsstatus junger Mädchen, deren Ovarialgewebe entnommen wurde, einen Einfluss auf die Anzahl reifer Eizellen nach In-vitro Maturation hat. Für die retrospektive Analyse standen die Daten von 93 Patientinnen im Alter zwischen 0 und 25 Jahren (im Mittel 15,4 Jahre) zur Verfügung, die zwischen 2007 und 2019 zum Fertilitätserhalt vor einer Krebstherapie einer OTC unterzogen wurden. 33 Mädchen waren prämenarchal und 60 postmenarchal. Untersucht wurde der Unterschied in der Entwicklung und Reife der Eizellen nach 48 Stunden bei nach Entwicklungsstand der Mädchen. Im Ergebnis zeigte sich, dass das Alter der Mädchen nicht mit der Anzahl reifer Eizellen korrelierte, aber dass es bei dem Gewebe postmenarchaler Mädchen eine signifikant höhere Anzahl reifer Eizellen gab im Vergleich zu prämenarchalen (38 % vs. 25,3 %; $p > 0,001$). Dabei zeigten die Eizellen von Mädchen im Alter von 1-5 Jahren besonders niedrige Reifungsraten. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die Chance auf reife Eizellen mit Hilfe einer IVM

bei prämenarchalen und speziell bei Mädchen unter 5 Jahren deutlich geringer sei als bei älteren Patientinnen und dass diese Mädchen daher eine andere Alternative des Fertilitätserhaltes benötigen.

Bei dem Kommentar von **Nahata et al. (2020)** [15] handelt es sich um ein Statement der Vorstände des Pediatric Initiative Network (PIN) of the Oncofertility Consortium, einer globalen multidisziplinären Gruppe von Spezialisten für Onkologie, Endokrinologie, Gynäkologie, reproduktive Endokrinologie, Urologie und Psychologie (s. auch Mulder et al./PanCare Life und Meacham). Im Kommentar wird die Entwicklung der OTC als einzige Option des Fertilitätserhaltes bei **präpubertären** Mädchen sowie für Frauen, deren Krebstherapie keine Zeitverzögerung toleriert, skizziert. Mit Blick auf die inzwischen kumulativ vorliegende Evidenz, auch in Bezug auf die weltweit zunehmende Zahl an Lebendgeburten, stelle sich die Frage, ob dieses Verfahren weiterhin als experimentell einzustufen sei. Hierzu verweisen die Autorinnen und Autoren auch auf die in dieser Stellungnahme ausgewertete Leitlinie der American Society for Reproductive Medicine und deren Aussage, dass die OTC als „akzeptable Technik zur Erhaltung der Fertilität“ anzusehen sei und nicht mehr als experimentelles Verfahren.

In Bezug auf diesen Paradigmenwechsel betonen die Autoren jedoch die folgenden Aspekte:

(1) Anbieter müssen abwägen, ob und wie die Einschätzung der OTC als etabliertes Verfahren die Ansätze zur Beratung pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit Infertilitätsrisiko und ihrer Familien über die Erhaltung der Fertilität verändern kann;

(2) bestehende OTC-Forschungs-Protokolle müssen möglicherweise modifiziert oder abgeschafft werden; dennoch muss die OTC-Forschung fortgesetzt werden; und

(3) Kliniker und Forscher sollten auch die besonderen Auswirkungen dieser neuen Leitlinie auf nicht-onkologische Populationen berücksichtigen, die ebenfalls ein Risiko für zukünftige Infertilität haben.

Zu Punkt (1) führen die Autorinnen und Autoren aus, dass es wichtig sei zu bedenken, dass es bisher wenig Evidenz und eine begrenzte Anzahl von Lebendgeburten aus Ovarialgewebe, das in pädiatrischen Populationen gewonnen wurde, gebe. So seien bisher weltweit mehr als 130 Lebendgeburten aus kryokonservierten Eierstöcken resultiert, jedoch stammte nur eine davon aus einem präpubertären Eierstock und eine zweite von einer Patientin, die postpubertär, aber prämenarchal war. Daher sollten Familien mit präpubertären Kindern darauf hingewiesen werden, dass die Entnahme von Ovarien zum Zweck der OTC ein relativ risikoarmes Verfahren für die Patientin sei, der zukünftige Nutzen in dieser Population jedoch weniger klar sei. „In diesem Zusammenhang sollte die Entfernung eines Ovars für OTC in erster Linie bei pädiatrischen Patientinnen in Betracht gezogen werden, bei denen ein erhebliches Risiko für Unfruchtbarkeit besteht. Darüber hinaus kann in komplexeren Fällen die Beratung durch ein klinisch-ethisches Team den Leistungserbringern bei der Beratung von Patientinnen und Familien bei der Entscheidungsfindung helfen.“

In Bezug auf Punkt (2), also die Modifikation von Forschungsprotokollen, wird ausgeführt, dass viele fundamentale Forschungsfragen noch offen seien; so z. B. die Frage der Erfolgsraten zukünftiger pädiatrischer Ovarialgewebetransplantation. Das PIN-Forschungskomitee strebt daher den Aufbau einer nationalen OTC-Datenbank und zentralisierter Gewebeforschungszentren an, mit dem Ziel, mit internationalen Zentren zusammenzuarbeiten, um ausreichende Stichprobengrößen zu erreichen, um einige dieser wichtigen Forschungsfragen zu beantworten.

Zu (3), also den nicht onkologischen Populationen, wird ausgeführt, dass die Erkenntnislage zu Nutzen und Risiken der OTC hier noch deutlich weniger erforscht sei. Dies betrifft z. B. genetische Grunderkrankungen sowie rheumatische und andere Erkrankungen, die eine gonadotoxische Therapie notwendig machen.

Die Autoren enden mit der Conclusio: „Wir befürworten einen erweiterten Zugang zu OTC für alle Populationen mit signifikantem Risiko für Infertilität; dennoch bleibt eine sorgfältige Beratung über die Grenzen unseres Wissens und die laufende Forschung in diesen weniger untersuchten Populationen unerlässlich.“

Die retrospektive Studie von **Rentea et al. (2018)** [17] hatte das primäre Ziel, den aktuellen Stand der Fertilitätserhaltungsberatung und -interventionen bei 19 pädiatrischen Patientinnen mit Beckentumoren zu evaluieren, die sich zwischen 2000 und 2016 einer Bestrahlung des Beckens unterzogen. Von den 19 Patientinnen waren 6 präpubertär und 13 postpubertär. Im Ergebnis zeigte sich, dass nur für 3 Patientinnen eine Diskussion über Maßnahmen zum Fertilitätserhalt vor Start der Bestrahlungstherapie dokumentiert war, davon 1 präpubertär und 2 postpubertär. Bei der präpubertären Patientin wurde eine Beckenschlinge aus chirurgisch platziertem Gortex™-Netzgewebe angelegt, um den Darm und die Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld anzuheben. Die beiden postpubertären Patientinnen gaben vor der Behandlung selbst an, dass sie sich Sorgen um ihre Fertilität machten, wurden an eine Einrichtung für Erwachsene überwiesen, um fertilitätserhaltende Maßnahmen zu besprechen, lehnten aber letztendlich aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums ab und begannen die onkologische Behandlung wie geplant.

Die Autoren gehen darauf ein, dass aktuelle Leitlinien die Diskussion von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei prä- und postpubertären Patientinnen mit Krebs empfehlen. In ihrer 16 Jahre umfassenden retrospektive Analyse von Patientinnen, die sich einer Beckenbestrahlung aufgrund von Beckentumoren unterzogen, zeigte sich, dass für weniger als 17 % der Patientinnen eine solche Beratung dokumentiert war und dass viele pädiatrische Patientinnen oft eine onkologische Behandlung beginnen und beenden, ohne eine solche Diskussion oder Vorbereitung.

3.5 Handsuche AG

Zusätzlich zu den hier dargestellten recherchierten Dokumenten wurden 2 Artikel durch Handsuche der AG eingebracht, deren Inhalte nachfolgend kurz dargestellt werden zum Zwecke der vollständigen Darstellung der Literatur zu den Fragen der AG.

Autor (Jahr)	Titel	Anmerkungen
Meacham L.R. et al. (2020) [13]	Standardizing Risk Assessment for Treatment-Related Gonadal Insufficiency and Infertility in Childhood Adolescent and Young Adult Cancer: The Pediatric Initiative Network Risk Stratification System	Vorstellung eines Modells einer Risikostratifikation für zukünftige Infertilität Unter Beteiligung des Oncofertility Fertility Preservation Programms
Klipstein S. et al. (2020) [9]	Fertility Preservation for Pediatric and Adolescent Patients With Cancer: Medical and Ethical Considerations	Ethische Aspekte und medizinischer Hintergrund des Fertilitätserhaltes bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) mit Krebs Clinical report der American Academy of Pediatrics

Das im Artikel von **Meacham et al. (2020)** [13] vorgestellte Modell einer Risikostratifikation für zukünftige Infertilität wurde unter Beteiligung des Oncofertility Fertility Preservation Programms erstellt (s. auch Mulder et al/PanCare Life). An der für die Erstellung des Modells verantwortlichen Arbeitsgruppe beteiligten sich 27 Klinikerinnen und Kliniker von 15 Institutionen und begannen zunächst damit, bereits in Anwendung befindliche Stratifizierungssysteme zu vergleichen, nationale und internationale Leitlinienempfehlungen zu prüfen und einschlägige Literatur zu recherchieren. In Ermangelung adäquater Studien mit selbstberichteter Infertilität als Ergebnis, konnte die prozentuale Wahrscheinlichkeit der Infertilität nicht den Risikokategorien zugeordnet werden, sondern es wurden stattdessen Begriffe zur Beschreibung der Risikostufen verwendet: "geringfügig erhöhtes Risiko", "signifikant erhöhtes Risiko" und "hochgradig erhöhtes Risiko." Die weibliche Risikostratifikation berücksichtigt das unterschiedliche Risiko basierend auf dem präpubertären vs. pubertären Status zum Zeitpunkt der Exposition gegenüber Alkylatoren und Strahlung (vgl. Abbildung 4).

Die Autoren legen dar, dass eine genaue Einschätzung des Risikos für die Fertilität wichtig sei mit Blick auf eine informierte Entscheidungsfindung der Betroffenen und dass aktuelle Leitlinien empfehlen, dass alle Risikostufen - von niedrig bis hoch - den Patientinnen im Rahmen einer umfassenden Krebsversorgung vermittelt werden. Die Entscheidung für eine Maßnahme zum Fertilitätserhalt

erfordere einen patientenzentrierten Prozess, an dem das medizinische Team beteiligt sei und die Vor- und Nachteile solcher Eingriffe abzuwägen seien. Zu berücksichtigen seien beispielsweise das Risiko für Infertilität, Alter und Geschlecht sowie die Art der Grunderkrankung.

		Minimally Increased Risk	Significantly Increased risk	High level of Increased risk
Alkylators CED* gm/m2	Prepubertal	CED < 8	8-12	> 12
	Pubertal	CED < 4	4-8	>8
Heavy Metal		Cisplatin Carboplatin		
Hematopoietic Stem Cell Transplant				Alkylator +/-Total body irradiation Myeloablative and Reduced intensity regimens
Radiation exposure	Ovary	Prepubertal	< 15 Gy	≥ 15 Gy
		Pubertal	< 10 Gy	≥ 10 Gy
	Hypothalamus	22-29.9	> 30-39.9 Gy	> 40 Gy

Abbildung 4: Risikograd für Keimdrüsenversagen/Infertilität über dem der Allgemeinbevölkerung nach Meacham et al. [13].

*CED= Cyclophosphamid-Äquivalentdosis

Es gelte zu vermeiden, dass in dem Versuch, die Fertilität zu erhalten, unnötige Interventionen bei geringem Risiko für Infertilität stattfänden, Krebstherapien hinausgezögert würden und den Betroffenen unnötige hohe Kosten zugemutet würden. Die Autorinnen und Autoren führen nachfolgend die bereits hinlänglich in der AG diskutierten und auch bereits in beiden Stellungnahmen der FBMed dargelegten Optionen zum Fertilitätserhalt auf (Kryokonservierung von Spermien, Eizellen oder Embryos postpubertär und OTC präpubertär) und gehen darauf ein, dass gemäß des Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine die OTC für postpubertäre Mädchen nicht länger als experimentelles Verfahren eingestuft werde. Ähnlich wie bereits in der PanCare Life-Leitlinie dargelegt, differenzieren auch die Autoren Meacham et al. hierbei zwischen **Entnahme** und **Nutzung** des Gewebes und führen aus, dass die Entnahme des Gewebes per se nicht als experimentell gelte, der reproduktionstechnische Nutzen des Gewebes jedoch speziell bei präpubertären Mädchen weiterhin als experimentell einzustufen sei. Da die Entnahme aber letztlich dem klinischen Ziel der Wiederherstellung der Fertilität gelte, empfehlen die Autoren die Durchführung unter angemessenen Studienbedingungen.

Die Autorinnen und Autoren des Artikels von **Klipstein et al. (2020)** [9] gehen darauf ein, dass sich komplexe ethische Überlegungen bei der Beratung von Familien, die mit einer Krebsdiagnose konfrontiert sind ergeben, hinsichtlich der Möglichkeiten zur Erhaltung der Fertilität. Dabei seien die

oft geringe Zeit zur Entscheidungsfindung aufgrund der Notwendigkeit, mit der Krebstherapie zu beginnen, zu bedenken, wie auch die unterschiedlichen Möglichkeiten, die unter Berücksichtigung von Geschlecht und Entwicklungsstand des Kindes zur Verfügung stehen.

Die Autoren empfehlen, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte darüber informiert sind, dass in Anerkennung der Risiken, die sowohl mit Strahlen- als auch mit Chemotherapie verbunden sind, die ASCO empfiehlt, dass Onkologinnen und Onkologen:

- (1) etablierte Methoden zur Erhaltung der Fertilität (Kryokonservierung von Spermien und Eizellen) für postpubertäre minderjährige Kinder anwenden, gegebenenfalls mit Zustimmung des Patienten und der Eltern oder des Vormunds;
- (2) Informationen über zusätzliche Methoden, die für Kinder verfügbar sind, aber noch erforscht werden, präsentieren; und
- (3) auf experimentelle Protokolle verweisen, wenn diese verfügbar sind.

Klipstein et al. führen aus, dass Onkologinnen und Onkologen Familien zur Beratung an Zentren oder Ärztinnen und Ärzte mit Erfahrung in der Beratung von Kindern, deren Fertilität erhalten werden soll, überweisen können, um sowohl die Auswirkungen der Therapie als auch mögliche Optionen zur Erhaltung der Fertilität rechtzeitig zu besprechen, solange eine zeitliche Verzögerung den Erfolg der Behandlung nicht negativ beeinflusst.

Der Artikel fasst noch einmal zusammen, dass das Risiko der Infertilität nach einer Krebsbehandlung von der Art der onkologischen Erkrankung und ihrer spezifischen Behandlung sowie vom Alter der Patientin oder des Patienten sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch zum Zeitpunkt des Schwangerschaftswunsches abhängt. Bei Männern können die Behandlungen zu einem vollständigen Ausbleiben der Spermatogenese, einer verminderten Spermienzahl oder einer sexuellen Funktionsstörung führen. Bei Frauen kann es zu einer vollständigen Erschöpfung der lebensfähigen Eizellenproduktion oder einer verminderten ovariellen Reserve kommen, was zu Subfertilität und einem verkürzten fruchtbaren Fenster führt.

Chemotherapie und Bestrahlung können Ovarialfollikel zerstören und Patientinnen prädisponieren für verminderte ovarielle Reserve und vorzeitiges Ovarialversagen. Dabei hänge die schädliche Wirkung der Chemotherapie vom Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Therapie, den verwendeten Wirkstoffen und der kumulativen Dosierung ab. Eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz sei bei Überlebenden von Krebs im Kindesalter selten und wurde in den entsprechenden Kohorten mit einer Inzidenz von 6 bis 9 % festgestellt. Viele Frauen, die keine offensichtliche Ovarialinsuffizienz haben, haben eine verringerte ovarielle Reserve, die sich in einem verringerten AMH-Level zeige. Dabei sei die ovarielle Reserve schlechter, wenn Überlebende eine hohe Dosis statt einer konventionellen Dosis der alkylierenden Therapie erhalten haben.

Bestrahlung wirkt sich sowohl auf das Gehirn als auch auf die Endorgane aus. Wenn das Gehirn das Ziel der Bestrahlung ist, kann sich Infertilität als hypothalamische Amenorrhoe zeigen. Eine hochdosierte kraniale Strahlentherapie (35-40 Gy) kann durch ihre Wirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse Infertilität durch Hypogonadismus verursachen. Frauen, die sich einer Bestrahlung der Gebärmutter unterziehen, haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine Schwangerschaft zu empfangen und auszutragen. Direkte pelvine Strahlentherapie, abdominale oder spinale Bestrahlung

oder Streustrahlung können die Eierstöcke beeinträchtigen. Die mediane letale Dosis für die Eizellen bei einer Strahlentherapie betrage weniger als 2 Gy.

Alkylating Agents
Classic alkylating agents
Busulfan
Carmustine (BCNU)
Chlorambucil
Cyclophosphamide
Ifosfamide
Lomustine (CCNU)
Mechlorethamine
Melphalan
Procarbazine
Thiotepa
Heavy metals
Cisplatinum
Carboplatinum
Nonclassical alkylators
Dacarbazine (DTIC)
Temozolomide

Abbildung 5: Alkylierende Wirkstoffe mit Einfluss auf die Fertilität (nach Klipstein [9])

Zum Risiko einer Infertilität und den Aussichten auf eine spätere Schwangerschaft berichten die Autoren, dass steigende Dosen von Uterusbestrahlung und alkylierenden Wirkstoffen am stärksten mit Infertilität verbunden seien. Allerdings hätten Ergebnisse der Childhood Cancer Survivor Kohorte ergeben, dass fast zwei Drittel der Überlebenden mit klinischer Infertilität während des Studienzeitraums eine Schwangerschaft erreichten, und das sowohl spontan als auch durch Maßnahmen der künstlichen Befruchtung. In einer weiteren Kohorte, in der nur Patientinnen nach Chemotherapie (ohne Bestrahlung) untersucht wurden, hatten die ehemaligen Krebspatientinnen eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft oder Lebendgeburt im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen. Außerdem ergab sich aus dieser Studie, dass, wenn bis zum Alter von 30 Jahren keine Schwangerschaft erreicht wurde, die Wahrscheinlichkeit, bis zum Alter von 45 Jahren schwanger zu werden, im Vergleich zu den gleichaltrigen Frauen weiter reduziert war. Wie bei früheren Studien waren die schädlichsten Chemotherapeutika die alkylierenden Wirkstoffe, einschließlich Lomustin und Cyclophosphamid.

Nachfolgend gehen die Autoren in bereits bekannter Weise auf die Verfügbarkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen bei prä- und postpubertären Mädchen (und Jungen) ein und es wird auf den größtenteils experimentellen Charakter dieser Maßnahmen sowie die Notwendigkeit der offenen Kommunikation über die Unsicherheiten in Bezug auf deren reproduktionstechnischen Nutzen hingewiesen, da Langzeitdaten fehlen. Für **präpubertäre** Mädchen wird geraten, fertilitätserhaltene Maßnahmen nur unter kontrollierten Studienbedingungen anzubieten. Dabei habe sich die Ovarialtransposition als relativ effektiv erwiesen, um die endokrine Funktion des Ovars zu erhalten (in 60 % der Fälle), allerdings erreichen nur ca. 15 % der Patientinnen das Ziel einer Schwangerschaft. Der Nutzen der Gonadenabschirmung habe sich als weniger effektiv erwiesen, wenn eine adjuvante Chemotherapie mit gonadotoxischen Wirkstoffen als Teil des Behandlungsschemas erforderlich ist.

Mit Blick auf die OTC wird ausgeführt, dass diese die einzige Methode sei, die **präpubertären** Mädchen angeboten werden könne. Diese Technik wurde bereits bei Kindern im Alter von 2,7 Jahren durchgeführt und die Chance auf eine spätere Wiederherstellung der Fertilität sollte theoretisch höher sein, da der ovarielle Kortex bei jüngeren Kindern mehr primordiale und primäre Follikel enthält. Idealerweise werde das eingelagerte Ovarialgewebe aufgetaut und der Spenderin nach Abschluss ihrer Behandlung autotransplantiert. Mit Verweis auf die beiden der AG bereits bekannten Fallberichte zu erfolgreichen Schwangerschaften bei 2 Mädchen mit prä- bzw. peripubertär gewonnenem Gewebe wird ausgeführt, dass bisher noch keine weiteren Daten darüber vorliegen, ob die Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei präpubertären Mädchen zu einer Schwangerschaft und Geburt führen kann.

Die Autoren geben zu bedenken, dass angesichts der potentiell eher limitierten Lebensfähigkeit des autotransplantierten Gewebes dieses Verfahren eher zur Wiederherstellung der reproduktiven endokrinen Funktion als zur Erhaltung der Fertilität führe, es sei denn, die Eizellen würden relativ bald nach der Transplantation entnommen. Auch das Risiko des Transplantierens maligner Zellen wird von den Autoren thematisiert. In Bezug auf die insgesamt bereits weltweit berichteten Lebendgeburten nach OTC führen die Autoren aus, dass dies alles Fälle waren, bei denen das Gewebe postpubertär entnommen worden war. Als potenziellen Störfaktor in den verschiedenen Fallserien, in denen über Lebendgeburten berichtet wurde, wird die Tatsache diskutiert, dass in der Mehrzahl der Fälle neben dem autotransplantierten Ovarialgewebe auch etwas natives Ovarialgewebe vorhanden war. Somit ist möglich, dass die verzeichneten Schwangerschaften aus Eizellen entstanden, die aus dem nativen Ovarialgewebe und nicht aus dem transplantierten Material gewonnen resultierten.

Schließlich widmen sich die Autorinnen und Autoren noch dem Thema der **Beratung von Patientinnen und Angehörigen**. Die Beratungen zum Fertilitätserhalt solle dabei so schnell wie möglich nach der Diagnose der Krebserkrankung und noch vor Beginn der onkologischen Therapie erfolgen. Die Beratenden sollten dabei die Empfehlungen der aktuellen ASCO-Leitlinien zum Fertilitätserhalt berücksichtigen. Wenn möglich sollte ein Kind an ein multidisziplinäres Team überwiesen werden, um einen umfassenden Ansatz für die Bewertung der Optionen zur Erhaltung der Fertilität für seine speziellen Umstände zu erhalten. Dieses Team könne eine Beratung hinsichtlich geeigneter Behandlungen, ihres Zeitpunkts und ihres Umfangs anbieten. Das Team könne aus dem Hausarzt der Patientin, einem pädiatrischen Hämatologen und Onkologen, einem Strahlentherapeuten, einem Reproduktionsendokrinologen, einem Chirurgen (falls ein chirurgischer Eingriff Teil der Behandlung ist), einem Kinderarzt oder einem anderen Spezialisten für integrative Medizin sowie psychologischen Fachkräften bestehen⁷. Bei präpubertären Mädchen wäre eine Überweisung an ein Zentrum sinnvoll, welches die OTC unter kontrollierten Studienbedingungen anbietet. Die Autoren führen aus, dass selbst wenn eine Erhaltung der Fertilität aufgrund der Notwendigkeit einer Behandlung oder anderer Faktoren nicht möglich sei, die Beratung über die mit den verschiedenen Behandlungsoptionen verbundenen Risiken für die Fertilität dazu beiträgt, dass Patientinnen und ihre Familien mit den Auswirkungen der Krebsbehandlung zurechtkommen.

⁷ Anm. FBMed: zur besseren Lesbarkeit wurde hier und an anderen Stellen des Dokumentes bewusst auf eine Genderung der zu beteiligten Professionen verzichtet; gemeint sind selbstverständlich beide Geschlechter!

4 Zusammenfassung / Diskussion

In den Leitlinien wird allgemein ausgeführt, dass für die meisten Empfehlungen mittelgradige bis schlechte Evidenz vorliege. Die **Risiken** der Gewebeentnahme werden allgemein als vertretbar und bekannt eingestuft. Empfehlungen für eine untere Altersbegrenzung konnten nicht identifiziert werden.

Bezüglich des **Nutzens** wird darauf hingewiesen, dass für präpubertär kryokonserviertes Gewebe bisher nur 2 Lebendgeburten belegt seien (davon eine bei einem Mädchen, das bereits peripubertär war). Insgesamt wird auf ansteigende Zahlen an Lebendgeburten sowohl bei Patientinnen, die spontan schwanger wurden, als auch bei solchen, die mit assistierter Reproduktionstechnologie behandelt wurden, hingewiesen. Als möglicher Störfaktor bei diesen Berichten wird dargelegt, dass nicht untersucht sei, ob die Schwangerschaften aus dem transplantierten Gewebe oder aus dem verbliebenen nativen Gewebe resultierten.

Bis Ende 2018 wurde in der Literatur über insgesamt 131 Schwangerschaften berichtet, in deren Folge 93 Kinder geboren wurden (Gellert, et al., 2018; zitiert in ESHRE und bereits in der STN aus 2020). Mehr als 85 % der Patientinnen zeigten eine wiederhergestellte Ovarialfunktion innerhalb eines durchschnittlichen Zeitraums von 4 Monaten nach der Gewebetransplantation (Bereich von 1-8 Monaten). Die Erfolgsrate der OTC – definiert als mindestens ein Kind pro Patientin nach Transplantation – wurde auf etwa 40 % geschätzt (Gellert, et al., 2018, Pacheco und Oktay, 2017; zitiert in ESHRE und bereits in der STN aus 2020).

Die OTC wird in der Literatur weiterhin allgemein als Verfahren der Wahl beschrieben, wenn andere Verfahren nicht in Frage kommen (bspw. aufgrund des Zeitmangels für andere Optionen) bzw. als einzige Option für präpubertäre Mädchen. Neben den bereits in der AG und mit den Expertinnen diskutierten Vorteilen werden als weitere Vorteile der OTC die Möglichkeit genannt, die natürliche Eierstockfunktion (einschließlich nicht-reproduktiver endokriner Effekte) nach einer Ovarialgewebetransplantation (OTT) wiederherzustellen und (mehrere) natürliche Schwangerschaften ohne weiteren medizinischen Eingriff zu erreichen.

In der Literatur und den ermittelten Leitlinien werden zum Teil Faktoren beschrieben, die eine Auswahl der geeigneten Patientinnen unterstützen können (Art der angestrebten Krebstherapie und deren potentielle Auswirkung auf die Fertilität, Alter der Patientin usw.). Aufgrund des heterogenen Standes der Evidenz gibt es hierzu unterschiedlich starke Empfehlungsgrade bzw. erste Modelle zur Risikostratifizierung, die gemäß den Autoren noch weitere Forschung und Weiterentwicklung benötigen. Diese Faktoren werden derzeit vor allem als Teil der patientenindividuellen Beratung und Entscheidungsfindung gesehen.

Referenzen

1. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).** ACOG committee opinion No. 747 summary: gynecologic issues in children and adolescent cancer patients and survivors. *Obstet Gynecol* 2018;132(2):535-536.
2. **Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al.** ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052.
3. **Chae-Kim J, Hayslip CC Jr.** Fertility and endocrine preservation in the management of colorectal cancer in women. *Dis Colon Rectum* 2020;63(6):723-726.
4. **European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).** ESHRE guideline female fertility preservation [online]. 2020. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Female-fertility-preservation/ESHRE-FFP-Guideline_2020.pdf?la=en&hash=1E4D24888CD1FBE6F967BF901E97E67FA70F907A.
5. **Fouks Y, Hamilton E, Cohen Y, Hasson J, Kalma Y, Azem F.** In-vitro maturation of oocytes recovered during cryopreservation of pre-pubertal girls undergoing fertility preservation. *Reprod Biomed Online* 2020;41(5):869-873.
6. **Gerstl B, Sullivan E, Vallejo M, Koch J, Johnson M, Wand H, et al.** Reproductive outcomes following treatment for a gynecological cancer diagnosis: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2019;13(2):269-281.
7. **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten; S1-Leitlinie; Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 025-034. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 09.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-034I_S1_Beeintr%C3%A4chtigung_Gonadenfunktion_Chemo_Strahlentherapie_Kindesalter_2020-08.pdf.
8. **Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ.** Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Hum Reprod Update* 2020;26(2):161-173.
9. **Klipstein S, Fallat ME, Savelli S.** Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics* 2020;145(3):e20193994.
10. **Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr., Peccatori FA, et al.** Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
11. **Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al.** Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664-1678.
12. **Long CJ, Ginsberg JP, Kolon TF.** Fertility preservation in children and adolescents with cancer. *Urology* 2016;91:190-196.
13. **Meacham LR, Burns K, Orwig KE, Levine J.** Standardizing risk assessment for treatment-related gonadal insufficiency and infertility in childhood adolescent and young adult cancer: the pediatric initiative network risk stratification system. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020;9(6):662-666.
14. **Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, et al.** Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the

- International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 2021;22(2):e45-e56.
15. **Nahata L, Woodruff TK, Quinn GP, Meacham LR, Chen D, Appiah LC, et al.** Ovarian tissue cryopreservation as standard of care: what does this mean for pediatric populations? J Assist Reprod Genet 2020;37(6):1323-1326.
 16. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril 2019;112(6):1022-1033.
 17. **Rentea RM, Poola AS, Fulbright JM, St Peter SD, Shah SR.** Utility of pediatric female fertility preservation discussions following pelvic radiation. Pediatr Surg Int 2018;34(6):647-651.

Anhang

Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials) am 02.03.2021

#	Suchfrage
1	[mh Cryopreservation]
2	[mh Vitrification]
3	(Vitrificat* OR Cryopreserv* OR cryoconserv* OR "cryo preserv*" OR "cryo conserv*" OR (glass AND Transition) OR Cryofixation OR "Freeze Drying" OR "Freeze Substitution" OR "Slow Freezing" OR cryostorage OR cryoprotective OR transplantation OR removal OR relocation OR stimulation):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	[mh Ovary]
6	("Ovarian tissue*" OR ovary OR ovaries):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	#4 AND #7
9	MeSH descriptor: [Ovary] explode all trees and with qualifier(s): [transplantation - TR]
10	[mh "Fertility Preservation"]
11	((fertilit* AND (preserv* OR conserv* OR protect*)) OR oncofertilit* OR (onco NEXT fertilit*)):ti,ab,kw
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	[mh infant] OR [mh child] OR [mh adolescent]
14	(infant* OR child* OR girl* OR kid* OR school* OR adolescent* OR youth* OR teen* OR prepub* OR postpub* OR (pre NEXT pub*) OR (post NEXT pub*) OR pediatric OR pubert* OR premenarch* OR (pre NEXT menarch*)):ti
15	#13 OR #14
16	#12 AND #15
17	#16 in with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Mar 2021, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols
18	#16 with with Publication Year from 2010 to 2021, in Trials
19	#18 NOT ("www.who.int" OR clinicaltrials.gov):so

Medline (PubMed) nach Studien am 02.03.2021

#	Suchfrage
#1	Cryopreservation[mh] OR Vitrification[mh]
#2	Vitrificat*[tiab] OR Cryopreserv*[tiab] OR cryoconserv*[tiab] OR cryo preserv*[tiab] OR cryo conserv*[tiab] OR (glass[tiab] AND Transition[tiab]) OR Cryofixation[tiab] OR Freeze Drying[tiab] OR Freeze Substitution[tiab] OR Slow Freezing[tiab] OR cryostorage[tiab] OR cryoprotective[tiab] OR transplantation[tiab] OR removal[tiab] OR relocation[tiab] OR stimulation[tiab]
#3	Ovary[mh]
#4	Ovarian tissue*[tiab] OR ovary[tiab] OR ovaries[tiab]
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
#6	Ovary/transplantation[mh]
#7	Ovulation Induction[mh]
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]

#	Suchfrage
#10	Infant*[ti] OR child*[ti] OR girl*[ti] OR kid[ti] OR kids[ti] OR school*[ti] OR adolescent*[ti] OR youth*[ti] OR teen*[ti] OR prepub*[ti] OR postpub*[ti] pre-pub*[ti] OR post-pub*[ti] OR pediatric[ti] OR pubert*[ti] OR premenarch*[ti] OR pre-menarch*[ti]
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11
#13	(((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR drug therapy[MeSH Subheading]) OR randomly[Title/Abstract]) OR randomised[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR groups[Title/Abstract]
#14	(animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]
#15	#13 NOT #14
#16	#12 AND #15
#17	(#16) AND ("2020/02/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])

Medline (PubMed) nach Leitlinien am 02.03.2021

#	Suchfrage
#1	Cryopreservation[mh]
#2	Vitrification[mh]
#3	Fertility Preservation[mh]
#4	fertilit*[tiab] AND (preserv*[tiab] OR conserv*[tiab] OR protect*[tiab])
#5	Vitrificat*[tiab] OR Cryopreserv*[tiab] OR cryoconserv*[tiab] OR cryo preserv*[tiab] OR cryo conserv*[tiab] OR (glass[tiab] AND Transition[tiab]) OR Cryofixation[tiab] OR Freeze Drying[tiab] OR Freeze Substitution[tiab] OR Slow Freezing[tiab]
#6	Germ cells[mh]
#7	Oocyte*[tiab] OR ovocyte*[tiab] OR sperm[tiab] OR spermat*[tiab] OR egg[tiab] OR eggs*[tiab] OR germ cell*[tiab] OR ovum[tiab] OR ova[tiab] OR gamet*[tiab] OR Germ Line[tiab]
#8	Reproduct*[tiab]
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	freez*[tiab] OR conserv*[tiab] OR preserv*[tiab]
#11	#9 AND #10
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #11
#13	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
#14	#12 AND #13
#15	(#14) AND ("2019/08/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])
#16	(#14) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
#17	#15 OR #16

Medline (PubMed) nach systematischen Reviews am 02.03.2021

#	Suchfrage
#1	Cryopreservation[mh]
#2	Vitrification[mh]
#3	Fertility Preservation[mh]

#	Suchfrage
#4	(fertilit*[tiab] AND (preserv*[tiab] OR conserv*[tiab] OR protect*[tiab])) OR oncofertilit*[tiab] OR onco-fertilit*[tiab]
#5	Vitrificat*[tiab] OR Cryopreserv*[tiab] OR cryoconserv*[tiab] OR cryo preserv*[tiab] OR cryo conserv*[tiab] OR (glass[tiab] AND Transition[tiab]) OR Cryofixation[tiab] OR Freeze Drying[tiab] OR Freeze Substitution[tiab] OR Slow Freezing[tiab]
#6	Germ cells[mh]
#7	Oocyte*[tiab] OR ovocyte*[tiab] OR sperm[tiab] OR spermat*[tiab] OR egg[tiab] OR eggs[tiab] OR germ cell*[tiab] OR ovum[tiab] OR ova[tiab] OR gamet*[tiab] OR Germ Line[tiab]
#8	Reproduct*[tiab]
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	freez*[tiab] OR conserv*[tiab] OR preserv*[tiab]
#11	#9 AND #10
#12	Ovary[mh]
#13	Ovarian tissue*[tiab] OR ovary[tiab] OR ovaries[tiab]
#14	Ovary/transplantation[mh]
#15	Ovulation Induction[mh]
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]
#18	Infant*[ti] OR child*[ti] OR girl*[ti] OR kid[ti] OR kids[ti] OR school*[ti] OR adolescent*[ti] OR youth*[ti] OR teen*[ti] OR prepub*[ti] OR postpub*[ti] pre-pub*[ti] OR post-pub*[ti] OR pediatric[ti] OR pubert*[ti] OR premenarch*[ti] OR premenarch*[ti]
#19	#16 AND (#17 OR #18)
#20	(#19) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR

#	Suchfrage
	treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
21	(#20) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	(#21) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Abbildungen und ausführliche Darstellung von Leitlinienempfehlungen

Table 1 Levels of evidence and grades of recommendation (according to the ESMO Clinical Practice Guidelines for fertility preservation in cancer patients [11])

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grade of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Abbildung 6: Einteilung der Evidenz bei Lambertini (2016) [10] und Lambertini (2020) [11]

Vollständige Darstellung der Empfehlungen bei Lambertini et al. (2016) [10]

Recommendation 1: Ovarian stimulating drugs with standard treatment protocols may be administered in subfertile/infertile women without increasing the risk of developing breast cancer (III, B).

Recommendation 2: Pregnancy in cancer survivors, after adequate treatment and follow up, should not be discouraged, including among patients with endocrinesensitive breast cancer (III, A).

Recommendation 3: All patients with potential interest in keeping their fertility should be referred to fertility unit for adequate determination of risk of infertility, chances of future conception and how to proactively preserve it (V, A). However, some cancer patients will not require the help of a fertility clinic after cancer treatment (V, B). Since several patient- and treatment-related factors are associated

with the risk of developing infertility, the oncofertility counseling should be tailored to the individual patient (V, A).

Recommendation 4: In men, sperm cryopreservation is an easily accessible and widely available option in more than 95 % of patients and should be encouraged for those who want to preserve fertility (III, A). On the contrary, from 2 % to 65 % of women undergo one of the available cryopreservation options: oncologists should discuss with them the fertility issues and secure proper counseling in appropriate centers prior to cancer treatment (IV, A).

Recommendation 5: Paucity of data is available on fatherhood after cancer. Although most of the published data are reassuring, some recent conflicting results suggest a potential increased risk of birth defects particularly among the children born closer to a paternal cancer diagnosis, and caution should be taken in counseling these patients (V, B for discussion with patients). Data on children conceived after ART are too scarce to draw any conclusion although in the general population, available evidence for the outcomes of progeny after ART suggests safety of the techniques themselves (V, B for discussion with patients).

Recommendation 6: The current limited data suggest the safety of a COS in cancer patients (III, B). “Randomstart protocols” can be employed to avoid delays in anticancer treatment initiation (III, B). LHRHa ovulation triggering should be adopted in patients at moderate-high risk for OHSS (I, A). Letrozole (or tamoxifen) should be incorporated in the protocol for COS in cancer patients with hormone-responsive tumors (III, B).

Recommendation 7: Embryo and oocyte cryopreservation are standard options for fertility preservation (III, B). Vitrification showed a better performance than slow freezing (II, B).

Recommendation 8: The best candidates for ovarian tissue cryopreservation are prepubertal girls (III, A). The technique may also be proposed to patients scheduled for treatments with a high risk of premature ovarian insufficiency who cannot delay anticancer treatments or who have already received chemotherapy, or with contraindications to COS (III, B). Patients with cancer with a high risk of malignant contamination to the ovaries (e.g. aggressive hematologic malignancies) should not be considered eligible for ovarian tissue auto-transplantation (V, B).

Recommendation 9: In order to optimize the procedure in terms of both patient management and costeffectiveness, the harvesting of the tissue can be performed locally but subsequent sample freezing and storage centralized (III, B). A well-organized network between fertility units is required (III, B).

Recommendation 10: Ovarian suppression with the use of LHRHa during chemotherapy should be considered a reliable strategy to preserve ovarian function and fertility, at least in breast cancer patients, given the availability of new data suggesting both the safety and the efficacy of the procedure have become available (I, A)*.

Female patients with CAYA cancer										
Strong recommendation to inform all patients with CAYA cancer and their parents, caregivers, and partners about the expected risk of infertility										
Counselling and methods for preservation of female reproductive fertility	At potential risk for infertility						Not at risk for infertility			
	High-dose alkylating agents*, ovarian radiotherapy, or HSCT		Low-dose alkylating agents† or cranial radiotherapy		Unilateral oophorectomy		Other treatment groups			
	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal		
	Counselling about options for fertility preservation and alternative family planning	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Strong recommendation	Moderate recommendation only if requested	Moderate recommendation only if requested	
	Oocyte or embryo cryopreservation	Strong recommendation only if cancer prognosis is not compromised by delay		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		
Harvesting of ovarian tissue for cryopreservation	Moderate recommendation	Moderate recommendation	Not recommended	Not recommended	No recommendation can be formulated (ie, insufficient evidence)	No recommendation can be formulated (ie, insufficient evidence)	Not recommended	Not recommended		
Oophorectomy (before radiotherapy to ovaries)	Moderate recommendation	Moderate recommendation								
Hormone suppression during chemotherapy with alkylating agent	No recommendation can be formulated for clinical care (ie, insufficient evidence), recommended only in research settings		No recommendation can be formulated for clinical care (ie, insufficient evidence), recommended only in research settings							

Abbildung 7: Empfehlung Fertilitätserhaltender Maßnahmen nach Therapieoption bei Mulder et al. (2021)[14]

	Reproductive Effect	Predisposing Therapy	Modifying Factors
Sex			
Both	Altered pubertal timing (precocious, early, rapid tempo), delayed puberty, gonadotropin insufficiency or deficiency	Hypothalamic-pituitary radiation	Altered pubertal timing more common after low-dose radiation at 18–24 Gy, gonadotropin insufficiency more common after radiation at more than 30 Gy
Female	Acute ovarian failure (ovarian failure within 5 y of diagnosis), premature menopause (cessation of menses before age 40 y)	Alkylating-agent chemotherapy, radiation affecting the female reproductive system (whole abdomen, pelvis, lumbosacral spine, total body), oophorectomy	Older age at treatment due at higher risk
	Uterine vascular insufficiency, uterine growth impairment	Radiation affecting the uterus (whole abdomen, pelvis, lumbosacral spine, total body)	History of Wilms tumor and associated Müllerian anomalies
	Vaginal fibrosis or stenosis	Radiation affecting the vagina	History of hypogonadism (estrogen insufficiency), history of chronic graft-versus-host disease
	Sexual dysfunction, dyspareunia	Pelvic surgery, hysterectomy, radiation affecting the uterus or vagina	History of hypogonadism (estrogen insufficiency)
	Spontaneous abortion, neonatal death, premature labor, neonate with low birth wt, fetal malposition	Radiation affecting the uterus (whole abdomen, pelvis, lumbosacral spine, total body)	History of Wilms tumor and associated Müllerian anomalies
Male	Azoospermia oligospermia	Alkylating-agent chemotherapy, radiation affecting the male reproductive system (pelvic, testicular, total body), orchiectomy (bilateral)	Prepubertal status at treatment does not reduce risk
	Retrograde ejaculation, anejaculation, erectile dysfunction	Pelvic surgery (retroperitoneal node or tumor dissection, cystectomy, radical prostatectomy), radiation to pelvis, bladder, or spine	History of hypogonadism (androgen insufficiency)

Abbildung 8: Onkologische Behandlungen und ihr Effekt auf das Keimgewebe (Klipstein et al. 2020 [9])

Stellungnahme



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Fertilitätserhalt: Keimzellgewebe und Ländervergleich

Auftrag / Anfrage von: [REDACTED] (Abteilung MVL)

Bearbeitet von: [REDACTED]

Datum: 16. April 2020

Letzte Aktualisierung: 16. April 2020

Dateiname: 200416-STN-Ländervergleich und Optionen Mädchen.docx

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Sachverhalt.....	9
2 Hintergrund.....	9
3 Methodisches Vorgehen.....	11
3.1 Literaturrecherchen	11
3.2 Auswahl der Fundstellen	11
4 Ergebnisse.....	13
4.1 Auswertung der Fundstellen und Gliederung dieser Stellungnahme	13
4.2 Fertilitätserhalt bei Mädchen	13
4.3 Ovarialschutz durch Verabreichung eines GnRH-Agonisten.....	13
4.4 Kryokonservierung von Eizellen.....	14
4.5 Kryokonservierung von Ovarialgewebe	15
4.6 Transposition der Eierstöcke.....	21
4.7 Schwangerschaften nach Chemo- oder Strahlentherapie	22
4.8 Fertilitätserhalt bei Jungen	24
4.9 Zusammenfassung Fertilitätserhaltende Maßnahmen.....	27
4.10 Internationale Versorgungsanalyse.....	28
4.11 Globale Analyse.....	28
4.12 Analyse in Europa	32
4.13 Deutschland.....	33
4.14 Skandinavien	41
4.15 Dänemark	42
4.16 Italien	43
4.17 Großbritannien.....	43
4.18 Schweiz	48
4.19 Österreich	50
4.20 Niederlande	50
4.21 Belgien.....	51
4.22 Frankreich.....	53
4.23 Türkei.....	54
4.24 Griechenland	54
4.25 Australien und Neuseeland	54
4.26 USA.....	60
4.27 Kanada	65
4.28 Japan	65
4.29 Israel	66

4.30 Internationale Netzwerke und Register	67
4.30.1 FertiProtekt.....	67
4.30.2 Dänisches Netzwerk	67
4.30.3 GEMME DORMIENTI Netzwerk (Italien)	69
4.30.4 Fertility Network und Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) (UK)..	69
4.30.5 PanCare LIFE (Europa)	70
4.30.6 FUTuRE Fertility (Australien und Neuseeland).....	71
4.30.7 Oncofertility Consortium (USA und global).....	72
5 Zusammenfassung / Diskussion	73
Anhang	74
Referenzen	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien für Literatur zu Kindern und Jugendlichen.....	12
Tabelle 2:	Ergebnisse der Anfrage bei internationalen HTA-Organisationen	31
Tabelle 3:	Empfehlungen der Deutschen S2k-Leitlinie in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe ([47]).....	40
Tabelle 4:	Leitlinienempfehlungen aus Großbritannien in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe.....	45
Tabelle 5:	Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität bei an Krebs erkrankten Jugendlichen und Erwachsenen in der Schweiz.....	48
Tabelle 6:	Leitlinienempfehlungen aus Australien und Neuseeland in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe.....	56
Tabelle 7:	Leitlinienempfehlungen der USA in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe.....	62
Tabelle 8:	Übersicht über die Finanzierung fertilitätserhaltender Maßnahmen weltweit ([41] und eigene Recherche)	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei Kindern [21]	16
Abbildung 2: Häufigkeit der verwendeten Methoden zur Erzielung einer Schwangerschaft (N= 131) und einer Lebendgeburt (N=87) ([18])	21
Abbildung 3: Algorithmus zur Durchführung des Fertilitätserhalts bei Mädchen und Jugendlichen. * Alle Maßnahmen können kombiniert werden; ** Kombination mit Maßnahmen von « Zeit < 1 Woche » möglich [47].....	23
Abbildung 4: Algorithmus zur Durchführung des Fertilitätserhalts bei Jungen und Jugendlichen [47].....	26
Abbildung 5: Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Mädchen und Jugendlichen [47]	27
Abbildung 6: Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Jungen und Jugendlichen [47].....	27
Abbildung 7: Durchschnittliche Zeitangaben für Konsultation und Maßnahmenbeginn der antwortenden Zentren ([41]).....	29
Abbildung 8: Fertilitätserhaltungsdienste, die den Patientinnen und Patienten bei den an der Umfrage teilnehmenden Organisationen angeboten werden. (A) Pädiatrische Patienten, (B) heranwachsende Patienten (C) erwachsene Patienten ([41])	30
Abbildung 9: Anzahl OTC-Prozeduren und Gewebetransplantationen in 12 Ländern von 2010 - 2014 ([17]).....	33
Abbildung 10: Art der Intervention pro Jahr seit 2007 ([14]).....	34
Abbildung 11: Durchgeführte Interventionen im Jahr 2018 nach Altersgruppen ([14])	35
Abbildung 12: Kombination der ovariellen Stimulation mit der Entnahme von Ovarialgewebe und der Gabe eines GnRH-Agonisten ([3])	36
Abbildung 13: Entnommene Menge Ovarialgewebe zur Kryokonservierung im Jahr 2018 ([14])	36
Abbildung 14: Entnommene Ovarialgewebemenge 2018 für die zehn meistbetroffenen Erkrankungsgruppen ([14]).....	37
Abbildung 15: Anzahl der Transplantationen pro Jahr von 2007 bis 2018 ([14]).....	38
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Erfolgsraten* ([14])	39
Abbildung 17: Demographische und klinische Charakteristika der Patientinnen bei Überweisung an GEMME DORMIENTI [7]	43
Abbildung 18: Fertilitätserhaltende Maßnahmen in der Schweiz bei Mädchen ([15])	49
Abbildung 19: Fertilitätserhaltende Maßnahmen in der Schweiz bei Jungen ([15])	50
Abbildung 20: Anteil Patientinnen, die keine OTC wollten oder für die Maßnahme nicht geeignet waren ([20])	51
Abbildung 21: Indikationen für eine OTC bei postpubertären (A) und präpubertären (B) Patientinnen ([20]).....	52
Abbildung 22: Patientenfluss beim Colorado Oncofertility Program [4].....	61
Abbildung 23: Altersverteilung im Colorado Oncofertility Program [4].....	61
Abbildung 24: Anzahl der Kryokonservierungen von Ovarialgewebe pro Jahr in den Kooperationszentren, die ganz Dänemark und den äußersten Teil Schwedens abdecken [54].....	68

Abbildung 25: Jährliche Anzahl der Kryokonservierungen von Ovarialgewebe (grauer Balken) und Anzahl der Transplantationen von eingefrorenem/aufgetautem Ovarialgewebe (schwarzer Balken) [54].	68
Abbildung 26: Flussdiagramm von Ovarialfunktion und Fertilität von postpubertären (A) und präpubertären (B) Patientinnen mit OTC ([20]).	77
Abbildung 27: Diagnose zum Zeitpunkt der OTC in einer weltweiten Analyse ([18]).	78
Abbildung 28: Bei FertiProtekt registrierte Beratungen und Interventionen seit 2007 ([14]).	79
Abbildung 29: Diagnose bei Vorstellung zur Beratung ([14]).	80
Abbildung 30: Eizellzahl in Abhängigkeit von Diagnose und Alter ([14]).	81

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ART	Künstliche Befruchtung (assisted reproductive technique)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AYA	Adolescents and young adults
CI	Konfidenzintervall
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GoR	Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation)
HL	Hodgkin Lymphom
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
LoE	Evidenzstärke (Level of Evidenz)
N	Anzahl
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OHSS	Ovarielles Hyperstimulations-Syndrom
OTC	Ovarialgewebe-Kryokonservierung (Ovarian tissue cryoconservation)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)
SR	Systematischer Review
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Sachverhalt

Die themenbezogene AG Fertilitätserhalt der AG Familienplanung berät derzeit zum Thema „Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe und die dazu gehörigen Maßnahmen (Umsetzung des § 27a Absatz 4 SGB V)“.

Die Beratungen zum Teil 1 sind weitestgehend abgeschlossen.

Im Teil 2 soll insbesondere zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe beraten werden. Dazu bittet die AG, um eine Recherche zur Frage „Wie werden Leistungen zur Kryokonservierung in vergleichbaren Gesundheitssystemen ausgestaltet und dokumentiert?“ Die Nutzbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse - ggf. für eine eigene Erprobungsstudie - soll geprüft werden. Im Rahmen der Prüfung soll die Frage „Kann die Evidenzlücke zusätzlich (ggf. auch prospektiv) mit Registerdaten aus der Versorgung z.B. aus dem deutschen IVF-Register geschlossen werden?“ beantwortet werden.

Außerdem sollen Informationen zu der Frage der hormonellen Stimulation von Mädchen unter 18 Jahren zur Verfügung gestellt werden, um ggf. über die Frage des off-label-use sowie über mögliche Risiken, wie beispielsweise die Überstimulation, beraten zu können.

2 Hintergrund

In Deutschland treten jährlich schätzungsweise 1.800 onkologische Neuerkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren auf, das entspricht einer jährlichen Inzidenz von ca. 14 Fällen pro 100.000 Kindern in dieser Altersgruppe [25]. Die häufigsten Krebserkrankungen bei präpubertären Mädchen in den meisten Teilen der Welt sind Leukämie (wobei die häufigste Leukämie im Kindesalter ALL und eine deutlich geringere Zahl der Fälle AML ausmacht), Malignome des Zentralnervensystems und Lymphome [42,46]. Dies gilt auch für Deutschland, wie die Zahlen des Kinderkrebsregisters aus dem Jahr 2014 belegen mit 30,9 % Leukämien, 23,7 % Malignomen des Zentralnervensystems und 14,1 % Lymphomen als häufigste Krebserkrankungen bei präpubertären Mädchen [46]. Durch die Fortschritte in der Therapieoptimierung liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Kindern und Jugendlichen, bei denen vor dem 15. Lebensjahr eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde, bei über 80 % [4,9,15,31,47].

Aufgrund steigender Überlebensraten bei Krebserkrankungen im reproduktiven Alter spielen Aspekte der Lebensqualität der Langzeitüberlebenden eine zunehmende Rolle und hier insbesondere auch das sensible Thema des Fertilitätserhalts durch fertilitätserhaltende Maßnahmen vor gonadotoxischen Therapien [4,9,25,47]. Aus einer 2008 durchgeführten Umfrage geht hervor, dass sich 90 % der langzeitüberlebenden Frauen und Männer ein Kind wünschen, was dem Kinderwunsch der altersentsprechenden Normalbevölkerung entspricht [47]. Die WHO hat Infertilität als eine Erkrankung deklariert, nicht zuletzt aufgrund deren möglichen psychologischen Auswirkungen (Angststörungen, Depressionen und geringes Selbstwertgefühl) und Auswirkungen auf die Lebensqualität. In der Literatur wird berichtet, dass die Emotionen junger Krebspatienten, denen keine Informationen über die Vorbehandlung mit fertilitätserhaltenden Maßnahmen gegeben wurden, von tiefem Ärger bis hin zu Enttäuschung, Überwältigung und Verzweiflung reichen. Es wurde auch gezeigt, dass die wahrgenommene Unfruchtbarkeit bei Krebspatienten zu niedrigeren Heirats- und höheren Scheidungsraten führt [6,15,24,39].

Viele der häufigen Kinderkrebsdiagnosen erfordern multimodale Behandlungen, bei denen die Patientinnen und Patienten gonadotoxischen Therapien wie Alkylierungsmitteln, Bestrahlung im

Beckenbereich und/oder Stammzelltransplantation ausgesetzt sind, die ihr Risiko für eine Unfruchtbarkeit nach der Therapie erhöhen. Bei präpubertären Mädchen können Chemo- und Strahlentherapie zu Gonadotoxizität, Ovarialschäden, Eizellenschwund und anschließendem Risiko eines potenziellen Reproduktionsverlustes führen, was hauptsächlich mit Art und Dosierung der verwendeten Chemo- und Strahlentherapie und mit dem Alter des Mädchens zu Beginn der Behandlung zusammenhängt. Eine Chemotherapie ist die erste Behandlungslinie für die meisten Krebserkrankungen im Kindesalter. Alkylierende Wirkstoffe, wie Cyclophosphamid, Ifosfamid und Procarbazin haben eine gonadotoxische Wirkung auf die Ovarien. Während Alkylierungsmittel bis zu einem gewissen Grad bei praktisch jeder Krebs-Chemotherapie im Kindesalter eingesetzt werden, sind die Behandlungsmethoden mit dem höchsten Risiko eines Fertilitätsverlustes bei Sarkomen und ZNS-Tumoren sowie bei einigen Hochrisiko-Leukämie- und Lymphombehandlungen zu beobachten. Daneben gibt es die Möglichkeit der Strahlentherapie – allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie – zur Behandlung einiger Krebsarten im Kindesalter. Becken-, Bauch- und Ganzkörperbestrahlung haben dabei die stärksten gonadotoxischen Auswirkungen [9,24,42,46].

Nach Angabe der Vorsitzenden des Netzwerkes FertiPROTEKT sind wir in Deutschland von einer bundesweit flächendeckenden Beratung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Gründen noch weit entfernt. Im europäischen Ausland fänden dagegen bereits seit mehreren Jahren definierte Programme zum Fertilitätserhalt bei Kindern statt. Auch eine Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen sei in Ländern wie z. B. Frankreich, oder Dänemark gegeben, in Deutschland hingegen (noch) nicht [47].

Die Erfolgsraten fertilitätserhaltender Maßnahmen, die schon im prä- und postpubertären Alter einsetzen, seien derzeit noch schwer zu beziffern. Gegenwärtig ist die Erfahrung mit Fertilität und Hormonwiederherstellung bei Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Fertilitätserhaltung 20 Jahre oder jünger waren, nach wie vor begrenzt [10,47].

3 Methodisches Vorgehen

Neben einer systematischen Literaturrecherche (s. 3.2) wurden für den Ländervergleich auch internationale HTA Organisationen über das INAHTA-Netzwerk¹ kontaktiert mit der Frage, ob und welche Maßnahmen des Fertilitätserhalts im jeweiligen Land erstattet werden.

Zusätzlich zu den Rechercheergebnissen aus der aktuellen Recherche wurden die für einen früheren Auftrag der AG recherchierte Leitlinien zu den hier adressierten Fragen ausgewertet. Eine eigene Leitlinienrecherche wurde nicht durchgeführt.

Die Recherche war beschränkt auf Fragen des Fertilitätserhalts bei Kindern und Jugendlichen, da dies Gegenstand von Teil 2 der Beratungen sein soll.

Für die in Abschnitt 4.27 aufgeführten Netzwerke und Register wurden Ansprechpartner herausgesucht und diesen im April 2020 der Fragebogen für die Expertenbefragung in englischer Fassung zugesandt. Die Antworten auf diese Befragung werden der AG gesondert übermittelt.

3.1 Literaturrecherchen

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu den Fragestellungen „Kryokonservierung in vergleichbaren Gesundheitssystemen“ und „Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei Mädchen zum Fertilitätserhalt“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre eingeschränkt und die Recherche wurde am 19.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte auf Internetseiten von Gesundheitseinrichtungen der Länder sowie in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews und MEDLINE (PubMed)). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Stellungnahme aufgeführt.

Zusätzlich wurde bereits am 20.08.2019 für einen anderen Auftrag aus der AG eine systematische Leitlinienrecherche zum Thema Fertilitätserhalt oder Kryokonservierung auf den Seiten von Fachgesellschaften und Organisationen sowie in den Datenbanken MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN und TRIP abgeschlossen.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist am Ende dieser Stellungnahme aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 1.339 Referenzen, die anschließend anhand von Titel und Abstract gescreent wurden. Davon wurden 327 Referenzen eingeschlossen und im Volltext einem zweiten Screening unterzogen. 55 Referenzen wurden in dieser Stellungnahme berücksichtigt.

3.2 Auswahl der Fundstellen

Die durch die Recherche ermittelten Treffer wurden einem zweistufigen Auswahlprozess (Screening) unterzogen, welches für die beiden Teilfragestellungen unterschiedlich operationalisiert wurde. Im 1. Screening erfolgte eine Prüfung nach Titel und Abstract. Die hierbei eingeschlossenen 327 Treffer wurden im Volltext auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (2.Screening). Dabei wurden für die Teilfragestellung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen die in Tabelle 1 aufgeführten Ausschlusskriterien genutzt. Für die Teilfrage des Ländervergleiches wurden keine klaren Ausschlusskriterien definiert (wie beispielsweise der Studientyp), sondern es wurden alle im 1. Screening eingeschlossenen Publikation hinsichtlich relevanter Aspekte zur Durchführung,

¹ The International Network of Agencies for Health Technology Assessment

Dokumentation und Erstattung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen geprüft und diese extrahiert. Insgesamt konnten 55 Referenzen in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen werden.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für Literatur zu Kindern und Jugendlichen

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
a1	Thematisch nicht relevant	z. B. Andere Indikation, andere Fragestellung
a2	Publikationstyp	z. B. Letter, Abstract, Poster, Comment, kein Volltext, Einzelfallbericht, Studien-/Reviewprotokoll, Studie über Auswirkung von LL, kein systematischer Review
a3	Studiendesign	z. B. Nicht-systematischer Review oder nicht-systematische Leitlinie (z. B. fehlende Angabe zum Suchzeitraum und/oder den durchsuchten Datenbanken), kein HTA, keine evidenzbasierte LL, keine Primärstudie, Tierstudie
a4	Methodische Mängel	z. B. keine systematische Literaturrecherche, fehlende Qualitätsbewertung, fehlende Verknüpfung zwischen LL und zugrundeliegender Evidenz
a5	Dublette	
a6	Volltext nicht beschaffbar	
a7	Tierstudie / Laborstudie	
a8	Sprache	z. B. nicht deutsch, englisch, andere Sprachen werden zurückgestellt
a9	Nicht up-to-date	Jüngere Veröffentlichung gleicher Autoren / Einrichtung liegt vor

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung der Fundstellen und Gliederung dieser Stellungnahme

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse zum wissenschaftlichen Stand der Erkenntnisse über fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen dargestellt (Abschnitt 4.2 bis 4.9). Anschließend werden die Ergebnisse aus dem Ländervergleich zunächst auf globaler Ebene und anschließend für die einzelnen Länder, für die Ergebnisse vorlagen, beschrieben (Abschnitte 4.10 bis 4.29). Daran anschließend sind Informationen zu internationalen Netzwerken und Registern aufgeführt, die durch die Recherche ermittelt werden konnten (Abschnitt 4.30).

4.2 Fertilitätserhalt bei Mädchen

Wenn eine geschlechtsreife, junge Frau im reproduktionsfähigen Alter fertilitätserhaltende Maßnahmen benötigt, gibt es Standardoptionen für die Kryokonservierung von Eizellen oder Embryonen. Diese Techniken postpubertären Jugendlichen anzubieten, ist jedoch mit einer zusätzlichen Herausforderung verbunden, da die für die Eizellgewinnung erforderlichen Techniken eine intravaginale Behandlung erfordern [24].

Für **postpubertäre und heranwachsende** Mädchen sind die folgenden Maßnahmen zum Fertilitätserhalt verfügbar:

- Ovarialschutz durch Verabreichung eines GnRH-Agonisten (GnRH-a),
- hormonelle Stimulation zur Eizellgewinnung mit Kryokonservierung befruchteter oder unbefruchteter Eizellen,
- Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung mit der Möglichkeit einer späteren Replantation und
- Transposition der Eierstöcke (Oophoropexie) [25].

Aufgrund ihrer sexuellen Unreife und der fehlenden Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse können präpubertären Mädchen nur die Entfernung und Kryokonservierung von Ovarialgewebe und die Oophoropexie vor der Strahlentherapie verabreicht werden. Es ist wichtig zu beachten, dass in der pädiatrischen Onkologie ein Aufschub des Beginns der onkologischen Behandlung zur Durchführung einer fertilitätserhaltenden Methode oft nicht länger als einige Tage akzeptiert wird [2,25,32].

4.3 Ovarialschutz durch Verabreichung eines GnRH-Agonisten

Durch die Verabreichung eines Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-a) vor Beginn der Chemotherapie hofft man, die Eierstöcke medikamentös zu inaktivieren, um die Follikel zu schützen, da in Beobachtungsstudien gezeigt werden konnte, dass junge Mädchen, die vor Eintritt in die Pubertät eine Chemotherapie erhielten, während der Pubertät noch normale Zyklen entwickelten [25,47]. Die medikamentöse Begleittherapie mit GnRH-a während einer gonadotoxischen Therapie spielt wegen der fehlenden Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse allerdings vor allem bei postpubertären Jugendlichen eine Rolle [25,47]. Follikel unter früher Gonadotropin-Stimulation haben ein besonders hohes Risiko, infolge einer Chemotherapie der Apoptose zum Opfer zu fallen. Die Gabe von GnRH-a führt zu einem anfänglichen Aufflackern mit anschließender Follikelstimulation. Um diesen Effekt zu vermeiden, könnte theoretisch durch zusätzliche Applikation eines GnRH-Antagonisten das Aufflackern

verringert werden. In einer Studie wurde das FSH-Flare-up durch die parallele Gabe von GnRH-Antagonisten signifikant reduziert, aber es wurde nicht bei allen Patientinnen beobachtet [25].

Die Wirksamkeit von GnRH-a zum Schutz der Eierstöcke ist Gegenstand vieler Studien an erwachsenen Patientinnen; bisher aber mit inkonsistenten Ergebnissen. Die meisten Studien sind retrospektiv, haben eine zu kurze Nachbeobachtungszeit oder es fehlt an einer adäquaten Kontrollgruppe. Randomisierte Studien zur Bestimmung der Wirksamkeit von GnRH-a zum Schutz der Eierstöcke wurden bisher nicht durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen von GnRH-a sind nächtliches Schwitzen, Hitzewallungen, vaginale Trockenheit und Verlust der Knochendichte [25,47]. Belastbare Daten zum Langzeiteffekt und dem Einsatz bei peri- oder postpubertären Jugendlichen liegen bisher nicht vor [12,47].

4.4 Kryokonservierung von Eizellen

Die wirksamste und bewährteste Methode zur Fertilitätserhaltung bei **erwachsenen Frauen** in einer stabilen Beziehung ist die hormonelle Stimulation zur Gewinnung von Eizellen durch vaginale Follikelpunktion, die Befruchtung mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) und die finale Kryokonservierung der befruchteten Eizelle im Vorkernstadium (PN-Stadium) [25].

Allerdings sind **Jugendliche** in der Regel nicht in Beziehungen, in denen ein gegenseitiger Wunsch nach Kindern besteht. Da die Kryokonservierung befruchteter Eizellen in Deutschland nur mit Zustimmung beider Partner möglich ist, müssen Jugendliche ihre Eizellen nach der Entnahme durch hormonelle Stimulation im unbefruchteten Zustand kryokonservieren lassen. Da die Überlebensraten nach dem Auftauen und damit die erreichbaren Schwangerschaftschancen reduziert sind, muss diese Option mit den jungen Patientinnen sehr sorgfältig diskutiert werden. Die Vitrifikation der Eizelle verbessert die Überlebensrate nach dem Auftauen und damit auch die Schwangerschaftsraten. Die Geburtenrate wird in einer Publikation aus 2011 mit 5 – 6 % pro aufgetauter Eizelle angegeben [25].

Eine hormonelle Stimulation der Ovarien mit dem Ziel, unfertilisierte oder fertilisierte Oozyten zu kryokonservieren, kann in Einzelfällen auch bei postpubertären Mädchen durchgeführt werden [47]. Corkum et al. ermittelten in einem systematischen Review aus 2019 insgesamt neun Studien, aus denen sich Daten für Kinder unter 20 Jahren, die zur Erhaltung der Fertilität einer Eizellenentnahme unterzogen wurden, entnehmen ließen. Zwanzig der Patientinnen waren im Alter zwischen 13 und 20 Jahren. Siebzehn Patientinnen unterzogen sich einem Standard-Hyperstimulationsprotokoll. Bei zwei Patientinnen wurde ein duales Stimulationsprotokoll erprobt, das sowohl die luteale als auch die folliculäre Phasenstimulation umfasste. Als unerwünschtes Ereignis wurde von einer Institution der Fall einer 18-jährigen Patientin mit mäßigem ovariellen Überstimulationssyndrom und abdomineller Aszites berichtet. Die junge Frau wurde aufgrund von Übelkeit und Erbrechen als Folge ihrer ovariellen Stimulation drei Tage stationär behandelt [10].

Mit dem „klassischen Stimulationsprotokoll“ beträgt die Zeitspanne für die Stimulation zwischen zwei und fünf Wochen, je nach Zeitpunkt der letzten Periode. Die hormonelle Stimulation kann auch in der zweiten Hälfte des Zyklus begonnen werden, ohne dass die Anzahl der gesammelten Eizellen im Vergleich zu den Patientinnen, die in der Follikelphase stimuliert werden, deutlich reduziert wird. Für die Befruchtung geeignete Eizellen können fast immer in einem Zeitrahmen von zwei Wochen entnommen werden [25,47].

Je nach Alter und Eierstockreserve können pro Behandlungszyklus durchschnittlich zehn bis 13 Oozyten gewonnen werden. Da die Verwendung einer Vaginalsonde bei der Durchführung der

ultraschallgesteuerten Follikelpunktion als traumatisch erlebt werden kann, wird diese Behandlung bei einer Virgo intacta nicht empfohlen [24,47].

Wenn man davon ausgeht, dass Jugendliche eine hohe Anzahl von Follikeln in den Eierstöcken haben, muss man das Risiko in Betracht ziehen, dass diese jungen Frauen ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) des Grades III entwickeln. Dies könnte den Beginn einer Chemotherapie verschieben. Beim OHSS Grad III kommt es zu einer Verdrängung der intravaskulären Flüssigkeit in den extrazellulären Raum, was zu einer Entwicklung von Aszites, Pleuraerguss, Hämokonzentration und Oligurie oder Anurie führen kann [25].

Neben der Gefahr eines OHSS werden in der Literatur zum Teil auch Bedenken hinsichtlich des Wachstums östrogenempfindlicher Tumore geäußert, da die herkömmlichen Protokolle zur Stimulation der Eierstöcke den Östrogenspiegel bis zum Zwanzigfachen erhöhen können. Um die unerwünschten Auswirkungen von Östrogen zu vermeiden, wurden neue Protokolle entwickelt, die Letrozol und das follikelstimulierende Hormon (FSH) verwenden. Einige Autoren, die dieses Protokoll bei Patientinnen mit östrogenempfindlichem Brustkrebs verwendeten, berichteten über kein signifikant erhöhtes Risiko für ein kurzzeitiges Rezidiv und eine mit anderen Protokollen zur Stimulation der Eierstöcke vergleichbare Anzahl von erhaltenen Embryonen [32].

4.5 Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Eine Behandlungsoption, die sowohl für präpubertäre als auch für postpubertäre Mädchen anwendbar ist, ist die Entfernung von Ovarialgewebe mit anschließender Kryokonservierung (OTC). Diese Variante des Fertilitätserhalts gilt auch heute noch als experimentelles Verfahren, da gerade bei präpubertären Mädchen die Erfahrungen mit der Verwendung des Gewebes noch begrenzt sind [32,47,50]. So klassifizieren die Richtlinien der American Society for Reproduction Medicine OTC als experimentell und empfehlen die Anwendung bei sorgfältig ausgewählten Patientinnen. Auch die American Society of Clinical Oncology Practice Update stuft OTC als experimentell ein und empfiehlt, dieses Verfahren nur in erfahrenen Zentren anzuwenden. Beide Publikationen werfen das theoretische Problem der Transplantation von Krebszellen mit dem Transplantat auf [32].

Die Indikationen für OTC sind insbesondere die Fertilitätserhaltung für Patientinnen im Kindes- und Jugendalter und für Patientinnen, die nicht genügend Zeit haben, eine andere fertilitätserhaltende Behandlung zu erhalten. Daher ist die Zahl der Fälle, die sich einer OTC-Behandlung unterzogen haben, viel geringer als die Zahl der Fälle, die eine Kryokonservierung von Eizellen und Embryonen in Anspruch genommen haben. Takae et al. (2019) berichten, dass von 2006 bis 2016 in Europa rund 4.500 Frauen und in Japan mehr als 200 Frauen einer OTC-Behandlung unterzogen wurden. Es wurden weltweit erst wenige Kinder als Resultat dieser Maßnahme geboren, das erste im Jahr 2004 [50].

Bei dieser Methode wird die Ovarialkortex, die primordiale Follikel enthält, mit der Option einer späteren Transplantation zur Wiederherstellung der Fertilität entfernt und kryokonserviert. In der Regel werden 50 % eines Ovars (bzw. ein ganzes Ovar bei präpubertären Mädchen) als minimal-invasiver chirurgischer Eingriff laparoskopisch entnommen [25,47].

Die Lagerung des Gewebes kann weitgehend unbegrenzt in einer Stickstoffgasphase (bei -190 °C) erfolgen. In der Regel können mit dem kryokonservierten Gewebe zwei Transplantationen durchgeführt werden, falls eine erste Transplantation nicht erfolgreich ist [47].

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass keine hormonelle Stimulation notwendig ist und sie dadurch auch für sehr junge, präpubertäre und auch für heranwachsende Mädchen eine Option darstellt. Ovarialgewebe bei Kindern ist reich an primordialen Follikeln, die die Kryokonservierungs- und Transplantationsbedingungen gut zu überleben scheinen. Auch muss die eigentliche Krebsbehandlung nicht unnötig lange aufgeschoben werden. Ein Nachteil liegt darin, dass ein operativer Eingriff erforderlich ist [21,24,31].

In der Publikation von Jadoul et al. (2010) findet sich eine Darstellung der Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen, denen im Kindesalter Ovarialgewebe entnommen und kryokonserviert wurde (Abbildung 1)

Table III Series of ovarian cortex cryopreservation in children.

Authors	Patients (n)	Age (years)		Patients under 16 years		Patients under 10 years	
		Range	Mean	n	%	n	%
Feigin et al. (2007)	23	5–17.5	13.5	NA	NA	NA	NA
Poirot et al. (2007)	47	0.8–15	6.1	47	100	38	81
Anderson et al. (2008b)	36	5–35	19.2	11	31	3	8
Revel et al. (2009)	19	5–20	15.3	8	42	2	11
Oktaay and Oktem (2009)	26	4–21	14.3	9	35	6	23
Borgström et al. (2009)	57	8–19.8	14.4	40	70	4	7
Jadoul et al. (present publication)	58	0.8–15.8	10.4	58	100	21	36

Abbildung 1: Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei Kindern [21]

[Hinweis: bei der Studie von Borgström et al. (2009) handelt es sich um Kinder mit Turner Syndrom]

Das genaue Verfahren der OTC unterscheidet sich in der ausgewerteten Literatur. Die Autoren Meirrow et al. (2016) legen dar, dass eine erhebliche Heterogenität zwischen den verschiedenen internationalen Zentren besteht hinsichtlich der Auswahlkriterien für OTC, wie z. B. Altersgrenzen für die Gewebeentnahme und die Nicht-Eignung aufgrund früherer Exposition gegenüber Chemotherapie oder spezifischen Krebsdiagnosen, die eine spätere Transplantation ausschließen könnten. Einige dieser Ausschlusskriterien wurden in der Praxis angepasst, lange bevor Daten über echte verfahrenstechnische Einschränkungen verfügbar waren. Gewebepreparation, Techniken der Kryokonservierung und auch die Transplantationstechniken seien vielfältig und würden weltweit unterschiedlich angewendet [30].

Neben Alter und klinischer Eignung sind auch die erforderliche Menge von Ovarialgewebe oder die Operationstechnik Gegenstand der Diskussion in der Literatur, so dass hier noch nicht von klinisch etablierten Verfahren gesprochen werden kann. So legen Corkum et al. in ihrem Literaturreview aus 2017 dar, dass es bisher noch kein Standardvorgehen zur chirurgischen Entfernung des Ovarialgewebes gebe (partielle Oophorektomie, unilaterale Oophorektomie laparoskopische Besonderheiten), inklusive der notwendigen Menge des zu entfernenden Gewebes [9]. In einem aktuelleren systematischen Review dieser Autoren ergab sich aus der Literatur für 1.019 Patientinnen im Alter von 0,4 bis 20,4 Jahren (davon 298 unter 13 Jahren), aus den 20 Publikationen, aus denen sich Informationen zum operativen Vorgehen entnehmen lassen konnten, dass sich 57,0 % (415/728) der Patientinnen einer Oophorektomie und 43,0 % (313/728) einer teilweisen Oophorektomie oder Ovarialbiopsie unterzogen [10]. Auch aus der Auswertung der pädiatrisch-onkologischen Zentren in der Schweiz geht hervor, dass nur vier der neun Zentren mit einer SOP, die auf den Leitlinien der ASCO basieren, arbeiten [15]. Auch in der Übersicht von Corkum et al. (2019) ergab sich, dass noch kein etabliertes Standardprotokoll für die Entnahme

von Ovarialgewebe existiert. Der Anteil entnommenen Gewebes war sowohl zwischen als auch innerhalb der ausgewerteten Zentren unterschiedlich (partielle oder unilaterale Oophorektomie, 50 % des Ovars oder Keilbiopsie) [10]. Selbst eine von Meior et al. (2016) durchgeführte Auswertung von 20 Patientinnen in Israel zeigte, dass innerhalb eines Zentrums verschiedene Vorgehensweisen zum Einsatz kamen: Bei 17 Patientinnen wurde die Entnahme von Ovarialgewebe durch laparoskopische Entfernung von eineinhalb bis zwei Dritteln einer der ovariellen Eierstockrinden [ovarian cortical cortex] durchgeführt. Bei drei weiteren Patientinnen wurde eine einseitige laparoskopische Oophorektomie (n=2) bzw. eine bilaterale Oophorektomie (n=1) während einer Operation zur Entfernung eines abdominalen Sarkoms durchgeführt [30]. Diese Angaben deuten darauf hin, dass je nach Fallkonstellation entschieden wird, wieviel Gewebe auf welche Art entnommen wird.

Die gleiche heterogene Lage stellt sich bezüglich Menge und Ort der späteren Transplantation des Gewebes dar. In der weltweiten Analyse von Gellert et al. (2018) zeigte sich, dass einige Frauen bis zu drei Gewebetransplantationen erhielten. Die durchschnittliche Menge an transplantiertem Gewebe bei der ersten Transplantation entsprach 46 % der Gesamtmenge an kryokonserviertem Gewebe mit einer durchschnittlichen Fläche von 294 mm². Bei der zweiten Transplantation (22 von 225 Frauen) wurden durchschnittlich 37 % der Gesamtmenge an kryokonserviertem Gewebe mit einer durchschnittlichen Fläche von 263 mm² transplantiert, während bei der dritten Transplantation (3 von 225 Frauen) eine durchschnittliche Menge von 38 % mit einer durchschnittlichen Fläche von 455 mm² verwendet wurde [18].

In der Analyse von Rowell et al. (2019) wurde bei 84 % der Mädchen eine unilaterale Oophorektomie durchgeführt. Die OP wurde von pädiatrischen Allgemeinchirurgen durchgeführt [45]. Die Autoren Sänger et al. (2018) führen aus, dass das Gewebe überwiegend orthotop transplantiert werde, d. h. in die Beckenwand lateral der Ovarien, aber auch eine Transplantation in oder auf das Ovar möglich sei. Welche der Lokalisationen zu den höchsten Schwangerschaftschancen führe, sei aber noch unklar [47].

Im Review von Salama et al. (2016) werden als Transplantationstechniken für präpubertäre Mädchen beschrieben:

- Orthotope Transplantation
- Heterotope Transplantation
- Transplantation ganzer Eierstöcke

Bei der orthotopen Transplantation wird das kryokonservierte, aufgetaute Ovarialgewebe nach dem Pubertätsalter dem gleichen Mädchen in Beckenbereiche (wie den verbleibenden Eierstock, das breite Band der Gebärmutter [FBMed: „broad ligament of the uterus“] oder das Peritoneum der Fossa ovarica) zuruckverpflanzt.

Bei der heterotopen Transplantation wird das kryokonservierte, aufgetaute Ovarialgewebe nach dem Pubertätsalter an dasselbe Mädchen zuruckverpflanzt, und zwar in zusätzliche Beckenbereiche, wie z. B. in den subkutanen Raum des Unterarms oder Bauchdecke.

Die Autotransplantation eines gefrorenen, aufgetauten ganzen Ovars ist bisher vor allem im Tiermodell, aber auch in ersten Studien am Menschen untersucht. Diese Technik erfordert die chirurgische Exzision eines Ovars mit einem großen Teil seines Gefastiels, dann die Kryoperfusion und das weitere langsame Einfrieren oder die Vitrifikation. Nach dem Auftauen kann die Autotransplantation und mikrovaskuläre Anastomose der Ovargefae über eine Mini-Laparotomie oder reguläre Laparotomie wieder bei derselben Patientin durchgeführt werden [46].

Mögliche Risiken bei einer Gewebetransplantation

Unter den **prozeduralen Risiken** einer Ovarialgewebetransplantation, die ohne eine Gefäßanastomose durchgeführt wird, ist das Absterben des Transplantats sicher die größte Gefahr. Unmittelbar nach der Transplantation kann es zu einer ischämischen Schädigung des Gewebes kommen, die zu einem massiven Follikelabsterben führt; die meisten Ur-Follikel überleben diesen ischämischen Insult jedoch [31,50].

Berichte über die Entfernung von Ovarialgewebe bei jungen Mädchen und Jugendlichen wurden von mehreren Studiengruppen veröffentlicht. In keiner der Gruppen traten Komplikationen durch den chirurgischen Eingriff auf und die Chemotherapie konnte maximal fünf Tage nach dem Eingriff begonnen werden [21,25].

Aus einer Analyse weltweiter OTC-Prozeduren hat sich ergeben, dass 87 % der OTC-Patientinnen eine maligne Erkrankung aufweisen und nur 13 % eine nicht maligne Erkrankung (vgl. Abbildung 27 im Anhang) [18]. Eine Transplantation wird nur bei jenen Erkrankungen durchgeführt, die kein erhöhtes Risiko für maligne Zellen im Ovar aufweisen, um das **Rezidiv-Risiko** möglichst gering zu halten. Dennoch muss das potentielle Risiko einer Transplantation maligner Zellen nach Überwindung der Krebserkrankung mit der Patientin besprochen werden. Dieses Risiko ist bei Patientinnen mit hämatologischen Malignomen stärker ausgeprägt, kann aber auch bei Patientinnen mit soliden Tumoren nicht ausgeschlossen werden. Bei Patientinnen mit Morbus Hodgkin scheint es sicher zu sein, dass das entfernte Ovarialgewebe nicht mit malignen Zellen kontaminiert ist. Bei Patientinnen mit Leukämie sollte wegen des systemischen Charakters dieser Erkrankung kein Ovarialgewebe transplantiert werden.

Generell muss bei allen systemischen bösartigen Erkrankungen das Risiko einer Retransplantation maligner Zellen berücksichtigt werden [25,26,31,47].

Es wurden erste, aber noch unvollständige Risikokategorisierungen für ovarielle Metastasen bei einzelnen onkologischen Erkrankungen entwickelt.

Als wenig risikoreich gelten:

- Hodgkin-Lymphome,
- Mamma-Karzinome und
- Wilms-Tumore,

als mäßig risikoreich:

- Non-Hodgkin-Lymphome,
- Ewing-Sarkome

und als risikoreich:

- Leukämien,
- Neuroblastome und
- Burkitt-Lymphome [47,50].

Bei einem hohen Risiko ist die Kryokonservierung von Ovarialgewebe als experimentell zu erachten und darüber zu informieren, dass das Gewebe möglicherweise nicht oder nur nach einer weiteren Etablierung einer in vitro-Kultur des Gewebes verwendet werden kann [47,50]. Bei Eierstockkrebs oder bei bösartigen Erkrankungen, die in den Eierstöcken metastasieren können, wie z. B. Leukämie und andere hämatologische Malignome, haben einige Studiengruppen die In-vitro-Kultur, Xenotransplantation und Autotransplantation von künstlichen Eierstöcken aus 3D-Alginat-Matrigel-Matrix, die mit Eierstockfollikeln derselben Patientin beladen sind, untersucht. In

der Praxis können die Ovarialfollikel und die darin eingeschlossenen Eizellen vor oder nach dem Einfrieren und Auftauen des Ovarialgewebes isoliert werden. Die Forschung befindet sich allerdings noch im Bereich der Tierstudien [46].

In der Übersicht von Gellert et al. (2018) mit Ergebnissen von weltweit 318 OTC-Prozeduren bei 318 Frauen in 21 Ländern waren für 264 der Fälle mit Ovarialgewebe-Transplantation die Diagnose für die OTC angegeben. Unter den Diagnosen waren Brustkrebs und hämatologische Malignome, darunter sowohl Morbus Hodgkin als auch Non-Hodgkin, die Hauptgründe für die Maßnahme zum Erhalt der Fertilität (vgl. Abbildung 27 im Anhang). Von der Kohorte der Frauen mit einer malignen Erkrankung erfuhren neun ein Wiederauftreten nach der Gewebetransplantation. Vier dieser Frauen waren zum Zeitpunkt der Publikation verstorben, davon eine nach lokal rezidiertem Brustkrebs und eine nach rezidiertem Zervixkarzinom. Ein Zusammenhang des Rezidivs zur Transplantation wurde nicht gesehen [18].

Chemotherapie vor der Gewebeentnahme

In der Literatur wird der beste Zeitpunkt für die Gewebeentnahme vor dem Hintergrund der einerseits schädigenden Therapie und der andererseits notwendigen Sicherheit, dass das Gewebe keine malignen Zellen mehr enthält, diskutiert. Wie bereits ausgeführt, haben Patientinnen mit Leukämie ein hohes Risiko für die Übertragung von malignen Zellen mit dem transplantierten Gewebe. Doch das oft recht junge Alter bei der Diagnose und die hohe Ovarialinsuffizienzrate nach der Behandlung machen eine OTC in hohem Maße erforderlich, zumal bei der stationären Aufnahme eine sofortige Chemotherapie erforderlich ist, die den Einsatz anderer Techniken zur Fertilitätserhaltung ausschließt [30]. Eine Chemotherapie vor der OTC wird durchgeführt, wenn der medizinische Status der Patientin bei der Aufnahme erhebliche chirurgische oder anästhesiologische Risiken im Zusammenhang mit dem OTC-Verfahren birgt. In Fällen hämatologischer Malignität reinigt die Chemotherapie vor der OTC auch das periphere Blut und verringert das Risiko möglicher Krebszellen im Transplantat. Dies ist für leukämische Patientinnen, denen vor einer Hochdosis-Chemotherapie und einer Knochenmarktransplantation Gewebe entnommen werden kann, von großer Bedeutung [30]. Eine Analyse eines einzelnen Zentrums in Israel mit Daten aus 12 Jahren bei 20 Patientinnen zeigte eine Wirksamkeit der OTC nach Chemotherapie-Exposition bei zehn Patientinnen, deren Gewebe nach vorheriger Chemotherapie oder zwischen Chemotherapiezyklen gesammelt wurde. Mit einer Ausnahme wurde in allen Fällen die Menstruation und die endokrine Funktion der Eierstöcke nach der Transplantation festgestellt. Sieben Patientinnen hatte eine erfolgreiche Empfängnis (13 Schwangerschaften) und vier haben entbunden (sieben Lebendgeburten). Die Autoren schlussfolgern, dass diese Ergebnisse nicht schlechter seien als bei Chemotherapie-naiven Patientinnen, und dass frühere Empfehlungen zur Einschränkung des Verfahrens für Prä-Chemotherapie-Patientinnen aufgegeben werden sollten [30].

Erfolgsaussichten und Erfahrungen nach OTC-Transplantation

Wie bereits ausgeführt, kann die Autotransplantation von Ovarialgewebe, sobald die Patientin gesund genug ist, an mehreren anatomischen Stellen erfolgen: an der regulären Stelle des Ovars (orthotope Stelle) oder an einer anderen Stelle (heterotope Stelle). Unabhängig von der Lokalisation wird die Transplantation von Ovarialgewebefragmenten ohne jegliche vaskuläre Anastomose durchgeführt, da das Gewebe direkt an die Empfängerstelle genäht wird [31]. Die Autoren Sänger et al. (2018) und Takae et al. (2019) führen aus, dass das Gewebe überwiegend orthotop transplantiert werde, d. h. in die Beckenwand lateral der Ovarien, aber auch eine Transplantation in oder auf das Ovar möglich sei. Welche der Lokalisationen zu den höchsten

Schwangerschaftschancen führe, sei noch unklar. Es wird in verschiedenen Publikationen dargelegt, dass die Mehrheit der Lebendchwangerschaften mit orthotopen Ovarialgewebetransplantaten erreicht worden sei; Gellert et al. (2018) berichten, dass unter allen Frauen, die eine Lebendgeburt nach OTC hatten, nur bei einer heterotopen Transplantation des Gewebes erfolgte [18,42,50]. Erste hormonelle Aktivitätszeichen des Ovarialgewebes treten nach ca. 3–6 Monaten auf. Eine Spontanschwangerschaft kann angestrebt werden, wobei grundsätzlich gilt, dass die Chancen für eine Schwangerschaft umso grösser sind, je höher die Follikeldichte im kryokonservierten und transplantierten Ovarialgewebe ist [18,47].

Die Datenlage zur Beurteilung der Effektivität ist noch begrenzt. In einer aktuellen Publikation wird dargelegt, dass die Schwangerschaftsrate nach einer Transplantation von Ovarialgewebe bei 29 %-41 % liege, mit einer Lebendgeburtenrate von 23 %-36 %, wobei dieses Ergebnis, wie bei der Kryokonservierung von Eizellen, je nach Alter der Patientinnen, die sich einer OTC-Konservierung unterziehen, variieren könne [50]. Die Rechercheergebnisse zeigen eine deutliche Zunahme der Erfolgsaussichten mit Fortschreiten der Technik. Michaeli et al. haben 2012 noch von 14 gesunden Babys, die weltweit nach Autotransplantation **bei Erwachsenen** nach Kryokonservierung geboren wurden, berichtet, Corkum et al. In 2017 bereits von über 60 erfolgreichen Schwangerschaften, die zu Lebendgeburten durch Ovarialgewebetransplantation nach OTC bei erwachsenen Patientinnen geführt haben, sowie von einer Lebendgeburt nach Transplantation von Gewebe, das konserviert wurde, als die Patientin peri-pubertär war. Zudem zitieren die Autoren Nachrichtenberichte über eine Lebendgeburt nach OTC, die bei einer präpubertären Patientin durchgeführt wurde [9,11,31,47]. Die tatsächliche Wirksamkeit des OTC ist jedoch spekulativ, da die Gesamtzahl der versuchten Transplantationen im Verhältnis zu den positiven Ergebnissen in der Regel nicht angegeben wird und nicht nachgewiesen werden kann, dass die Wiederherstellung der Fortpflanzungsfunktion ausschließlich auf das transplantierte Gewebe zurückzuführen ist [2].

Van der Ven et al. veröffentlichten 2016 Ergebnisse einer retrospektiven Analyse aus FertiPROTEKT von 74 Patientinnen, bei denen zwischen 2008 und 2015 nach einer Krebsbehandlung eine Retransplantation des kryokonservierten Ovarialgewebes durchgeführt wurde [53]. Ein Teil der Patientinnen wurden ein Jahr lang nach der Transplantation nachbeobachtet [53]. Die Transplantationen wurden – nach mindestens 2-jähriger Remission – an 16 Zentren durchgeführt, die Daten an FertiPROTEKT übermitteln. Das Gewebe wurde orthotop entweder in oder auf die verbliebenen Ovarien oder in die peritoneale Tasche im Becken transplantiert. Das mittlere Alter aller 74 transplantierten Frauen lag bei $31 \pm 5,9$ Jahren zum Zeitpunkt der Kryokonservierung und bei $35 \pm 5,2$ Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation. In der Gesamtgruppe wurden insgesamt 21 Schwangerschaften und 17 Geburten dokumentiert. Von der Transplantation bis zur Schwangerschaft vergingen im Mittel $6,1 \pm 4,2$ Monate. 19 dieser Schwangerschaften kamen auf natürliche Weise zu Stande, drei mittels IVF [53].

In der Gruppe der Frauen, die ein Jahr lang nachbeobachtet wurden ($n=49$), waren die Ovarien bei 67 % nach Ablauf dieses Jahres noch aktiv, die Schwangerschaftsrate lag hier bei 33 % und die Geburtenrate bei 25 %. Diese Erfolgsraten erwiesen sich als altersabhängig mit höheren Erfolgsaussichten bei Frauen, die sich in jüngerem Alter (≤ 34 Jahre) einer Kryokonservierung unterzogen hatten [53].

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2018 wird über Sicherheit und Erfolgsrate von weltweit 360 OTC-Prozeduren bei 318 Frauen in 21 Ländern berichtet [18]. Die Autoren berichten über 131 Schwangerschaften und 87 Lebendgeburten von 69 Frauen, die insgesamt in 93 Kindern resultierten (81 Einlinge und sechs Zwillinge). Darüber hinaus gab es noch zehn

Schwangerschaften zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Reviews. Die Auswertung ergab, dass die Frauen mit erfolgreicher Schwangerschaft und Geburt zum Zeitpunkt der OTC im Mittel signifikant jünger waren (26,4 Jahre; Spanne= 9-38 Jahre) als die Frauen ohne erfolgreiche Schwangerschaft (29,6 Jahre; Spanne= 14-39 Jahre). Von den 87 Lebendgeburten resultierten 51 % aus natürlicher Zeugung; dabei wurde die Hälfte der Einlinge nach spontaner Zeugung geboren, die Zwillinge sämtlich nach künstlicher Befruchtung (vgl. Abbildung 2).

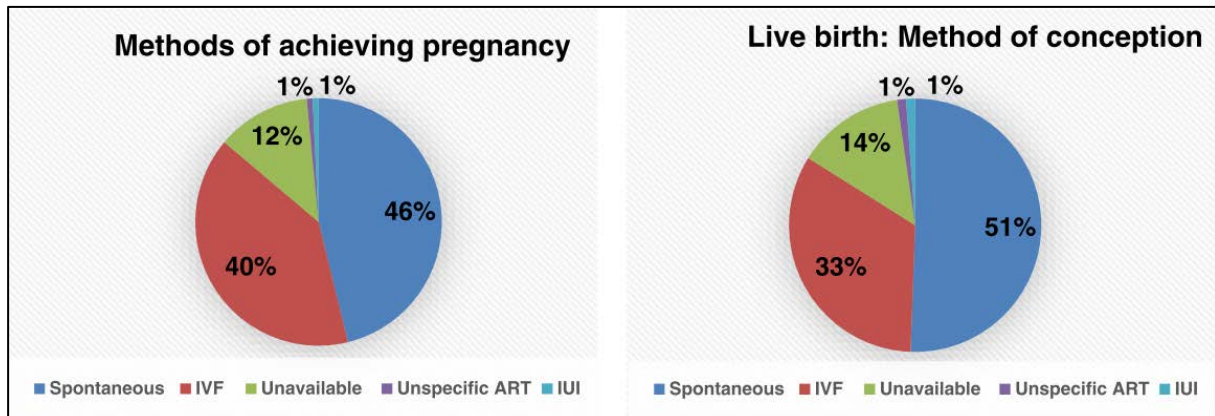


Abbildung 2: Häufigkeit der verwendeten Methoden zur Erzielung einer Schwangerschaft (N= 131) und einer Lebendgeburt (N=87) ([18])

Hinsichtlich der Gesundheit der Kinder fanden sich in den ausgewerteten Literaturstellen lediglich Hinweise auf einen Fall einer chromosomalen Anomalie (vgl. Auswertung von Meirou aus Israel [30]). Es wurden drei legale Abtreibungen nach OTC veröffentlicht. Eine davon geschah aufgrund einer genetischen Diagnose, die zeigte, dass der Embryo dieselbe BRCA1-Mutation trug wie die Mutter. Eine zweite Abtreibung fand statt, weil sich die Frau von ihrem Partner trennte, und eine dritte, weil die Frau einen Rückfall ihres Brustkrebses erlebte. Bei einer Frau, die eine Bestrahlung im Beckenbereich hatte, kam es zweimal zu einer Fehlgeburt, beide Male in der 19. Schwangerschaftswoche aufgrund eines vorzeitigen Membranbruchs [18].

4.6 Transposition der Eierstöcke

Wenn eine Bestrahlung des Beckens oder der unteren Wirbelsäule geplant ist, können die Ovarien laparoskopisch aus dem Bestrahlungsfeld heraus verlegt werden, da die schädigende Wirkung der Direkt- oder Streustrahlung durch eine Verlagerung der Eierstöcke nach kraniallateral oder lateral reduziert werden kann [21,25,47]. Die Erfolgsrate dieser Technik liegt zwischen 16 und 90 %. Neben den Risiken eines chirurgischen Eingriffs besteht die Gefahr einer gestörten Durchblutung des neu positionierten Ovars. Mögliche Folgen sind Ovarialzysten und chronische Schmerzen. Weitere Komplikationen bei diesem Verfahren sind relativ selten und können chronische Beckenschmerzen, Verwachsungen, Eileiterinfarkt, Eierstockwanderung und Metastasierung in die transponierten Eierstöcke umfassen [10,32]. Um eine natürliche Empfängnis zu einem späteren Zeitpunkt zu erreichen, müssen die Eierstöcke durch eine weitere Operation verlagert werden. In vielen Fällen ist der Eintritt einer Schwangerschaft nur mithilfe einer späteren IVF möglich. Dennoch bietet dieses Verfahren v. a. die Möglichkeit, die endogene Hormonproduktion zu erhalten. Für Kinder und Jugendliche sind bisher nur wenige Fallberichte zu dieser Methode beschrieben [25,47].

4.7 Schwangerschaften nach Chemo- oder Strahlentherapie

Hinsichtlich des empfohlenen Zeitintervalls vor dem Versuch einer Empfängnis nach der Krebsbehandlung muss das spät-teratogene Potenzial der Therapeutika berücksichtigt werden. Physiologisch gesehen erreicht nur ein kleiner Prozentsatz der Primärfollikel den Eisprung und geschädigte Eizellen werden in der Regel eliminiert. Die Follikelreifung eines FSH-unabhängigen Primärfollikels zu einem Graafi-Follikel, einem Follikel mit einer befruchtungskompetenten Eizelle, dauert ca. sechs Monate. Aufgrund dieser Beobachtung sollte die Schwangerschaft nach Abschluss der onkologischen Therapie um mindestens sechs Monate verzögert werden. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden Eltern von Kindern, die mit einer angeborenen Anomalie geboren wurden, mit einer übereinstimmenden Stichprobe von Eltern verglichen, deren Kinder keine angeborene Anomalie hatten. Das Risiko für kongenitale Anomalien bei den Lebendgeborenen, deren Eltern Krebsüberlebende waren, war nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dies war unabhängig von der Art der Krebstherapie. Eine große skandinavische Studie untersuchte 5.847 Frühgeborene von 14.652 Überlebenden von Krebs im Kindesalter. Sie fanden kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines nicht erblichen Krebses bei diesen Kindern [25].

In einer retrospektiven Analyse von 58 Schwangerschaften bei 40 Frauen, die mit Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden, betrug der mittlere Zeitraum zwischen dem Abschluss der Chemotherapie und dem Beginn der Schwangerschaft 27 Monate. Im ersten Jahr nach der Therapie wurde eine Zunahme von Totgeburten, von Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht und von Frühgeburten beobachtet. Diese Ereignisse könnten ihre Ursache in Faktoren haben, die normalerweise die Schwangerschaft aufrechterhalten (z. B. uterine oder hormonelle Faktoren), und nicht eine genetische Schädigung der Eizellen widerspiegeln. Eine Zunahme der angeborenen Anomalien des Fötus bei einer Schwangerschaft nach einer Chemotherapie wurde nicht beobachtet. Bei Patientinnen, die sich einer Strahlentherapie unterzogen und deren Uterus im Bestrahlungsfeld lag, kam es zu einer höheren Inzidenz von intrauterinen Wachstumsverzögerungen und von Frühgeburten in späteren Schwangerschaften und einer Steigerung der perinatalen Mortalität. Behandlungen, die mit hohen Strahlendosen für die Gebärmutter einhergehen, erhöhen die Risiken der oben genannten Komplikationen und scheinen insbesondere dann wirksam zu sein, wenn die Strahlentherapie präpubertär durchgeführt wurde [25,26].

In Abbildung 3 sind die Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Mädchen und Frauen vor dem Hintergrund der verschiedenen Therapieszenarien dargestellt [47]

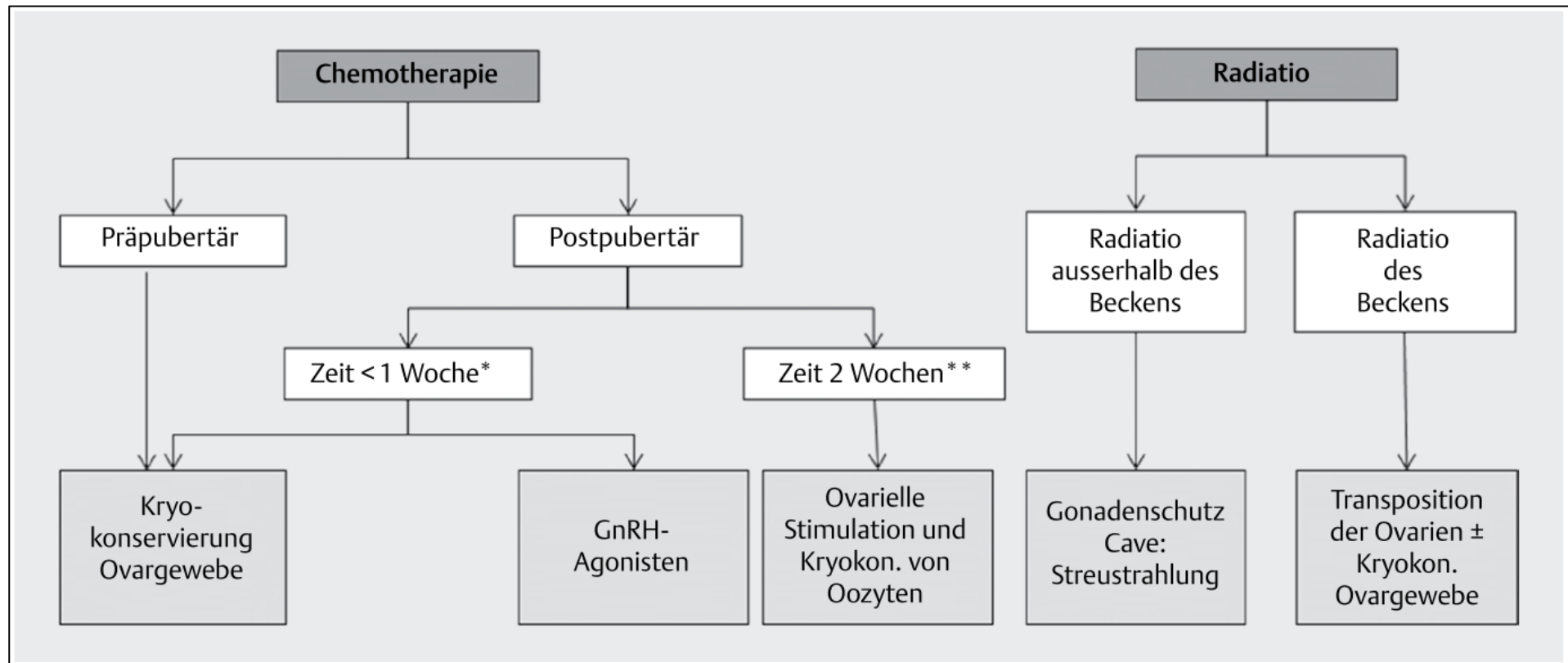


Abbildung 3: Algorithmus zur Durchführung des Fertilitätserhalts bei Mädchen und Jugendlichen. * Alle Maßnahmen können kombiniert werden; ** Kombination mit Maßnahmen von « Zeit < 1 Woche » möglich [47]

4.8 Fertilitätserhalt bei Jungen

Wie bei den Mädchen haben sich auch die Überlebensraten von Jungen mit malignen Erkrankungen v. a. im Kindesalter durch moderne Therapiemöglichkeiten erheblich verbessert und Fragen des Fertilitätserhalts rücken in den Vordergrund. Da bei männlichen Patienten die Stammzellen der Spermiogenese ebenso empfindlich auf eine Zytostatikatherapie oder Bestrahlung reagieren, ist vor einer derartigen Behandlung nicht sicher absehbar, wie und in welchem Ausmaß die Keimzellen im Hoden geschädigt werden bzw. ob und wie sie sich wieder regenerieren können. Auch die Testosteronproduktion kann durch Chemotherapie und Bestrahlung beeinträchtigt werden [32,34,47]. Auch das präpubertäre Alter ist kein Schutzfaktor vor gonadotoxischen Verletzungen, da die zytotoxische Behandlung direkt die frühen Keimzellen betrifft, die vor dem haploiden Stadium spontan degenerieren [32]. Zu den Optionen des Fertilitätserhalts bei Jungen gehören die Abschirmung der Gonaden vor Strahlung, die Kryokonservierung von Spermien und die Kryokonservierung von Hodengewebe. Verschiedene Ansätze den Hoden medikamentös, z. B. durch Beeinflussung des endokrinen Regelkreises, vor den toxischen Effekten einer Chemotherapie zu schützen, sind jedoch sowohl bei präpubertären Kindern als auch bei Erwachsenen misslungen. Das Mittel der Wahl für eine Fertilitätsprotektion ist daher die Kryokonservierung von ejakulierten Spermien, was möglich ist, sobald Jungen nach Eintritt der Spermatogenese ein Ejakulat produzieren können [28,34,47].

Sollten im Ejakulat keine Spermien gefunden werden, kann eine Hodenbiopsie erfolgen, bei der dann, ggf. auch mikrochirurgisch, eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) mit anschließender Kryokonservierung durchgeführt wird. Dies sollte von einer Person mit Erfahrung in der Analyse von Hodengewebe (z. B. Chirurg, Embryologe oder Androloge) durchgeführt werden. Bei präpubertären oder frühpubertären Jungen sind diese Verfahren nicht einsetzbar, da noch keine ausgereiften Spermien im Hoden vorliegen. In dieser Altersgruppe liegt der Schwerpunkt auf der in-vitro-Generierung von Spermien aus gewonnenen spermatogonalen Stammzellen oder der Erhaltung von unreifem Hodengewebe. Hierbei wird unreifes Hodengewebe vor der Behandlung chirurgisch entfernt und durch langsames Einfrieren kryokonserviert. Für dieses Verfahren kommen im Allgemeinen präpubertäre Kinder mit hohem Risiko für Infertilität oder Patienten in Frage, die nicht in der Lage sind, eine geeignete Samenprobe abzugeben. Dieses Verfahren ist noch als experimentell einzustufen [28,32,34].

Die Kryokonservierung ermöglicht es, dass die Spermien nach der Entnahme in einem Schwebestadium bleiben und bis zu 15 Jahre gelagert werden können [28,32].

Die möglichen Vorgehensweisen des Fertilitätserhalts bei Jungen in Abhängigkeit vom Pubertätsstatus sind in Abbildung 4 dargestellt. Die klinische Beurteilung des Pubertätsstatus sollte von einem Kliniker mit Erfahrung in der Beurteilung der Pubertät durchgeführt werden. Es muss betont werden, dass kein klinischer Parameter das Vorhandensein von Spermien genau vorhersagen kann [28].

Mögliche Langzeitfolgen

Bisher (2017) wurde in keiner Studie ein Anstieg der Rate an bösartigen Erkrankungen oder angeborenen Anomalien bei Kindern, die von männlichen Krebsüberlebenden gezeugt wurden, nachgewiesen, eine genaue Nachbeobachtung dieser Kinder wird allerdings empfohlen [32]. Dem Risiko der Wiedereinführung maligner Zellen, die in den Hodentransplantaten übertragen werden

könnten, muss durch die Entwicklung von Techniken begegnet werden, die den Nachweis maligner Zellen im Hodengewebe über spezifische Marker ermöglichen [26].

In einer großen Kohortenstudie war die Inzidenz von Anomalien bei Kindern von Krebsüberlebenden die gleiche wie in der Allgemeinbevölkerung. Dies galt für Patienten, die nach einer Strahlentherapie oder einer Alkylierungsmitteltherapie Kinder gezeugt hatten. Eine schwedisch-dänische Studie hat einen geringen, aber statistisch signifikanten Anstieg des Risikos von angeborenen Anomalien bei Kindern von Männern, die sich einer Krebsbehandlung unterzogen hatten, unabhängig von der Art der Empfängnis (natürlich oder künstlich) gezeigt. Die Studie umfasste die Analyse einer Kohorte von 8.670 Kindern mit väterlicher Krebsbehandlung. Von diesen wurden 508 Kinder mit künstlicher Befruchtung gezeugt. Bei Kindern von männlichen Krebsüberlebenden zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für größere angeborene Defekte als in einer Kontrollgruppe (RR = 1,17, 95 % CI=1,05 - 1,31, p=0,0043, 3,7 vs. 3,2 %). Interessanterweise erlaubten die verfügbaren Daten einen Vergleich der Inzidenz angeborener Anomalien bei Kindern, die aus einer spermakonservierten Vorbehandlung und einer Nachbehandlung geboren wurden, und erwiesen sich in beiden Gruppen als gleich (4,4 %), was darauf hindeutet, dass andere Faktoren als die Krebstherapien diesen Trend verursachen könnten [32].

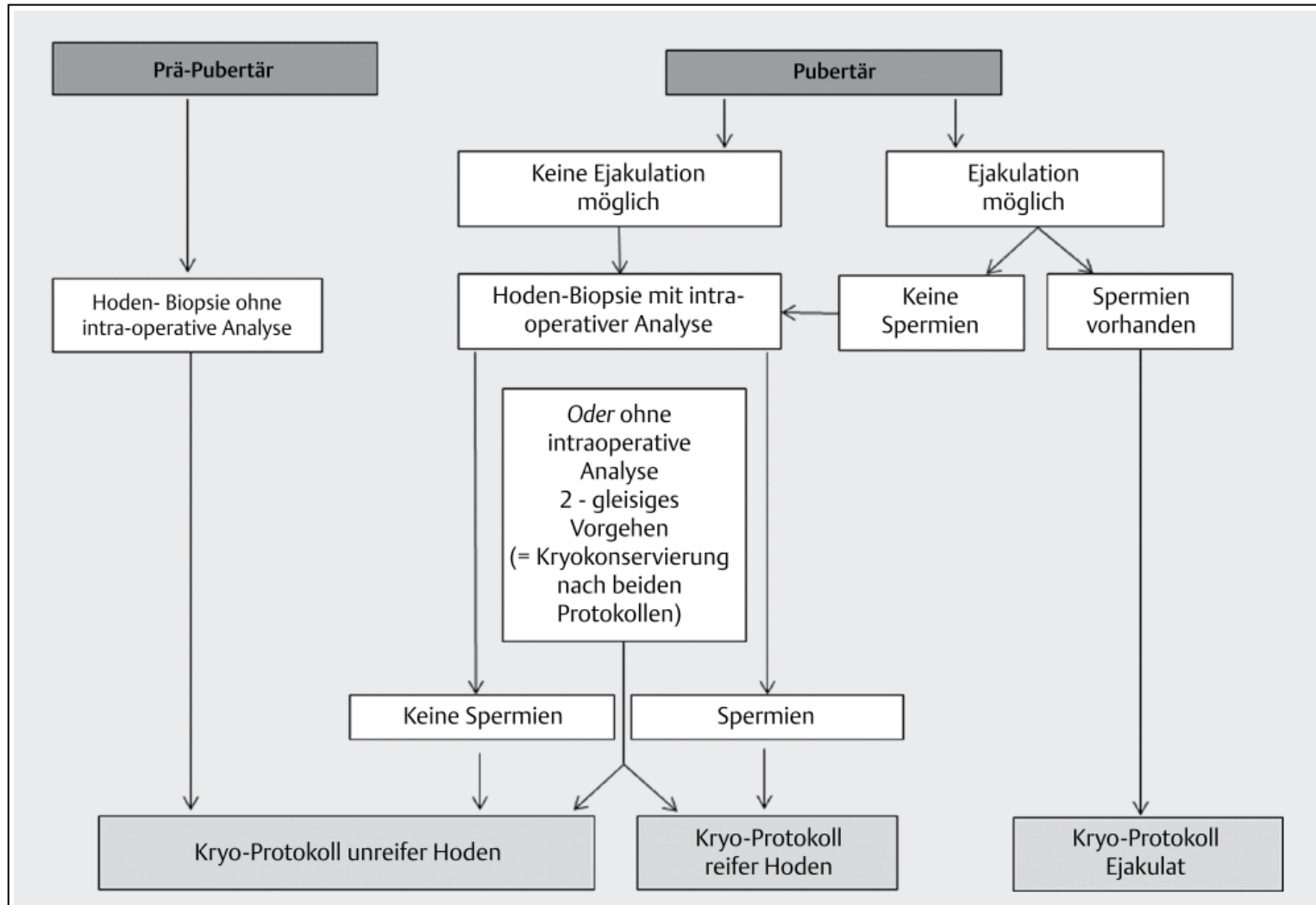


Abbildung 4: Algorithmus zur Durchführung des Fertilitätserhalts bei Jungen und Jugendlichen [47]

4.9 Zusammenfassung Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Insgesamt ergibt sich aus der Literatur hinsichtlich des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse bzgl. der möglichen Optionen zum Fertilitätserhalt folgendes Bild:

Für Mädchen bestehen verschiedene Optionen, wobei die Gabe von GnRH-a kontrovers diskutiert wird, da hier widersprüchliche Ergebnisse aus der Literatur vorliegen und unklar ist, ob und wie sich diese unklaren Ergebnisse aus Studien an Erwachsenen wiederum auf die Behandlung jüngerer Altersklassen übertragen lassen. Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird bei postpubertären Mädchen als etablierte Methode eingestuft, für präpubertäre Mädchen gilt sie mangels Erfahrung und Langzeitdaten noch als experimentell, speziell was onkologische Indikationen anbelangt, die ein hohes Risiko für ovarielle Metastasen bergen (vgl. Abbildung 5).

	Präpubertär	Postpubertär
Etabliert	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadenschutz bei Radiatio - Transposition der Ovarien bei Beckenbestrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadenschutz bei Radiatio - Transposition der Ovarien bei Beckenbestrahlung - Kryokonservierung von Ovargewebe - Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten - GnRH-Agonisten (kontrovers diskutiert)
Begrenzte Erfahrung	<ul style="list-style-type: none"> - Kryokonservierung von Ovargewebe - Transplantation von Ovargewebe 	<ul style="list-style-type: none"> - Transplantation von Ovargewebe - In vitro Maturation (Entnahme unreifer Oozyten und Kryokonservierung nach Reifung)
Experimentell	<ul style="list-style-type: none"> - Kryokonservierung von Ovargewebe bei hämatologischen Malignitäten und anderen Malignomen mit einem hohen Risiko ovarieller Metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> - Kryokonservierung von Ovargewebe bei hämatologischen Malignitäten und anderen Malignomen mit einem hohen Risiko ovarieller Metastasen
* Bei peripubertären Mädchen muss individuell der Entwicklungsgrad des Mädchens abgeschätzt werden		

Abbildung 5: Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Mädchen und Jugendlichen [47]

Bei präpubertären Jungen kann lediglich der Gonadenschutz bei Bestrahlungstherapie als etabliertes Verfahren angesehen werden, alle anderen Maßnahmen gelten in dieser Altersgruppe mangels Erfahrungswerten als experimentell (Abbildung 6). Die Kryokonservierung unreifen Hodengewebes wird sowohl für prä- als auch für postpubertäre Jungen als experimentelles Verfahren eingestuft.

	Präpubertär	Postpubertär
Etabliert	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadenschutz bei Radiatio 	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadenschutz - Kryokonservierung von Spermien nach Masturbation (oder Elektrostimulation) - Testikuläre Biopsie und Kryokonservierung der testikulären Spermien
Experimentell	<ul style="list-style-type: none"> - Testikuläre Biopsie und Kryokonservierung zur Isolierung von testikulären Stammzellen 	
* Bei peripubertären Knaben muss individuell der Entwicklungsgrad des Knaben abgeschätzt werden		

Abbildung 6: Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Jungen und Jugendlichen [47]

4.10 Internationale Versorgungsanalyse

Für die Versorgungsanalyse wurden neben den Ergebnissen der Literaturrecherche auch die Rückmeldungen aus der Umfrage bei INAHTA und die zum Thema Fertilitätserhalt bereits für einen früheren Auftrag der AG recherchierten Leitlinien genutzt.

Für diesen Teil der Stellungnahme wurden sowohl Ergebnisse zu Art der Erstattung fertilitätserhaltender Maßnahmen sowie zu deren Dokumentation als auch Publikationen mit Erfahrungsberichten der Zentren der jeweiligen Länder berücksichtigt.

4.11 Globale Analyse

Noch während der Erstellung dieser Stellungnahme erschien eine Publikation von Rashedi et al., die eine Befragung der am Oncofertility Consortium Global Partners Network beteiligten Organisationen hinsichtlich deren Möglichkeiten und Hürden im Bereich der Onko-Fertilität durchgeführt hatten [41]. Die Befragung wurde an 191 Mitgliedorganisationen verschickt, 63 Antworten gingen ein (Rücklauf von 25 %) und die Ergebnisse der 40 analysierten Antworten von Zentren aus 28 Ländern (nach Zusammenfassung von Mehrfachantworten gleicher Zentren) werden in dem Artikel dargestellt. Dreißig der 40 Umfrageergebnisse (75%) zeigten, dass an den meisten Standorten formale Überweisungsverfahren und die psychologische Betreuung der Patientinnen und Patienten etabliert sind. Vierzehn von 23 Befragten (61 %) gaben an, dass einige Fertilitätserhaltungsmaßnahmen aufgrund kultureller und rechtlicher Barrieren nicht angeboten werden [41].

Organisation und Überweisung:

In Bezug auf die Organisationsstruktur gaben 30 von 40 Befragten (75 %) an, ein etabliertes Überweisungssystem an ihrem Standort zu haben, und 35 von 40 (88 %), ein Patientenregister zu haben. Die größte Gruppe der Befragten, 14 von 37 (38 %), gab an, dass die durchschnittliche Zeitspanne in ihrem Zentrum zwischen der Krebsdiagnose und Konsultation zur Fertilitätserhaltung 1-2 Tage beträgt. Neun von 37 Befragten (24 %) gaben an, dass die Zeit zwischen der Konsultation und den Verfahren zur Fertilitätserhaltung 1-2 Tage beträgt; neun von 37 (24 %) hingegen, dass diese Zeitspanne 3-5 Tage beträgt. Elf von 36 (31 %) gaben an, dass die Zeit zwischen der Fertilitätserhaltung und dem Beginn der Krebsbehandlung 3 bis 5 Tage beträgt (vgl. Abbildung 7).

Die Befragten berichteten über eine Vielzahl von Überweisungsverfahren. Einige sehen Patientinnen und Patienten mit onkologischer Diagnose innerhalb von 24 Stunden nach der Diagnosestellung zur Fertilitätserhaltungsberatung, wie z. B. in Panama und in Südkorea; zwei Standorte gaben an, dass die Überweisung von der Krebsdiagnose zur Fertilitätsberatung mehr als drei Wochen dauern kann [41].

Type of Referral	Time	Frequency	%
Time from cancer diagnosis to fertility preservation consultation.	1-2 days	14	35
	3-5 days	9	23
	1 week	8	20
	2 weeks	4	10
	> 3 weeks	2	5
	No response	3	7
Time from fertility preservation consultation to fertility preservation.	1-2 days	9	23
	3-5 days	9	23
	1 week	7	17
	2 weeks	8	20
	> 3 weeks	4	10
	No response	3	7
Time from fertility preservation to cancer treatment.	1-2 days	8	20
	3-5 days	11	27
	1 week	8	20
	2 weeks	5	13
	> 3 weeks	4	10
	No response	4	10

Abbildung 7: Durchschnittliche Zeitangaben für Konsultation und Maßnahmenbeginn der antwortenden Zentren ([41])

Neun von 34 Befragten (26 %) gaben an, einen Krankenpfleger-Navigator, einen Sozialarbeiter oder einen speziellen Onkofertilitätspatienten-Navigator für Patientinnen und Patienten mit Krebs im reproduktionsfähigen Alter zu haben. Dieser Patientennavigator biete die notwendige Aufklärung und den Zugang zu Ressourcen, die notwendig sind, um eine belastende Entscheidungsfindung für die Patientinnen und Patienten zu beschleunigen, und stelle sicher, dass diese rechtzeitig eine qualitativ hochwertige gesundheitliche und psychosoziale Versorgung erhalten. Dreißig von 40 Befragten (75 %) bieten routinemäßige psychologische Unterstützung für Patientinnen und Patienten an. In einem Zentrum für Fertilitätserhalt in Portugal unterstütze eine Psychologin / ein Psychologe die Patientinnen und Patienten, die sich für einen Eingriff entscheiden, während des gesamten Prozesses des Fertilitätserhalts, indem sie /er den psychischen und emotionalen Zustand der Patientin / des Patienten beurteilt [41].

Angebotene Maßnahmen:

Siebenunddreißig von 40 Umfrageteilnehmern (93 %) gaben die Maßnahmen an, die den Patientinnen und Patienten in ihren Einrichtungen angeboten werden.

Für **pädiatrische** Patientinnen und Patienten ist die am häufigsten angebotene Dienstleistung die Kryokonservierung von Hoden- (n= 16) bzw. Ovarialgewebe (n= 26). Für **jugendliche** Patientinnen und Patienten sind die Kryokonservierung von Spermien (n= 34) und von Eizellen (n= 26) sowie von Ovarialgewebe (n= 28) verfügbare Optionen. In der Alterskategorie der **Erwachsenen** werden zumeist Optionen unter Beteiligung Dritter mit den Patientinnen und Patienten diskutiert, einschließlich Adoption (n= 29) sowie Spenden von Eizellen (n= 23), Sperma (n= 25), und Embryonen (n= 28) ([41]).

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über die Maßnahmen, die den Patientinnen und Patienten in den befragten Zentren angeboten werden.

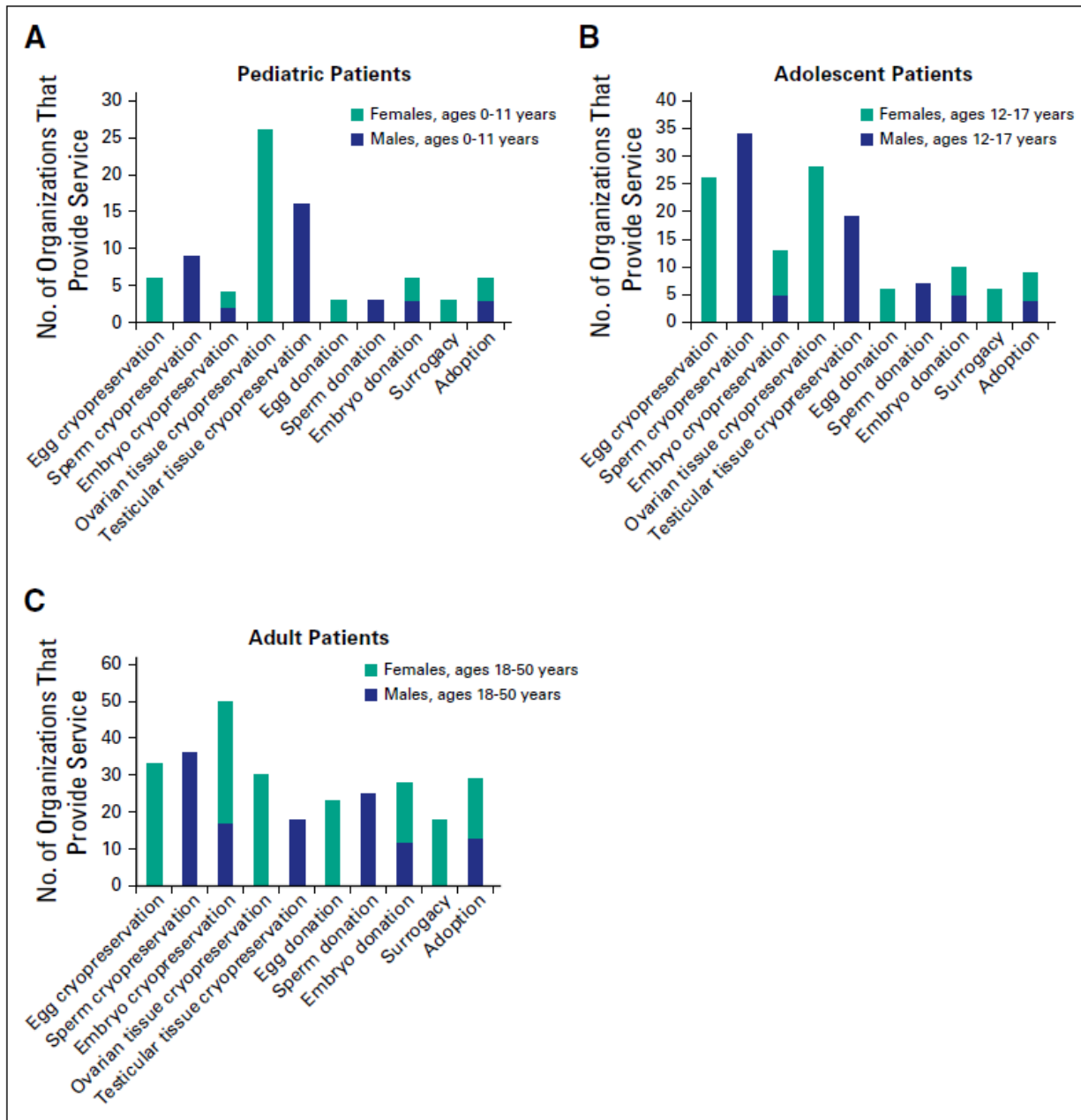


Abbildung 8: Fertilitätserhaltungsdienste, die den Patientinnen und Patienten bei den an der Umfrage teilnehmenden Organisationen angeboten werden. (A) Pädiatrische Patienten, (B) heranwachsende Patienten (C) erwachsene Patienten ([41])

Hürden und Herausforderungen:

Vierzehn von 23 Befragten (61 %) nannten religiöse oder kulturelle Einschränkungen für die an ihren Standorten angebotene Onkofertilitätsversorgung. Am häufigsten wurden jedoch mangelnder Versicherungsschutz und eine erhebliche finanzielle Belastung der Patientinnen und Patienten angegeben (jeweils 62 %; 23 von 37) [41].

Elf von 37 Befragten (30 %) gaben an, dass die Kosten für Verfahren zur Fertilitätserhaltung von der Versicherung oder den nationalen oder provinziellen Gesundheitssystemen übernommen werden, während 26 von 37 Befragten (70 %), angaben, dass die Kosten nicht gedeckt seien [41].

Die höchsten Kosten der Onkofertilitätsbehandlung wurden in Japan festgestellt. In Gifu wurden für die Kryokonservierung von Ovarialgewebe Behandlungskosten von bis zu 5.000 US-Dollar (USD) pro Patient berichtet, wobei die Kryokonservierung von Sperma nur etwa 150 USD und die Kryokonservierung von Eizellen und Embryonen zwischen 2.500 und 3.500 USD pro Patientin kostete. Befragte von der St. Mariana University in Kawasaki berichteten von noch höheren Kosten für Onkofertilitätsverfahren, die zwischen 6.000 und 8.000 USD liegen. Im Gegensatz dazu werden am Radboud University Medical Center in den Niederlanden alle Optionen zur Fertilitätserhaltung von der Versicherung oder dem Krankenhaus erstattet [41].

Die Informationen aus diesem Artikel wurden zusammen mit den Informationen aus anderen Publikationen sowie aus Ergebnissen von Internetrecherchen in Tabelle 5 im Anhang zusammengefasst. Dabei wurde das Augenmerk vor allem auf die Erstattung von Kryokonservierung von Keimzellgewebe gelegt.

Darüber hinaus wurde der Versuch unternommen, detailliertere länderspezifische Informationen der an der Befragung beteiligten Zentren zu erhalten. Hierzu wurde die Hauptautorin des Artikels angeschrieben, die sich auch sehr bereitwillig äußerte, die zuständige Studentin diesbezüglich zu kontaktieren. Aufgrund der dann eintretenden Corona-Pandemie konnte dieser Kontakt allerdings nicht hergestellt werden und schließlich wurde uns mitgeteilt, dass wir derzeit keine weiteren Daten bekommen können.

Die Befragung der HTA-Organisationen über INAHTA war leider wenig ergiebig. Hierdurch konnten lediglich folgende Informationen gewonnen werden:

Tabelle 2: Ergebnisse der Anfrage bei internationalen HTA-Organisationen

Land	gesetzlich erlaubt		finanziert		Anmerkung
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Australien				x	Medical Services Advisory Committee (MSAC) Application 1435 Part B
Peru		x			
Schottland		x			
Schweden	x				
Schweiz	x		x		Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) GnRH-Agonisten für Indikation nicht zugelassen
Singapur		x			
Taiwan				x	Assisted Reproduction Act

Nachfolgend sind weitere länderspezifische Informationen dargestellt, die sich durch die systematische Recherche und aus Informationen aus dem Internet sowie aus Leitlinien ergeben haben.

4.12 Analyse in Europa

Die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) veröffentlichte 2017 Ergebnisse einer europaweiten Befragung, in die alle nationalen Koordinatoren des ESHRE European IVF Monitoring (EIM)-Konsortiums sowie die Mitglieder des ESHRE-Ausschusses nationaler Vertreter einbezogen wurden [17]. Erfragt wurden Angaben zur nationalen Politik und Praxis, sei es durch geltendes Recht oder durch einen Verhaltenskodex, Kriterien für die Kryokonservierung (Alter, Gesundheitszustand), die Erstattung und das Vorhandensein eines spezifischen Registers. Der Fragebogen enthielt auch Daten sowohl über die Anzahl der Zyklen mit Kryokonservierung der Eizellen als auch über die Anzahl der kryokonservierten Eizellen pro Jahr zwischen 2010 und 2014, speziell für Eizellspende, Fertilitätserhalt bei medizinischen Erkrankungen, aus "anderen medizinischen" Gründen als Teil eines ART-Zyklus sowie aus "nicht-medizinischen Gründen" oder altersbedingten Fertilitätsrückgang. Eine weitere Frage zu Daten über die Kryokonservierung und die Verwendung von Ovargewebe über fünf Jahre wurde hinzugefügt und nach Erhalt des ursprünglichen Fragebogens versandt [17].

Im Ergebnis zeigte sich für Europa ein sehr inhomogenes Bild. Die Antworten reichten von einer strengen Gesetzgebung, die nicht-medizinische Indikationen verbietet, bis hin zur Zulassung sowohl medizinischer als auch nicht-medizinischer Indikationen. In 12 Ländern gab es keine spezifische Regelung für die Kryokonservierung von Eizellen, während sich 14 Länder auf ein Gesetz stützen. Viele verfügen über ein Register für Maßnahmen der assistierten Reproduktion (ART) und 2015 gab es zwei nationale Register, in denen die Anzahl der Zyklen mit Kryokonservierung der Eizellen verfügbar war, während vier weitere Register in naher Zukunft geplant waren, wie z. B. in Dänemark, Italien und den Niederlanden im Laufe des Jahres 2016 oder in Frankreich (2017) [Anm. FBMed: diese Informationen sind schon veraltet in Bezug auf die vorliegende Stellungnahme] [17].

Was die Finanzierung betrifft, so ist die Kryokonservierung von Eizellen in 14 (etwas mehr als der Hälfte) der antwortenden Länder aus medizinischen Gründen kostenlos, entweder durch direkte staatliche Finanzierung oder durch ein Pflichtversicherungssystem wie in den Niederlanden. Die nicht-medizinische Kryokonservierung von Eizellen wird durch kein staatliches System finanziert. Das Vereinigte Königreich erlaubt eine Kryokonservierung für zehn Jahre, die mit weiterer Zustimmung "bei ernsthaftem Risiko einer dauerhaften Infertilität" bis zu einem Alter von 55 Jahren verlängert werden kann; dies ist bei medizinischen Gründen im Nationalen Gesundheitsdienst kostenlos [17].

Von den 24 antwortenden Ländern gaben nur 12 Länder die Lagerung von Ovarialgewebe an. In sieben Ländern standen keine Daten zur Verfügung und in fünf Ländern wurden diese Techniken nicht praktiziert. Bis Ende 2014 hatten Deutschland, Frankreich und Dänemark zwischen 2010 und 2014 die höchste Anzahl an eingelagerten Ovarialgewebeproben verzeichnet (Abbildung 9). In Bezug auf die Verwendung von OTC verfügten nur zehn Länder über Daten. Im Jahr 2013, dem Jahr mit den vollständigsten Daten, betrug die Gesamtzahl der aufbewahrten und verwendeten Proben 1.055 bzw. 52 [17].

Country	Ovarian tissue cryopreservation		Ovarian tissue graft	
	2013	2010–2014	2013	2010–2014
Austria	33	147	0	1
Belgium	103	624	8	23
Denmark	65	346	14	34
Estonia	8	38	NA	0
Finland	10	57	0	4
France	277	1096	10	29*
Germany	396	1499	16**	69**
Italy	98	399	1	11
Netherlands	13	56	0	5***
Norway*	13	100	0	3
Slovenia	1	14	0	0
Switzerland	38	98	3	6
Total	1055	4474	52	185

*2014 data not included.
**Data from one centre only.
***Data from 2012 only.

Abbildung 9: Anzahl OTC-Prozeduren und Gewebetransplantationen in 12 Ländern von 2010 - 2014 ([17])

In der Publikation wird ausgeführt, dass Deutschland mit der höchsten Anzahl von Biopsien und Transplantationen unter allen gemeldeten Fällen, die zwischen 2010 und 2014 durchgeführt wurden, der Hauptakteur sei, gefolgt von Frankreich (im Zeitraum 2010-2013).

4.13 Deutschland

Im Jahr 2018 präsentierte der FertiPROTEKT Netzwerk e. V. (vgl. auch Abschnitt 4.30.1) erstmalig seine Registerdaten im Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers (D-I-R)®. Der Schwerpunkt lag dabei auf den 2018 erfolgten Beratungen und Therapien. Vielfach wird – entsprechend dem Stil der jährlichen Registerpräsentation – Bezug auf die vorangegangenen Jahre genommen.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Art der Intervention und deren Entwicklung seit 2007. Die Trendlinie zeigt den Anstieg der Interventionen insgesamt, es lässt sich auch ein zunehmender Trend der Kryokonservierung von Ovarialgewebe erkennen.

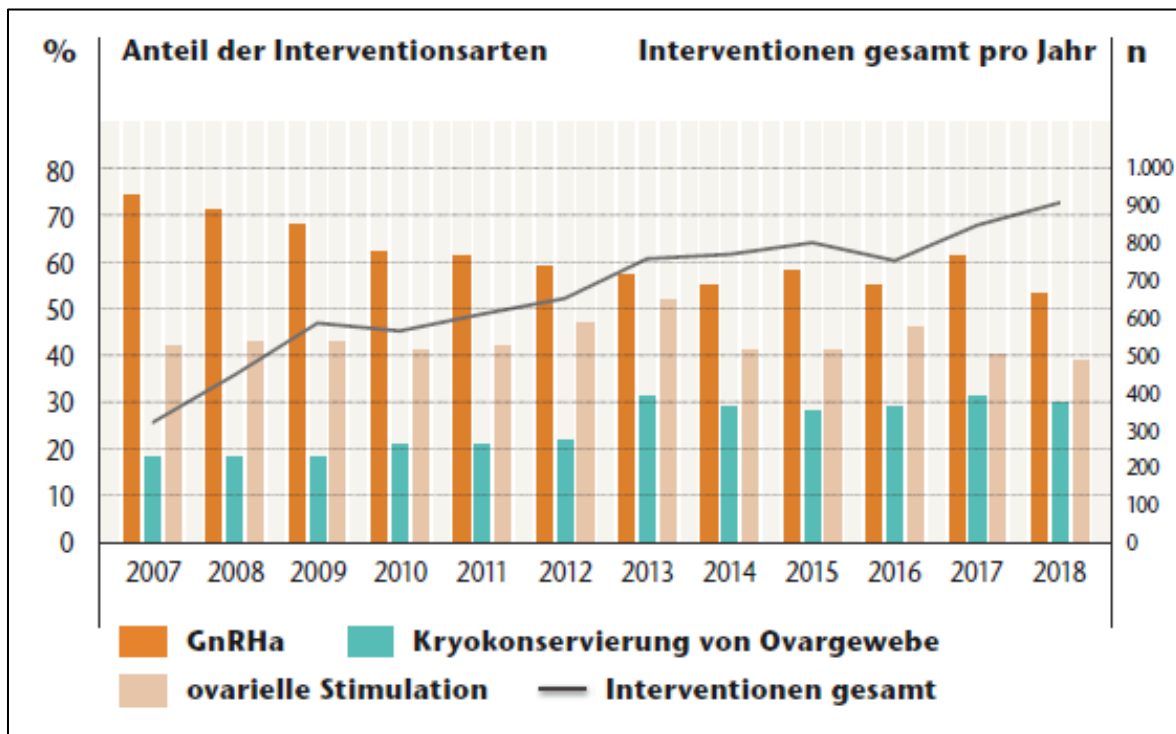


Abbildung 10: Art der Intervention pro Jahr seit 2007 ([14])

Betrachtet man nunmehr die Art der durchgeführten Intervention im Jahr 2018 nach Alter (Abbildung 11), so wird deutlich, dass die ovarielle Stimulation mit oder ohne Gabe von GnRH-a erst ab einem Alter von über 15 Jahre eine Rolle zu spielen scheint [14]. In einer per Handsuche identifizierten Übersicht „Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen“ aus dem FertiProtekt Netzwerk konnte dazu ermittelt werden, dass bei ca. 40 % aller durchgeführten fertilitätskonservierenden Therapien eine Stimulation zur Entnahme und Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten erfolgte. Das Standardprotokoll zur Stimulation sei das Antagonistenprotokoll mit einer Ovulationsinduktion mit einem GnRH-Agonisten (Triptorelin 0,2 mg s. c.), um das Risiko für ein Überstimulationssyndrom zu minimieren [3].

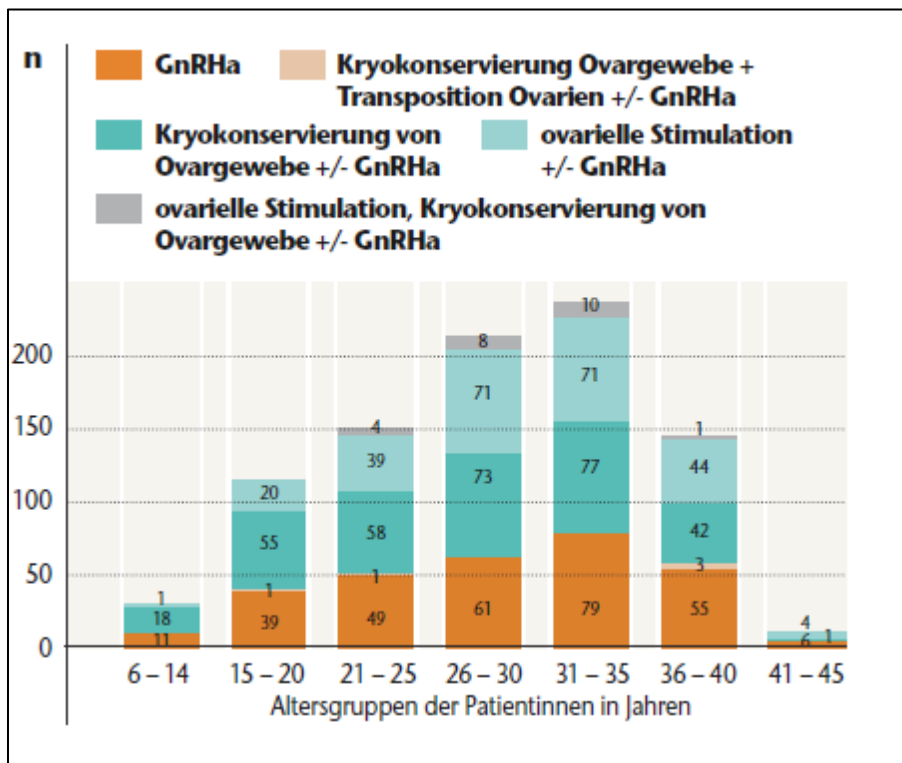


Abbildung 11: Durchgeführte Interventionen im Jahr 2018 nach Altersgruppen ([14])

Weiterhin kann man der Abbildung entnehmen, dass in wenigen Fällen ab dem Alter von 21 Jahren auch Kombinationsverfahren aus ovarieller Stimulation, der Gabe von GnRH-a und der Kryokonservierung von Ovarialgewebe angewendet wurden. Hierzu steht in der Übersichtspublikation beschrieben, dass bei Therapien mit einer hohen Gonadotoxizität die ovarielle Stimulation mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe zur Erhöhung der Erfolgchance kombiniert werden könne. Circa zwei Tage nach der laparoskopischen Entnahme von 50 % eines Ovars beginne dann die ovarielle Stimulation; zusätzlich könne zur Fertilitätsprotektion am Tag der Follikelpunktion ein GnRH-Agonist appliziert werden (vgl. Abbildung 12). Die Autoren stellen fest, dass nach den bisher durchgeführten Studien kein erhöhtes Komplikationsrisiko vorliege. Die Zahl gewonnener Oozyten sei nach einer Entnahme von Ovarialgewebe nicht reduziert. Der Zeitbedarf für die Kombination beider Therapien betrage ca. zweieinhalb Wochen [3].

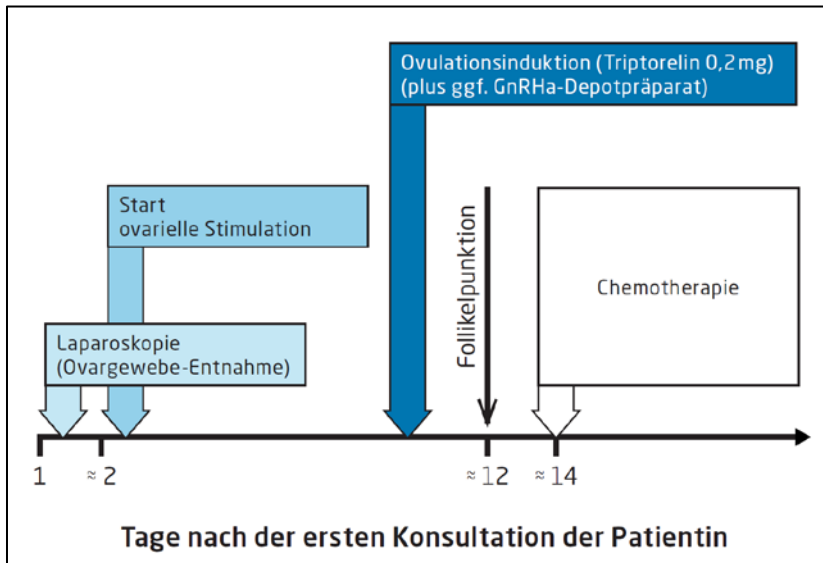


Abbildung 12: Kombination der ovariellen Stimulation mit der Entnahme von Ovarialgewebe und der Gabe eines GnRH-Agonisten ([3])

In Bezug auf die zur Kryokonservierung entnommene Menge an Ovarialgewebe bestätigen auch die Daten aus FertiProtekt für das Jahr 2018, die in Abschnitt 4.5 getroffene Aussage, dass in Abhängigkeit verschiedener Faktoren unterschiedliche Mengen an Gewebe entfernt werden. Die Daten belegen aber, dass im überwiegenden Teil der Fälle ein halbes Ovar entnommen wird (Abbildung 13). Ein Faktor kann dabei die zugrundeliegende Erkrankung sein, die sich Abbildung 14 entnehmen lässt.

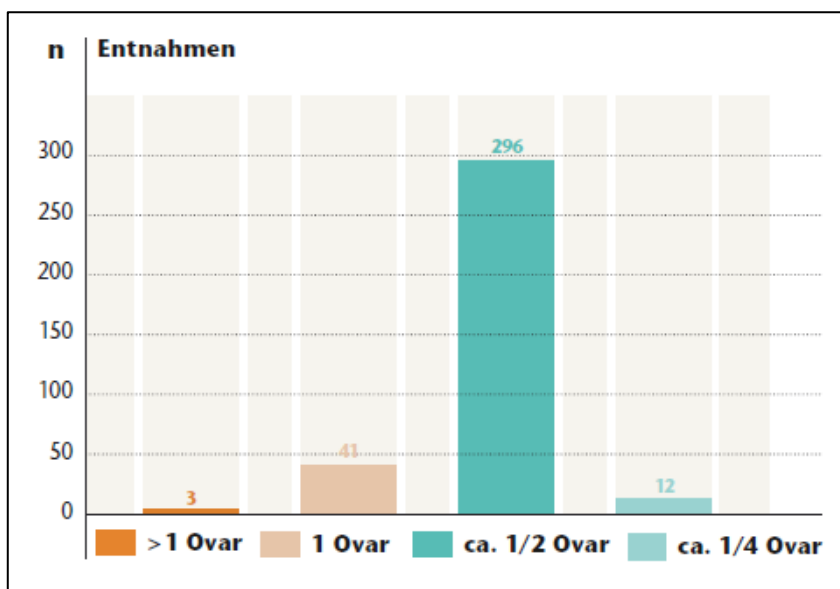


Abbildung 13: Entnommene Menge Ovarialgewebe zur Kryokonservierung im Jahr 2018 ([14])

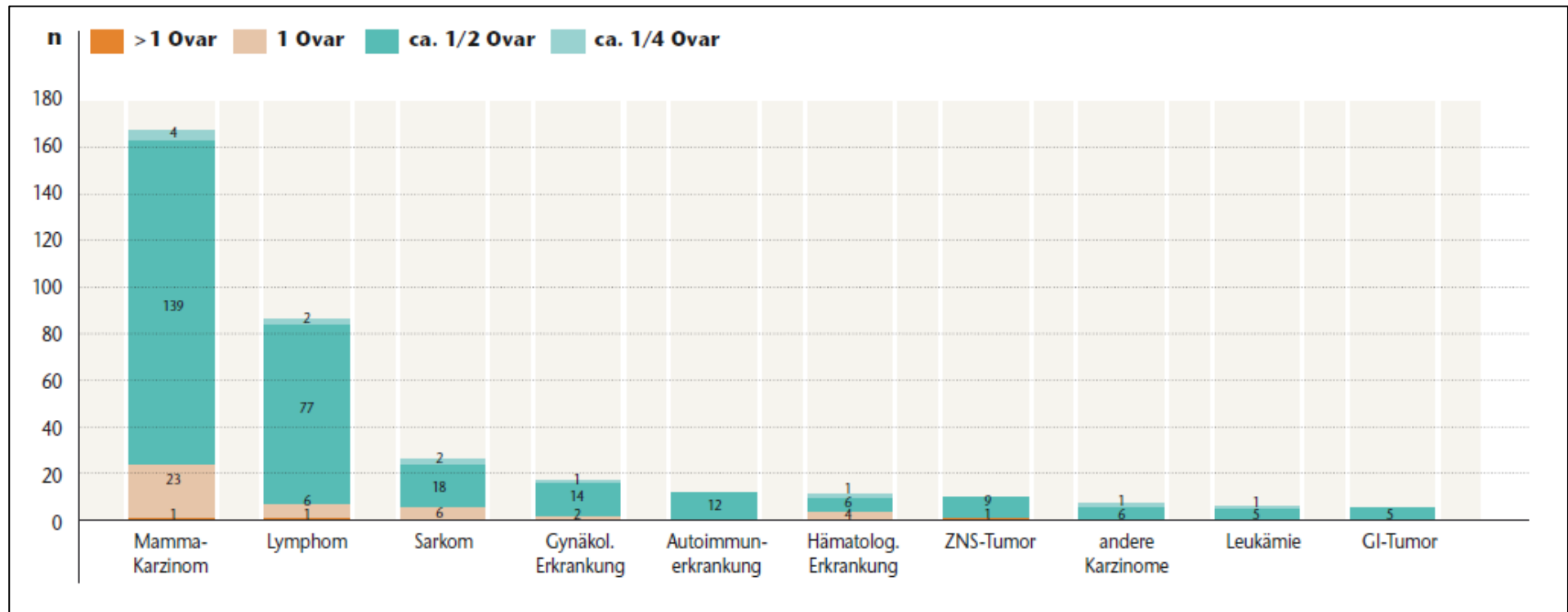


Abbildung 14: Entnommene Ovarialgewebemenge 2018 für die zehn meistbetroffenen Erkrankungsgruppen ([14])

Im DIR Jahrbuch wird dargelegt, dass hier ebenfalls erstmalig die Ergebnisse bezüglich der Transplantationen von Ovarialgewebe dargestellt sind. „Sie zeigen neben der Restitution der endokrinen Aktivität auch die Anzahl der spontan bzw. nach Anwendung assistierter reproduktionsmedizinischer Techniken (ART) eingetretenen Schwangerschaften. Die Daten repräsentieren die Ergebnisse von 25 universitären und nicht-universitären FertiPROTEKT-Zentren (Deutschland: 20, Schweiz: 3, Österreich: 2) seit 2007“ ([14].

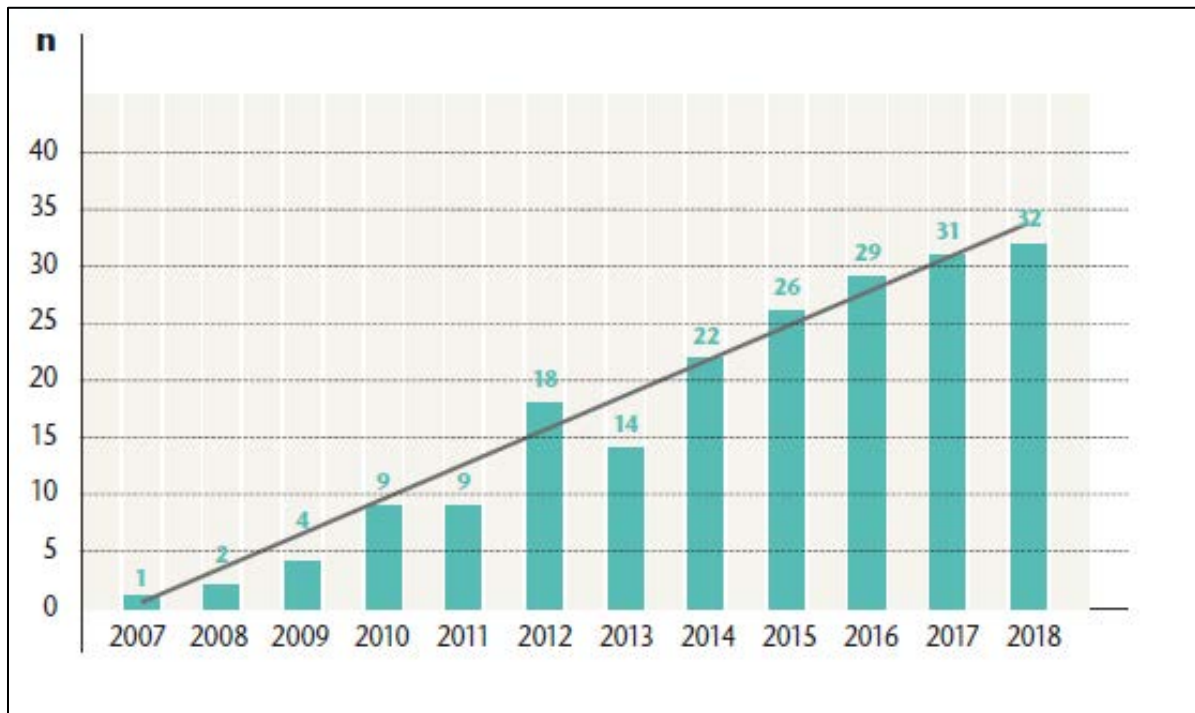


Abbildung 15: Anzahl der Transplantationen pro Jahr von 2007 bis 2018 ([14])

Die folgende Abbildung zeigt die Erfolgsraten nach Transplantation. Hier finden sich die bereits in der Literatur dargelegten Erfolgsraten bestätigt, insofern als auch in den bei FertiProtekt angegliederten Zentren die Schwangerschaftsrate bei rund 30 % lag und die Lebendgeburtenrate zwischen 16 und 20 % pro Transplantation und zwischen 17 und 20 % pro Patientin betrug (Abbildung 16).

Einer hier nicht dargestellten Tabelle im Jahresbericht lässt sich darüber hinaus entnehmen, dass 39 von 58 (67,2 %) aller aus einer Transplantation resultierenden Schwangerschaften auf spontane Konzeption zurückzuführen waren und 17 von 58 (29,3 %) auf assistierte Reproduktionstechniken (bei zwei Schwangerschaften war die Art der Konzeption unbekannt) ([14].

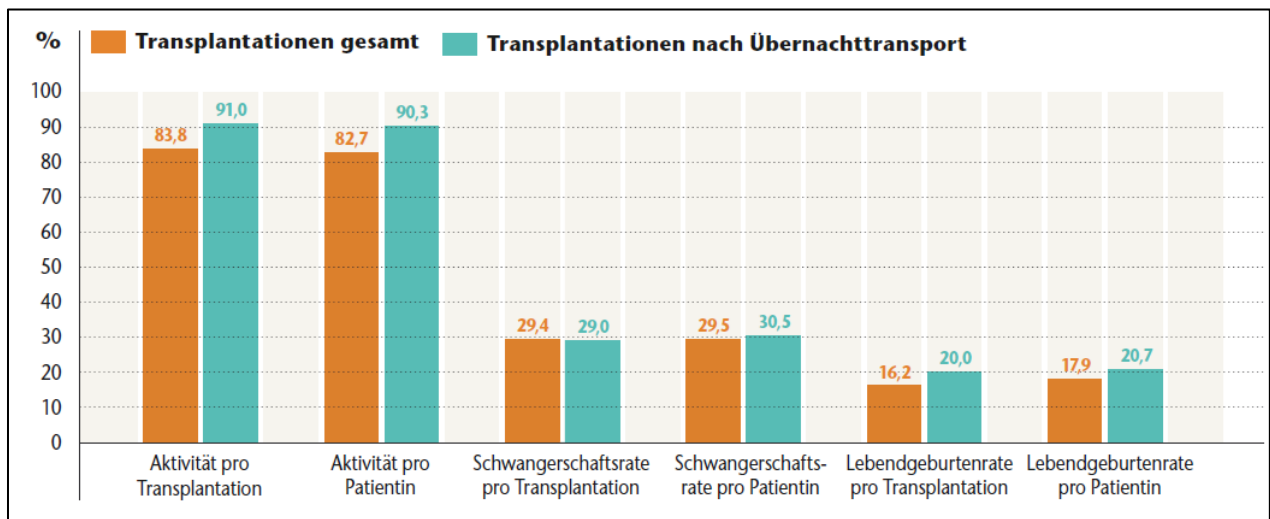


Abbildung 16: Grafische Darstellung der Erfolgsraten* ([14])

*Die Kalkulation der prozentualen Erfolgsraten erfolgte ohne die Berücksichtigung des Alters, des Ortes der Transplantation, der Anzahl der Transplantationen, der Grunderkrankung und der ovariellen Reserve (letztere bestimmt durch den AMH-Wert im Serum vor Kryokonservierung).

Weitere Abbildungen, die einen Überblick über die Beratungen und Interventionen seit 2007, die Altersverteilung bei Beratung, die Diagnose bei Vorstellung zur Beratung und die Eizellzahl in Abhängigkeit von Diagnose und Alter pro Entnahme darstellen, sind im Anhang (Abbildung 28, Abbildung 29 und Abbildung 30) dieser Stellungnahme abgebildet.

Abschließend sind als Informationen für Deutschland noch die auf die Kryokonservierung von Keimzellgewebe bezogenen Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ dargestellt [47].

Tabelle 3: Empfehlungen der Deutschen S2k-Leitlinie in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe ([47])

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
Deutschland			
Titel: S2k-LL Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen			
DGGG, OEGGG, SGGG, 2017 [13,47]	Konsensbasierte Empfehlung 8. E94 Postpubertär kann nach Stimulationsbehandlung eine Kryokonservierung von Oozyten erfolgen. Dies soll vor Therapiebeginn stattfinden, wenn dieser um 2 Wochen verschoben werden kann.	Konsensusstärke +++	+++: starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
	Konsensbasierte Empfehlung 8. E95 Die Indikation zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei prä- und peripubertären Mädchen ist derzeit unklar. Sie erfordert eine individuelle Abwägung von der Art der Therapie und der gonadotoxischen Dosis.	Konsensusstärke +++	+++: starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
	Konsensbasierte Empfehlung 8. E96 Eine Kryokonservierung von Spermien nach der Pubertät (Ejakulation, Elektrostimulation, Hodenbiopsie mit testikulärer Spermienextraktion [TESE]) sowie die Kryokonservierung von Hodengewebe als Fertilitätsreserve für spätere Maßnahmen der assistierten Reproduktion sind möglich. Der Patient und die Familie sollen über diese Optionen aufgeklärt werden.	Konsensusstärke +++	+++: starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
	Konsensbasierte Empfehlung 8. S48 Die Kryokonservierung von immatorem Hodengewebe vor der Pubertät, welches mittels Biopsie entnommen wird, ist noch ein experimenteller Ansatz. Die erforderliche, anschließende Spermienreifung aus dem spermatogonialen Stammzellen ist beim Menschen aktuell noch nicht möglich. Bei Transplantation des kryokonservierten Gewebes besteht die Gefahr der Transplantation von malignen Zellen.	Konsensusstärke +++	+++: starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

4.14 Skandinavien

Rodriguez-Wallberg et al. publizierten 2016 einen Survey für den alle skandinavischen Universitätskliniken mit etablierten reproduktionsmedizinischen Zentren, die aus medizinischen Gründen Programme zur Fertilitätserhaltung initiiert haben und die möglicherweise OTC praktizieren, befragt wurden (n= 14). Dabei ergab sich, dass von den skandinavischen Ländern Dänemark und Norwegen die Kryokonservierung von Ovarialgewebe als klinische Behandlung praktizieren und ihre Programme national zentralisiert sind. In Schweden wird die Kryokonservierung von Ovarialgewebe in fünf von sechs Zentren und in Finnland in allen fünf Zentren praktiziert. In Schweden und Finnland decken die regionalen Programme zusammen die gesamte Bevölkerung ab. In Island dagegen ist die Kryokonservierung von Embryonen die einzige Möglichkeit zum Fertilitätserhalt [44].

In fast allen skandinavischen Ländern wird die Kryokonservierung von Ovarialgewebe als experimentell eingestuft [FBMed: Stand 2016]. Die meisten Zentren, die keine nationalen zentralisierten Programme haben, bevorzugen die Option der Kryokonservierung von Eizellen zur Erhaltung der weiblichen Fertilität gegenüber der OTC, wenn der Zustand der Frau eine hormonelle Stimulation erlaubt und Zeit zur Verfügung steht, da die Eizellen-Kryokonservierung als etablierte klinische Option zum Fertilitätserhalt angesehen wird und die Spezialisten der Reproduktionsmedizin mit den Verfahren vertraut sind [44].

Als häufige Indikationen für erwachsene Frauen wurden benannt: Brustkrebs, Morbus Hodgkin, Lymphom, Sarkom und gynäkologische Krebserkrankungen. Mehrere Zentren haben OTC bei Kindern durchgeführt, in den meisten Fällen in Verbindung mit bösartigen Erkrankungen (hämatologische Krebserkrankung, Sarkom, Hodgkin-Lymphom, Malignität des Zentralnervensystems), in einigen Zentren aber auch im Zusammenhang mit gutartigen Erkrankungen wie dem Turner-Syndrom. In den meisten Zentren wird die einseitige Oophorektomie durchgeführt und es gab keine Berichte über schwere Komplikationen [44].

Die Auswertung der teilnehmenden Zentren ergab, dass die Zahl der Frauen und Männer, die sich Maßnahmen des Fertilitätserhalts unterziehen, zunimmt, wobei die Zahl der Frauen im Vergleich zu den Männern, die Spermien kryokonservieren lassen, immer noch gering ist. Das Verhältnis liegt bei etwas eins zu drei [44].

Die Kosten für Verfahren zur Erhaltung der weiblichen Fertilität werden in Übereinstimmung mit der nationalen Gesundheitspolitik in allen Zentren erstattet. Das OTC-Verfahren wird in allen Zentren eindeutig als First-Line-Verfahren für junge Mädchen und präpubertäre Patientinnen bevorzugt [44].

In wenigen Fällen wurde Gewebe reimplantiert, um die Symptome des Klimakteriums zu lindern, in einem Fall auch, um die Pubertät zu induzieren. In den meisten Zentren wurden Altersgrenzen für die Reimplantation von Ovarialgewebe in Betracht gezogen und einige Zentren sind sich darüber einig, dass das Gewebe nicht transplantiert werden sollte, um das natürliche Alter der Wechseljahre zu verschieben [44].

4.15 Dänemark

In Dänemark wird die Kryokonservierung nach Beratung durch einen Fertilitätsspezialisten angeboten. In der Publikation von Jensen et al. (2017) wird dargelegt, dass die Oophorektomie der sieben beschriebenen Patientinnen für eine OTC in einem von drei Krankenhäusern in Dänemark durchgeführt wurde. Das Ovarialgewebe wurde in ein zentrales Labor transportiert, wo die Aufbereitung und Lagerung erfolgte. Die Transplantation des Ovarialgewebes wurde in einer der beiden dänischen Fertilitätskliniken durchgeführt. Ein Fertilitätsspezialist beriet die Patientinnen und der Onkologe oder Hämatologe, der für die onkologische Behandlung verantwortlich war, wurde kontaktiert, um sicherzustellen, dass es keine Einwände gegen die Transplantationen und mögliche Schwangerschaften gab. Alle sieben Frauen ließen die Autotransplantation aufgrund eines Schwangerschaftswunsches durchführen [23].

Gemäß den dänischen Leitlinien zur Gewinnung von Ovarialgewebe wurden die Frauen durch einen auf Fertilitätserhaltung spezialisierten Berater individuell beurteilt und beraten. Der Berater und die Patientin entschieden gemeinsam, welche fertilitätserhaltende Behandlung in der gegebenen Situation am besten geeignet war. Alle Verfahren im Zusammenhang mit der Fertilitätserhaltung sind kostenfrei und wurden vom öffentlichen Gesundheitssystem bezahlt. Die Fachberater verwenden die folgenden klinischen Richtlinien für die Beratung der Patientinnen:

- Das geschätzte Risiko, eine ovarielle Insuffizienz zu entwickeln, muss mehr als 50 % betragen.
- Es gibt keine spezifische obere Altersgrenze für eine Patientin, der OTC angeboten wird. Sie hängt von der Follikelreserve der Patientin ab, die anhand des AMH-Spiegels und biologischen Alters geschätzt wird.
- Die geschätzte Chance auf eine 5-Jahres-Überlebensrate muss mehr als 50 % betragen.
- Die Patientin sollte keine ansteckende Krankheit haben.
- Die Patientin sollte keine Kontraindikationen gegen eine Operation oder Anästhesie haben [23].

Die sieben Patientinnen waren zum Zeitpunkt der OTC zwischen 30 und 36 Jahren alt, brachten neun Kinder zur Welt (einmal Zwillinge), die Hälfte davon nach natürlicher Zeugung, und die Zeitraum zwischen Transplantation und Schwangerschaft betrug 5-27 Monate [23].

In einer Folgepublikation wird berichtet, dass sich bis 2018 insgesamt 89 Frauen in Dänemark 115 Transplantationsverfahren unterzogen hatten, die zu 33 klinischen Schwangerschaften bei 23 Frauen führten, die wiederum in 16 Lebendgeburten und 17 Kindern (eine Zwillingsschwangerschaft) resultierten [18].

Sechs der 89 Frauen erlitten ein Rezidiv, drei Frauen verstarben. Bei zwei Frauen, bei denen früher Brustkrebs diagnostiziert wurde, kam es zu lokalen Rezidiven. Eine der beiden war schwanger und hatte in der achten Schwangerschaftswoche kurz vor der Chemotherapie einen Schwangerschaftsabbruch, die andere Patientin ist verstorben. Einer ehemaligen Ewing-Sarkom-Patientin wurde im Alter von 13 Jahren Gewebe transplantiert, um die Pubertät zu induzieren (zum Zeitpunkt der OTC war sie neun Jahre alt). Sie erlebte 4,5 Jahre nach der Transplantation einen Rückfall, an dem sie auch verstarb. Das verbleibende gefrorene Gewebe wurde auf das mögliche Vorhandensein von bösartigen Zellen analysiert und als negativ befunden. Darüber hinaus sind drei Lokalrezidive aufgetreten: eines bei einer Patientin mit Gebärmutterhalskrebs, bei der ein Rezidiv lokal neben der Stelle des Primärtumors auftrat, eines bei einer Patientin mit ehemaligem Thymuskarzinom und ein weiteres bei einer Patientin mit einem Hirntumor, die verstorben ist. Alle sechs Rückfälle wurden als nicht mit der Transplantation von Ovarialgewebe in Zusammenhang stehend betrachtet [18].

4.16 Italien

Von Ciccarone et al. wurden 2019 erste Ergebnisse des italienischen GEMME DORMIENTI Netzwerkes veröffentlicht [7]. In die Längsschnittauswertung gingen Daten von 281 weiblichen Krebspatientinnen ein, die zwischen 2013 und 2016 zum Zweck einer fertilitätserhaltenden Behandlung überwiesen wurden. Von diesen Patientinnen wurden 135 mit GnRH-a behandelt und 72 mit GnRH-a und Kryokonservierung. Die mittlere Zeitspanne zwischen der Überweisung und der Kryokonservierung lag bei 11 Tagen (Oozyten) bzw. fünf Tagen (Ovarialgewebe). Die Nachfrage nach einer Gewebekryokonservierung nahm von vier Fällen im Jahr 2013 auf 17 Fälle im Jahr 2016 zu [7].

In Abbildung 17 sind die Altersverteilung und die Art der Krebserkrankung der registrierten Patientinnen dargestellt.

Characteristics	All	GnRH-a	GnRH-a + Cryo		No FP
	N = 251	N = 135	Oocytes N = 31	Tissue N = 41	N = 44
Age, years	31 (3–44)	31 (18–44)	30 (17–38)	24 (3–33)	38 (14–44)
Cancer type					
HL	118 (47)	65 (48.1)	15 (48.4)	26 (63.4)	12 (27.3)
NHL	53 (21.1)	32 (23.7)	5 (16.1)	5 (12.2)	11 (25)
Breast cancer	37 (14.7)	19 (14.1)	8 (25.8)	2 (4.9)	8 (18.2)
Leukaemia	21 (8.4)	13 (9.6)	2 (6.5)	2 (4.9)	4 (9.1)
Other solid/hematol. malignancies ^s	22 (8.8)	6 (4.4)	1 (3.2)	6 (14.6)	9 (20.5)

Abbildung 17: Demographische und klinische Charakteristika der Patientinnen bei Überweisung an GEMME DORMIENTI [7]

Die Abbildung zeigt, dass die Patientinnen bei der Überweisung im Median 31 Jahre alt waren (Spanne= 3-44) und dass die meisten von ihnen von einem Hodgkin-Lymphom betroffen waren. Bezüglich der onkologischen Grunderkrankung führen die Autoren aus, dass eine Kryokonservierung dann vorgenommen wurde, wenn die Patientin jünger als 38 Jahre alt war, eine gute Prognose hatte und keine Anzeichen ovarieller Metastasen sowie keine vorhergehende Hochrisiko-Chemotherapie oder Stammzelltransplantation erhielt. Im 36-monatigen Follow-up der 251 Patientinnen wurden sechs Schwangerschaften registriert, die alle spontan zustande kamen. Bei 24 Patientinnen wurde zwischen 2013 und 2016 eine hormonelle Stimulation durchgeführt, durch die im Median neun Oozyten gewonnen wurden (Spanne= 1-33). Dabei trat nur bei zwei Patientinnen ein ovariell Hyperstimulationssyndrom auf [7].

4.17 Großbritannien

Im Vereinigten Königreich werden die Kosten der Methoden zum Fertilitätserhalt häufig durch die staatliche Gesundheitsversorgung übernommen (allerdings gibt es hier einige Zugangsbeschränkungen). Experimentelle Ansätze (Kryokonservierung von Eierstöcken oder Hoden) werden in Teilen durch Forschungsmittel finanziert (vgl. Tabelle 5 im Anhang).

Für Großbritannien liegen Empfehlungen zum Thema Fertilitätserhalt aus drei Leitlinien vor: NICE (2013), SIGN (2013) und die British Fertility Society policy and practice guideline aus dem Jahr 2018. In der NICE-Leitlinie (2013) werden Empfehlungen zur Kryokonservierung von Spermien, Eizellen und Embryos gemacht, aber es wurden keine Empfehlung zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe identifiziert. In der SIGN-Leitlinie (2013) wird dargelegt, dass eine OTC nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen solle und auch die Praxisleitlinie der British Fertility Society empfiehlt (2018), dass die OTC nur in spezialisierten Zentren durchgeführt wird.

Tabelle 4: Leitlinienempfehlungen aus Großbritannien in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
Titel: Fertility problems: assessment and treatment			
NICE, 2013 [36]	Recommendation 200 When using cryopreservation to preserve fertility in people diagnosed with cancer, use sperm, embryos or oocytes.	Empfehlungsgrad fehlt Evidenzbewertung fehlt	
	Recommendation 201 Offer sperm cryopreservation to men and adolescent boys who are preparing for medical treatment for cancer that is likely to make them infertile.	Empfehlungsgrad fehlt LoE 3	Level 3: Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case studies
	Recommendation 203 Offer oocyte or embryo cryopreservation as appropriate to women of reproductive age (including adolescent girls) who are preparing for medical treatment for cancer that is likely to make them infertile if: <ul style="list-style-type: none"> • they are well enough to undergo ovarian stimulation and egg collection <u>and</u> • this will not worsen their condition <u>and</u> • enough time is available before the start of their cancer treatment. 	Empfehlungsgrad fehlt LoE 1b	Level 1b: At least one randomised controlled trial Zheng WT, et al. Comparison of the survival of human biopsied embryos after cryopreservation with four different methods using non-transferable embryos. Human Reproduction 2005;20(6):1615-1618. LoE 1b
	Recommendation 204 In cryopreservation of oocytes and embryos, use vitrification instead of controlled-rate freezing if the necessary equipment and expertise is available.	Empfehlungsgrad fehlt LoE 1b	Level 1b: At least one randomised controlled trial

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
	Anmerkung: Keine Empfehlung zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe		Very limited information was available on cryopreservation of ovarian tissue.
Titel: Long term follow up of survivors of childhood cancer: a national clinical guideline			
SIGN, 2013 [48]	Teenage boys should be referred for semen cryopreservation if their fertility is considered to be at risk.	GoR D LoE 4	Grade D: Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2+ Level 4: Expert opinion
	Cryopreservation of ovarian tissue (within the context of a clinical trial) should be considered in girls at high risk of premature ovarian insufficiency.	GoR D LoE 4	Grade D: Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2+ Level 4: Expert opinion
Titel: Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline			
Yasmin E et al., 2018 [55]	Oocyte cryopreservation		
	Women should be advised that oocyte cryopreservation is an effective technique, which may have a similar success rate to those using fresh oocytes.	GoR C	Grade C: A body of evidence including studies rates as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rates as 2++.
	Controlled ovarian stimulation regimens		
	Antagonists protocols should usually be employed as they shorten the duration of treatment and reduce the risk of OHSS.	GoR A	Grade A: At least one meta-analysis, systematic reviews or randomized controlled trial rates as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results.
	An agonist trigger in an antagonist cycle should be considered as this minimizes the risk of OHSS, unless contraindicated.	GoR A	Grade A: At least one meta-analysis, systematic reviews or randomized controlled trial rates as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
			randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results.
	Consider using an anti-oestrogen [letrozole, clomifene or tamoxifen] during ovarian stimulation in women with oestrogen-sensitive tumours.	GoR D	Grade D: Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rates as 2+.
Pregnancy outcome using cryopreserved embryos and oocytes			
	<p>Women/couples can be advised that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy outcome using cryopreserved oocytes/embryos reveals no increase in congenital anomalies. • Current data do not suggest that pregnancy outcomes from oocytes/embryos from oncology patients differ from other patients. 	<p>GoR D</p> <p>GPP</p>	<p>Grade D: Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rates as 2+.</p> <p>GPP: A recommendation for good practice point is made based on the consensus of the guidance development group.</p>
Ovarian tissue cryopreservation and transplantation			
	OTC can be considered for post-pubertal patients, particularly where there is insufficient time for ovarian stimulation and oocyte cryopreservation.	GoR C	Grade C: A body of evidence including studies rates as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rates as 2++.
	Increasing number of live births from transplantation of frozen ovarian tissue suggests that OTC should be considered for pre-pubertal patients.	GPP	GPP: A recommendation for good practice point is made based on the consensus of the guidance development group.
	These procedures should only be performed in centres with relevant expertise, facilities and HTA licensing.	GPP	GPP: A recommendation for good practice point is made based on the consensus of the guidance development group.

4.18 Schweiz

In der Schweiz sind Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität bei an Krebs erkrankten Jugendlichen und Erwachsenen über die Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) als Vergütungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung für bestimmte ärztliche Leistungen abgedeckt [16].

Tabelle 5: Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität bei an Krebs erkrankten Jugendlichen und Erwachsenen in der Schweiz

Maßnahmen	Leistungs- pflicht	Voraussetzungen	Gültig ab
Krebsbehandlung			
Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität bei an Krebs erkrankten Jugendlichen und Erwachsenen	Ja	<p>Bei postpubertären Jugendlichen und Erwachsenen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr, die ein mittleres oder hohes Risiko (> 20 %) einer therapiebedingten persistierenden Amenorrhö bei der Frau oder einer Azoospermie beim Mann aufweisen.</p> <p>Maßnahmen bei der Frau:</p> <ul style="list-style-type: none"> Entnahme von Eizellen nach ovarieller Stimulation, Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen; eine allfällige Fertilisierung vor der Kryokonservierung geht nicht zulasten der Versicherung <u>oder</u> Resektion, Kryokonservierung und Reimplantation von Ovarialgewebe <p>Maßnahmen beim Mann:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kryokonservierung von Spermien Hodenbiopsie (testikuläre Spermienextraktion) (wenn erforderlich) <p>Kryokonservierung für höchstens 5 Jahre und Verlängerung für zusätzliche 5 Jahre nur bei weiterbestehender Ovarialinsuffizienz bzw. Azoospermie. Übernahme einer darüber hinaus gehenden Kryokonservierung von Samen- und unbefruchteten Eizellen bei weiterbestehender Ovarialinsuffizienz bzw. Azoospermie nur auf vorgängige besondere Gutsprache des Versicherers, der die Empfehlung des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin berücksichtigt.</p> <p>Indikationsstellung und Durchführung durch multidisziplinäre Zentren, die an einem multizentrischen Qualitätssicherungsprogramm mit Registerführung für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Männern und Frauen im fertilen Alter mit einem Krebsleiden teilnehmen oder mit einem solchen Zentrum assoziiert sind.</p>	01.07.2019

Im Jahr 2016 veröffentlichten Diesch et al. Ergebnisse einer qualitativen Querschnittsanalyse, die alle neun pädiatrischen hämatologisch/onkologischen Zentren in der Schweiz einbezog [15]. [Anm. FBMed: damals wurde nur ein Teil der Kosten durch die Krankenpflegeversicherung getragen und die Eltern oder andere fördernde Organisationen mussten die restlichen Kosten übernehmen.] In der Schweiz werden inklusive Rückfällen jährlich rund 300 neue Krebsfälle bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Nur vier der neun Zentren arbeiten mit einer SOP, die auf den Leitlinien der ASCO basieren. Davon behandeln zwei ausschließlich postpubertäre und zwei sowohl prä- als auch postpubertäre Patientinnen und Patienten. Aus dem Survey ergab sich außerdem, dass 88 % der Eltern präpubertärer Kinder und 100 % der Eltern postpubertärer Kinder sowie 88 % der postpubertären Kinder selbst ein Interesse daran haben, über fertilitätserhaltende Maßnahmen informiert zu werden. Wenn eine solche Beratung abgelehnt wird, so geschieht dies meist aufgrund eines Mangels an Zeit oder aufgrund der insgesamt emotional überwältigenden Situation, in der sich Eltern und Kinder befinden [15].

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die in den Schweizer Zentren durchgeführten fertilitätserhaltenden Maßnahmen nach Anzahl und Art der Maßnahme und getrennt nach Mädchen und Jungen.

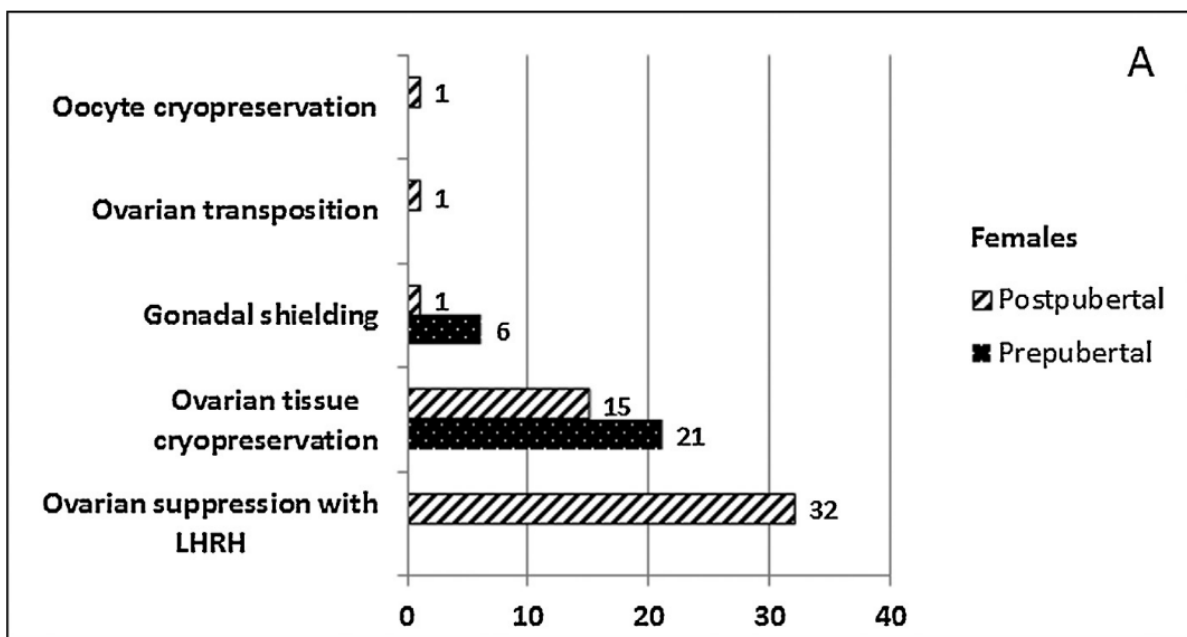


Abbildung 18: Fertilitätserhaltende Maßnahmen in der Schweiz bei Mädchen ([15])

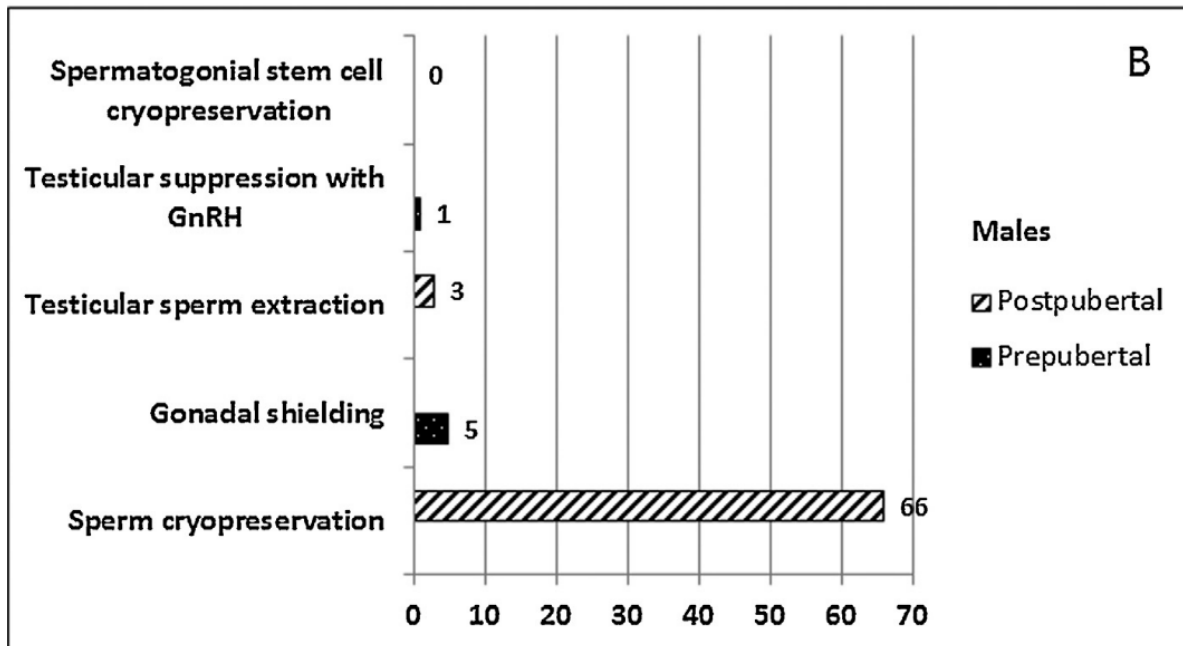


Abbildung 19: Fertilitätserhaltende Maßnahmen in der Schweiz bei Jungen ([15])

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe wird von den Autoren als vielversprechende neue Methode zum Fertilitätserhalt beschrieben, die aber noch als experimentell einzustufen sei. Sie wurde bei insgesamt 36 Mädchen eingesetzt, davon waren 21 präpubertär. Die Mädchen litten unter einem Sarkom, Hodgkin-Lymphom oder unter Leukämie. Die häufigste Maßnahme bei Jungen war die Kryokonservierung von Spermien, TESE, als etablierte Methode bei postpubertären Jungen, wurde nur an einem Zentrum durchgeführt, da dieses Verfahren eine gewisse Expertise benötigt, die in anderen Zentren nicht gewährleistet werden konnte [15].

4.19 Österreich

Gemäß der aktuellen Analyse von Rashedi et al. (2020) variiert das Ausmaß der Kostenübernahme je nach Gebietskrankenkasse in Österreich. Die Lagerung des Gewebes oder der Zellen ist in der Regel nicht abgedeckt (in Innsbruck bis 310 USD pro Jahr), die Kosten für eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe werden teilweise übernommen, die Kosten für eine Kryokonservierung von Eizellen oder Spermien müssen in Gänze durch die Patientin oder den Patienten getragen werden [41]. Darüber hinaus konnten für Österreich keine weiteren Informationen generiert werden.

4.20 Niederlande

Ebenfalls bei Rashedi et al. (2020) wird dargestellt, dass in den Niederlanden ein Großteil der Kosten durch die Krankenversicherung abgedeckt ist. Experimentelle Ansätze, wie z. B. die Kryokonservierung von Ovarialgewebe oder Stammzellen aus dem Hoden, werden vom Krankenhaus finanziert [41].

4.21 Belgien

Gemäß der aktuellen Auswertung von Rashedi et al. (2020) werden in Belgien fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 18 Jahre alt sind, komplett erstattet, da diese in dieser Altersgruppe als experimentelle Maßnahmen eingestuft werden. Patientinnen und Patienten mit Krebsdiagnose, die älter als 18 Jahre sind, zahlen einen geringeren Preis (560 USD) als Gleichaltrige ohne Krebsdiagnose (mehrere Tausend USD) [41].

Als Resultat der Literaturrecherche liegt eine Publikation aus Belgien vor. Imbert et al. (2014) berichten in einer retrospektiven Analyse von Daten einer Fertilitätsklinik, in der zwischen 1999 und 2011 insgesamt 300 Patientinnen vor einer OTC beraten und 225 auch behandelt wurden. Gründe für die Ablehnung der Behandlung können Abbildung 20 entnommen werden. Von den 225 Patientinnen, die sich einer OTC unterzogen, waren 45 (20 %) im Alter zwischen 0,8 und 17 Jahren; 27 waren zum Zeitpunkt des Eingriffs präpubertär [20].

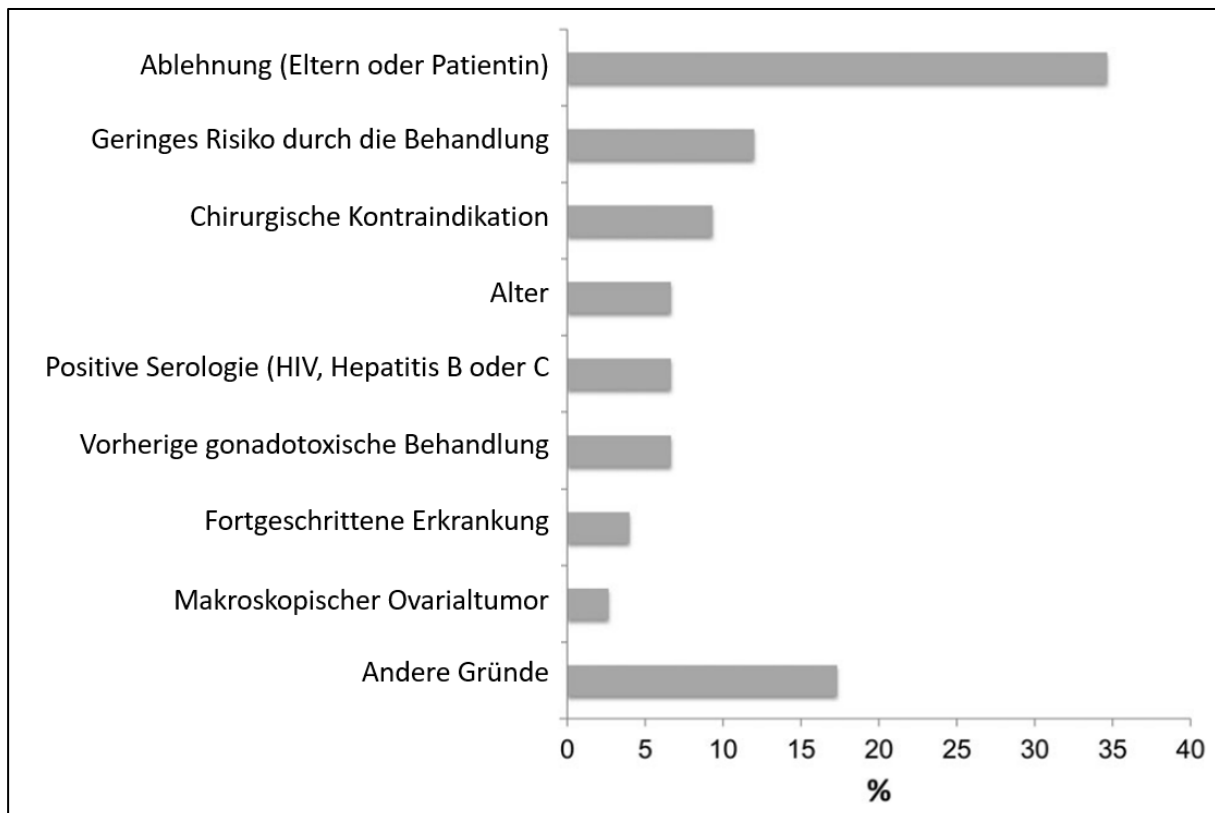


Abbildung 20: Anteil Patientinnen, die keine OTC wollten oder für die Maßnahme nicht geeignet waren ([20])

In dieser Kohorte waren Brustkrebs bei den postpubertären Patientinnen und hämatologische Erkrankungen mit dem Bedarf einer Stammzelltransplantation bei den präpubertären Mädchen die häufigsten Indikationen (vgl. Abbildung 21) ([20]).

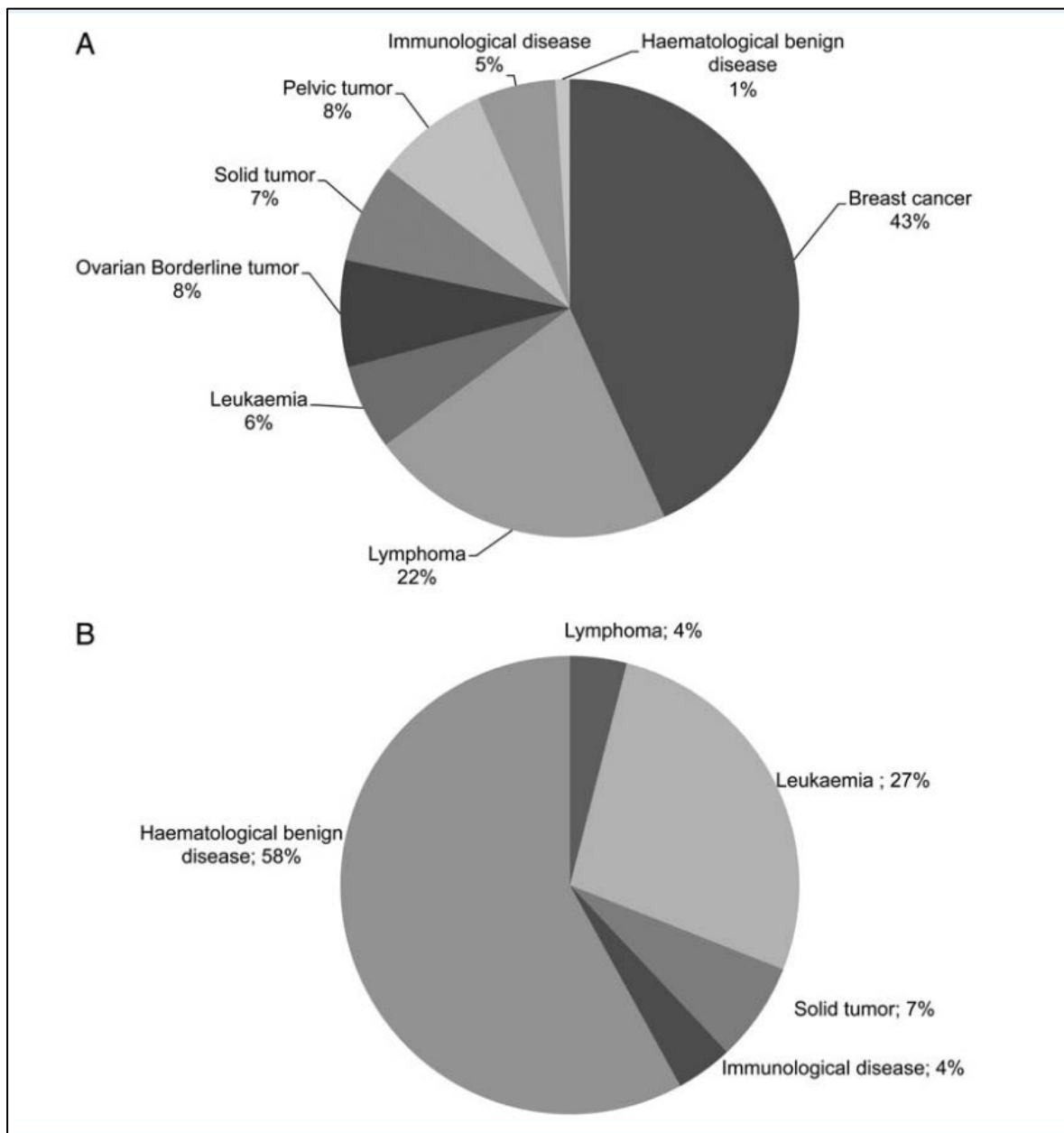


Abbildung 21: Indikationen für eine OTC bei postpubertären (A) und präpubertären (B) Patientinnen ([20])

Ergebnisse zu Ovarialfunktion und Fertilität nach einem Jahr Nachbeobachtung lagen für insgesamt 114 Patientinnen vor, darunter für 13 Mädchen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs präpubertär waren (28 Patientinnen verstarben aufgrund eines Rezidivs; ein Mädchen verstarb während der OTC aufgrund von Blutungen und Sepsis im Nachgang des Eingriffes). Bei 71 postpubertären Patientinnen kehrte die Ovarialfunktion ohne die Notwendigkeit der Transplantation des kryokonservierten Gewebes zurück. Spontane Schwangerschaften wurden bei 33 von ihnen gemeldet, welche zu 34 Lebendgeburten führten. Von den 13 präpubertären Patientinnen, die während der Nachsorge das Pubertätsalter erreichten, trat bei zehn ein vorzeitiges Versagen der Eierstöcke (premature ovarian failure) auf. Acht Patientinnen erhielten kryokonservierte Ovarialtransplantate, um dieses Versagen umzukehren; drei von ihnen waren zum Zeitpunkt der

Publikation bereits schwanger [20]. Eine vollständige Abbildung des Patientenflusses der hier behandelten Patientinnen befindet sich im Anhang (Abbildung 26).

Im Jahr 2017 veröffentlichten Jadoul et al. eine Analyse von 545 Patientinnen, die zwischen 1997 und 2015 eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe zur Fertilitätserhaltung in einem Zentrum in Belgien haben durchführen lassen. Zusätzliche Informationen wurden durch Versand eines Fragebogens ermittelt [22]. Daraus ergab sich, dass die OTC in dieser Kohorte im mittleren Alter von $22,3 \pm 8,8$ Jahren (Spanne= 6 Monate – 39 Jahre) bei onkologischen Indikationen (79 %), gutartigen gynäkologischen Indikationen (17,5 %) und genetischen Risiken einer Frühzeitige Ovarialinsuffizienz (3,5 %) durchgeführt wurde. Von den 545 Patientinnen waren 29 % zum Zeitpunkt der OTC unter 18 Jahre alt und 15 % waren präpubertär. Während 10 % der Patientinnen an ihrer Krankheit starben, unterzogen sich 21 Patientinnen (3,9 %) einer Autotransplantation, von denen sieben ein gesundes Baby zur Welt brachten, was eine Lebendgeburtenrate nach der Transplantation von 33 % ergab. Von 451 Patientinnen, denen der Fragebogen zugesandt wurde, erklärten sich 143 zur Beantwortung bereit (32 %). Dennoch konnte die Ovarialfunktion bei 36 % der antwortenden Patientinnen nicht beurteilt werden. Von 92 auswertbaren Patientinnen waren 31,5 % in den Wechseljahren und 68,5 % zeigten eine anhaltende Ovarialfunktion. Von 52 Frauen, die versuchten, auf natürlichem Wege schwanger zu werden, waren 37 erfolgreich (71 %). Von 140 Patientinnen, die den Fragebogen beantworteten, waren 96 % mit dem Verfahren zufrieden, und es wurde nur eine größere Komplikation (intraabdominale Blutung) ermittelt. Von allen Patientinnen haben 12 % ihren ovariellen Kortex zu Forschungszwecken gespendet oder haben ihn zerstören lassen [22].

4.22 Frankreich

Die französische Krankenversicherung übernimmt sämtliche Kosten für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit medizinischer Indikation, die Anwendung fertilitätsprotektiver Techniken ohne medizinische Indikation ist dagegen nicht zulässig (vgl. Tabelle 5).

Durch die Recherche wurde eine aktuelle Registeranalyse aus Frankreich ermittelt, die die Anwendung fertilitätserhaltender Maßnahmen bei jungen Frauen mit Krebs zwischen 2005 und 2014 in Frankreich darstellt [39]. Die Analyse war beschränkt auf 553 Frauen zwischen 15 und 49 Jahren, die sich einer möglicherweise fertilitätsschädigenden Therapie aussetzen. Von diesen Frauen erhielten 74 (13 %) eine die Eizellen schützende Therapie, 67 erhielten GnRH-Agonisten und sieben erhielten eine ovarielle Transposition. Die Autoren machten eine gesonderte Analyse für 227 Frauen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren, von denen 53 (23 %) eine Maßnahme zum Fertilitätserhalt erhielten und zwar 37 in Form von GnRH Agonisten und 16 in Form von Kryokonservierung von Ovarialgewebe oder Eizellen. Das mittlere Alter dieser 227 Frauen lag bei 32,6 Jahren [39].

Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft lag für die gesamte Kohorte der untersuchten Frauen bei 8,4 %. Dabei ergab sich in der univariaten und multivariaten Analyse das Alter der Frau bei Krebsdiagnose als einziger Faktor, der mit der Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft assoziiert war. Frauen, die bei Krebsdiagnose ≥ 35 Jahre alt waren, hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden [39].

4.23 Türkei

In der Türkei werden Maßnahmen der assistierten Reproduktion bei Frauen zwischen 23 und 39 Jahren für maximal zwei Zyklen vom Staat finanziert. Für die Finanzierung ist ein Bericht erforderlich, aus dem hervorgeht, dass alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden und mindestens ein Partner seine Sozialversicherungsbeiträge für einen aufeinanderfolgenden Zeitraum von fünf Jahren bezahlt hat. Es steht Paaren frei, sich in staatlichen, universitären oder privaten IVF-Zentren behandeln zu lassen. Es wird geschätzt, dass nur ein Drittel aller Paare, die für eine staatliche Finanzierung in Frage kommen, diese Option letztlich auch in Anspruch nehmen. Die Kryokonservierung von Embryonen ist erlaubt. Die Kryokonservierung von Gameten ist nur bei medizinischen Indikationen wie z. B. Krebs erlaubt. Das Einfrieren von Eizellen aus sozialen Gründen ist verboten. Wenn Spermien länger als drei Monate eingefroren werden, ist ein DNA-Test erforderlich, bevor sie verwendet werden können [52].

4.24 Griechenland

Aus Griechenland wurde lediglich eine Publikation ermittelt, die sich hauptsächlich mit rechtlichen Aspekten des Fertilitätserhalts auch im Vergleich zu europäischen Regelungen befasst. In der Publikation wird dargelegt, dass in Griechenland jegliches kryokonservierte Material, das nicht für die eigene Behandlung verwendet wird, (i) für die Fertilitätsbehandlung anderer Personen gespendet werden (der Arzt oder die Fertilitätsklinik entscheidet), (ii) für Forschungs- oder therapeutische Zwecke verwendet werden oder (iii) vernichtet werden sollte. Die Kryokonservierung ist bis zu fünf Jahre möglich. Nach diesem Zeitraum der Lagerung kann das kryokonservierte Material entweder für Forschungs- und therapeutische Zwecke verwendet oder vernichtet werden. Nicht kryokonservierte befruchtete Eizellen werden nach Abschluss des 14. Tages nach der Befruchtung vernichtet; selbst, wenn die Kryokonservierung kurz davor erfolgte [27].

4.25 Australien und Neuseeland

Im März 2019 wurde vom Kids Cancer Center der Antrag Nr. 1435 zur "Verarbeitung und Kryokonservierung von Gonadengewebe und Gameten vor oder nach einer gonadotoxischen Behandlung zur Erhaltung der Fertilität für die Zukunft" beim australischen Medical Services Advisory Committee eingereicht, aber vom Komitee mit Verweis auf die schlechte Evidenzbasis abgelehnt. Insbesondere bei präpubertären Frauen fehle es an der notwendigen Evidenz. In einem entsprechend in Auftrag gegebenen HTA-Bericht wurden an dieser Stelle auch Sicherheitsbedenken geäußert, insbesondere im Hinblick auf das Risiko der Übertragung von Malignomen. Aus diesem Grund wurde eine öffentliche Finanzierung durch das Gesundheitsministerium abgelehnt [29,33].

Die australische Regierung hat den National Service Delivery Framework for Adolescents and Young Adults with Cancer (AYAs) eingerichtet, der versucht, die Empfehlungen der Oncofertility Consortium Charter aufrechtzuerhalten, mit besonderem Schwerpunkt auf der Erhaltung der Fertilität und der sexuellen Gesundheit von AYAs [43].

Diese Richtlinie umreißt die physischen, praktischen und psychologischen Bedürfnisse von AYAs, bei denen Krebs diagnostiziert wurde, und legt allgemeine Grundsätze für die Versorgung fest. Diese Leitlinie arbeitet derzeit mit bestehenden Institutionen zusammen, die spezialisierte klinische Abteilungen mit Schwerpunkt auf der Jugendmedizin anbieten [43].

Für Australien werden als Haupthindernisse für die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen mangelnde Versicherung, finanzielle Belastung der Patientinnen und Patienten sowie Probleme mit dem Überweisungsverfahren genannt. Letzteres sei der am häufigsten identifizierte Faktor für die Erhaltung der Fertilität. Im Jahr 2006 wurde festgestellt, dass mehr als 90 % der pädiatrischen Onkologiezentren über keine spezifische Überweisungsrichtlinie für Beratungen zum Fertilitätserhalt verfügen. In einer kürzlich durchgeführten Studie soll nur 59 % der AYAs in Australien eine Beratung zum Fertilitätserhalt während ihrer Behandlung angeboten worden sein [43].

Innerhalb des australischen Gesundheitssystems ist der Zugang zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen, ohne die Kosten aus eigener Tasche zahlen zu müssen, ortsabhängig. Patientinnen und Patienten im Einzugsgebiet großer tertiärer Krankenhäuser können diese Leistungen im Rahmen von Medicare-Rabattsystemen kostenlos in Anspruch nehmen. Patientinnen und Patienten, die außerhalb des Einzugsgebietes überwiesen werden oder in öffentlichen Krankenhäusern behandelt werden, sind dagegen meist mit zusätzlichen Kosten konfrontiert [43].

Nachfolgend sind die Empfehlungen in Bezug auf fertilitätserhaltende Maßnahmen aus Leitlinien für Australien und Neuseeland aufgeführt.

Diesem lässt sich entnehmen, dass die Kryokonservierung von Ovarialgewebe noch als experimentelle Technik angesehen wird, die nur in bestimmten Fällen zum Einsatz kommen sollte, zum Beispiel bei jungen Frauen, bei denen ein hohes Risiko einer Ovarialinsuffizienz besteht oder für die andere Optionen möglicherweise nicht geeignet sind [8]. Auch wird dargelegt, dass die Kryokonservierung von Spermien die einzige, gut etablierte Methode zur Erhaltung der Fertilität bei postpubertären Männern sei [35].

Tabelle 6: Leitlinienempfehlungen aus Australien und Neuseeland in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
Australien			
Titel: Fertility preservation for AYAs diagnosed with cancer: guidance for health professionals			
COSA, 2014 [8]	The most effective and established means of preserving fertility in young people with cancer are: <ul style="list-style-type: none"> • oocyte and embryo cryopreservation where appropriate for females • sperm cryopreservation for males before cancer treatment starts. 	GoR B Evidenzbewertung fehlt	Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.
	Oocyte and embryo freezing prior to chemotherapy and/or radiotherapy		
	Embryo or oocyte cryopreservation is an established procedure. It should be discussed with all young women about to undergo potentially sterilising chemotherapy or pelvic radiation. It may be suitable for young women who: <ul style="list-style-type: none"> • are medically fit for the procedure • are expected to be able to tolerate the treatment regimen • have sufficient time before the commencement of their cancer treatment and • are informed of the potential risks of hormonal treatment including the risks of cancer progression. 	GoR C Evidenzbewertung fehlt	Grade C: Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application.
	Ovarian tissue freezing prior to chemotherapy		
Ovarian tissue cryopreservation is an investigational technique. For young women at high risk of ovarian failure, or for whom other		GoR B Evidenzbewertung fehlt	Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
	options may not be suitable, ovarian tissue storage may be considered.		
	Patients must be counseled that the use of preserved ovarian tissue to achieve pregnancy is not yet considered to be a routine clinical practice.	GoR B Evidenzbewertung fehlt	Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.
	Ovarian tissue must be tested for the presence of cancer cells or markers.	GoR B Evidenzbewertung fehlt	Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.
Cryopreservation of semen			
	Sperm cryopreservation is the only well-established method of preserving fertility in post-pubertal adolescent and adult males. It must be offered to all adolescent and young adult males prior to chemotherapy or radiotherapy that may damage the testes.	GoR B Evidenzbewertung fehlt	Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.
Neuseeland			
Titel: Fertility preservation for people with cancer: a New Zealand Guideline			
NCCN, 2017 [35]	Recommendations – Current fertility preservation options for males and females with cancer		
	<p>The most effective and established means of preserving fertility in post-pubertal females with cancer are embryo and oocyte cryopreservation where appropriate prior to commencement of cancer treatment.</p> <p>The most effective and established means of preserving fertility in post-pubertal males with cancer is sperm cryopreservation prior to commencement of cancer treatment.</p>	GoR B Evidenzbewertung fehlt	Grade B: The recommendation is supported by fair evidence (based on studies that are valid, but there are some concerns about the volume, consistency, applicability and clinical relevance of the evidence that may cause some uncertainty but are not likely to be overturned by other evidence)

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
	<p>Most other procedures are still considered investigational</p> <ul style="list-style-type: none"> • if the efficacy of a particular method of fertility preservation is not established then this need to be clearly stated in discussions and consent • investigational procedures should be undertaken in the context of a protocol approved by the relevant national Ethics Committee (Ethics Committee on Assisted Reproductive Technology or a general Health and Disability Ethics Committee) particularly in the paediatric and adolescent population 	<p>GoR ✓</p> <p>GoR C</p>	<p>Grade ✓: Good practice point – where no evidence is available, best practice recommendations are made based on the experience of the Guideline Development Team or feedback from consultation within New Zealand</p> <p>Grade C: The recommendation is supported by international expert opinion</p>
	<p>Preservation of reproductive tissue during chemotherapy is not currently recommended due to the possibility of DNA damage to the stored tissue.</p>	<p>GoR C</p>	<p>Grade C: The recommendation is supported by international expert opinion</p>
<p>Recommendations – Fertility preservation for females</p>			
	<p>Embryo and oocyte cryopreservation are established procedures that: may be suitable for post-pubertal women who:</p> <ul style="list-style-type: none"> • are medically fit for the procedure • are expected to be able to tolerate the treatment regimen • have sufficient time (10-17 days) before the commencement of their cancer treatment • are informed of the potential risks of hormonal treatment including the risks of cancer progression 	<p>GoR B</p> <p>Evidenzbewertung fehlt</p>	<p>Grade B: The recommendation is supported by fair evidence (based on studies that are valid, but there are some concerns about the volume, consistency, applicability and clinical relevance of the evidence that may cause some uncertainty but are not likely to be overturned by other evidence)</p>
	<p>Ovarian tissue cryopreservation is an investigational procedure that:</p>	<p>GoR B</p> <p>Evidenzbewertung fehlt</p>	<p>Grade B: The recommendation is supported by fair evidence (based on studies that are valid, but there are some concerns</p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
	<ul style="list-style-type: none"> • should only be undertaken in the context of an ethics committee approved tissue-banking protocol, where this is not available, ovarian tissue cryopreservation may be undertaken in those aged ≥ 16 years provided fully informed consent is gained, including information that the use of cryopreserved ovarian tissue to achieve pregnancy is not yet considered to be a routine clinical practice. • should be discussed with females/parents or guardians of females who: <ol style="list-style-type: none"> a) are pre-pubertal and/or b) do not have the option of embryo/oocyte cryopreservation. 		<p>about the volume, consistency, applicability and clinical relevance of the evidence that may cause some uncertainty but are not likely to be overturned by other evidence)</p>
	<p>Ovarian tissue must be tested for the presence of cancer cells or markers prior to transplantation (transplantation of ovarian tissue is not currently approved in New Zealand).</p>	<p>GoR B Evidenzbewertung fehlt</p>	<p>Grade B: The recommendation is supported by fair evidence (based on studies that are valid, but there are some concerns about the volume, consistency, applicability and clinical relevance of the evidence that may cause some uncertainty but are not likely to be overturned by other evidence)</p>
Recommendations – Fertility preservation for males			
	<p>Sperm cryopreservation is the only well-established method of preserving fertility in post-pubertal males.</p> <ul style="list-style-type: none"> • It should be offered to all post-pubertal males prior to chemotherapy, radiotherapy or surgery that may damage the testes or reproductive function. • It may be offered to pubertal males (Tanner stages 2-4). 	<p>GoR B Evidenzbewertung fehlt</p>	<p>Grade B: The recommendation is supported by fair evidence (based on studies that are valid, but there are some concerns about the volume, consistency, applicability and clinical relevance of the evidence that may cause some uncertainty but are not likely to be overturned by other evidence)</p>

4.26 USA

In den USA wurde im Jahr 2017 berichtet, dass Connecticut und Rhode Island die ersten US-Bundesstaaten seien, die ein Gesetz verabschiedet haben, das eine Versicherungsdeckung von Fertilitätserhaltungsleistungen für Patientinnen und Patienten vorschreibt, die sich einer medizinischen Behandlung unterziehen, die schädliche Auswirkungen auf die Keimdrüsen haben kann [6].

Abgesehen von diesem Hinweis ergab die Recherche für die vorliegende Stellungnahme, dass die Kosten einer solchen Behandlung in den USA zum Großteil von den Patientinnen und Patienten selbst getragen werden (vgl. auch Tabelle 5)

Durch die Recherche wurde auch eine Publikation über eine retrospektive Auswertung der Krankenakten von 154 weiblichen Patientinnen, die an ein Zentrum für Fertilitätserhalt überwiesen wurden, ermittelt. Die Autoren berichten die ersten Erfahrungen nach dem ersten Jahr der Beratungen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 29,7 Jahren (15 - 39). Von den überwiesenen Frauen suchten 67 % die Beratung vor der Krebsbehandlung, der Rest der Frauen kam in der Zeit nach der Behandlung. Die häufigsten Krebsarten waren hämatologische Malignome (29 %), Brustkrebs (25 %) und gynäkologische Malignome (23 %) [38].

Während der Konsultationsperiode wählten 17 Patientinnen (11 %) die Option, die Fertilität durch Kryokonservierung von Eizellen oder Embryonen zu erhalten. Innerhalb dieser Untergruppe von Frauen, die sich für den Fertilitätserhalt entschieden, lag das Alter zwischen 21 und 38 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 29,6 Jahren. Die häufigsten Diagnosen bei diesen Frauen waren Brustkrebs und hämatologische Malignome. Von diesen Patientinnen war die Mehrheit (71 %) noch nie schwanger gewesen [38].

In der gesamten Kohorte der überwiesenen Frauen waren 85 % der Frauen privat versichert, 10 % waren Selbstzahlerinnen und 5 % waren über Medicaid/Medicare versichert [38].

Die Autoren stellen abschließend fest, dass die Konsultation vor einer onkologischen Behandlung oder in der Überlebenszeit auch für Patientinnen, die sich gegen einen Fertilitätserhalt entscheiden, mehrere Vorteile bietet. So verbessere allein die Beratung zum Fertilitätserhalt nachweislich die Lebensqualität von Frauen im reproduktiven Alter, unabhängig davon, ob sie eine entsprechende Maßnahme erhalten oder nicht [38].

Blough et al. (2014) berichten von einem Onkofertilitäts-Projekt aus den USA, welches im Jahr 2012 gegründet wurde und in dem bis 2014 Erfahrungen mit 285 Patientinnen und Patienten gesammelt werden konnten. Im Fokus stehe dabei die Generierung von Evidenz zu den Langzeitergebnissen zu den Auswirkungen von Krebstherapien auf die Fertilität und die reproduktive Gesundheit von Jugendlichen und jungen Erwachsenen [4].

Das Patientenregister hat viele Komponenten; bei der Aufnahme werden Informationen über die Demographie, die medizinische Vorgeschichte, die gegenwärtige Krankheit und die Behandlung der Patientinnen und Patienten aufgenommen. Zusätzlich werden bei Patientinnen und Patienten, die sich für den Fertilitätserhalt entscheiden, klinische Ergebnisse, Nutzungsraten und Schwangerschaftsergebnisse gesammelt. Zusätzlich zu den klinischen Informationen enthält das Register validierte Instrumente zur Beurteilung des funktionellen Wohlbefindens (Functional Assessment of Cancer Therapy [FACT]), des Schlafs (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]) und der sexuellen Funktionsstörungen (Sexual Health Inventory for Men [SHIM] und Female Sexual Function Index [FSFI]). Diese Instrumente werden zu Forschungszwecken eingesetzt und nur nach

Einholung der Einwilligung nach Aufklärung erhoben. Alle Patientenkennungen und geschützten Gesundheitsinformationen sind in der Datenbank verborgen, so dass die Daten nur mit einer eindeutigen ID verknüpft sind. [4].

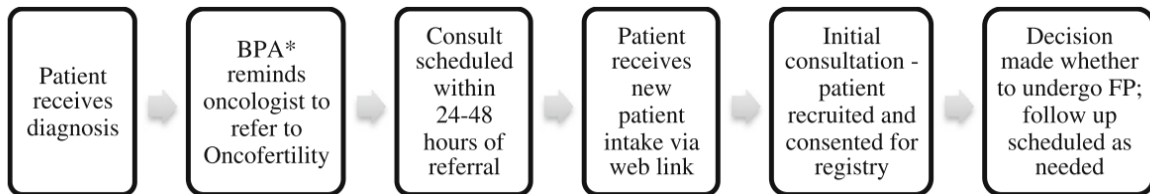


Abbildung 22: Patientenfluss beim Colorado Oncofertility Program [4]

Dieses Programm war zumindest im Jahr 2014 das größte und am schnellsten wachsende Fertilitätserhaltungsprogramm des Landes mit einem 18 Monate alten Mädchen als jüngstem und einem 59-jährigen Mann als ältestem registrierten Patienten. Die meisten registrierten Personen sind allerdings im reproduktiven Alter (vgl. Abbildung 23).

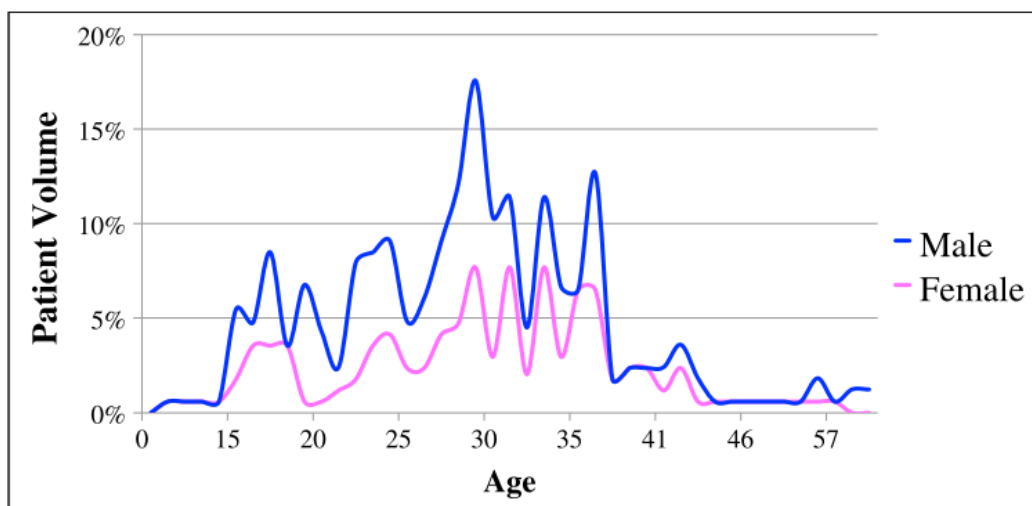


Abbildung 23: Altersverteilung im Colorado Oncofertility Program [4]

Die Patientinnen und Patienten, die behandelt wurden, hatten ein breites Spektrum an Diagnosen; die Mehrheit waren jedoch Personen mit Lymphom-, Brustkrebs-, Leukämie- und Hodenkrebs [4].

Die Autoren beschreiben, dass vor allem Oozyten, Embryonen und Spermien gelagert würden und dass die Kryokonservierung von Embryonen, Oozyten und Spermien zu den etablierten Verfahren für postpubertäre Patientinnen und Patienten gehören. Für präpubertäre Mädchen und Jungen gebe es dagegen nur die experimentellen Methoden, die unter einem klinischen Protokoll durchgeführt würden: Kryokonservierung von Ovarial- und testikulärem Gewebe sowie die In-Vitro-Reifung unreifer Oozyten durch hormonelle Stimulation [4].

Tabelle 7: Leitlinienempfehlungen der USA in Bezug auf Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
Titel: Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update			
ASCO, 2018 [37]	Clinical Question What is the quality of evidence supporting current and forthcoming options for preservation of fertility in males?		
	Recommendation 2.1 <u>Sperm cryopreservation:</u> Sperm cryopreservation is effective, and health care providers should discuss sperm banking with postpubertal males receiving cancer treatment.	Empfehlungsgrad fehlt Evidenzbewertung fehlt	
	Recommendation 2.2 <u>Hormonal gonadoprotection:</u> Hormonal therapy in men is not successful in preserving fertility. It is not recommended.	Empfehlungsgrad fehlt Evidenzbewertung fehlt	
	Recommendation 2.3 <u>Other methods to preserve male fertility:</u> Other methods, such as testicular tissue cryopreservation and reimplantation or grafting of human testicular tissue, should be performed only as part of clinical trials or approved experimental protocols.	Empfehlungsgrad fehlt Evidenzbewertung fehlt	
	Clinical Question What is the quality of evidence supporting current and forthcoming options for preservation of fertility in females?		
Recommendation 3.2 <u>Cryopreservation of unfertilized oocytes:</u> Cryopreservation of unfertilized oocytes is an option, and may be especially well suited to women who do not have a male partner, do not wish to use donor sperm, or have religious or ethical objections to embryo freezing.	Empfehlungsgrad fehlt Evidenzbewertung fehlt		

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
	<p>Oocyte cryopreservation should be performed in centers with the necessary expertise. As of October 2012, the American Society for Reproductive Medicine no longer deems this procedure experimental. More flexible ovarian stimulation protocols for oocyte collection are now available. Timing of this procedure no longer depends on the menstrual cycle in most cases, and stimulation can be initiated with less delay compared with old protocols. Thus, oocyte harvesting for the purpose of oocyte or embryo cryopreservation is now possible on a cycle day-independent schedule. Of special concern in estrogen-sensitive breast and gynecologic malignancies is the possibility that these fertility preservation interventions (e.g., ovarian stimulation regimens that increase estrogen levels) and/or subsequent pregnancy may increase the risk of cancer recurrence. Aromatase inhibitor-based stimulation protocols are now well-established, and may ameliorate this concern. Studies do not indicate increased cancer recurrence risk as a result of aromatase-inhibitor supplemented ovarian stimulation and subsequent pregnancy.</p>		
	<p>Recommendation 3.6 <u>Ovarian tissue cryopreservation and transplantation:</u> Ovarian tissue cryopreservation for the purpose of future transplantation does not require ovarian stimulation and can be performed immediately. In addition, it does not require sexual maturity and</p>	Empfehlungsgrad fehlt Evidenzbewertung fehlt	

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Bemerkung
	<p>hence may be the only method available in children. Finally, this method may also restore global ovarian function. However, it should be noted further investigation is needed to confirm whether it is safe in patients with leukemias.</p> <p>Qualifying Statement As of the time of this publication, ovarian tissue cryopreservation remains experimental. However, emerging data may prompt reconsideration of this designation in the future (this technique is already considered non-experimental in some countries and its experimental status is undergoing evaluation in the U.S.).</p>		
Titel: Mature oocyte cryopreservation: a guideline			
ASRM, 2013 [40]	<p>In patients facing infertility due to chemotherapy or other gonadotoxic therapies, oocyte cryopreservation is recommended with appropriate counselling.</p>	<p>GoR B Evidenzbewertung fehlt</p>	<p>Grade B: There is fair evidence to support the recommendations, either for or against.</p>
	<p>More data are needed before this technology should be used routinely in lieu of embryo cryopreservation.</p>	<p>GoR B Evidenzbewertung fehlt</p>	<p>Grade B: There is fair evidence to support the recommendations, either for or against.</p>

4.27 Kanada

In Kanada variiert das Ausmaß der Kostenübernahme je nach Gebiet. In Québec werden die Kosten für IVF-Verfahren, Kryokonservierung und Medikamente durch den Health Insurance Plan übernommen (einschließlich Lagerungskosten), in anderen Gebieten werden IVF-Verfahren nicht finanziert, aber teilweise eine Steuergutschrift oder finanzielle Unterstützung durch gemeinnützige Organisationen gewährt. In Ontario werden die Kosten für die Kryokonservierung von Eizellen und Spermien bei Patientinnen und Patienten mit medizinischer Indikation durch das Ontario Fertility Program gedeckt, in allen weiteren Gebieten erfolgt keine Kostenübernahme von Methoden der Fertilitätsprotektion [41].

4.28 Japan

In Japan sind, basierend auf den vom Cancer Counseling Information Center des National Cancer Center, die höchsten nach Gebieten und Alter gemeldeten Raten für Frauen: Schilddrüsenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs im Alter von 20 bis 24 Jahren, Gebärmutterhalskrebs (ohne Carcinoma in situ), Brustkrebs (ohne Carcinoma in situ), Schilddrüsenkarzinom im Alter von 25 bis 30 Jahren, Gebärmutterhalskrebs (ohne Carcinoma in situ) und Schilddrüsenkarzinom im Alter von 30 bis 34 Jahren und Brustkrebs (ohne Carcinoma in situ), Gebärmutterhalskrebs (ohne Carcinoma in situ) und Schilddrüsenkarzinom im Alter von 35 bis 39 Jahren [49].

Bei den Männern stellt sich die Situation wie folgt dar: Leukämie, Schilddrüsenkrebs, bösartiges Lymphom im Alter von 20 bis 24 Jahren, Darmkrebs, Leukämie, bösartiges Lymphom im Alter von 25 bis 30 Jahren, Darmkrebs, bösartiges Lymphom, Magenkrebs im Alter von 30 bis 34 Jahren und Darmkrebs, Dickdarmkrebs, Magenkrebs im Alter von 35 bis 39 Jahren [49].

In Japan gab es lange keine umfassenden Richtlinien zur Fertilitätserhaltung bei verschiedenen Krebsarten. Das Vorgehen beruhte auf den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO); außerdem gab es die „Guidelines on the Freezing and Preservation of Unfertilized Oocyte and Ovarian Tissue“ der Japanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin aus dem Jahr 2013 und die „Observation on Collection, Freezing and Preservation of Ovarian Tissue“ der Japanischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie aus April 2014, die 2016 teilweise überarbeitet wurde. Deshalb begann die Japan Cancer Therapeutics Association ab Oktober 2015 mit der Erstellung von Richtlinien, die sich auf die Krebsbehandlung konzentrieren, wobei der Erhalt der Fertilität von jungen Krebspatienten und krebskranken Kindern (<15 Jahre) sorgfältig geprüft wurde. Im Juli 2017 wurden von der Japan Society of Clinical Oncology Leitlinien zur Fertilitätserhaltung für junge Krebspatienten veröffentlicht [19,49].

In Japan gab es drei Lebendgeburten nach Kryokonservierung von Ovarialgewebe. Das schnelle Einfrieren von Ovarialgewebe (Vitrifikation) ist in Japan relativ beliebt, bis 2018 wurde hier in über 1.000 Fällen die Kryokonservierung von Ovarialgewebe durch langsames Einfrieren und in über 250 Fällen durch Vitrifikation zur Erhaltung der Fertilität durchgeführt. Insgesamt 32 Zentren in Japan können Ovarialgewebe kryokonservieren [49].

4.29 Israel

Durch die Recherche wurde eine Fallserie aus einem Zentrum in Israel identifiziert, in dem von Januar 2004 bis März 2015 insgesamt 20 Krebspatientinnen, die vor der sterilisierenden Chemotherapie Ovarialgewebe gelagert hatten, einer Autotransplantation unterzogen wurden, um die Fertilität wiederherzustellen und eine Schwangerschaft zu erzielen. Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Kryokonservierung zwischen 14 und 39 Jahren (durchschnittlich 28,8 Jahre). Fünfzehn Patientinnen hatten hämatologische Malignome und weitere fünf solide Tumore. Das mittlere Alter bei Transplantation betrug 34 Jahre (Spanne= 21-45 Jahre) und die Zeit zwischen Gewebeentnahme und Transplantation lag bei diesen Frauen im Mittel bei 5,6 Jahren (Spanne= 2-16 Jahre) [30].

Interessant an dieser Arbeit ist, dass die Autoren für alle Frauen den genauen Therapieablauf der onkologischen Behandlung aufarbeiten und den Zeitpunkt der OTC innerhalb des jeweiligen Therapieregimes darstellen. So waren zehn der 20 Patientinnen vor der Gewebeentnahme mit einer nicht sterilisierenden Chemotherapie behandelt worden. Bei einer Patientin wurde während einer Operation zur Entfernung eines großen Abdominaltumors und nach mehreren Chemotherapie-Zyklen Ovarialgewebe entnommen. Bei den übrigen neun Patientinnen wurde eine OTC durchgeführt, nachdem aufgrund der Refraktärität der Krankheit (bei drei Patientinnen) oder eines späteren Rückfalls (bei sechs Patientinnen) auf ein Zweitlinienprotokoll umgestellt werden musste. In sieben von neun Fällen wurde die Gewebeentnahme vor Beginn der Second-Line-Therapie durchgeführt. Zwei von neun Patientinnen durchliefen Chemotherapie-Zyklen unmittelbar vor dem Eingriff der OTC. Bei einer Patientin erfolgte die OTC nach Abschluss der Zweitlinien-Chemotherapie, nachdem das Fehlen von leukämischen Zellen im Blut bestätigt und bevor eine Hochdosis-Chemotherapie als Vorbereitung einer heterologen Stammzelltransplantation begonnen wurde [30].

Bei keiner der 20 Patientinnen trat im Rahmen der 12-jährigen Nachbeobachtung ein Rezidiv auf, auch nicht bei den beiden Frauen, die zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme an Leukämie erkrankt waren. Die Zeit der Nachuntersuchung nach der Transplantation reichte von sieben bis 141 Monaten (durchschnittlich 3,18 Jahre). In der 12-jährigen Nachbeobachtung an diesem Zentrum ergab sich, dass zehn (53 %) von 19 Patientinnen mindestens einmal schwanger wurden (wenn man die Patientin ausschließt, bei der eine sekundäre Malignität diagnostiziert wurde). Sechs dieser Patientinnen (32 %) entbanden und eine Patientin wurde viermal schwanger und brachte drei Kinder zur Welt. Von den zehn Lebendgeburten waren sechs durch IVF und vier durch natürliche Zeugung möglich; ein Neugeborenes hatte eine schwere Fehlbildung (Arthrogryposis), die anderen neun Neugeborenen waren gesund [30].

4.30 Internationale Netzwerke und Register

Durch die Ergebnisse der Recherche wurden neben den bereits für die Expertenbefragung vorgesehenen Deutschen Netzwerken „Deutsches IVF Register“ und „FertiProtekt“ mehrere internationale Netzwerke und Register identifiziert, denen der Fragebogen für die Expertenbefragung zugesandt wurde. Diese sind:

- Dänemark: Righospitalet
- Italien: Gemme Dormenti
- Großbritannien: Fertility Network UK und Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)
- Europa: PanCareLIFE
- Australien und Neuseeland: FUTuRE Fertility
- USA: Oncofertility Consortium

4.30.1 FertiProtekt

Der FertiPROTEKT Netzwerk e. V. (www.fertiprotekt.com) ist ein Zusammenschluss von aktuell 1432 aktiven reproduktionsmedizinischen Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, die sich mit der Fertilitätsprotektion (Erhaltung der Fertilität) beschäftigen. Das 2006 gegründete FertiPROTEKT Netzwerk wurde 2015 als Verein in Hamburg eingetragen. Im Mittelpunkt der Arbeit des Netzwerkes steht die Beratung über den Schutz der Fertilität vor geplanten Behandlungen (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung), welche als unerwünschte Nebenwirkung die künftige Zeugungsfähigkeit der Patientinnen einschränken können. Beraten werden sowohl Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen wie z. B. dem Mammakarzinom, Hodgkin-Lymphom und Osteosarkom, aber auch benignen Erkrankungen, welche eine Stammzelltransplantation zur Folge haben können (z. B. Thalassämia major, Sichelzellerkrankung). Die Netzwerkstruktur von FertiPROTEKT ist nicht nur erwachsenen Frauen vorbehalten, auch prä- und postpubertäre Mädchen werden zunehmend über das Konsortium beraten und therapiert [14,47,54].

4.30.2 Dänisches Netzwerk

Das Dänische Netzwerk Righospitalet (www.rigshospitalet.dk) ist ein zentralisiertes Netzwerk für die praktische Umsetzung spezifischer fertilitätserhaltender Techniken wie der Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe in einem kleinen Land [54].

Die Krebsbehandlung in Dänemark ist hauptsächlich auf drei Universitätskliniken in verschiedenen Teilen Dänemarks sowie auf äußere Teile Schwedens zentriert. Jedes dieser Krankenhäuser hat auch eine Fertilitätsklinik, die sich auf In-Vitro-Fertilisation (IVF) und andere Verfahren der assistierten Reproduktionstechnologie (ART) fokussieren. Wichtig ist, dass alle diese Kliniken öffentlich finanzierte Krankenhäuser sind und die Patientinnen und Patienten eine kostenlose Behandlung erhalten, die über Steuern finanziert ist, einschließlich der Entnahme von Gewebe, Kryokonservierung, Lagerung und Transplantation. Gleichsam sind die ART-Maßnahmen nach der Transplantation durch die öffentliche Gesundheitsversorgung abgedeckt [54].

² <https://fertiprotekt.com/ansprechpartner> (Zugriff am 14.04.20)

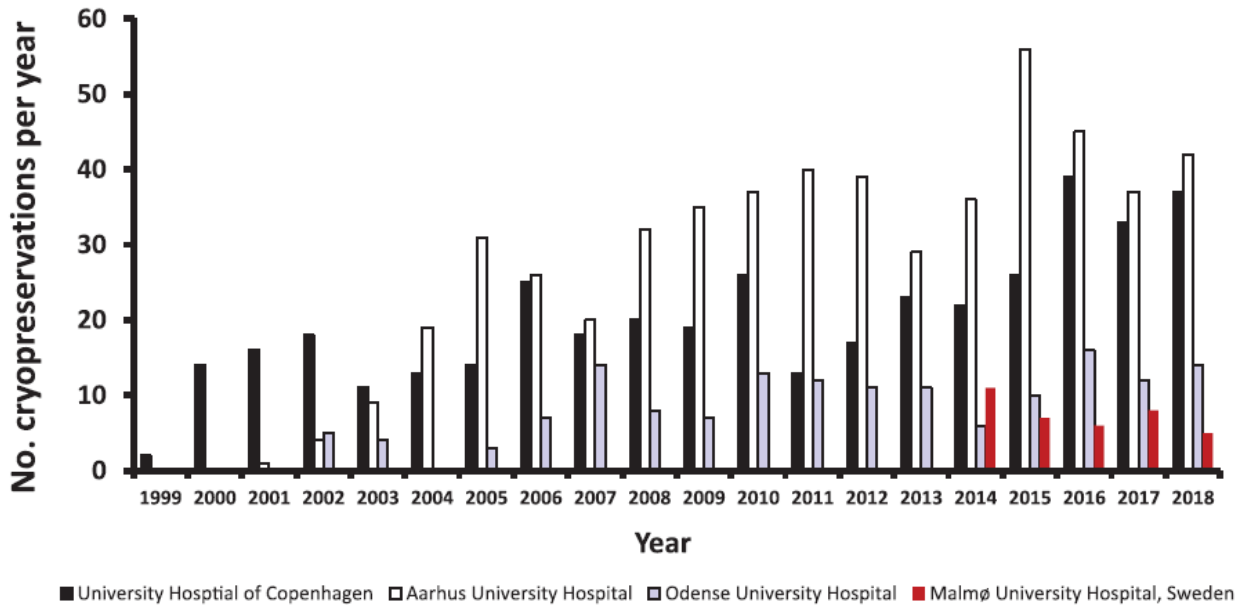


Abbildung 24: Anzahl der Kryokonservierungen von Ovarialgewebe pro Jahr in den Kooperationszentren, die ganz Dänemark und den äußersten Teil Schwedens abdecken [54].

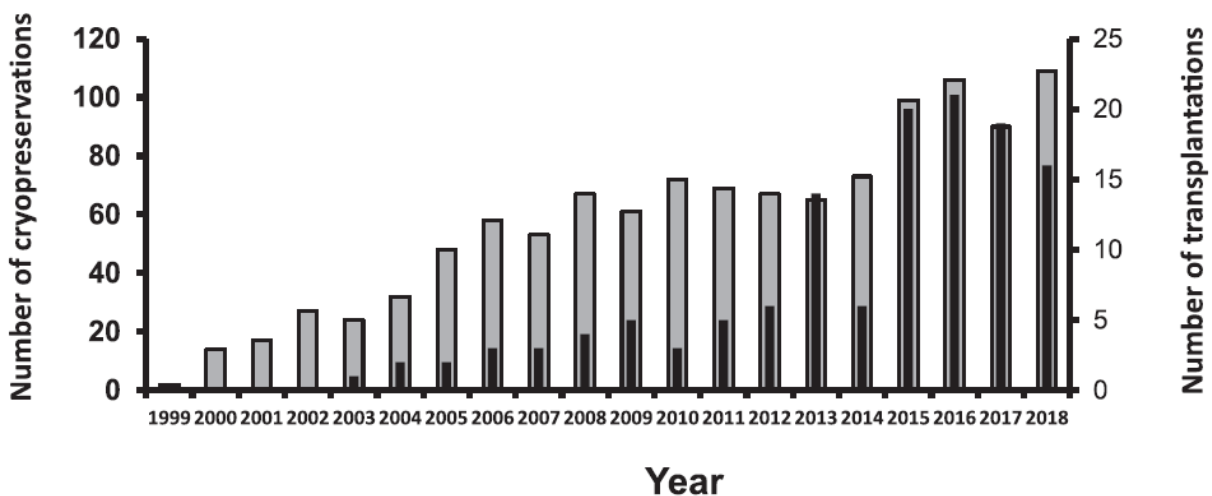


Abbildung 25: Jährliche Anzahl der Kryokonservierungen von Ovarialgewebe (grauer Balken) und Anzahl der Transplantationen von eingefrorenem/aufgetautem Ovarialgewebe (schwarzer Balken) [54].

Die wichtigste Aufgabe des Netzwerkes war die Einrichtung eines patientenfreundlichen und patientenorientierten Behandlungsangebotes, das stabile, zuverlässige und gut dokumentierte Ergebnisse liefert bzgl. des Überlebens der Follikel im Zusammenhang mit der Kryokonservierung sowie einer erneuerten und verbesserten Eierstockfunktion nach der Transplantation.

In einer Publikation des Netzwerkes wird dargestellt, dass das quantitative Überleben von Follikeln während des Einfrierens sehr hoch ist und dass nur ein kleiner Teil der Follikel während des Einfrierens verloren geht. Im Gegensatz dazu ist der Follikelverlust während der Transplantation aufgrund schlechter Vaskularisierung, Ischämie und reduzierter Sauerstoffversorgung recht hoch.

Ein weiterer Schwerpunkt des Netzwerkes ist die Erarbeitung von Konzepten zur zeitnahen Patientenversorgung aufgrund der hohen Zeitnot, die vor dem Hintergrund der notwendigen Krebstherapie für alle Beteiligten im Mittelpunkt steht [54].

4.30.3 GEMME DORMIENTI Netzwerk (Italien)

Gemme Dormienti ist die erste italienische Vereinigung, die sich auf den Schutz der Fertilität von Krebspatientinnen und -patienten spezialisiert hat, und seit mehreren Jahren aktiv in der Förderung der Sensibilisierung der Öffentlichkeit für dieses Thema ist.³

Die Vereinigung entstand aus der Idee der Präsidentin Mariavita Ciccarone - Gynäkologin und Leiterin des Dienstes für Unfruchtbarkeit am Krankenhaus S. Carlo di Nancy in Rom -, die einen Bezugspunkt schaffen wollte, um jungen Patientinnen (Mädchen ab vier Jahren und Frauen unter 40 Jahren) mit der Unterstützung einer Gruppe von Freiwilligen, Ärzten, Psychologen und Psychoonkologen eine integrierte Hilfe anzubieten.

Auf der Homepage dieser Vereinigung wird damit geworben, dass innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Kontakt vor Beginn der Chemo- oder Strahlentherapie ein Ad-hoc-Therapiepfad aktiviert wird, um die Fertilität im Hinblick auf eine Schwangerschaft nach der Genesung zu erhalten.

4.30.4 Fertility Network und Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) (UK)

Das **Fertility Network UK** bietet kostenlose und unabhängige Unterstützung, Beratung, Information und Verständnis für alle, die von Fertilitätsproblemen betroffen sind.⁴

Das Niveau der in England angebotenen Behandlung ist in hohem Maße eine "Postleitzahlen-Lotterie" und wird von der Clinical Commissioning Group (CCG), der die Patientinnen und Patienten jeweils unterstehen, festgelegt. Obwohl es nationale Richtlinien gibt, die vom National Institute for Health and Care Excellence festgelegt werden, können die CCGs ihre eigenen lokalen Prioritäten setzen und über die Höhe der Finanzierung, die Anzahl der von ihnen finanzierten Zyklen und die zusätzlichen Kriterien entscheiden, die eine Patientin oder ein Patient erfüllen muss, um sich für eine Behandlung zu qualifizieren. Es gibt einige wenige CCGs, die überhaupt keine Fertilitätsbehandlung finanzieren.

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)

Die HFEA ist Großbritanniens unabhängige Regulierungsbehörde für Fertilitätsbehandlung und Forschung mit menschlichen Embryonen. Dazu gehören Lizenzierung, Inspektionen und die Festlegung von Standards.⁵

Diese Organisation verfügt nach eigenen Angaben über das weltweit am längsten geführte Register von Daten zur Fertilitätsbehandlung. Es wurden bereits Daten und Statistiken über mehr als 70.000 Fertilitätsbehandlungen, die von 1991 bis 2016 jedes Jahr in Großbritannien durchgeführt wurden, gesammelt.

³ <https://www.gemmedormienti.com/> (Zugriff am 14.04.20)

⁴ <https://fertilitynetworkuk.org/> (Zugriff am 14.04.20)

⁵ <https://www.hfea.gov.uk/> (Zugriff am 14.04.20)

Diese Daten umfassen:

- administrative Informationen wie Name, Geburtsdatum und -ort der Patientinnen und Patienten, deren Partnerinnen und Partnern und aller Kinder, die als Ergebnis der Behandlung geboren wurden,
- Gründe für den Behandlungswunsch und geburtshilfliche Vorgeschichte,
- die Art der angewandten Behandlung, die Anzahl der entnommenen Eizellen und die Anzahl der übertragenen Embryonen und
- die Anzahl der geborenen Babys, die Art der Geburt und das Geburtsgewicht.

4.30.5 PanCare LIFE (Europa)

PanCareLIFE ist ein paneuropäisches Konsortium, das sich mit Überlebensfragen wie Fertilität, Hörschäden und Lebensqualität befasst. An PanCareLIFE sind 17 Partnerinstitutionen aus acht europäischen Ländern beteiligt, hinzu kommen 11 Datenlieferanten aus fünf weiteren Ländern [5].

PanCareLIFE (www.pancarelife.eu) wurde als das zweite Konsortium gegründet, das aus PanCare (www.pancare.eu), dem paneuropäischen Netzwerk für Überlebende von Kinderkrebs, hervorgegangen ist; das erste war PanCareSurFup (www.pancaresurfup.eu). Das PanCareLIFE-Konsortium umfasst acht Arbeitspakete. Seine wissenschaftlichen Projekte befassen sich mit der Abschätzung von Risikofaktoren für Fragen der weiblichen Fertilität, der Wirksamkeit von Aufklärungsbroschüren zur Verringerung von Ängsten und zur Verbesserung der Kryokonservierungsraten von Spermien; weitere Projekte befassen sich mit Hörschäden (Ototoxizität) und der Beurteilung der Lebensqualität von Überlebenden. Darüber hinaus suchen zwei genetische Labors nach Beweisen für eine zugrundeliegende genetische Anfälligkeit sowohl für Gonadenschäden als auch für Ototoxizität. Richtlinien, die den Erhalt der Fertilität erhöhen sollen, werden einbezogen [5,51].

Terenziani et al. veröffentlichten im Jahr 2014 die Ergebnisse eines Surveys, der an insgesamt 198 institutionelle Vertreter in 22 Ländern verschickt wurde. Insgesamt 68 Personen haben den Survey beantwortet (Rücklaufquote von 34,3 %). Von den 68 Befragten gaben 64 an, dass ihre Einrichtung vor der Krebstherapie eine Beratung zum Fertilitätserhalt anbietet. Die übrigen vier Zentren (alle in Italien), die keine Beratung anboten, wurden von den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen. Die meisten analysierten Institutionen boten eine Beratung nur in ausgewählten Fällen an. (d. h. bei Rezidiven, vor einer Strahlentherapie im Beckenbereich oder vor einer Knochenmarktransplantation). Andere Institutionen machten keine derartigen Einschränkungen. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Beratung von einem pädiatrischen Onkohämatologen durchgeführt; bei einem Drittel der Einrichtungen kam ein Team zum Einsatz und eine kleine Anzahl von Patientinnen und Patienten wurde an einen Fertilitätsspezialisten überwiesen. Weniger als die Hälfte der Befragten gab an, dass ihre Institutionen über Richtlinien zur Fertilitätserhaltung verfügen (42 %) [51].

Die Kosten für Beratung und Verfahren wurden in den meisten Fällen von den öffentlichen Gesundheitsbehörden getragen (72 %); andere Zahlungsquellen waren Versicherungsgesellschaften, Wohltätigkeitsorganisationen, Eltern oder ein wissenschaftliches Stipendium. Für die meisten Institutionen war die Zustimmung der Eltern zur Beratung ausreichend (70 %). In anderen Zentren (22 %) war auch die Zustimmung von Dritten erforderlich, in der Regel von der lokalen Ethikkommission [51].

Die Autoren des Surveys erfragten das Angebot fertilitätserhaltender Maßnahmen für Männer und Frauen. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Hodentransplantation vor der Radiotherapie in mehr als

einem Drittel der Fälle durchgeführt wurde, in der Mehrzahl der Fälle (58 %) aber hingegen nicht. Bei präpubertären Männern wurde die Kryokonservierung von Hodengewebe in acht Institutionen vorgeschlagen und dann auch nur in ausgewählten Fällen und/oder in Forschungsprotokollen. Für pubertäre Männer gaben alle Befragten eine Beratung über Kryokonservierung von Sperma an; die geschätzte Inanspruchnahme durch die Patienten reichte von 20 % bis 100 % [51].

Für die Frauen ergab sich, dass die ovarielle Transposition von 79,5 % der Institutionen durchgeführt wurde und Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei 62,5 % der Institutionen, meist für ausgewählte Fälle. Bei Frauen in der Pubertät bot ein Drittel der Institutionen die Kryokonservierung von Eizellen an; mit einer variablen Inanspruchnahme von 1 % bis 100 %, je nach Institution. Auch hier hing das Angebot, wie bei den Männern, von der individuellen Situation ab. Eine hormonelle Behandlung wurde von vielen Einrichtungen (48 %) mit der Absicht angeboten, die Eierstöcke möglicherweise vor einer Chemotherapie zu schützen.[51].

4.30.6 FUTuRE Fertility (Australien und Neuseeland)

Das Team von Future Fertility Research hat ein Online-Register ins Leben gerufen, das 12 Monate lang Pilotdaten über den Weg einer Krebspatientin oder eines -patienten von der Diagnose bis zum Überleben erfasst hat. Das Onkofertilitätsregister sammelt Daten von Patientinnen und Patienten von teilnehmenden Krebs- und Fertilitätszentren in Australien und Neuseeland bezüglich Überweisungen und Inanspruchnahme von Fertilitätserhaltungsmaßnahmen bei Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und Erwachsenen (im Alter von 0-44 Jahren) sowie Daten über das Fertilitätspotenzial (Fähigkeit, ein Kind zu bekommen) bei Krebspatientinnen und -patienten nach der Diagnose. Das Australasian Oncofertility Registry (AOFR) wird einen gemischten Methodenansatz aus Epidemiologie und klinischer Forschung anwenden, um Strategien zur Verbesserung der Fertilitätsergebnisse von Krebsüberlebenden zu identifizieren und umzusetzen. Die Ergebnisse werden Onkologen und Fertilitätsspezialisten bei der Unterstützung von Krebspatientinnen und -patienten unterstützen, die vor und nach der Krebsbehandlung Möglichkeiten der Familienplanung ausloten wollen.⁶

Welche Informationen werden in dem Register gesammelt?

Für alle eingeschriebenen Patientinnen und Patienten werden prospektiv Daten zum Zeitpunkt der Diagnose, am Ende der abgeschlossenen Behandlung und dann jährlich gesammelt.

Die folgenden Einzelheiten werden dabei erfasst:

- Demographische Merkmale - Medicare-Nummer, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Familienstand, Versicherungsstatus, Ausbildung, zu Hause gesprochene Sprache, Wohn-Postleitzahl, Postleitzahl des Behandlungszentrums im Krebskrankenhaus, Postleitzahl des Behandlungszentrums im Krebskrankenhaus, Postleitzahl des Behandlungszentrums für Fertilität und Postleitzahl des Fertilitätszentrums für Fertilität.

- Einzelheiten der Krebsdiagnose und Behandlung [Datum der Diagnose, Krebsart und Stadium, Datum des Rückfalls (falls zutreffend), Art der Behandlung (Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation und Knochenmarktherapie)], Gesamtdosis der Chemotherapie und/oder des Feldes und Gesamtdosis der Strahlentherapie und/oder des Feldes.
- Daten zur früheren/aktuellen gynäkologischen und geburtshilflichen Vorgeschichte, zur Anwendung von Verhütungsmitteln, zur Menstruationsgeschichte.

⁶ <http://www.futurefertility.com.au/registry/> (Zugriff am 13.04.20)

- Fertilitätserhaltungsstrategien (Art der Strategie, Anzahl der Versuche, Sammelmenge, Komplikationen, Qualität des Gonadengewebes).
- Reproduktive Gesundheit nach der Krebsbehandlung.
- Familienplanung nach der Krebsbehandlung (Informationen über natürliche und assistierte Schwangerschaften und Komplikationen während der Schwangerschaft) [1].

4.30.7 Oncofertility Consortium (USA und global)

Das Oncofertility Consortium (www.oncofertility.northwestern.edu). Hierbei handelt es sich um ein dezentralisiertes, international ausgerichtetes Netzwerk, das in erster Linie dem Wissenstransfer zwischen seinen Mitgliedern dient [54].

Das Konsortium repräsentiert ein landesweites, interdisziplinäres und interprofessionelles Netzwerk von medizinischen Fachleuten und Wissenschaftlern, die die Zusammenhänge zwischen Gesundheit, Krankheit, Überlebensfähigkeit und Fertilitätserhalt bei jungen Krebspatientinnen und -patienten erforschen. Ihre Arbeit und ihre Ergebnisse können sich auch auf Patientinnen und Patienten erstrecken, bei denen andere schwere Krankheiten diagnostiziert wurden und die sich fertilitätsgefährdenden Behandlungen unterziehen müssen.⁷

Der administrative Kern des Oncofertility Consortium hat seinen Sitz an der Northwestern University, die die Aktivitäten des National Physicians Cooperative and Global Partners Network verwaltet und organisiert. Die National Physicians Cooperative (OC-NPC) des Oncofertility Consortium wurde 2007 gegründet, um sich mit Fertilitätsproblemen zu befassen, die durch Krebsbehandlung oder andere fertilitätsgefährdende Bedingungen entstehen. Das OC-NPC ist das größte formelle Netzwerk zur Erhaltung der Fertilität in den USA. Dem OC-NPC gehören 38 Mitgliedsinstitutionen in 20 Staaten der USA an, die OTC durch vom Institutional Review Board genehmigte Protokolle anbieten oder einmalig angeboten haben. Von den 20 Staaten haben 16 Mitgliedsinstitutionen, die pädiatrische Protokolle im Alter von 0 bis 17 Jahren in ihre OTC-Protokolle aufnehmen. Das OC-NPC hat auch Partnerinstitutionen in 35 Ländern auf der ganzen Welt, die zusammen das globale Partnernetzwerk des Oncofertility Consortium bilden. Die Anwendung des OTC durch das OC-NPC hat in den letzten zehn Jahren stetig zugenommen, insbesondere bei jungen Frauen [2].

Grundlegende demographische und klinische Informationen werden für jeden Teilnehmenden gesammelt und de-identifiziert, einschließlich Alter, klinischer Diagnose und Behandlungsgeschichte vor der OTC.

⁷ <https://oncofertility.northwestern.edu/about-oncofertility-consortium> (Zugriff am 13.04.20)

5 Zusammenfassung / Diskussion

Der Fertilitätserhalt wird auch bei Mädchen und Jungen mit onkologischen Erkrankungen in den kommenden Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangen, da die Mehrheit der Kinder, bei denen Krebs diagnostiziert wird, geheilt und damit zu Langzeitüberlebenden werden. Eine beträchtliche Anzahl dieser Überlebenden müssen aufgrund der gonadotoxischen Auswirkungen von Chemotherapie und Bestrahlung mit einer beeinträchtigten Fertilität rechnen. Die vor der Behandlung stattfindende Beratung und die Möglichkeit der Fertilitätserhaltung können einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Krebsüberlebenden haben.

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann ohne signifikante Verzögerung durchgeführt werden und ist die einzige Möglichkeit für präpubertäre Mädchen. Bei postpubertären Mädchen ist auch die Kryokonservierung von Oozyten potenziell möglich, diese ist allerdings technisch anspruchsvoll und erfordert in der Regel eine ovarielle Stimulation, wodurch sich eine Verzögerung in der Behandlung der Krebserkrankung ergeben kann. Diese Verzögerung ist für Patientinnen, die eine dringende Therapie benötigen, oft nicht akzeptabel. Die Kryokonservierung von Eizellen kann präpubertären Mädchen aufgrund ihrer unreifen Hypothalamus-Hypophysen-Achse und der Unfähigkeit, reife Eizellen zu produzieren, nicht angeboten werden.

Weltweit wurden erst wenige Geburten nach Reimplantation von Ovarialgewebe registriert [47]. Um das individuell passende Verfahren anbieten zu können und um somit die Erfolgsaussicht zu erhöhen, bedarf es einer Einschätzung des individuellen Risikos des ovariellen Funktionsverlusts unter Berücksichtigung der vorliegenden onkologischen Erkrankung, des Alters und des Pubertätsstatus.

Bei postpubertären Jungen können Spermien konserviert werden. Das Einfrieren von Hodengewebe gilt v. a. bei präpubertären Jungen noch als experimentell.

Die Herausforderung besteht darin, die Eltern der betroffenen Kinder in einer Situation realistisch aufzuklären, in der eigentlich die Therapie einer lebensbedrohenden Grunderkrankung im Vordergrund steht. Da einige der Techniken noch als experimentell zu werten sind, sollten insbesondere solche Techniken in Zentren gebündelt werden, welche neben einer optimalen pädiatrisch-onkologischen Therapie eine ausreichende andrologische und reproduktionsmedizinische Expertise haben. Auch gilt es, den genannten Therapieoptionen den experimentellen Charakter zu nehmen.

Durch die Recherche wurden auf internationaler Ebene eine Reihe solcher Zentren identifiziert und gerade der deutschsprachige Raum ist durch den Verein FertiProtekt sehr gut vertreten. Sofern die im April 2020 parallel zu dieser Stellungnahme durchgeführte Expertenbefragung einen guten Rücklauf hat, lassen sich hierdurch sicherlich praxisnahe und hilfreiche Informationen erlangen.

Anhang

Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials) am 08.01.2020

#	Suchfrage
1	[mh Cryopreservation] OR [mh Vitrification]
2	(Vitrificat* OR Cryopreserv* OR cryoconserv* OR "cryo preserv*" OR "cryo conserv*" OR (glass AND Transition) OR Cryofixation OR "Freeze Drying" OR "Freeze Substitution" OR "Slow Freezing" OR cryostorage OR cryoprotective):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	[mh Ovary]
5	("Ovarian tissue*" OR ovary OR ovaries):ti,ab,kw
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6
8	[mh Ovary/transplantation]
9	#7 OR #8
10	[mh infant] OR [mh child] OR [mh adolescent]
11	(infant* OR child* OR girl* OR kid* OR school* OR adolescent* OR youth* OR teen* OR prepub* OR postpub* OR "pre-pub*" OR "post-pub*" OR pediatric OR pubert* OR premenarch* OR "premenarch*"):ti
12	#10 OR #11
13	#9 AND #12

Medline (PubMed) am 08.01.2020

#	Suchfrage
#1	Fertility Preservation[mh]
#2	(fertililit*[tiab] AND (preserv*[tiab] OR conserv*[tiab] OR protect*[tiab])) OR oncofertilit*[tiab] OR onco-fertililit*[tiab]
#3	Cryopreservation[mh] OR Vitrification[mh]
#4	Vitrificat*[tiab] OR Cryopreserv*[tiab] OR cryoconserv*[tiab] OR cryo preserv*[tiab] OR cryo conserv*[tiab] OR (glass[tiab] AND Transition[tiab]) OR Cryofixation[tiab] OR Freeze Drying[tiab] OR Freeze Substitution[tiab] OR Slow Freezing[tiab] OR cryostorage[tiab] OR cryoprotective[tiab]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Health Policy[mh] OR national health programs[mh] OR Government Regulation[mh] OR Policy Making[mh] OR Legislation, Medical[mh] OR Advisory Committees[mh] OR Family Planning Services[mh] OR Health Services Accessibility[mh]
#7	„legislation and jurisprudence“[MeSH Subheading]
#8	policy[ti] OR policies[ti] OR program*[ti] OR statutor*[ti] OR document*[ti] OR registr*[ti] OR current*[ti] OR Legislation[ti]
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	#5 AND #9

#	Suchfrage
#11	(animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]
#12	#10 NOT #11
#13	(#12) AND („2010/01/01“[PDAT] : „3000“[PDAT])

Medline (PubMed) am 11.02.2020

#	Suchfrage
#1	Cryopreservation[mh] OR Vitrification[mh]
#2	Vitrificat*[tiab] OR Cryopreserv*[tiab] OR cryoconserv*[tiab] OR cryo preserv*[tiab] OR cryo conserv*[tiab] OR (glass[tiab] AND Transition[tiab]) OR Cryofixation[tiab] OR Freeze Drying[tiab] OR Freeze Substitution[tiab] OR Slow Freezing[tiab] OR cryostorage[tiab] OR cryoprotective[tiab] OR transplantation[tiab] OR removal[tiab] OR relocation[tiab] OR stimulation[tiab]
#3	Ovary[mh]
#4	Ovarian tissue*[tiab] OR ovary[tiab] OR ovaries[tiab]
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
#6	Ovary/transplantation[mh]
#7	Ovulation Induction[mh]
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]
#10	Infant*[ti] OR child*[ti] OR girl*[ti] OR kid*[ti] OR school*[ti] OR adolescent*[ti] OR youth*[ti] OR teen*[ti] OR prepub*[ti] OR postpub*[ti] pre-pub*[ti] OR post-pub*[ti] OR pediatric[ti] OR pubert*[ti] OR premenarch*[ti] OR pre-menarch*[ti]
#11	#9 OR #10
#12	#8 AND #11
#13	(((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR drug therapy[MeSH Subheading]) OR randomly[Title/Abstract]) OR randomised[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR groups[Title/Abstract]
#14	(animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]
#15	#13 NOT #14
#16	#12 AND #15
#17	Fertility Preservation[mh]
#18	(fertililit*[tiab] AND (preserv*[tiab] OR conserv*[tiab] OR protect*[tiab])) OR oncofertilit*[tiab] OR onco-fertililit*[tiab]
#19	#17 OR #18
#20	#12 AND #19
#21	#16 OR #20
#22	(#21) AND („2010/01/01“[PDAT] : „3000“[PDAT])

Medline (PubMed) am 16.08.2019

#	Suchfrage
#1	Cryopreservation[mh]
#2	Vitrification[mh]
#3	Fertility Preservation[mh]
#4	fertilit*[tiab] AND (preserv*[tiab] OR conserv*[tiab] OR protect*[tiab])
#5	Vitrificat*[tiab] OR Cryopreserv*[tiab] OR cryoconserv*[tiab] OR cryo preserv*[tiab] OR cryo conserv*[tiab] OR (glass[tiab] AND Transition[tiab]) OR Cryofixation[tiab] OR Freeze Drying[tiab] OR Freeze Substitution[tiab] OR Slow Freezing[tiab]
#6	Germ cells[mh]
#7	Oocyte*[tiab] OR ovocyte*[tiab] OR sperm[tiab] OR spermat*[tiab] OR egg*[tiab] OR germ cell*[tiab] OR ovum[tiab] OR ova[tiab] OR gamet*[tiab] OR Germ Line[tiab]
#8	Reproduct*[tiab]
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	freez*[tiab] OR conserv*[tiab] OR preserv*[tiab]
#11	#9 AND #10
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #11
#13	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
#14	#12 AND #13
#15	(#14) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

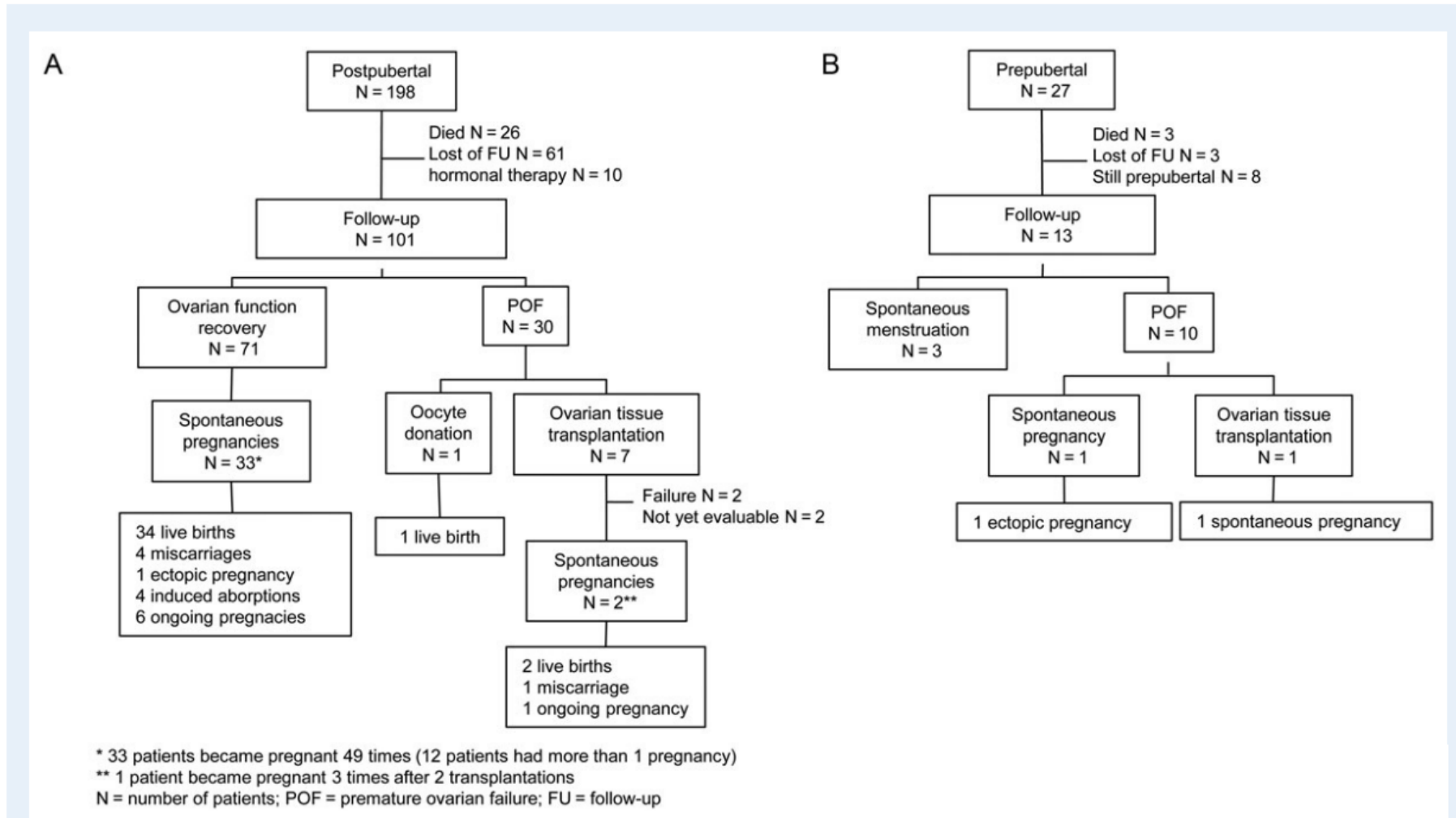


Abbildung 26: Flussdiagramm von Ovarialfunktion und Fertilität von postpubertären (A) und präpubertären (B) Patientinnen mit OTC ([20])

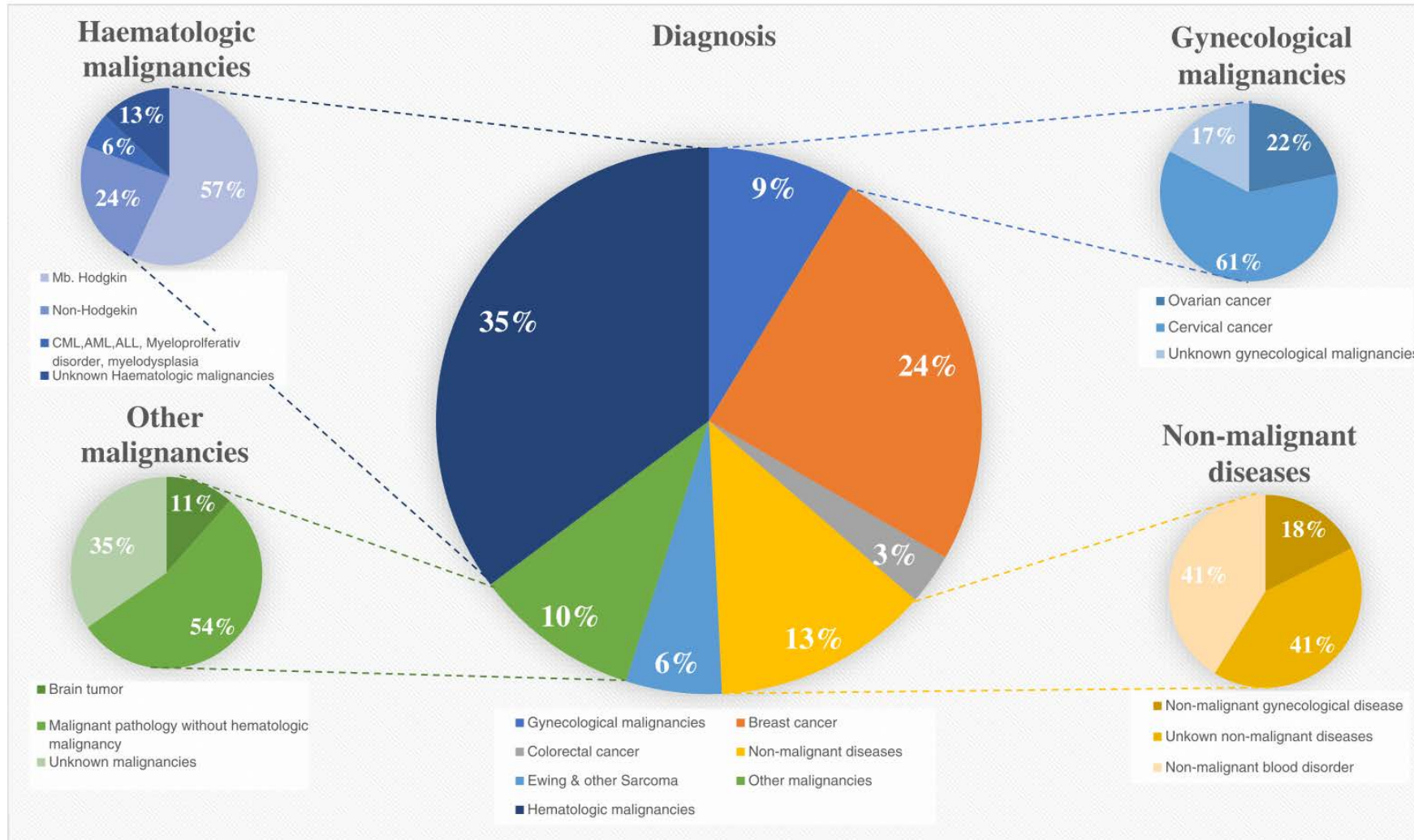


Abbildung 27: Diagnose zum Zeitpunkt der OTC in einer weltweiten Analyse ([18])

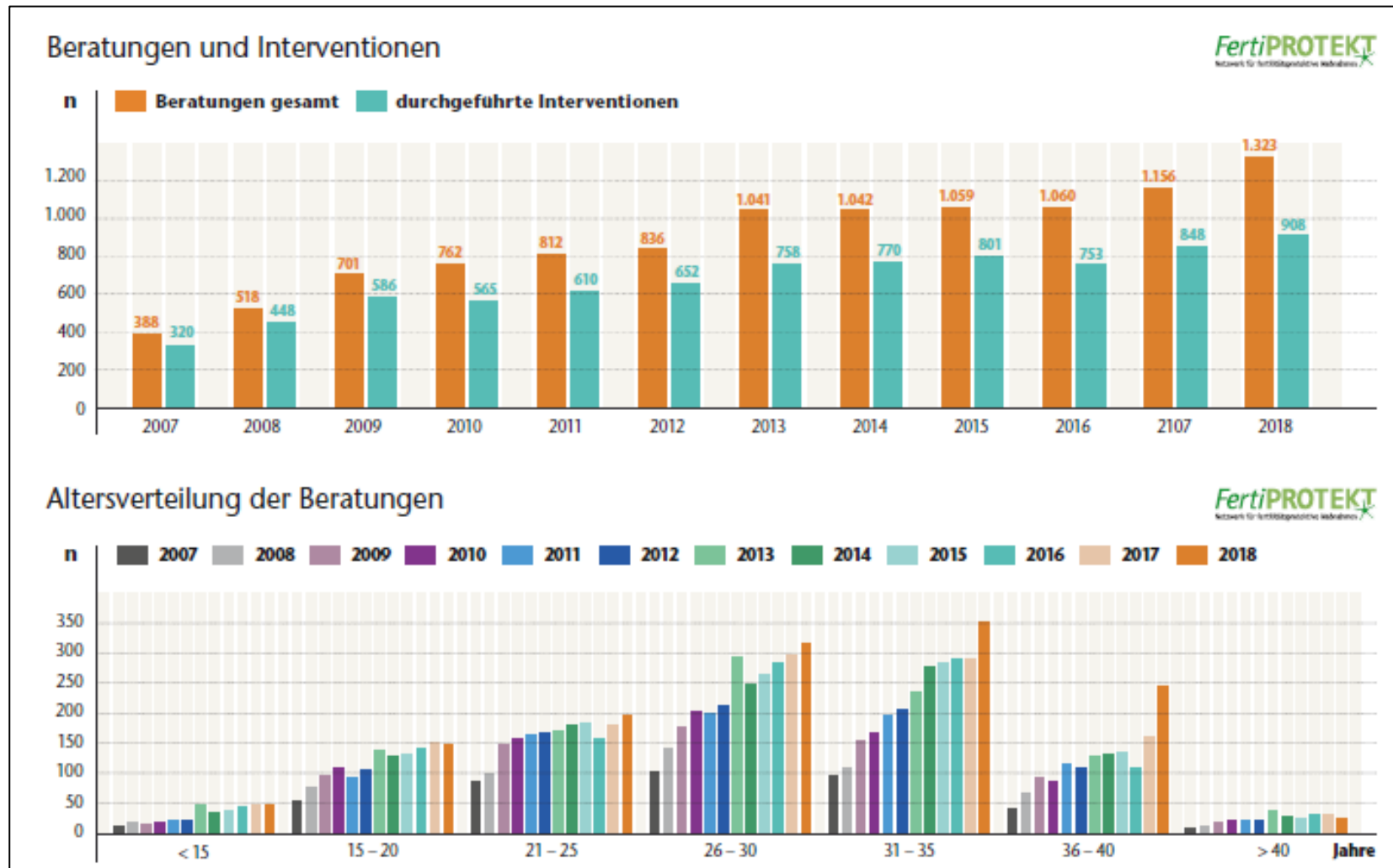


Abbildung 28: Bei FertiProtekt registrierte Beratungen und Interventionen seit 2007 ([14])

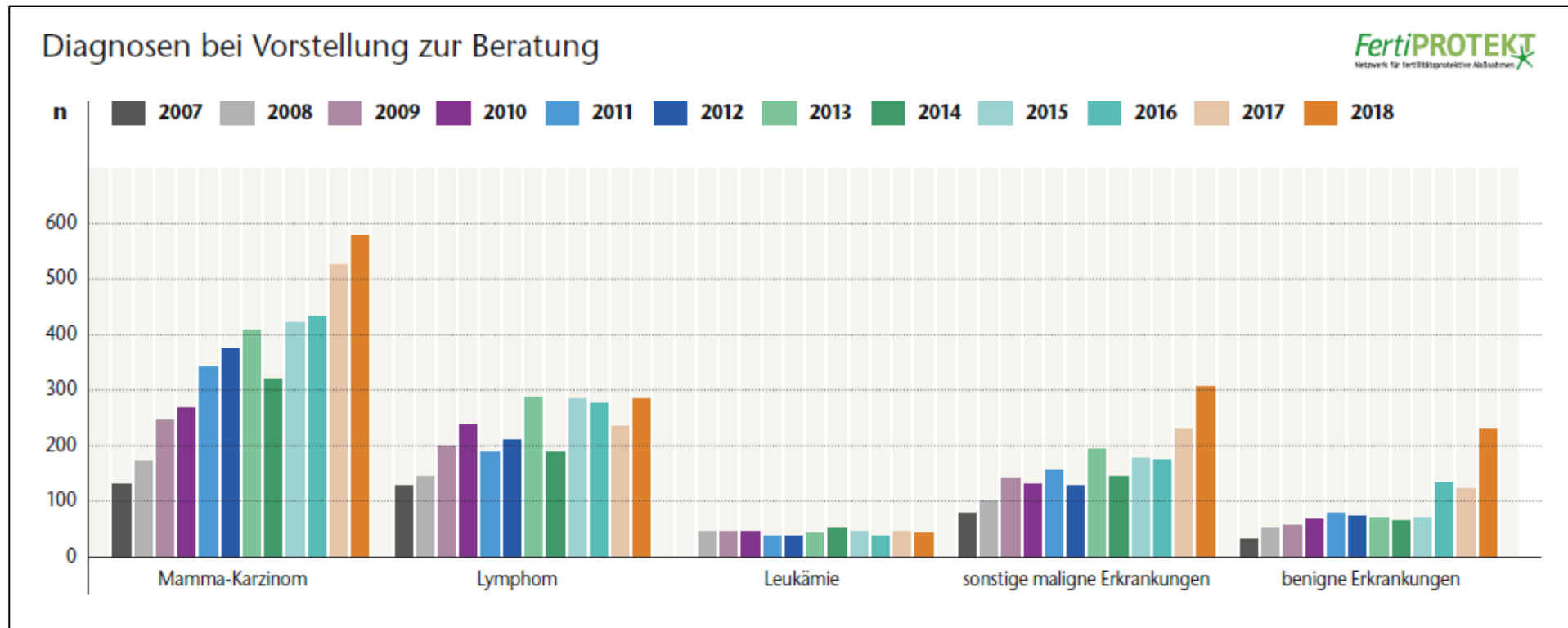


Abbildung 29: Diagnose bei Vorstellung zur Beratung ([14])

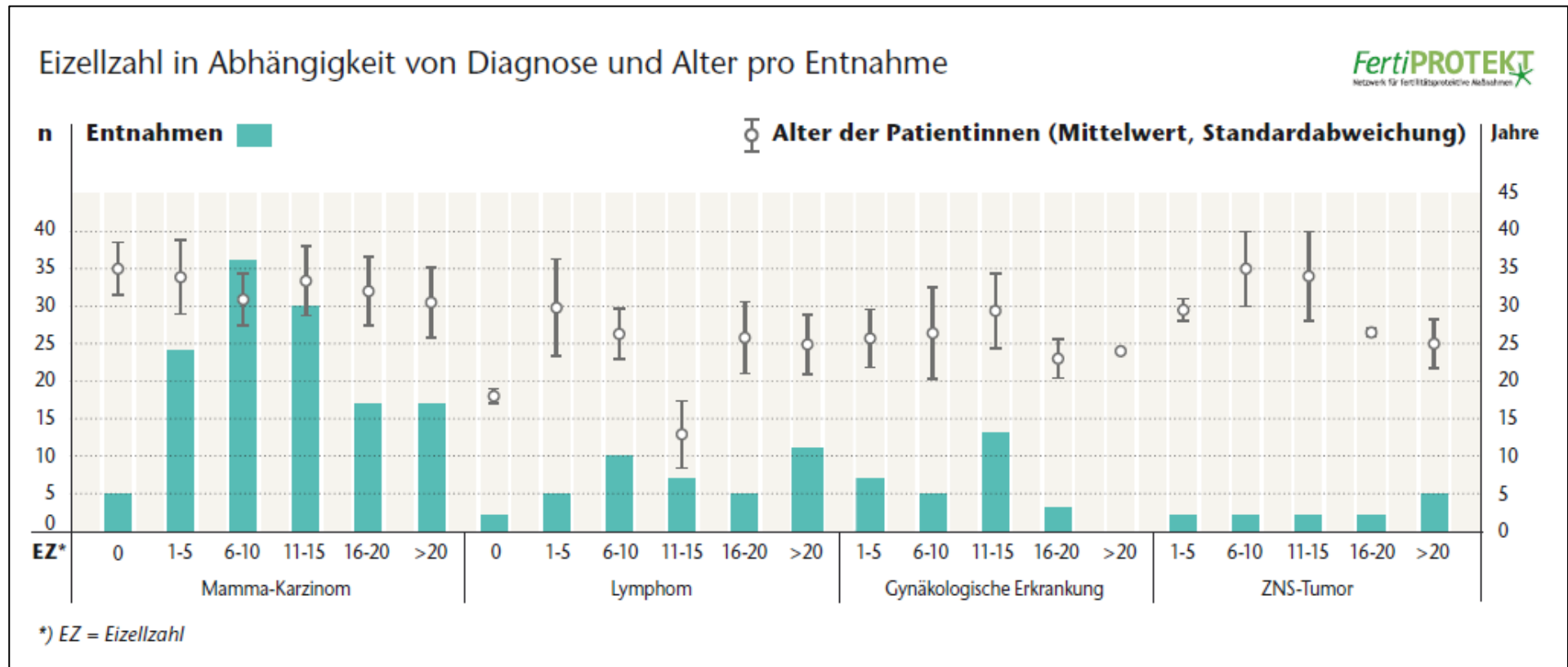


Abbildung 30: Eizellzahl in Abhängigkeit von Diagnose und Alter ([14])

Tabelle 8: Übersicht über die Finanzierung fertilitätserhaltender Maßnahmen weltweit ([41] und eigene Recherche)

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
Afrika				
Ägypten	✓	Keine Informationen ermittelt	✓	Patientinnen und Patienten mit geringen finanziellen Ressourcen werden durch Wohltätigkeitsorganisationen unterstützt, einige Zentren in Universitätskliniken bieten kostengünstigere Dienstleistungen an, die Kosten werden nicht durch die Krankenversicherung übernommen, die Kosten für einen IVF-/ICSI-Zyklus liegen zwischen 500 und 1.000 USD.
Tunesien	Keine Informationen ermittelt	Keine Informationen ermittelt	✓ Out-of-pocket payment 80 bis 135 USD	Die Kosten für Methoden der Fertilitätsprotektion werden durch die Krankenversicherung nur bei Paaren mit nachgewiesener Unfruchtbarkeit übernommen, die Kosten für Gonadotropin müssen die Patientinnen in Gänze tragen, die Kosten für die verschiedenen fertilitätserhaltenden Maßnahmen sind eher gering und variieren zwischen 80 und 135 USD.
Asien				
China	✓	✓	✓ Out-of-pocket payment bis 270 USD	keine Regelungen und Leitlinien vorhanden
Indien	✓	Keine Informationen ermittelt	✓	teilweise Bezuschussung zur Lagerung von Gewebe und Zellen
Japan	✓	✓	✓ Out-of-pocket payment 150 bis 8.000 USD	Patientinnen und Patienten tragen die Kosten für Methoden zur Fertilitätsprotektion in Gänze (einschließlich ärztliche Konsultationen), nur in einigen Präfekturen werden die Kosten seit kurzem durch die Regierung getragen.
Korea	✓	✓	✓	Operationskosten werden im Rahmen der Kryokonservierung von Ovarialgewebe ggf. in Teilen übernommen (Kosten

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
			Out-of-pocket payment 2.000 bis 3.000 USD	entsprechen in diesen Fällen den Kosten der Kryokonservierung von Embryonen oder Eizellen)
Türkei	✓	Keine Informationen ermittelt	✓	Keine Kostenübernahme durch die Krankenversicherung.
Australien				
	✓	✓	✓	<p>Die Krankenversicherung übernimmt einen Teil der Kosten für eine Tagesbehandlung, Anästhesie, die Kryokonservierung von Eizellen und Embryonen (je nach Versicherungspolice). Die Lagerungskosten variieren.</p> <p>MBS Item 13260 (seit 11/2018) Processing and cryopreservation of semen for fertility preservation treatment before or after completion of gonadotoxic treatment for malignant or non-malignant conditions, in a post-pubertal male in Tanner stages II-V, up to 60 years old, if the patient is referred by a specialist or consultant physician, initial cryopreservation of semen (not including storage).</p> <p>Application No. 1435 (Part A) MSAC did not support MBS funding for testicular tissue biopsy, processing and cryopreservation in pre-pubertal children undergoing gonadotoxic treatment due to its inferior safety profile and uncertain clinical effectiveness and cost-effectiveness compared with standard care.</p> <p>Application No. 1435 (Part B) MSAC did not support MBS funding for the processing, analysis and cryopreservation of ovarian tissue (ovarian tissue cryopreservation [OTC]) to preserve fertility in females undergoing potentially gonadotoxic treatment.</p>

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
Europa				
Belgien	✓	✓	(x)	Fertilitätserhaltende Maßnahmen sind für Patientinnen und Patienten, die jünger als 18 Jahre alt sind, kostenlos. Patientinnen und Patienten mit Krebsdiagnose, die älter als 18 Jahre sind, zahlen einen geringeren Preis (560 USD) als Gleichaltrige ohne Krebsdiagnose (mehrere Tausend USD).
Dänemark	✓	Keine Informationen ermittelt	x	Alle Kosten, die im Zusammenhang mit einer Kryokonservierung von Ovarialgewebe, Embryonen oder Eizellen entstehen, sind durch die Krankenversicherung abgedeckt.
Finnland	✓	✓	(x)	Ausmaß der Kostenübernahme und die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitätserhalts variieren je nach Gebiet. In der Regel wird in den universitären Zentren die Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Eizellen angeboten, in Teilen auch eine Kryokonservierung von Embryonen. In einigen Regionen werden sämtliche Kosten übernommen, in anderen müssen die Kosten für die Lagerung der Zellen oder des Gewebes durch die Patientinnen und Patienten getragen werden.
Frankreich	✓	✓	x	Die französische Krankenversicherung übernimmt sämtliche Kosten für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit medizinischer Indikation, die Anwendung fertilitätsprotektiver Techniken ohne medizinische Indikation ist nicht zulässig
Island	x	✓	x	Die Kosten für die Kryokonservierung von Embryonen werden in Gänze übernommen.
Niederlande	✓	✓	x	Ein Großteil der Kosten ist durch die Krankenversicherung abgedeckt, experimentelle Ansätze, wie z. B. die

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
				Kryokonservierung von Ovarialgewebe oder Stammzellen aus dem Hoden, werden vom Krankenhaus finanziert.
Norwegen	✓	Keine Informationen ermittelt	x	Die Kosten für die Kryokonservierung von Eizellen und von Ovarialgewebe werden in Gänze übernommen.
Österreich	✓	✓	✓	Ausmaß der Kostenübernahme variiert je nach Gebietskrankenkasse, die Lagerung des Gewebes oder der Zellen ist in der Regel nicht abgedeckt (in Innsbruck bis 310 USD pro Jahr), die Kosten für eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe werden teilweise übernommen, die Kosten für eine Kryokonservierung von Eizellen oder Spermien müssen in Gänze durch die Patientin oder den Patienten getragen werden
Polen	✓	Keine Informationen ermittelt	✓ Out-of-pocket payment 670 bis 2.780 USD	Die Kosten für ärztliche Konsultationen und Untersuchungen werden vom National Health Fund (NFZ) übernommen, die Kosten für assistierte reproduktionsmedizinische Behandlungen und die Kryokonservierung sind nicht abgedeckt.
Portugal	✓	Keine Informationen ermittelt	✓ Out-of-pocket payment mehrere hundert USD	Die Kosten für ärztliche Konsultationen, Untersuchungen und Kryokonservierung werden vom portugiesischen National Health Service (SNS) in Gänze übernommen, die Kosten für Medikamente werden zu einem Anteil von 69 % übernommen, 31 % der Kosten sind durch die Patientinnen und Patienten zu tragen.
Russische Föderation	Keine Informationen ermittelt	Keine Informationen ermittelt	(x) Out-of-pocket payment bis 220 USD jährlich	Die Kosten für die Lagerung des Gewebes oder der Zellen betragen in den ersten 12 Monaten rund 220 USD, im zweiten Jahr rund 100 USD, Ermäßigungen bei langfristiger Aufbewahrung. Die Kosten von Patientinnen und Patienten, die unter 25 Jahre alt sind, werden durch Wohlfahrtsverbände übernommen.

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
Schweden	✓	✓	x	Die Kosten, die im Zusammenhang mit einer Kryokonservierung von Eizellen, Embryonen oder von Ovarialgewebe entstehen, werden vollständig übernommen.
Spanien	✓	✓	x	Die Kosten für die Kryokonservierung von Eizellen, Embryonen und Spermien sowie eine begrenzte Anzahl von ART-Zyklen werden durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen, die Kosten für die Kryokonservierung von Ovarialkortex und unreifem Hodengewebe sind, da sie als experimentelle Ansätze eingestuft werden, durch Forschungsgelder gedeckt.
Vereinigtes Königreich Nordirland	✓	✓	(x)	Die Kosten der Methoden zur Fertilitätsprotektion werden durch die staatliche Gesundheitsversorgung häufig übernommen (aber einige Zugangsbeschränkungen), experimentelle Ansätze (Kryokonservierung von Eierstöcken oder Hoden) werden in Teilen durch Forschungsmittel finanziert.
Nordamerika				
Kanada	✓	Keine Informationen ermittelt	(x)	Ausmaß der Kostenübernahme variiert stark je nach Gebiet, in Québec werden die Kosten für IVF-Verfahren, Kryokonservierung und Medikamente durch den Health Insurance Plan übernommen (einschließlich Lagerungskosten), in anderen Gebieten werden IVF-Verfahren nicht finanziert, aber teilweise eine Steuergutschrift oder finanzielle Unterstützung durch gemeinnützige Organisationen gewährt, in Ontario werden die Kosten für die Kryokonservierung von Eizellen und Spermien bei Patientinnen und Patienten mit medizinischer Indikation durch das Ontario Fertility Program gedeckt, in allen weiteren Gebieten erfolgt keine Kostenübernahme von Methoden der Fertilitätsprotektion.

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
Mexiko	Keine Informationen ermittelt	Keine Informationen ermittelt	✓	Die Kosten für die Gewebesammlung werden durch das Krankenhaus getragen, IVF-Labore stellen teilweise Kosten in unterschiedlicher Höhe für die Lagerung von Gewebe in Rechnung, die finanzielle Belastung ist für Patientinnen und Patienten in der Regel sehr hoch.
Panama	Keine Informationen ermittelt	Keine Informationen ermittelt	✓	Die Kosten werden in Teilen durch eine private nationale Stiftung erstattet, pharmakotherapeutische Unternehmen tragen die Medikamentenkosten, Patientinnen und Patienten sind nicht übermäßig finanziell belastet.
Vereinigte Staaten	✓	✓	✓	Ausmaß der Zuzahlungen variiert je nach Leistungspaket (Zuzahlungen sind üblicherweise sehr hoch)
Südamerika				
Argentinien	✓	Keine Informationen ermittelt	(x)	Die Kosten werden für die meisten Methoden zur Fertilitätsprotektion durch die Krankenversicherung getragen, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Krebsdiagnose.
Brasilien	✓	Keine Informationen ermittelt	✓	Kryokonservierung Eizellen 3.500 bis 4.500 USD Kryokonservierung Embryonen 4.500 bis 5.500 USD (inklusive Kosten Medikamente) Kryokonservierung Ovarialgewebe 4.000 USD (inklusive Kosten Operation) Kryokonservierung Spermien 400 USD Die Höhe der Kosten variiert je nach Region, die Kosten für die Lagerung von Gewebe sind nicht abgedeckt, die Kosten für die Lagerung von kryokonservierten Ovarialgewebe betragen rund 150 USD (jährlich rund 250 USD).
Chile	✓	Keine Informationen ermittelt	✓	Ein Teil der Kosten für die Sammlung von Ovarialgewebe wird von der Krankenversicherung und öffentlichen Krankenhäusern

Kontinent und Land	OTC	TTC	Finanzieller Eigenanteil	Anmerkung
				<p>übernommen, die Kryokonservierung von Ovarialgewebe wird mit universitären Forschungsgeldern finanziert, die Kosten für die Lagerung des Spermas sind in Gänze durch staatliche oder private Krankenversicherungen gedeckt, die Kosten für die Langzeitkonservierung von Eizellen oder Embryonen sind nicht abgedeckt.</p> <p>Kryokonservierung Eizellen 4.000 USD (inklusive Kosten Medikamente)</p> <p>Kryokonservierung Embryonen 5.000 USD (inklusive Kosten Medikamente)</p>
Peru	✓	Keine Informationen ermittelt	✓	<p>Patientinnen und Patienten mit Krebsdiagnose müssen die Kosten für Methoden zur Fertilitätsprotektion in Gänze tragen, die Kosten werden nicht von der Krankenversicherung übernommen.</p> <p>Kryokonservierung Ovarialgewebe 1.500 USD</p> <p>Ex vivo In-vitro-Maturation 600 USD</p> <p>Konventionelle Methoden zur künstlichen Befruchtung (inklusive Kryokonservierung Embryonen) rund 3.000 USD</p>
<p>IVF In-vitro-Fertilisation; ICSI Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; MBS Medicare Benefits Schedule; MSAC Medical Services Advisory Committee; USD US-Dollar</p>				

Referenzen

1. **Anazodo AC, Stern CJ, McLachlan RI, Gerstl B, Agresta F, Cohn RJ, et al.** A study protocol for the Australasian Oncofertility Registry: monitoring referral patterns and the uptake, quality, and complications of fertility preservation strategies in australia and new zealand. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016;5(3):215-225.
2. **Armstrong AG, Kimler BF, Smith BM, Woodruff TK, Pavone ME, Duncan FE.** Ovarian tissue cryopreservation in young females through the Oncofertility Consortium's National Physicians Cooperative. *Future Oncol* 2018;14(4):363-378.
3. **Balcerek M, Barnbrock A, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Bürkle C, Dittrich R, et al.** Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. 2. Aufl. Kiel: Schmidt & Klaunig; 2020.
4. **Blough K, Mansfield C, Kondapalli LA.** Seamless integration of clinical care and research in an innovative fertility preservation program: the Colorado Oncofertility Program model. *J Cancer Surviv* 2014;8(4):533-538.
5. **Byrne J, Grabow D, Campbell H, O'Brien K, Bielack S, Am Zehnhoff-Dinnesen A, et al.** PanCareLIFE: The scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *Eur J Cancer* 2018;103:227-237.
6. **Cardozo ER, Huber WJ, Stuckey AR, Alvero RJ.** Mandating coverage for fertility preservation - a step in the right direction. *N Engl J Med* 2017;377(17):1607-1609.
7. **Ciccarone M, Hohaus S, Pulsoni A, Cavaceppi P, Franzo S, Fabbri R, et al.** Preliminary results of a counselling programme for fertility preservation in female cancer patients: The experience of the GEMME DORMIENTI network. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019:e13174.
8. **Clinical Oncology Society of Australia.** Fertility preservation for AYAs diagnosed with cancer: guidance for health professionals [online]. Sydney (AUS): Clinical Oncology Society of Australia; 2014. [Zugriff: 20.08.2019]. URL: https://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:AYA_cancer_fertility_preservation.
9. **Corkum KS, Laronda MM, Rowell EE.** A review of reported surgical techniques in fertility preservation for prepubertal and adolescent females facing a fertility threatening diagnosis or treatment. *Am J Surg* 2017;214(4):695-700.
10. **Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE, Demeestere I, Dasgupta R, Baertschiger R, et al.** Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2019;54(11):2200-2209.
11. **Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsepelidis S, Brachet C, et al.** Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015;30(9):2107-2109.
12. **Deti L, Martin DC, Williams LJ.** Applicability of adult techniques for ovarian preservation to childhood cancer patients. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(9):985-995.

13. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG).** Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen [online]. AWMF-Registernummer 015/082. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 20.08.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-082l_S2k_Fertilitaetserhaltung-bei-onkologischen-Therapien_2017-12.pdf.
14. **Deutsches IVF-Register (D-I-R).** Jahrbuch 2018. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2019;16(Sonderheft 1).
15. **Diesch T, von der Weid NX, Szinnai G, Schaedelin S, De Geyter C, Rovio A.** Fertility preservation in pediatric and adolescent cancer patients in Switzerland: A qualitative cross-sectional survey. Cancer Epidemiol 2016;44:141-146.
16. **Eidgenössisches Departement des Innern (EDI).** Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV) vom 29. September 1995 (Stand am 1. Januar 2020) [online]. Bern (SUI): EDI; 2020. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/202001010000/832.112.31.pdf>.
17. **ESHRE Working Group on Oocyte Cryopreservation in Europe, Shenfield F, de Mouzon J, Scaravelli G, Kupka M, Ferraretti AP, et al.** Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. Hum Reprod Open 2017;2017(1):hox003.
18. **Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C.** Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. J Assist Reprod Genet 2018;35(4):561-570.
19. **Harzif AK, Santawi VPA, Maidarti M, Wiweko B.** Investigation of Each Society for Fertility Preservation in Asia. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:151.
20. **Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, et al.** Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. Hum Reprod 2014;29(9):1931-1940.
21. **Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J.** Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? Hum Reprod Update 2010;16(6):617-630.
22. **Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, et al.** Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. Hum Reprod 2017;32(5):1046-1054.
23. **Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY.** 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. J Assist Reprod Genet 2017;34(3):325-336.
24. **Knight S, Lorenzo A, Maloney AM, Srikanthan A, Donen R, Greenblatt E, et al.** An approach to fertility preservation in prepubertal and postpubertal females: a critical review of current literature. Pediatr Blood Cancer 2015;62(6):935-939.

25. **Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffer E, Fehm T, Lang P, Schwarze CP.** Fertility preservation in girls and adolescents before chemotherapy and radiation - review of the literature. *Klin Padiatr* 2011;223(3):126-130.
26. **Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A.** Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment. *Br J Haematol* 2011;153(3):291-308.
27. **Leon G, Papetta A, Spiliopoulou C.** Overview of the Greek legislation regarding assisted reproduction and comparison with the EU legal framework. *Reprod Biomed Online* 2011;23(7):820-823.
28. **Martinez F.** Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017;32(9):1802-1811.
29. **Medical Services Advisory Committee (MSAC).** Processing and Cryopreservation of Male and Female Gonadal Tissue and Gametes Prior to or after Gonadotoxic Treatment to Preserve Fertility for the Future [online]. Canberra (AUS): Department of Health; 2018. [Zugriff: 20.08.2019]. (MSAC Applications). URL: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1435-public>.
30. **Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, et al.** Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril* 2016;106(2):467-474.
31. **Michaeli J, Weintraub M, Gross E, Ginosar Y, Ravitsky V, Eizenman E, et al.** Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:139193.
32. **Micu R, Petrut B, Zlatescu-Marton C, Traila A, Harsa R, Achimas-Cadariu P.** Current strategies and future perspectives in fertility preservation for cancer patients. *J BUON* 2017;22(4):844-852.
33. **Milverton J, Mittal R, Carter D, Kessels S, Newton S, Schubert C, et al.** Processing and cryopreservation of ovarian tissue prior to or after gonadotoxic treatment to preserve fertility in females for the future. *INAHTA Brief* 2019(033).
34. **Moravek MB, Appiah LC, Anazodo A, Burns KC, Gomez-Lobo V, Hoefgen HR, et al.** Development of a Pediatric Fertility Preservation Program: A Report From the Pediatric Initiative Network of the Oncofertility Consortium. *J Adolesc Health* 2019;64(5):563-573.
35. **National Child Cancer Network.** Fertility preservation for people with cancer: a New Zealand Guideline [online]. Auckland (NZL): Starship Children's Health; 2017. [Zugriff: 13.02.2020]. URL: <https://media.starship.org.nz/fertility-preservation-for-people-with-cancer/fertility-preservation-for-people-with-cancer-dec-2017.pdf>.
36. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Fertility problems: assessment and treatment [online]. 11.2017. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 20.08.2019]. (Clinical Guideline; Band 156). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
37. **Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al.** Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994-2001.

38. **Peavey M, Arian S, Gibbons W, Lu K, Gershenson D, Woodard T.** On-Site Fertility Preservation Services for Adolescents and Young Adults in a Comprehensive Cancer Center. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6(2):229-234.
39. **Phelippeau J, Cazalis CG, Koskas M.** Ovarian protection and fertility preservation in women with cancer: A French national registry analysis between 2005 and 2014. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48(9):705-710.
40. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and Sterility* 2013;99(1):37-43.
41. **Rashedi AS, de Roo SF, Ataman LM, Edmonds ME, Silva AA, Scarella A, et al.** Survey of fertility preservation options available to patients with cancer around the globe. *JCO Global Oncology* 2020(6):331-344.
42. **Resetkova N, Hayashi M, Kolp LA, Christianson MS.** Fertility preservation for prepubertal girls: update and current challenges. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2013;2(4):218-225.
43. **Robson D, Phua C, Howard R, Marren A.** Fertility preservation in oncology patients: a literature review examining current fertility preservation techniques and access to oncofertility services in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60(1):18-26.
44. **Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et al.** Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(9):1015-1026.
45. **Rowell EE, Corkum KS, Lautz TB, Laronda MM, Walz AL, Madonna MB, et al.** Laparoscopic unilateral oophorectomy for ovarian tissue cryopreservation in children. *J Pediatr Surg* 2019;54(3):543-549.
46. **Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P.** Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;103:10-21.
47. **Sänger N, Jarisch A, Ochsendorf F, Klingebiel T, Liebenthron J, Kliesch S, et al.** Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 2018;230(03):122-129.
48. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Long term follow up of survivors of childhood cancer: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 13.02.2020]. (SIGN Publication; Band 132). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign132.pdf>.
49. **Sugishita Y, Suzuki N.** Fertility preservation for adolescent and young adult cancer patients in Japan. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(4):443-452.
50. **Takae S, Suzuki N.** Current state and future possibilities of ovarian tissue transplantation. *Reprod Med Biol* 2019;18(3):217-224.
51. **Terenziani M, Spinelli M, Jankovic M, Bardi E, Hjorth L, Haupt R, et al.** Practices of pediatric oncology and hematology providers regarding fertility issues: a European survey. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):2054-2058.

52. **Urman B, Yakin K.** New Turkish legislation on assisted reproductive techniques and centres: a step in the right direction? *Reprod Biomed Online* 2010;21(6):729-731.
53. **Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krussel J, et al.** Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 2016;31(9):2031-2041.
54. **Von Wolff M, Andersen CY, Woodruff TK, Nawroth F.** FertiPROTEKT, Oncofertility Consortium and the Danish Fertility-Preservation Networks - what can we learn from their experiences? *Clin Med Insights Reprod Health* 2019;13:1179558119845865.
55. **Yasmin E, Balachandren N, Davies MC, Jones GL, Lane S, Mathur R, et al.** Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)* 2018;21(1):3-26.



Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
Veranlasste Leistungen
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dresden, 09. November 2021

Stellungnahme: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe ... (Kryo-RL)

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

herzlichen Dank für die Übersendung der aktuellen Version der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- und Samenzellen oder Keimzellgewebe...(Kryo RL)“.

1) Generelle Einschätzung

Die Veränderungen werden gutgeheißen.

2) Psychosoziale Belastungen (§ 4 Beratung)

Die jetzige Version schwächt weiterhin die Notwendigkeit einer psychosozialen Beratung ab.

Jede Patientin mit einer Krebserkrankung oder einer ernsthaften Erkrankung fühlt die Bedrohung der eigenen Person bezüglich der Gesundheit und möglicherweise eine Gefahr des Todes.

Insofern ist diese psychosoziale Belastung **immer** vorhanden.

Insofern würden wir die Formulierung vorschlagen: „...und damit verbundenen psychosozialen Belastungen.“

3) Berechtigter Leistungserbringer (§ 6)

An dieser Stelle würden Kenntnisse und Erfahrungen vorausgesetzt.

Es fehlt aber die

- **Psychosomatische Grundversorgung.**

Ein Blick in die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ zeigt aber, dass dort dieser Spiegelstrich regelhaft enthalten ist. Da die Richtlinie des GBA mehrfach auf die Richtlinie der Bundesärztekammer Bezug nimmt, kommt es hier zu einer unterschiedlichen Handhabung der Kenntnisse und Erfahrungen.

PRÄSIDENT

Dr. med. Wolf Lütje
Frauenklinik
Ev. Amalie Sieveking-Krankenhaus
Haselkamp 33 | 22359 Hamburg
E-Mail: wlütje@amalie.de

GESCHÄFTSSTELLE

Tzschimmerstr. 30 | 01309 Dresden
Telefon +49 (0) 351 8975933
Telefax +49 (0) 351 8975939
E-Mail info@dgpf.de
Internet www.dgpf.de

BANKVERBINDUNG

Deutsche Apotheker- u. Ärztekbank
IBAN DE31 3006 0601 0006 4963 69
BIC DAAEDED3
USt-Id-Nr. DE218279328

In der Praxis hat dies eine Bedeutung, da die behandelnden Ärztinnen und Ärzte immer auch die psychische Situation (nicht als Psychotherapeut) im Auge haben in Bezug auf eine personale Medizin. Daher ist auch der Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe **nicht** zu erwerben **ohne** die Qualifikation der psychosomatischen Grundversorgung.

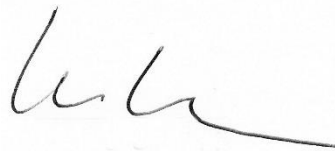
4) Alternativvorschlag

An mehreren Stellen sind Alternativvorschläge benutzt worden, wobei bei den Formulierungen des Patientenvertreters/der Patientenvertreterin (Patv) folgen wollen.

Mit herzlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Kentenich
Mitglied des wiss. Beirats der DGPF



Dr. med. Wolf Lütje
Präsident der DGPF



DGRM Geschäftsstelle
Olpketalstr. 37 44229 Dortmund

AWMF
Per E-Mail

Anmerkungen bzgl. Stellungnahmerechte einschlägige
FG AWMF nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V |
Kryo-RL Beratungsteil 2 Keimzellgewebe

Sehr geehrte Frau Lehmann, dies die Anmerkungen von Herrn Dr.
Döhmen

1. Anlage 02
S.5 Abs. 2.1.
Anstatt vs. **und/oder** Keimgewebsentnahme
2. Anlage 03 Fließtext Kryo RL
S.5 Abs. 2
Keimzellgewinnung **und/oder** Keimgewebsentnahme
Letzter Satz
... Samenzellen **und/oder** Keimzellgewebeentnahme...
S.6 Abs.4
Anstatt TESE **M-TESE** ?

Mit freundlichen Grüßen,

Gabriele Wickert

www.repromedizin.de

DGRM Geschäftsstelle

Gabriele Wickert
Olpketalstr. 37
44229 Dortmund
Tel: 02 31/56 76 31 81
Mobil: 0179-76 08 222
Fax: 02 31/9 06 24 51
geschaeftsstelle@repromedizin.de

Amtierender Vorsitzender:

Dr. med. Georg Döhmen
pro kindwunsch
Kinderwunschzentrum Niederrhein
Von-Groote-Str. 175
41066 Mönchengladbach
Tel: 02161-496860
Fax: 02161-4968619
georg.doehmen@pro-kindwunsch.de

**Vorsitzende der
vergangenen Sitzungsperiode:**

Prof. Dr. med. vet. Christine Wrenzycki
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie
und Andrologie der Groß- und Kleintiere
mit Tierärztlicher Ambulanz
Frankfurter Straße 106
D-35392 Gießen
Tel. +49 (0)641 99 38 770
Tel. +49 (0)641 99 38 771 (Sekretariat)
Fax +49 (0)641 99 38 709
Email: Christine.Wrenzycki@vetmed.uni-giessen.de

**Vorsitzende der
nachfolgenden Sitzungsperiode:**

Dr. rer. nat. Dunja Baston-Büst
UniKiD, Universitätsfrauenklinik,
Heinrich Heine Universität
Gebäude 14.75
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211-81-08110 / -04060/07541
Fax: 0211-81-16787

Schriftführerin:

Prof. Dr. med. Barbara Sonntag
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch,
Pränatale Medizin, Endokrinologie
und Osteologie
Mönckebergstraße 10 (Barkhof)
20095 Hamburg
Fon 0800 589 1688
Fax 040 380708310
barbara.Sonntag@amedes-group.com

Schatzmeister:

Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
Institut für Humangenetik
Universität Münster
Vesaliusweg 12-14
48149 Münster
Tel. +49 (0) 251-83-55411
Fax +49 (0) 251-83-55393

Stellvertretende Vorsitzende:

Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn
Prof. Dr. med. Katharina Hancke
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Jennifer Schön
Dipl.-Biologe Werner Hoppenstedt

Bankverbindung der DGRM e.V.
Deutsche Apotheker- und Ärztebank
IBAN: DE85 3006 0601 0007 4779 10
BIC: DAAEDEDXXX
FA Dortmund Ost
ST.-Nr. 317 / 5942 / 2224
UST-ID: DE 279997587

DEUTSCHE Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)



Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)
Olpketalstr. 37 · 44229 Dortmund

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Methodenwechsel“
Gutenbergstrasse 13
10587 Berlin

Datum: 23.11.2021

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Andrologie e.V.
gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der
einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der
AWMF organisiert sind

hier: Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. nimmt wie folgt
Stellung:

ad IV: In Absatz 2 Punkt 2 muss nach Buchstabe b „oder nach
Nummer 3“ ergänzt werden.

Begründung: Anderenfalls wären die Leistungserbringer für die
männliche Seite im Krankenhaus ausgeschlossen, wenn sie die
Leistung unabhängig von einem Kinderwunschzentrum erbringen
(und es gibt einige Kliniken, die nur die männliche Seite mit der
Kryokonservierung versorgen und über sämtliche Voraussetzungen
verfügen).

Es bleibt ferner kritisch anzumerken, dass Kliniken einschl. der
Universitätskliniken bzw. die in den klinischen und/oder universitären
Zentren eingerichteten reproduktionsmedizinischen Einrichtungen,
welche die in der Kryo-RL aufgeführten Leistungen anbieten, nicht
über die GKV abrechnen können, da sie nicht an der kassenärztlichen
Versorgung beteiligt sind. Somit entsteht die Inkongruenz, dass
Patientinnen und Patienten gemäß § 27a Abs. 4 SGB V zwar rechtlich
einen Anspruch auf eine Kryokonservierung haben, praktisch diese

www.dg-andrologie.de

Geschäftsstelle:

Gabriele Wickert
Olpketalstr. 37
44229 Dortmund
Tel. 0231-94158215 · Fax 0231-9062451
Mobil 0179-7608222
geschaeftsstelle@dg-andrologie.de

Präsidentin:

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Abteilung für Klinische und Operative Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. D11
48149 Münster
Tel.: 0251 83-56096
Fax: 0251 83-56093
Sabine.Kliesch@ukmuenster.de

Sekretär:

Dr. med. Ivan Hoffmann
Universitätsklinikum Giessen
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und
Andrologie
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen
Tel.: 0641 985-44506
Fax: 0641 985-44519
Ivan.Hoffmann@chiru.med.uni-giessen.de

Schatzmeisterin:

Dr. rer. physiol. Monika Fijak
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Justus-Liebig-Universität Giessen
Tel.: 0641-9947032
Monika.fijak@anatomie.med.uni-giessen.de

Bankverbindung der DGA e.V.
Deutsche Apotheker- und Ärztebank
IBAN: DE96 3006 0601 0008 8397 86
BIC: DAAEDEDXXX

Leistung aber nicht über die GKV abgerechnet werden kann und so von den betroffenen Patientinnen und Patienten selbst übernommen werden muss. Alternativ müssen die Patientinnen oder Patienten abgewiesen werden und z.T. unnötig lange Wege für die ja meist in einer Akutsituation erforderliche Leistungserbringung auf sich nehmen. Für diese Situation sollte zeitnah eine Lösung gefunden werden.



Prof. Dr. med. Sabine Kliesch
Präsidentin der DGA

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss "Methodenbewertung"**

Postfach 12 06 06
10596 Berlin

kryo@g-ba.de

**Geplanter Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe**

Stellungnahme

getragen von

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs (DSjEK)

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Sehr geehrte Frau Lelgemann, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Methodenbewertung!

Wir bedanken uns für die Gelegenheit zur Stellungnahme und begrüßen nachdrücklich die Entscheidung zur kontinuierlichen Weiterentwicklung der neuen Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe entsprechend dem Stand des Wissens und den Erfahrungen aus der Versorgung.

Zu jetzt geplanten Änderung der Richtlinien haben wir die folgenden Anmerkungen:

1. Anmerkung zu § 2, Abs. 2, Punkt 4:

Änderung im letzten Satz:

Bei weiblichen **und männlichen** Versicherten kann im Falle der

Begründung

Das Transplantationsgesetz § 8 greift hier auch bei männlichen Menschen nicht, da bei der Kryokonservierung von Spermien oder Hodengewebe die Erfüllung des eigenen Kinderwunsches gewollt ist und nicht die Spende im Sinne einer heterologen Samenspende. Die Paarbehandlung im IVF

gilt als homolog, wenn hier der §8 TPG herangezogen werden würde, stellt sich die Frage, ob die Spermengewinnung bei Maßnahmen der Reproduktion nicht generell nach Satz § 8 Abs. 1 S2 TPG in Frage stehen würde (Wenn nicht müsste die Stimulationsbehandlung bei drohender Unfruchtbarkeit als schwerwiegende Erkrankung als „off label use“ bei Frauen unter 18 Jahren von den Krankenkassen bezahlt werden).

2. § 4 Letzter Satz:

Änderung

Ei- oder Samenzellen **und/oder** Keimzellgewebe

Begründung

„Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“ Hier ist klarzustellen, dass nicht entweder Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll, sondern auch beide Methoden parallel Anwendung finden können. Daher sollte „oder“ ersetzt werden durch und/oder (... Ei- oder Samenzellen *und/oder* Keimzellgewebe).

3. § 4 Letzter Satz:

Änderung

Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt **in Absprache mit dem betreuenden Onkologen fest**, ob Ei- oder Samenzellen *und/oder* Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“

Begründung

Viele reproduktionsmedizinische Praxen sind nicht in der Lage, Ovarialgewebe zu entnehmen oder zu verarbeiten. Hier besteht daher die Gefahr, dass einseitig zu Gunsten der Kryokonservierung von Eizellen geraten wird, die in allen Praxen angeboten wird und abgerechnet werden kann (ohne externe Kliniken zu beauftragen, Ovarialgewebe zu entnehmen). Insbesondere besteht dabei die Gefahr, dass der Beginn notwendiger Chemotherapien verzögert wird, da eine hormonelle Stimulation und Gewinnung von Eizellen deutlich länger dauert als die Entnahme von Ovargewebe. Dementsprechend sollte hier stehen: Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt **in Absprache mit dem die Erkrankung diagnostizierenden Onkologen** fest, ob Ei- oder Samenzellen *und/oder* Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“

4. § 5 Abs. 2 Satz 3

Änderung

Wir unterstützen den Entwurf der PatV.

Begründung

Den Patientinnen vor der Menarche bleibt nur die einzige Möglichkeit ihren Kinderwunsch später zu erfüllen, wenn Ovarialgewebe eingefroren wird. Bei erwachsenen Frauen kann man ja alternativ auch

Eizellen nach Stimulationsbehandlung einfrieren (was bei Frauen mit aus reproduktionsmedizinischer Sicht fortgeschrittenem Alter ja sogar der Kryokonservierung von Ovarialgewebe überlegen ist). Bei Kindern vor der Pubertät, aber auch aufgrund der Nichtbezahlung der Stimulationsbehandlung bei Jugendlichen unter 18 Jahren, ist dies ja nicht möglich. Erste Transplantationen von Gewebe, welches vor dem 18. Lebensjahr entnommenen wurde, zeigen gute Erfolge. Auch experimentelle Studien (in vitro oder in Versuchstieren) zeigen, dass kryokonserviertes junges Ovarialgewebe in der Lage ist, später die Fertilität wiederherzustellen indem reife Eizellen aus diesem Gewebe gebildet werden können (Raffel et al. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017 Dec;77(12):1304-1311; Lotz et al. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 15;12:41).

5. §5 Abs. 3

Die „neue“ Richtlinie der Bundesärztekammer ist noch nicht veröffentlicht. Wie kann diese hier dann zitiert werden? (dies betrifft auch §6 Abs. 5).

6. §6 Abs. 1 Satz 2.

Änderung

Bei der Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung sind die Einrichtungen Leistungserbringer, welche über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen.

Begründung

Die Abrechnung der Lagerung über die IVF-Praxen hat sich als absolut ungeeignet erwiesen. Für den reibungslosen Ablauf muss dieser Passus geändert werden: Bei Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung sind die Einrichtungen Leistungserbringer, welche über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen.

7. §6, Abs. 2, Satz 1 und Satz 2

Änderung

... welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 2 (Eizellen) und 3 (Ovarialgewebe) genannten Maßnahmen anbieten.

Begründung

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe wird nicht in allen IVF-Zentren angeboten und durchgeführt. Es muss daher (in Analogie zu Abs. 3 für die Andrologen) hier heißen: welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 2 (Eizellen) und 3 (Ovarialgewebe) genannten Maßnahmen anbieten.

8. § 8 Überprüfung und zu §5 Abs. 2 Satz 3

Wunsch

Eine einheitliche Vorgehensweise im europäischen Raum wäre wünschenswert, um auch die Möglichkeiten von Kooperationen und gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten zu erhöhen.

a., Es ist nicht möglich und ethisch nicht vertretbar, eine vergleichende Studie bei Mädchen vor der Pubertät durchzuführen, da die Kryokonservierung von Ovarialgewebe derzeit die einzig verfügbare

Methode ist. Es ist daher zu hinterfragen, ob bei einem Verfahren von solcher Wichtigkeit für das Leben der Patientinnen und einer Laufdauer von teils mehreren Jahrzehnten (durchschnittliches Alter der Frauen bei Geburt ihrer Kinder in D >30!) es überhaupt vertretbar ist, eine solche Forderung zu erheben.

b., Im Ausland wird teilweise bezüglich der Fertilitätsprotektion pragmatisch vorgegangen, um diesen sehr jungen Patienten die Möglichkeit einer FP zu erhalten und sie nicht von möglichen FP-Maßnahmen auszuschließen. In Frankreich und Israel ist die FP sogar Teil des nationalen Rechts, während in anderen Ländern entweder nationale oder lokale Empfehlungen existieren. Die derzeitige Praxis der FP-Beratung und der Durchführung von FP-Verfahren unterscheidet sich in den europäischen Ländern je nach nationalen Empfehlungen, lokaler Logistik, technischer Erfahrung und Kostenübernahme durch das nationale Versicherungssystem (Dalle et al. 2017; Diesch et al. 2016). In Frankreich wird allen Patienten, bei denen das Risiko eines therapiebedingten Fertilitätsverlustes besteht, seit 2004 per Gesetz eine Beratung und Durchführung für FP garantiert (Article 32, 2011). Dieses Gesetz besagt, dass "jede Person, deren medizinische Behandlung die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann" die Entnahme und Konservierung von Keimzellen oder Keimgewebe in Anspruch nehmen kann, um es zur Erhaltung und Wiederherstellung der Fruchtbarkeit zu nutzen, also auch Kinder. In Israel ist die Kryokonservierung von Keimzellgewebe Teil der nationalen Gesundheitsvorschriften. Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen oder eine gonadotoxische Therapie erhalten, werden zur FP-Beratung und zur weiteren Konservierung von Keimdrüsengewebe überwiesen. In beiden Ländern werden die Kosten der Entnahme und Kryokonservierung vom nationalen Gesundheitssystem übernommen. Im Jahr 2012 wurde in den Nordischen Ländern im Rahmen des multidisziplinären nordischen Netzwerks und der Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), die Empfehlung ausgesprochen, dass allen Männern und Frauen eine angemessene Beratung und die Möglichkeit einer FP nach gonadotoxischer Behandlung zustehe. Es wurde ein Konsens formuliert, der zu der Gründung des "Nordic Centre for Fertility Preservation" im Jahr 2013 führte. Gegenwärtig führen Schweden, Finnland und Island Studien bei präpubertären Jungen im Rahmen eines gemeinsamen Protokolls mit zentralisierter Qualitätsanalyse durch. Die FP Programme in diesen Ländern werden von den nationalen Versicherungssystemen finanziert. Ähnliche nationale Empfehlungen gibt es auch in den Niederlanden. In Dänemark gibt es eine lange Tradition und Bewusstsein für Fertilitätserhalt. Die Kryokonservierung von Sperma wird hier seit den 1990er Jahren postpubertären Jungen angeboten, die Kryokonservierung von Eierstöcken für prä- und postpubertären Mädchen wird seit 2000 durchgeführt. Seit 2014 ist die Kryokonservierung von Hodengewebe von präpubertären Jungen eine Option. Alle Kosten für die Beratung, die laparoskopische Operation und die Kryokonservierung des Gewebes werden von der nationalen Krankenversicherung übernommen (Müller et al. 2000). Auch in der Schweiz werden sowohl die Kryokonservierung von Eizellen als auch Ovarialgewebe vom Gesundheitswesen getragen.

Literatur:

1. Article 32. Journal Officiel de la République Française 2011; L. 2141-11. http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/joe_20110708_0157_0001.pdf
2. Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigos E, Vetteranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29-30 September 2015. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul;52(7):1029-1035. doi: 10.1038/bmt.2017.21. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28287638.
3. Diesch T, Rovo A, von der Weid N, Faraci M, Pillon M, Dalissier A, Dalle JH, Bader P. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a

Anlage 3 Abschlussbericht: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Kryokonservierung von Keimzellgewebe

geplanter Beschluss des G-BA

Stellungnahme von Fachgesellschaften 25. 11. 2021

population-based survey. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul;52(7):1022-1028. doi: 10.1038/bmt.2016.363. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112743.

4. Lotz L, Liebenthron J, Nichols-Burns SM, Montag M, Hoffmann I, Beckmann MW, van der Ven H, Töpfer D, Dittrich R. Spontaneous antral follicle formation and metaphase II oocyte from a non-stimulated prepubertal ovarian tissue xenotransplant. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 15;12:41
5. Müller J, Sønksen J, Sommer P, Schmiegelow M, Petersen PM, Heilman C, Schmiegelow K. Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. Med Pediatr Oncol. 2000 Mar;34(3):191-4. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(200003)34:3<191::aid-mpo5>3.0.co;2-q. PMID: 10696125.
6. Raffel N, Lotz L, Hoffmann I, Liebenthron J, Söder S, Beckmann MW, Dittrich R. Repetitive Maturation of Oocytes From Non-Stimulated Xenografted Ovarian Tissue From a Prepubertal Patient Indicating the Independence of Human Ovarian Tissue. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017 Dec;77(12):1304-1311

Die Stellungnahme wurden von Prof. Dr. Ralf Dittrich (Erlangen) in Kooperation mit Prof. Dr. Anja Borgmann-Staudt (Berlin), Prof. Dr. Mathias Freund (Hamburg), Dr. Andrea Jarisch (Frankfurt) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Berlin) erarbeitet.

DGU e.V. | Martin-Buber-Str. 10 | 14163 Berlin

■■■■■
■■■■■
Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

per E-Mail an: ■■■■■

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

Telefon Berlin +49(0)30 8870833-0
Telefon Düsseldorf +49(0)211 516096-0

borchers@dgu.de

nachrichtlich an:
Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlich Medizinischen
Fachgesellschaften e. V. (AWMF)
Geschäftsstelle
Birkenstraße 67
10559 Berlin
per E-Mail: st-gba@awmf.org

Berlin, den 23. November 2021

**Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
hier: Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von
Keimzellgewebe, Ihr Zeichen: ■■■■■**

■■■■■,
die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. nimmt wie folgt Stellung:

ad IV: In Absatz 2 Punkt 2 muss nach Buchstabe b „oder nach Nummer 3“ ergänzt werden.

Begründung: Anderenfalls wären die Leistungserbringer für die männliche Seite im Krankenhaus ausgeschlossen, wenn sie die Leistung unabhängig von einem Kinderwunschzentrum erbringen (und es gibt einige Kliniken, die nur die männliche Seite mit der Kryokonservierung versorgen und über sämtliche Voraussetzungen verfügen).


Es bleibt ferner kritisch anzumerken, dass Kliniken einschl. der Universitätskliniken bzw. die in den klinischen und/oder universitären Zentren eingerichteten reproduktionsmedizinischen Einrichtungen, welche die in der Kryo-RL aufgeführten Leistungen anbieten, nicht über die GKV abrechnen können, da sie nicht an der kassenärztlichen Versorgung beteiligt sind. Somit entsteht die Inkongruenz, dass Patientinnen und Patienten gemäß § 27a Abs. 4 SGB V zwar rechtlich einen Anspruch auf eine Kryokonservierung haben, praktisch diese Leistung aber nicht über die GKV abgerechnet werden kann und so von den betroffenen Patientinnen und Patienten selbst

übernommen werden muss. Alternativ müssen die Patientinnen oder Patienten abgewiesen werden und z.T. unnötig lange Wege für die ja meist in einer Akutsituation erforderliche Leistungserbringung auf sich nehmen. Für diese Situation sollte zeitnah eine Lösung gefunden werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Sabine Kliesch
Vorsitzende AK Andrologie der DGU



Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel
Generalsekretär der DGU



Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Hormone und Stoffwechsel



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss "Methodenbewertung"**

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

kryo@g-ba.de

**Geplanter Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe**

Stellungnahme

getragen von

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs (DSfjEmK)

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Sehr geehrte Frau Lelgemann, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Methodenbewertung!

Wir bedanken uns für die Gelegenheit zur Stellungnahme und begrüßen nachdrücklich die Entscheidung zur kontinuierlichen Weiterentwicklung der neuen Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe entsprechend dem Stand des Wissens und den Erfahrungen aus der Versorgung.

Zu jetzt geplanten Änderung der Richtlinien haben wir die folgenden Anmerkungen:

1. Anmerkung zu § 2, Abs. 2, Punkt 4:

Änderung im letzten Satz:

Bei weiblichen **und männlichen** Versicherten kann im Falle der

Begründung

Das Transplantationsgesetz § 8 greift hier auch bei männlichen Menschen nicht, da bei der Kryokonservierung von Spermien oder Hodengewebe die Erfüllung des eigenen Kinderwunsches gewollt ist und nicht die Spende im Sinne einer heterologen Samenspende. Die Paarbehandlung im IVF gilt als homolog, wenn hier der §8 TPG herangezogen werden würde, stellt sich die Frage, ob die Spermengewinnung bei Maßnahmen der Reproduktion nicht generell nach Satz § 8 Abs. 1 S2 TPG in Frage stehen würde (Wenn nicht müsste die Stimulationsbehandlung bei drohender Unfruchtbarkeit als schwerwiegende Erkrankung als „off label use“ bei Frauen unter 18 Jahren von den Krankenkassen bezahlt werden).

2. § 4 Letzter Satz:

Änderung

Ei- oder Samenzellen **und/oder** Keimzellgewebe

Begründung

„Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt fest, ob Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“ Hier ist klarzustellen, dass nicht entweder Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll, sondern auch beide Methoden parallel Anwendung finden können. Daher sollte „oder“ ersetzt werden durch und/oder (... Ei- oder Samenzellen **und/oder** Keimzellgewebe).

3. § 4 Letzter Satz:

Änderung

Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt **in Absprache mit dem betreuenden Onkologen fest**, ob Ei- oder Samenzellen **und/oder** Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“

Begründung

Viele reproduktionsmedizinische Praxen sind nicht in der Lage, Ovarialgewebe zu entnehmen oder zu verarbeiten. Hier besteht daher die Gefahr, dass einseitig zu Gunsten der Kryokonservierung von Eizellen geraten wird, die in allen Praxen angeboten wird und abgerechnet werden kann (ohne externe Kliniken zu beauftragen, Ovarialgewebe zu entnehmen). Insbesondere besteht dabei die Gefahr, dass der Beginn notwendiger Chemotherapien verzögert wird, da eine hormonelle Stimulation und

Gewinnung von Eizellen deutlich länger dauert als die Entnahme von Ovarialgewebe. Dementsprechend sollte hier stehen: Die Versicherte /der Versicherte oder die gesetzliche Vertreterin/der gesetzliche Vertreter oder die bevollmächtigte Person legen gemeinsam mit der Fachärztin oder dem Facharzt *in Absprache mit dem die Erkrankung diagnostizierenden Onkologen* fest, ob Ei- oder Samenzellen *und/oder* Keimzellgewebe entnommen und kryokonserviert werden soll.“

4. § 5 Abs. 2 Satz 3

Änderung

Wir unterstützen den Entwurf der PatV.

Begründung

Den Patientinnen vor der Menarche bleibt nur die einzige Möglichkeit ihren Kinderwunsch später zu erfüllen, wenn Ovarialgewebe eingefroren wird. Bei erwachsenen Frauen kann man ja alternativ auch Eizellen nach Stimulationsbehandlung einfrieren (was bei Frauen mit aus reproduktionsmedizinischer Sicht fortgeschrittenem Alter ja sogar der Kryokonservierung von Ovarialgewebe überlegen ist). Bei Kindern vor der Pubertät, aber auch aufgrund der Nichtbezahlung der Stimulationsbehandlung bei Jugendlichen unter 18 Jahren, ist dies ja nicht möglich. Erste Transplantationen von Gewebe, welches vor dem 18. Lebensjahr entnommen wurde, zeigen gute Erfolge. Auch experimentelle Studien (in vitro oder in Versuchstieren) zeigen, dass kryokonserviertes jugendliches Ovarialgewebe in der Lage ist, später die Fertilität wiederherzustellen indem reife Eizellen aus diesem Gewebe gebildet werden können (Raffel et al. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017 Dec;77(12):1304-1311; Lotz et al. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 15;12:41).

5. §5 Abs. 3

Die „neue“ Richtlinie der Bundesärztekammer ist noch nicht veröffentlicht. Wie kann diese hier dann zitiert werden? (dies betrifft auch §6 Abs. 5).

6. §6 Abs. 1 Satz 2.

Änderung

Bei der Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung sind die Einrichtungen Leistungserbringer, welche über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen.

Begründung

Die Abrechnung der Lagerung über die IVF-Praxen hat sich als absolut ungeeignet erwiesen. Für den reibungslosen Ablauf muss dieser Passus geändert werden: Bei Erbringung der Leistungsbestandteile Transport, Kryokonservierung und Lagerung sind die Einrichtungen Leistungserbringer, welche über die jeweils erforderliche Genehmigung nach § 20c des Arzneimittelgesetzes (AMG) verfügen.

7. §6, Abs. 2, Satz 1 und Satz 2

Änderung

... welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 2 (Eizellen) und 3 (Ovarialgewebe) genannten Maßnahmen anbieten.

Begründung

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe wird nicht in allen IVF-Zentren angeboten und durchgeführt. Es muss daher (in Analogie zu Abs. 3 für die Andrologen) hier heißen: welche sämtliche der in § 5 Absatz 2 Nummer 2 (Eizellen) und 3 (Ovarialgewebe) genannten Maßnahmen anbieten.

8. § 8 Überprüfung und zu §5 Abs. 2 Satz 3

Wunsch

Eine einheitliche Vorgehensweise im europäischen Raum wäre wünschenswert, um auch die Möglichkeiten von Kooperationen und gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten zu erhöhen.

a., Es ist nicht möglich und ethisch nicht vertretbar, eine vergleichende Studie bei Mädchen vor der Pubertät durchzuführen, da die Kryokonservierung von Ovarialgewebe derzeit die einzig verfügbare Methode ist. Es ist daher zu hinterfragen, ob bei einem Verfahren von solcher Wichtigkeit für das Leben der Patientinnen und einer Laufdauer von teils mehreren Jahrzehnten (durchschnittliches Alter der Frauen bei Geburt ihrer Kinder in D >30!) es überhaupt vertretbar ist, eine solche Forderung zu erheben.

b., Im Ausland wird teilweise bezüglich der Fertilitätsprotektion (FP) pragmatisch vorgegangen, um diesen sehr jungen Patienten die Möglichkeit einer FP zu erhalten und sie nicht von möglichen FP-Maßnahmen auszuschließen. In Frankreich und Israel ist die FP sogar Teil des nationalen Rechts, während in anderen Ländern entweder nationale oder lokale Empfehlungen existieren. Die derzeitige Praxis der FP-Beratung und der Durchführung von FP-Verfahren unterscheidet sich in den europäischen Ländern je nach nationalen Empfehlungen, lokaler Logistik, technischer Erfahrung und Kostenübernahme durch das nationale Versicherungssystem (Dalle et al. 2017; Diesch et al. 2016). In Frankreich wird allen Patienten, bei denen das Risiko eines therapiebedingten Fertilitätsverlustes besteht, seit 2004 per Gesetz eine Beratung und Durchführung für FP garantiert (Article 32, 2011). Dieses Gesetz besagt, dass "jede Person, deren medizinische Behandlung die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann" die Entnahme und Konservierung von Keimzellen oder Keimgewebe in Anspruch nehmen kann, um es zur Erhaltung und Wiederherstellung der Fruchtbarkeit zu nutzen, also auch Kinder. In Israel ist die Kryokonservierung von Keimzellgewebe Teil der nationalen Gesundheitsvorschriften. Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen oder eine gonadotoxische Therapie erhalten, werden zur FP-Beratung und zur weiteren Konservierung von Keimdrüsenengewebe überwiesen. In beiden Ländern werden die Kosten der Entnahme und Kryokonservierung vom nationalen Gesundheitssystem übernommen. Im Jahr 2012 wurde in den Nordischen Ländern im Rahmen des multidisziplinären nordischen Netzwerks und der Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), die Empfehlung ausgesprochen, dass allen Männern und Frauen eine angemessene Beratung und die Möglichkeit einer FP nach gonadotoxischer Behandlung zustehe. Es wurde ein Konsens formuliert, der zu der Gründung des "Nordic Centre for Fertility Preservation" im Jahr 2013 führte. Gegenwärtig führen Schweden, Finnland und Island Studien bei präpubertären Jungen im Rahmen eines gemeinsamen Protokolls mit zentralisierter Qualitätsanalyse durch. Die FP Programme in diesen Ländern werden von den nationalen Versicherungssystemen finanziert. Ähnliche nationale Empfehlungen gibt es auch in den Niederlanden. In Dänemark gibt es eine lange Tradition und Bewusstsein für Fertilitätserhalt. Die Kryokonservierung von Sperma wird hier seit den 1990er Jahren postpubertären Jungen angeboten, die Kryokonservierung von Eierstöcken für prä- und postpubertären Mädchen wird seit 2000 durchgeführt. Seit 2014 ist die Kryokonservierung von Hodengewebe von präpubertären Jungen eine Option. Alle Kosten für die Beratung, die laparoskopische Operation und die Kryokonservierung des Gewebes werden von der nationalen Krankenversicherung übernommen (Müller et al. 2000). Auch in der Schweiz werden sowohl die Kryokonservierung von Eizellen als auch Ovarialgewebe vom Gesundheitswesen getragen.

Literatur:

1. Article 32. Journal Officiel de la République Française 2011; L. 2141-11. http://www.cce-ethique.fr/sites/default/files/joe_20110708_0157_0001.pdf
2. Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigos E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29-30 September 2015. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul;52(7):1029-1035. doi: 10.1038/bmt.2017.21. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28287638.
3. Diesch T, Rovo A, von der Weid N, Faraci M, Pillon M, Dalissier A, Dalle JH, Bader P. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul;52(7):1022-1028. doi: 10.1038/bmt.2016.363. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112743.
4. Lotz L, Liebenthron J, Nichols-Burns SM, Montag M, Hoffmann I, Beckmann MW, van der Ven H, Töpfer D, Dittrich R. Spontaneous antral follicle formation and metaphase II oocyte from a non-stimulated prepubertal ovarian tissue xenotransplant. Reprod Biol Endocrinol. 2014 May 15;12:41
5. Müller J, Sønksen J, Sommer P, Schmiegelow M, Petersen PM, Heilman C, Schmiegelow K. Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. Med Pediatr Oncol. 2000 Mar;34(3):191-4. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(200003)34:3<191::aid-mpo5>3.0.co;2-q. PMID: 10696125.
6. Raffel N, Lotz L, Hoffmann I, Liebenthron J, Söder S, Beckmann MW, Dittrich R. Repetitive Maturation of Oocytes From Non-Stimulated Xenografted Ovarian Tissue From a Prepubertal Patient Indicating the Independence of Human Ovarian Tissue. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017 Dec;77(12):1304-1311

Die Stellungnahme wurden von Prof. Dr. Ralf Dittrich (Erlangen) in Kooperation mit Prof. Dr. Anja Borgmann-Staudt (Berlin), Prof. Dr. Mathias Freund (Hamburg), Dr. Andrea Jarisch (Frankfurt), Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Berlin) erarbeitet.



DGGG e.V. • Jägerstr. 58-60 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

via E-Mail an kb-rl@g-ba.de

Nachrichtlich: AWMF

Präsident der DGGG e.V.
Prof. Dr. med. Anton Johann Scharl

Stellungnahmenbüro
Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Jägerstr. 58-60
10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 514 88 33 33
Telefax: +49 (0) 30 514 88 34 4
E-Mail: stellungnahmen@dggg.de

Berlin, den 24.11.2021

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) in Kooperation mit dem Netzwerk *Ferti*PROTEKT e.V. und dem BRZ

zum geplanten G-BA-Beschluss über

**eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung:
Kryokonservierung von Keimzellgewebe.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

zu folgenden Punkten möchten wir gern wie folgt Stellung nehmen:

- Keine Beanstandung der **Absätze I, II, III Nr 1.** der Änderungen im Beschlussentwurf.
- **Absatz III, Neueinfügung Nr 3** „Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe, Passus der PatV:
Punkt 1.: Sollte die Aussicht auf Erholung der Ovarfunktion bestehen, so ist der Rat zur Durchführung des operativen Eingriffs mit Entfernung von Ovarialgewebe und dessen Kryokonservierung im klinischen Alltag unwahrscheinlich. Diese fertilitätserhaltende Option sollte denjenigen präpubertären Patientinnen zugute kommen, deren Komplettausfall der Ovarien zu erwarten ist (z.B. Stammzelltransplantation, Radiatio ect.). Nach diesen Therapieregimen gibt es **KEINE** Ovarfunktion mehr. Die Entscheidung zur Kryokonservierung setzt ein



hohes Maß an Gesprächsbereitschaft, zeitlicher und personeller Flexibilität und Ressourcen sowie eine gute Logistik voraus um, unter Berücksichtigung von Alter, Reife, Allgemeinzustand und Risiken, diesen Eingriff anbieten zu können. In diesem Zusammenhang ist der interdisziplinäre Entscheidungsansatz nicht nur begrüßenswert, sondern dringlich notwendig und erforderlich. Es sei anzumerken, dass die Umsetzung der Maßnahme hauptsächlich an den Universitätskliniken (ohne Ermächtigungen!!!) angesiedelt ist. (siehe hierzu Abb. Nr. Abb.2: Quantitative Verteilung fertilitätserhaltender Maßnahmen je nach Zentrumstyp).

Dementsprechend verliert **Punkt 2** an Bedeutung, dessen Evidenznachweis dahingehend fehlt, dass die Entfernung eines Teils der Keimdrüsen zu einer Verhinderung/Beeinträchtigung einer natürlichen Konzeption führen könnte. Es ist missverständlich, einen solchen Satz in die Richtlinie aufzunehmen und gleichzeitig zu konsentieren, dass der Nachweis der bislang fehlenden Evidenz im umgekehrten Sinne, nämlich dass die Kryokonservierung von Ovargewebe bei präpubertären zu Schwangerschaften führe, erst noch zu erbringen sei. Dies wurde bereits in 2 Fällen bewiesen und bemerkenswerter Weise im internationalen Vergleich von anderen Ländern als Proof of Principle gewertet und akzeptiert (z.B. Frankreich, Dänemark, GB ect.)

- **Absatz 4. Punkt 3, Neueinfügung Absatz 2a:** der Einfügung der KBV/GKV-SV wird widersprochen. Sowohl in den obigen Ausführungen als auch dem weiteren Verlauf dieser Stellungnahme! Den Ausführungen der PatV und der DKG ist zuzustimmen.

Keine Beanstandungen der **Punkte 4 und 5** des Absatzes 4

- **Absatz V:** keine Beanstandung
- **Absatz VI:** ein patientenorientiertes Vorgehen wäre die Finanzierung der Leistung auch für die Präpubertären mit Beurteilung und Überprüfung ob einer notwendigen Änderung der Richtlinie in 2 Jahren.

In diesem Zusammenhang finden Sie bitte folgende, klare Anmerkungen zu einem Zitat des leider noch immer gültigen MDS/MDK Gutachten- (Stand 31.10.2021), welches nicht



mehr der aktuellen, wissenschaftlichen Sachlage entspricht und uns zu obiger Aussage führt:

Zitat des dortigen Fazits:

„Es ergibt sich die Notwendigkeit für **vergleichende Studien bzw. Analysen, die die Kryokonservierung von Ovarialgewebe vor geplanter onkologischer gonadotoxischer Therapie und nachfolgender Retransplantation gegenüber einem abwartenden Vorgehen untersuchen.** In den Studien sollte eine klare Eingrenzung der Population/Indikation und eine Standardisierung der Intervention vorgenommen werden. Daten insbesondere zu verfahrensbedingten Komplikationen bei den Patientinnen und den lebendgeborenen Kindern sollten vollständig berichtet werden, und die Beobachtungsdauer sollte **ausreichend lang** sein, um z. B. Erkrankungen der Kinder, die sich möglicherweise erst nach deren Geburt manifestieren, aber auch um mögliche Rezidive der malignen Erkrankung durch retransplantiertes Ovarialgewebe zu erfassen.

Hierzu aus ärztlich/ethischer Betrachtungsweise die Frage, wie sich die für das Gutachten Zuständigen in der Realität die Aufklärung der Patientinnen zur Aufnahme in einen der beiden Studienarme (Kryokonservierung vs expectatives Vorgehen) vorstellen, um einem Qualitätsniveau z.B. kontrolliert prospektiv randomisierter Studien zu entsprechen?

Oder deutlicher formuliert: Wer, mit Menschenverstand, lässt sich/sein Kind vor einer gonadotoxischen Therapie und sicherer Schädigung der Ovarien und bestehendem oder späterem Kinderwunsch in den „abwartenden Vergleichsarm“ randomisieren? Abgesehen davon würde keine Ethikkommission hierfür ihr Votum geben.

Zur genaueren Verifizierung müsste man ferner eigentlich auch die Kontrollgruppe laparoskopieren – mit und ohne Kryokonservierung.

Dies ist ethisch vor allem bei bereits erfolgtem Proof of Principle nicht vertretbar!

Dies stellt keine Kritik an der technischen Analyse der bis damals vorhandenen Studien/Datenlage dar – doch sollen die Kryorichtlinien dem Wohle der



patientenorientierten Umsetzung dienen. Der Preis der Kinderlosigkeit, auch nur einer einzigen Person, im persönlichen Schicksal der Betroffenen ist aus der Sicherheit einer statistischen Analyse heraus zu hoch angesetzt.

Nach der Geburt von Louise Brown vor 42 Jahren hat niemand den Erfolg der IVF-Therapie angezweifelt. Zwei Geburten bei initial präpubertären Mädchen zum Zeitpunkt der Kryokonservierung reicht nach dem Beschlusstext derzeit aber nicht zur Kostenübernahme einer Kryokonservierung der ca. 12-15 (!) betroffenen Mädchen in D/Jahr aus (Registerdaten FertiPROTEKT für die Jahre 2020 und 2021). Wie viele Kinder, resp. späteren Frauen, werden Schwangerschaften mit eigenen Keimzellen vorenthalten bis die Datenlage als „ausreichend und wissenschaftlich korrekt, also durch (niemals umsetzbare) RCTs belegt, erachtet wird. Auch die Formulierung „**ausreichend lange Beobachtungsdauer**“ in diesem Zusammenhang ist ungenügend definiert.

Da wir als Ärzte die direkten Ansprechpartner für diese Frage unserer Patienten sind, hegen wir großes Interesse an Antworten zu diesen Fragen. Offensichtlich vertraut man weder der klinisch-ärztlichen Einschätzung wann ein Kind niemals eine Ovarfunktion aufnehmen wird (z.B. Stammzelltransplantation), noch dem ethisch- interdisziplinärem Ansatz in Rücksprache mit den Eltern und in Abhängigkeit von Kindsreife und Risiko der Gesamtsituation, wann die Kryokonservierung von Ovargewebe indiziert ist.

Natürlich verbleibt den Betroffenen später die Finanzierung der Sterilitätsbehandlung mittels Homöopathie/Globuli durch die Krankenkassen – denn dies stellt offensichtlich für viele Krankenkassen eine genügend, evidenzbasierte und durch statistisch einwandfreie RCTs belegte (!) Kassenleistung auf breitgefächerter Basis dar!

Sollten die Bedenken so groß sein, dass diese Behandlungsoption zum „Kassenschlager“ wird, so kann z.B. eine obligatorisch 2. Einschätzung durch einen weiteren pädiatrischen Onkologen „zwischengeschaltet“ werden. Dies würde zwar einen irrwitzigen Mehraufwand mit sich bringen (und zwar für Behandler, Kind und Eltern) – sollte aber der Fertilitätserhalt des Kindes wert sein.

Das ablehnende Verhalten der Finanzierung der Präpubertären ist aus medizinischer Sicht absolut unverständlich. An den zu erwartenden Kosten kann es eigentlich bei einer



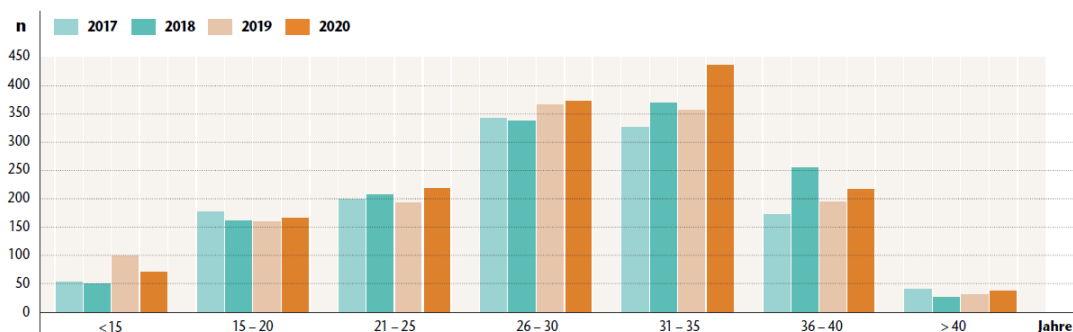
zu erwartenden Anzahl von 20-40 Kindern/Jahr nicht liegen. Es sei denn, unserer Berufsgruppe würde unterstellt, die Anzahl an Patientinnen durch Indikation unnötiger Operationen in so einem Kontext zu erhöhen?

Die meisten Familien können sich eine Kryokonservierung in Eigenfinanzierung nicht leisten. Das Dilemma kann durch eine kostenlose Behandlung durch reproduktionsmedizinische Ärzte nicht behoben werden. Daher muss dringlich eine Freigabe der Leistungsfinanzierung auch für die Präpubertären erfolgen mit retrospektiver Beurteilung nach entsprechend valider Falldokumentation in 2 Jahren! Also genau konträr zum Vorschlag der Beschlussfassung erst in 2 Jahren erneut zu beurteilen! Hier ist eine Entscheidung pro und nicht gegen die Patienten absolut notwendig.

Bitte finden Sie hier (Abb. 1) die Anzahl der im Netzwerk *FertiPROTEKT* beratenen Kinder, wovon 2020 12 Patientinnen eine Ovarkryo erhielten und bis dato im Jahr 2021 13 Patientinnen (Stand 10.11.21)

Altersverteilung der Beratungen im *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V.

FertiPROTEKT
Netzwerk für fertilitätsärztliche Ambulanz



Die Altersverteilung der beratenen Patientinnen zeigt dieses Jahr einen deutlichen Anstieg der Frauen im Alter von 31-35 Jahren, der vermutlich überwiegend durch die gestiegene Zahl der Erstvorstellungen von Frauen mit Brustkrebserkrankung zu

erklären ist. Die restlichen Altersgruppen liegen etwa auf dem Niveau des Vorjahres. Auch bei den „Kindern“ unter 15 Jahren hat sich die Zahl der Beratungen bei ca. 75 eingependelt.



Weiterhin bedürfen ungelöste Probleme einer dringlichen Beantwortung/Hilfestellung:

- Große Probleme bestehen aktuell aufgrund der fehlenden Abrechnungsmöglichkeiten der Universitäten und endständigen Kryo-Lagerstätten (z.B. Airliquide) für bereits eingelagertes oder noch einzulagerendes Material. Grundsätzlich besteht seit dem 01.07.21 ein Anrecht auf Zahlung der Lagergebühren durch die GKV. Da die Modalitäten **nicht** geklärt sind (!), es keinen Ansprechpartner für dieses Problem gibt und sehr viel Unsicherheit herrscht, können Versicherte dies derzeit folglich auch an diesen Institutionen **nicht** in Anspruch nehmen und müssen sich ein anderes Zentrum suchen. Was für eine Belastung und verschwendete zeitliche Ressource für die frisch erkrankte Patientin!

In diesem Zusammenhang ist es immer wieder bemerkenswert, dass es auf der Seite der Krankenkassen wirklich wenige Sachbearbeiter zu geben scheint, die wissen, dass Universitäten **keine Zulassung** haben und über andere Wege abrechnen, wobei die Kryokonservierung als auch alle hierzu erforderlichen Maßnahmen zuvor nicht über die Hochschulrahmenpauschale abgedeckt sind. Sehr viele unschöne Telefonate/Mails und Gespräche mit PatientInnen und VertreterInnen der KK sind die Folge. Dies soll Ihnen den klinischen Alltag spiegeln ohne den hierzu vermehrt anfallenden Zeitaufwand für Ärzte/MFA/Patientinnen neben unseren eigentlichen Aufgaben näher vertiefen zu wollen. Als Auszug aus dem „realen“ Leben finden Sie bitte folgende Mail einer Patientin an ein universitäres Kinderwunschzentrum:

Sehr geehrte Frau Prof Dr XXX,

im Oktober 2020 war ich bei Ihnen in der Sprechstunde, da bei mir Brustkrebs festgestellt wurde und ich im Rahmen von Fertiprotekt Eizellen konservieren lassen wollte.

Damals war das Gesetz zum Fruchtbarkeitserhalt zwar schon beschlossen, die Richtlinie aber noch nicht.



Seit Sommer dieses Jahres können Leistungen im Rahmen von Fertiprotekt direkt mit den Kassen abgerechnet werden. Umso enttäuschter war ich, als mich kürzlich ein Schreiben Ihres Hauses erreichte, nachdem eine Abrechnung dieser Leistungen über die Gesundheitskarte nicht möglich sei; stattdessen werde mir eine Privatrechnung ausgestellt, welche ich bei der Krankenkasse in der Hoffnung auf Erstattung einreichen könne.

Dies ist bei meiner Kasse, der KKH nicht der Fall. Ich soll nun also weiter diese Kosten selbst tragen oder "umziehen".

Bei mir löst diese Tatsache Unverständnis aus. Wieso kann das XXX nicht mit den Krankenkassen über die Gesundheitskarte abrechnen? Im Schreiben ist dies mit dem Satus als Uniklinik verargumentiert. Mir ist unbekannt, dass Unikliniken nicht mit den Kassen abrechnen können. Wäre dem so, müsste ich ja auch meine in der Uniklinik erhaltene Chemotherapie sowie die Operationen privat abrechnen.

Ich bitte Sie daher, diesen Missstand im Klinikum zu evaluieren und nach einer Lösung hierfür zu suchen und freue mich auf Ihr Feedback.

Mit freundlichen Grüßen

XXX

Wir verzeichnen also durch o.g. Begebenheiten in der Konsequenz einen „Umlagerungstourismus“ von kryokonserviertem Keimzellgewebe durch PatientInnen in Zentren mit Kassenzulassung, was bedingt durch die Haftungsverantwortung der innehabenden ärztlichen Kollegen (AMG) zu Unmut führt.

- Haftungsrechtliche Probleme:

Es war bis dato gängige Praxis, wegen der Länge der Lagerungsfristen die Proben zur Fertilitätsprotektion in kommerzielle Einrichtungen oder eigene Kryogesellschaften auszulagern (Cave: Steuerproblematik!). Dabei spielt der fehlende Versicherungsschutz über eine Lagerung ab dem 11. Jahr hinaus für



die Zentren eine bedeutende Rolle. Der Haftpflichtverband der Deutschen Industrie (HDI), mit dem ein Rahmenversicherungsvertrag für Kryomaterial der BRZ-Zentren besteht, lehnt bislang eine längere Deckungszusage kategorisch ab. Das Risiko für den Arzt bleibt somit ab dem 10. Jahr ungelöst bestehen, was die Bereitschaft zu Übernahme bereits anderweitig eingelagerter Proben nicht gerade fördert.

- Eine genaue Darstellung durch den G-BA/Bewertungsausschuss/KBV/KK oder wer auch immer dafür zuständig ist (?), ist **nun dringlich erforderlich**, wie dies durch Universitäten und End- Kryolagerstätten als Drittanbieter umgesetzt werden könnte!

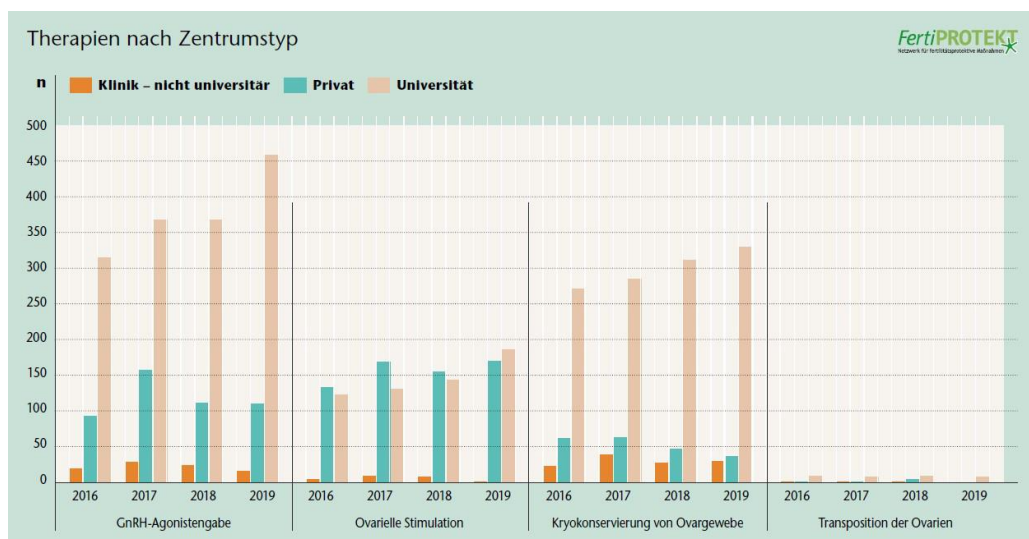


Abb.2.: Quantitative Verteilung fertilitätserhöhender Maßnahmen je nach Zentrumstyp.

Bitte finden Sie hierzu die Stellungnahme der DKGEV zur Lage der Unikliniken vom 27.08.2021:

„Die in der Richtlinie des G-BA noch vorgenommenen Anpassungen statuieren nach unserer Auffassung für sich kein eigenes Leistungsrecht. Dieses kann sich allein aus gesetzlichen Regelungen (z.B. SGB V) ergeben.

Aus dem Umstand, dass in § 27a Abs. 3 SGB V die Krankenkasse als Kostenträger genannt wird, ergibt sich aus unserer Sicht nicht automatisch, dass Krankenhäuser diese Leistung ohne Weiteres erbringen können. Hier



wäre eine der gesetzlichen Grundlagen für ambulante Leistungserbringung durch Krankenhäuser heranzuziehen.

Dies kann eine Ermächtigung sein. Bekanntlich ist diese für Krankenhäuser oder dort tätige Ärzte nur sehr schwer zu erlangen.

Ein anderer Weg könnte die Erbringung über die Regelungen des § 117 SGB V i. V. m. § 120 Abs. 2 SGB V sein. Dies setzt allerdings voraus, dass die Uniklinik mit den Landesverbänden der Krankenkassen eine entsprechende Vereinbarung trifft. Dieser Weg hängt also ganz maßgeblich von der Bereitschaft der Krankenkassen ab.“

Die Universitäten bleiben seit Monaten völlig auf sich alleine gestellt!

Die GKV kann ohne Zulassung/Ermächtigung nicht zahlen, die GOÄ-Abrechnungsunternehmen lehnen die Bearbeitung einer einfachen GOÄ-Rechnung bei GKV-Patientinnen ab, das es mittlerweile über EBM abrechenbar ist.

Der Erhalt einer Ermächtigung (für Frauen und! Männer, da Reproduktionsmediziner keine andrologische Zusatzbezeichnung erwerben können) ist bekanntlich sehr schwer und zeitaufwändig – die PatientInnen werden seit dem 01.07.2021 nunmehr „auf Kosten der Häuser“ behandelt (ausgenommen der Medikation). Dies kann nicht im Sinne der Richtlinie gewesen sein und ist finanziell auf Dauer für die Universitätskliniken auch nicht tragbar.

Die flächendeckende Versorgung der PatientInnen ist demnach aufgrund der Abrechnungsprobleme massiv gefährdet, v.a bei der Kryokonservierung von Ovargewebe, da diese hauptsächlich an den Universitäten behandelt und eingelagert werden und was unsere Situation noch drastisch verschärfen wird. (Siehe hierzu auch Abb. 2. aus dem DIR 2019)

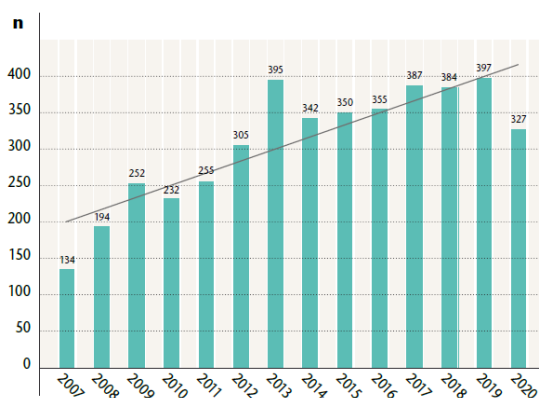
Anhand der kommenden *FertiPROTEKT* Daten (2022) werden wir sehen, wie sich die Patientenströme zwischen Universitäten und Niederlassung verlagern werden.



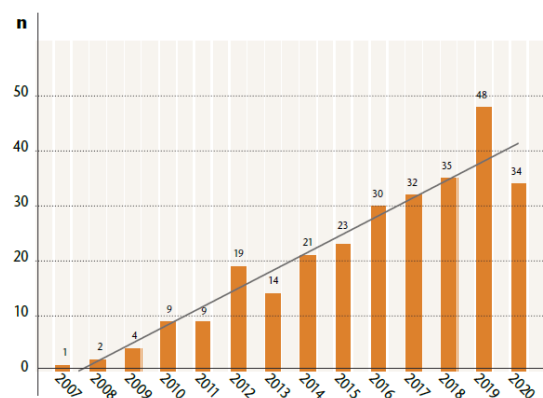
- Ferner ist die Transplantation von Ovargewebe bislang **nicht** in den §27a Absatz 4 SGB V inkludiert und würde somit in der Folge einer Explantation nicht im Leistungsanspruch inbegriffen sein. Da die Transplantation von Gewebe zurück in das Abdomen aber die wesentliche und unverzichtbare Voraussetzung zum Eintritt einer Schwangerschaft nach erloschener Ovarfunktion darstellt – ist diese Entscheidung bisher nicht nachvollziehbar und das Vorhaben somit nicht zu Ende gedacht. Wir empfehlen in der Konsequenz die Verlagerung der Transplantation aus dem §27 in den §27a. Zwar ist im §27 folgendes definiert: „Zur Krankenbehandlung gehören auch Leistungen zur Herstellung der Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit, wenn diese nicht vorhanden oder durch Krankheit oder wegen einer durch Krankheit erforderlichen Sterilisation verlorengegangen war“, doch ist die Infertilität aufgrund der Behandlung der Erkrankung nicht aufgeführt. Somit erneut die Frage, warum nicht upfront pro, sondern gegen Patient entscheiden? Deshalb plädieren wir ob einer gesicherten Kostenübernahme die Aufnahme der Transplantation in den §27a!

Hier finden Sie im Übrigen die aktuellen Daten zu den jährlichen Transplantationen incl. der Erfolgchancen um die Quantität der Eingriffe näher einordnen zu können (Quelle: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020-2de.pdf>, S. 46,47):

Anzahl der Kryokonservierungen von Ovargewebe für eine spätere Transplantation pro Jahr von 2007–2020, n=4.309



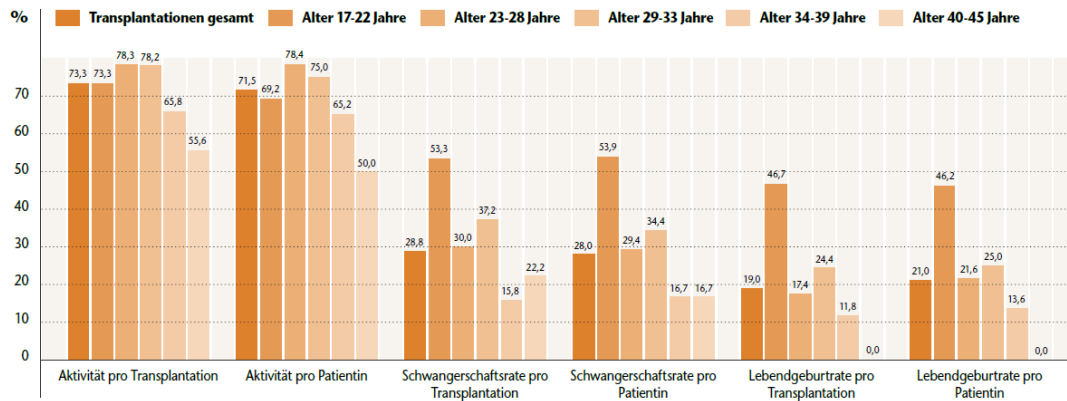
Anzahl der Transplantationen von Ovargewebe pro Jahr von 2007–2020, n=281



(Abb. 3a und b: *der in 2020 verzeichneten Rückgang wird der Pandemie zugeschrieben)



Grafische Darstellung der Erfolgsraten in unterschiedlichen Altersgruppen (%)
 Altersgruppierung der Patientinnen erfolgte zum Zeitpunkt der Kryokonservierung



- Die Kostenübernahme der Medikation für hormonrezeptorpositive Karzinome ist alles andere als zufriedenstellend, sind die Daten unter Verwendung eines Aromatasehemmers während der Stimulation doch bereits gut belegt. Tatsächlich findet die Behandlung zum Fertilitätserhalt seit vielen Jahren erfolgreich bei diesen Patientinnen unter Einsatz dieser Medikamente statt – wobei die Sicherheit hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überleben durch die Therapie NICHT beeinträchtigt ist. Dies wurde nicht nur in prospektiven Studien sondern auch allen nationalen und internationalen Leitlinien mehrfach publiziert.
- Marklund A. et al. Human Reproduction, Vol.35, No.4, pp. 929–938, 2020,
- Kutluck et al. J Clin Oncol 36:1994-2001, 2018 by American Society of Clinical Oncology
- Anderson A on behalf of the [ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation](#), Human Reproduction Open, pp. 1–17, 2020
- V. Wolff et al. Fruchtbarkeitserhalt bei onkologischen und nicht- onkologischen Erkrankungen. Empfehlungen des [FertiPROTEKT- Netzwerk e.V.](#) Springer Verlag 2020

Letztlich darf nicht vergessen werden, dass eine Schwangerschaft von knapp 10 Monaten derart hohe Östrogenlevel erzeugt, welche durch eine 10 tägige Stimulation niemals erreicht werden können. Hier **muss** nachgebessert werden, da dieser Ausschluss die Hälfte aller Mammakarzinom- Patientinnen betrifft (siehe u.s. Grafik, non-published Data des FertiPROTEKT- Netzwerkregisters).



Wir plädieren dringlich für eine erneute Überprüfung spätestens 2 Jahre nach Inkrafttreten der 1. Kryo- Richtlinie

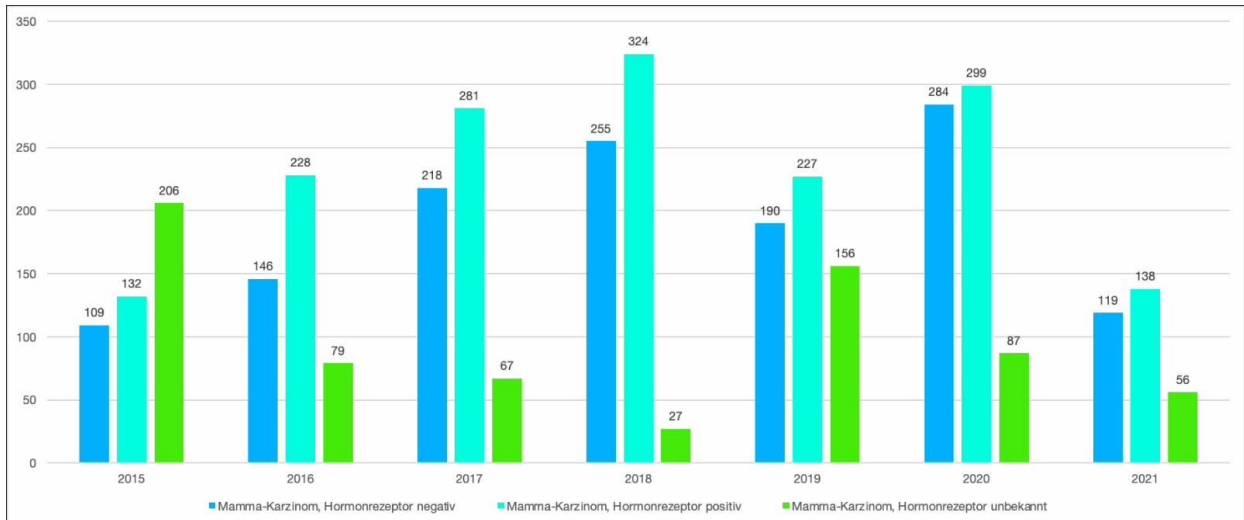


Abb 4: Anteil rezeptorpositive und rezeptornegative Mamma- Karzinome

- Ein herzliches Dankeschön für die Nachbesserung bzw. erneute Klarstellung zur Kostenübernahme der Medikation für Jugendliche unter 18. Jahren - juristisch ist der Satz des BMG aber weiterhin butterweich und aus unserer Sicht nicht zu belangen. Es kommt auf die Kulanz der Kassen an. Auch hier ist die Umsetzung in der Realität mit raschem Einholen einer Krankenkassenzusage nicht immer gegeben.

Zusammenfassend:

- Universitäten arbeiten seit dem 1.7.21 „pro bono“
- Es gibt keine Kassenzulassungen/Ermächtigungen an den Universitäten, somit auch keine Abrechnungsmöglichkeit
- Universitäten decken den Hauptanteil an fertilitätsprotektiven Behandlungen ab.
- Kryo-Endlager sind nicht abrechnungsberechtigt, lagern aber einen Großteil der Zellen/Gewebe aus den peripheren Zentren ein.



- Es findet ein Umlagerungstourismus für Zellen statt mit erschwerten Möglichkeiten ein passendes Zentrum zu finden.
- Es besteht kein Versicherungsschutz für Kryoeinrichtungen/Ärzte ab dem 11. Jahr der Einlagerung
- Präpubertäre müssen in der Kryorichtlinie berücksichtigt werden.
- Rezeptorpositive Frauen müssen in der Richtlinie berücksichtigt werden.
- Die flächendeckende Versorgung ist massiv gefährdet
- Es scheint keine Ansprechpartner/Institution zu existieren, die für dieses Problem zuständig, respektive zu einem Lösungsansatz berechtigt sind.

Gerne besprechen wir Fragen oder Details Ihrerseits zu dieser Stellungnahme in der kommenden Anhörung am 25.11.2012.

Hochachtungsvoll, Ihre
Prof. Dr. med. Nicole Sänger



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL):

Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Berlin, 25.11.2021

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 28.10.2021 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Absatz 5 SGB V zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) – Kryokonservierung von Keimzellgewebe – aufgefordert.

Hintergrund

Der G-BA hat die Aufgabe, den gesetzlich bestehenden Anspruch von Versicherten auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen zu konkretisieren.

In einem ersten Schritt hatte sich der G-BA mit der Regelung der Kryokonservierung von Keimzellen (einschließlich der Gewinnung von Samenzellen durch die testikuläre Spermienextraktion) befasst und die Erstfassung der Richtlinie zur Kryokonservierung von Keimzellen und Keimzellgewebe wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) am 16. Juli 2020 beschlossen. Am 17. Dezember 2020 wurde hierzu noch ein Änderungsbeschluss gefasst, um die Qualifikationsvoraussetzungen für die Erbringung der Leistungen konkreter zu fassen.

Weitere Beratungen des G-BA zur Kryokonservierung von Keimzellgewebe betreffen die Frage, ob und unter welchen Voraussetzungen die Kryokonservierung von Ovarialgewebe insbesondere auch für Minderjährige zugänglich gemacht werden kann. Laut tragenden Gründen zum aktuellen Beschlussentwurf ist die Datenlage zum Stellenwert der Kryokonservierung von Ovarialgewebe heterogen und der Nutzen (im Sinne einer späteren Schwangerschaft und Geburt) auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht sicher einschätzbar. Die vorliegende Beschlussempfehlung berücksichtigt aus Sicht des G-BA diese schwache Evidenzlage hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Beratung und zum Umfang der medizinischen Maßnahmen.

Die Bundesärztekammer nimmt wie folgt Stellung:

In der Richtlinie zur Kryokonservierung des G-BA wird mehrfach auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion n. § 16b Abs. 1 TPG Bezug genommen. Dies ist zu begrüßen. Bei der genauen Bezeichnung der Richtlinie der BÄK sind allerdings Variationen erkennbar, die zwar insofern unkritisch sind, als dass die Richtlinie stets identifizierbar bleibt und Verwechslungen mit anderen Regelwerken unwahrscheinlich sind. Eine durchgängig stringente Bezeichnung wäre aber dennoch wünschenswert.

Die aktuelle Bezeichnung der Richtlinie (DOI: 10.3238/arztebl.2018.Rili_assReproduktion_2018), abrufbar auf der Internetseite der Bundesärztekammer unter http://www.baek.de/Rili_assReproduktion_2018, lautet „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“. Wie im Text der Kryo-RL des G-BA bereits erkennbar, wird sich dieser Titel im Rahmen einer umschriebenen Fortschreibung der Richtlinie ändern, indem auch im Titel auf die erweiterte Berücksichtigung von Keimzellgewebe Bezug genommen werden wird. Die neue Fassung der fortgeschriebenen Richtlinie (Stand Ende November 2021) befindet sich in der finalen Abstimmungsphase und ist noch nicht veröffentlicht. Damit ist die neue Fassung auch noch nicht zitierfähig.

Um wiederholten Anpassungsbedarf im Richtlinienentwurf der Kryo-RL vorzubeugen, schlägt die Bundesärztekammer vor, die genaue Bezeichnung der Richtlinie der Bundesärztekammer – zumindest zum jetzigen Zeitpunkt – offenzulassen. Aus unserer Sicht wäre der Bezug

hinreichend deutlich, wenn etwa durchgängig die Bezeichnung „Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gemäß § 16b TPG“ verwendet werden würde.

Weitere Änderungshinweise

Zur geplanten Änderung von § 4 Nr. 2:

„Zu berücksichtigen sind bei der Beratung die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Optionen zur Fertilitätsprotektion (z.B. Bei Frauen: Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme), die Erörterung der Erfolgsaussichten und Risiken der möglichen Maßnahmen und damit verbundener, eventuell auch psychosozialer Belastungen.“

Die Bundesärztekammer schlägt folgende Änderung vor:

Statt „...Keimzellgewinnung vs. Keimgewebsentnahme...“ „...Keimzellgewinnung **und/oder** Keimgewebsentnahme...“.

Zu § 6 Abs. 2 Nr. 2:

„Krankenhäusern, welche die Anforderungen nach Nummer 1 Buchstabe b erfüllen.“

Die Bundesärztekammer schlägt folgende Änderung vor:

„Krankenhäusern, welche die Anforderungen nach Nummer 1 Buchstabe b **oder nach Nummer 3** erfüllen.“

Begründung: Anderenfalls wären die Leistungserbringer für die „männliche Seite“ im Krankenhaus ausgeschlossen, wenn sie die Leistung unabhängig von einem Kinderwunschzentrum erbringen (es gibt Kliniken, die nur die „männliche Seite“ mit der Kryokonservierung versorgen).

Zu § 5 Abs. 3:

Die Bundesärztekammer begrüßt grundsätzlich den Vorschlag der Patientenvertretung in § 5 Abs. 2 Nr. 3 (*Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Ovarialgewebe*), bei der vorgeschriebenen interdisziplinären Beratung von weiblichen Kindern vor der Menarche die oder den die Grunderkrankung behandelnde Fachärztin oder Facharzt und eine Psychotherapeutin oder einen Psychotherapeuten einzubeziehen. Allerdings sollte hier von einer zwingenden „hat-“ bzw. „muss“-Forderung abgesehen werden, da diese Therapien oft eilbedürftig sind und die Indikation somit kurzfristig gestellt werden muss, so dass diese interdisziplinäre Beratung nicht zu einer Verzögerung des Therapiebeginns führt.

Abschließend möchte die Bundesärztekammer auf einen Umstand aufmerksam machen, der zwar nicht im unmittelbaren Regelungsbereich der Kryo-RL liegt, aber dennoch bei dieser Gelegenheit Erwähnung finden sollte: Insbesondere Universitätsklinken bzw. die in Kliniken oder universitären Zentren eingerichteten reproduktionsmedizinischen Einrichtungen, welche die in der Kryo-RL aufgeführten Leistungen anbieten, können die Leistungen nicht über die GKV abrechnen, da sie nicht an der kassenärztlichen Versorgung beteiligt sind. Somit entsteht die Inkongruenz, dass Patientinnen und Patienten gemäß § 27a Abs. 4 SGB V zwar rechtlich einen Anspruch auf eine Kryokonservierung haben, praktisch diese Leistung aber nicht über die GKV abgerechnet werden kann und so von den betroffenen Patientinnen und Patienten selbst übernommen werden muss. Diese Vorgehensweise unterminiert den

Anlage 3 Abschlussbericht: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe

Willen des Gesetzgebers, der die Kryokonservierung von Keimzellen vor Keimzell-schädigender Therapie als Leistung der GKV verankern wollte.

Von: Anke.Virks@bfdi.bund.de im Auftrag von REFERAT13@bfdi.bund.de
Gesendet: Donnerstag, 25. November 2021 15:11
An: kryo
Betreff: Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe
Anlagen: signature.asc

Kennzeichnung: Zur Nachverfolgung
Kennzeichnungsstatus: Gekennzeichnet

Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
13-315/072#1231

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich danke Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Absatz 5a SGB V.

Da hinsichtlich der Änderungen kein datenschutzrechtlicher Bezug erkennbar ist, gebe ich zur Änderung der Richtlinie zur Kryokonservierung: Kryokonservierung von Keimzellgewebe keine Stellungnahme ab.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Anke Virks

Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Referat 13 - Sozial- und Gesundheitswesen Friedrichstraße 50
10117 Berlin

E-Mail Referat: Referat13@bfdi.bund.de
Telefon: +49 (0)30 18 7799-1308
Internetadresse: www.bfdi.de

Datenschutzrechtliche Erklärung des BfDI für den E-Mail-Verkehr und die Erfüllung seiner öffentlichen Aufgaben insgesamt: (nachstehender Link führt auf den Internetauftritt des BfDI unter www.bfdi.bund.de)

<https://www.bfdi.bund.de/datenschutz>

Hinweis:
Dies ist eine vertrauliche Nachricht und nur für den Adressaten bestimmt. Sollten Sie irrtümlich diese Nachricht erhalten haben, informieren Sie bitte sofort den Absender und vernichten Sie diese E-Mail.

Privacy statement of the BfDI for correspondence by email and for managing its overall public responsibility: (the following link is directing to the web presence of the BfDI at www.bfdi.bund.de)

<https://www.bfdi.bund.de/EN/Service/PrivacyStatement/PrivacyStatement-node.html>

Confidentiality notice:

This is a confidential message and it is intended only for the addressee. If you have received this message by mistake, please immediately inform the sender and destroy this email.