

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahme wegen keimzellschädigender Therapie vom 24. Januar 2020

Stellungnahme

getragen von

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Immunologie
Arbeitsgemeinschaft Kinder und Jugendgynäkologie
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (federführend)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Deutsche Gesellschaft für Senologie
Deutsche Gesellschaft für Urologie
Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs
Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Psychosoziale AG in der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Einleitung

Infertilität ist eine der Langzeitnebenwirkungen erfolgreicher Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen* mit lebensbedrohlichen und chronischen Erkrankungen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Krebs bei Anwendung systemischer, radioonkologischer oder chirurgischer Therapien, aber auch Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Patienten mit angeborenen Erkrankungen, die einer allogenen Stammzelltransplantation bedürfen [1, 2]. Eine der häufigen und die Lebensqualität beeinträchtigenden Langzeitfolgen dieser Behandlungen ist Infertilität. Die damit verbundene, psychische Belastung ist differenziert in der Stellungnahme der Psychosozialen Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie dargestellt, siehe [Anhang 1](#). Der Gesetzgeber hat die Problematik erkannt und dieses Erkenntnis im Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) vom Mai 2019 Rechnung getragen. Im Fünften Buch Sozialgesetzbuch §27a wurde folgender Absatz 4 hinzugefügt:

- Versicherte haben Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Spermazellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen Maßnahmen, wenn die Kryokonservierung wegen der Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft nach Absatz 1 vornehmen zu können.

Nach intensiven Beratungen hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) jetzt den Beschlussentwurf einer Richtlinie zur Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben publiziert. Wir bedanken uns für die Möglichkeit zur Stellungnahme und begrüßen das spürbare Engagement des Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA. Sehr kritisch sehen wir vor allem

- den weitgehenden Leistungsausschluss von Kindern und Jugendlichen (§5)
- die Kriterien für die berechtigten Leistungserbringer (§6)
- die Verschiebung der Aufnahme von Regelungen für die Weiterentwicklung fertilitätsprotektiver Maßnahmen wie der Gewebeentnahme auf einen späteren Zeitpunkt

Im Detail haben wir die folgenden Anmerkungen zum Beschlussentwurf:

§2 (1), (2) 1-3 **keine Änderungen**

Wir begrüßen die Aufnahme des Modells einer zweistufigen Beratung mit Indikationsstellung durch die behandelnden Ärzte und nachfolgender Beratung durch reproduktionsmedizinisch oder andrologisch qualifizierte Fachärzte. Damit wird sowohl der Bezug zur jeweiligen Erkrankung, zur geplanten Therapie und zur individuellen Situation der Erkrankten als auch die Auswahl der optimalen, fertilitätsprotektiven Maßnahme und des optimalen Zeitpunktes nach dem aktuellen Stand des Wissens sichergestellt. Ein solcher Zeitpunkt kann ggf. auch in einem Zeitfenster nach einer ersten Therapiemaßnahme liegen, wenn eine prätherapeutische Kryokonservierung nicht möglich ist. Ergänzend kann auch eine Beratung durch endokrinologisch qualifizierte Ärzte erforderlich sein.

§2 (2) 4 **Änderung**

In Abschnitt 4 wird die Einwilligung geregelt. Die Regelung bei Einwilligungsunfähigkeit ist auf weibliche Versicherte begrenzt. In Satz 3 schlagen wir die Streichung der Beschränkung auf weibliche Versicherte und stattdessen folgende Änderung vor:

Satz 3 ... eingewilligt haben. ~~Bei weiblichen Versicherten...~~ Im Falle der Einwilligungsunfähigkeit kann ein gesetzlicher Vertreter oder ein Bevollmächtigter die Einwilligung erteilen.

Begründung: Auch die testikuläre Spermienextraktion (TESE) oder die Kryokonservierung von Hodengewebe ist eine Option bei männlichen Patienten. Diese Maßnahmen sind indiziert bei geschlechtsreifen Patienten, wenn eine Ejakulation nicht möglich ist, oder bei präpubertären Jungen. Letzteres wird bereits in spezialisierten Zentren in Deutschland erfolgreich durchgeführt [3, 4]. Methoden sind die testikuläre Spermienextraktion oder die Kryokonservierung von präpubertärem Hodengewebe.

§2 (3) **keine Änderungen**

Die Regelungen im Beschlussentwurf beziehen sich in der Altersbegrenzung auf die Festlegung des zugrundeliegenden §27a zur künstlichen Befruchtung. Eine solch starre Altersgrenze entspricht grundsätzlich nicht dem gängigen Vorgehen in der Onkologie, in der das biologische und nicht das kalendarische Alter entscheidend ist, das ist aber wohl kein Thema im Kontext dieser Richtlinie.

Die weitergehenden, altersbezogenen Einschränkungen im Vorschlag des GKV-Spitzenverbandes (GKV-SV), die fast ausschließlich Frauen betreffen würden, sind nicht patientengerecht. Eine ausführliche Begründung findet sich in der gleichzeitigen Stellungnahme der Deutschen Stiftung für Junge Erwachsene mit Krebs, siehe [Anhang 2](#).

§3 (3) **Änderung**

Wir begrüßen die offenen Formulierungen mit Hinweis auf den derzeit rasch wachsenden Erkenntniszuwachs, vor allem im Bereich der medikamentösen Tumortherapie, schlagen aber bei der Strahlentherapie eine Änderung vor:

- **operative Entfernung der Keimdrüsen oder**
- **Strahlentherapie mit potenzieller Schädigung der Keimdrüsen oder**
- **potenziell fertilitätsschädigende (**oder embryotoxische**) Medikation**

*Begründung: Bei Bestrahlungen im Beckenbereich aber auch **in angrenzenden anatomischen Regionen (Mittelbauch, Oberschenkel)** muss bei Männern und männlichen Jugendlichen mit einer Reduktion bzw. einem kompletten Ausfall der Spermienproduktion und der Testosteronproduktion, bei Frauen und weiblichen Jugendlichen mit dem Ausfall der Ovarien gerechnet werden. Die Schädigungswahrscheinlichkeit ist von den Details der erforderlichen Bestrahlungsmodalitäten (z. B. Lage des Zielvolumens, Wahl der Strahlenart, Wahl der Bestrahlungstechnik, Dosierung und Fraktionierung u.a.) abhängig. Deshalb schlagen wir eine offenere Formulierung zur Charakterisierung der Strahlentherapie-induzierten Keimzellschädigung vor.*

Bei den potenziell schädigenden Medikamenten sollten auch die potenziell embryotoxischen Arzneimittel einbezogen werden, da eine Pausierung oder Umsetzung der Medikation zum Zweck der Fortpflanzung (z.B. bei Transplantationen) oftmals nicht möglich ist.

§4 **Änderung**

Wir begrüßen die Regelungen zur Beratung und bedanken uns für die Berücksichtigung unserer vorherigen Stellungnahmen. Wir schlagen folgenden, abschließenden Satz zu §4 vor:

- **Für die umfassende Beratung der Betroffenen und die Integration der fertilitätsprotektiven Maßnahmen in die Behandlung der Grundkrankheit ist eine enge Kooperation zwischen den beteiligten Fachdisziplinen erforderlich.**

Begründung: Vor allem bei den malignen Erkrankungen gibt es großen Zeitdruck zur Einleitung der antineoplastischen Therapie. Hier sind institutionalisierte Kooperationen unabdingbar. Im Rahmen dieser Kooperationen werden auch gegenseitige Informationen über bisherige Erfahrungen und neue Entwicklungen ausgetauscht.

§5 (1) **keine Änderungen**

Wir begrüßen die umfassende Beschreibung.

§5 (2) Satz 1 **Änderung**

Die erforderlichen Laboruntersuchungen entsprechen dem Stand des Wissens. Die Terminologie sollte grundsätzlich auf Keimzell- oder Keimzellgewebegewinnung erweitert werden, entsprechend dem Vorschlag der Patientenvertretung. Darüber hinaus schlagen wir diese Änderung vor:

- ~~**Die Befunde der Untersuchungen müssen bei der Gewinnung, Verarbeitung, Verwendung und Lagerung der Zellen vorliegen (streichen)**~~

Alternative Formulierung:

- **Die Befunde der Untersuchungen müssen bei der Verwendung und langfristigen Lagerung der Zellen vorliegen.**

Begründung: Manchmal müssen und können Spermien sehr kurzfristig gewonnen werden, bevor alle infektiologischen Parameter vorliegen. Hier kann eine Quarantänelagerung bis zum Vorliegen der Infektionsparameter vorgenommen werden. Die Zahl der betroffenen Patienten ist klein, sie sollten aber von den neuen Regelungen zur Fertilitätsprotektion nicht ausgeschlossen werden.

§5 (2) Satz 2 Änderung 1

Dieser Satz beschreibt den Umfang der medizinischen Leistungen bei Frauen. Wir schlagen folgende Änderungen vor:

- **Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Eizellen und von Ovarialgewebe**

Begründung: Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine etablierte Methode, um die Fertilität nach Behandlung der Krebserkrankung wiederherzustellen. Sie kann unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt zu keiner relevanten Verzögerung der onkologischen Therapie. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe bedarf keiner hormonellen Stimulation, was besonders für Frauen mit hormonempfindlichem Mammakarzinom von Bedeutung ist. Wir haben die Fortschritte in der Kryokonservierung von Ovarialgewebe bereits in früheren Stellungnahmen dargestellt. Die Methode wird zunehmend standardisiert [5] wird in Leitlinien empfohlen [1, 6, 7] und auch in Deutschland erfolgreich angewandt [8, 9, 10].

§5 (2) Satz 2 Änderung 2

Bei Beschreibung der Durchführung der hormonellen Stimulationsbehandlung schlagen KBV und GKV-SV folgende Einschränkung vor: „... unter Beachtung der Grenzen der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Medikamente zur ovariellen Stimulation vor Eizellgewinnung sind aktuell ausschließlich für erwachsene Frauen zugelassen. Werden diese Medikamente im Zusammenhang mit der ovariellen Stimulation bei nicht erwachsenen Frauen eingesetzt, sind die gesamten in dieser Richtlinie geregelten Leistungen keine GKV-Leistung.“

Wir lehnen diese Einschränkungen ab und schlagen folgenden Satz vor:

- **Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung von Eizellen:**
 - o **Medikamentöse ovarielle Stimulation, laboratoriumsmedizinische Untersuchungen des Hormonstatus, sonographische Untersuchungen sowie transvaginale oder laparoskopische Eizellentnahme (Follikelpunktion)**
 - o **laparoskopische Entnahme von Ovarialgewebe**

Begründungen

- *Kryokonservierung von Keimzellgewebe*

Die Kryokonservierung von Keimzellgewebe bei den erkrankten Kindern und Jugendlichen ist unabdingbar, um auch diesen Patienten in 10-20 Jahren die Geburt eigener Kinder zu ermöglichen. Das dies erreicht werden kann, zeigen aktuelle Daten aus Deutschland [8, 9, 10]. Uns ist nicht ersichtlich, warum ausdrücklich den nicht erwachsenen Frauen die Regelungen dieses neuen Gesetzes nicht zugutekommen sollen.

- *Ovarielle Stimulation*

Eine Hürde sind die Zulassungsbestimmungen der eingesetzten Präparate. Die Fachinformationen der für die ovarielle Stimulation zugelassenen Präparate enthalten diese Formulierungen:

GnRH-Agonisten	<i>Es gibt keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen</i>
Triptorelin	<i>Es gibt keine relevante Anwendung</i>
Menotropin	<i>Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht vorgesehen.</i>

In allen Fachinformationen wird deutlich, dass zum Zeitpunkt der jeweiligen Zulassungen keine Indikationen bei Kindern und Jugendlichen gesehen worden ist. Das entspricht nicht mehr der aktuellen Situation. Die ovarielle Stimulation zur Gewinnung von Eizellen zur Fertilitätsprotektion kann in der hier angesprochenen Konstellation eine Indikation sein [11, 12]. In keiner Fachinformation werden Kinder und Jugendliche explizit von der Verordnung ausgenommen, jugendliches Alter wird nicht als Kontraindikation angegeben. Im Rahmen von FERTIPROTEKT wurde deutschlandweit die erfolgreiche Kryokonservierung von Eizellen nach hormoneller Stimulation bei über 20 Frauen im Alter <18 Jahre dokumentiert. Die Zahlen von FERTIPROTEKT wurden bereits an den GBA übermittelt. Auf der Basis der bisherigen Erfahrungen muss der Einsatz der ovariellen Stimulation auch bei nicht erwachsenen Frauen ermöglicht werden. Analog zum Vorgehen bei neuen Arzneimitteln im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG ist hier ein Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder/Jugendliche möglich [13].

Alternativ oder ergänzend ist zu klären, ob die neuere Regelung zur Genehmigung von Arzneimitteln zur pädiatrischen Verwendung (PUMA) hier genutzt und ein entsprechendes Verfahren kurzfristig über den G-BA beim BfArM eingeleitet werden kann.

- *Kopplung der weiteren Maßnahmen der Kryokonservierung an die Zulassung der Arzneimittel*
Der o. a. Vorschlag von KBV und GKV-SV sieht eine Kopplung der Kostenübernahme der „gesamten in dieser Richtlinie geregelten Leistungen“ an die Zulassung der Medikamente zur ovariellen Stimulation vor. Das ist juristisch zu hinterfragen. In dem beiliegenden Gutachten von Dr. Pannenbecker wird ausführlich begründet, dass eine „etwaig fehlende Verordnungsfähigkeit eines im Rahmen einer Methode anzuwendenden Arzneimittels nicht die Verordnungsfähigkeit der im Rahmen der Methode erbrachten ärztlichen Leistungen beseitigt, wenn belegt ist, wie hier durch die mittels hormoneller Stimulationen gewonnen Eizellen, dass die Methode unter Verwendung des Arzneimittels auch bei jüngeren Frauen wirksam ist, siehe Anhang 3.

Selbst bei fehlender Bereitschaft zur Kostenerstattung der ovariellen Stimulation durch einzelne Krankenkassen dürfen die jugendlichen Patientinnen nicht von weiteren, in dieser Richtlinie aufgeführten Leistungen ausgenommen werden.

§5 (2) Satz 3 Änderung

Dieser Satz beschreibt den Umfang der medizinischen Leistungen bei Männern. Wir schlagen folgende Änderungen vor:

- **Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung und der Aufbereitung von Spermien und von Hodengewebe bei männlichen Personen. ~~ab der Pubertät inklusive Spermogramm. Im Falle einer Azoospermie (oder Aspermie) testikuläre Spermienextraktion (TESE) (streichen)~~**

Begründung (siehe auch §2 (2) 4): Die testikuläre Spermienextraktion (TESE) und die Kryokonservierung von Hodengewebe sind valide Optionen zur Fertilitätsprotektion. Methoden sind die testikuläre Spermienextraktion oder die Kryokonservierung von präpubertärem Hodengewebe.

§6 Änderung

Dieser Paragraph beschreibt die Erbringer der Leistungen nach §5. Er nimmt die etablierten, andrologischen/urologischen Einrichtungen von der Versorgung aus und entspricht in der vorliegenden Formulierung nicht unserem Verständnis der Gesetzeslage. Wir schlagen folgende Änderung vor:

- **Die Maßnahmen nach § 5 dürfen nur von Gewebereinrichtungen durchgeführt werden, die die Erlaubnis nach § 20 b/c AMG besitzen.**

Begründung: Die Kompetenz zur Erbringung der unter §5 aufgeführten Leistungen zur Kryokonservierung von Eizellen, Spermien oder Keimgewebe liegt bei Inhabern der Erlaubnis nach § 20 b/c AMG und nicht bei zugelassenen Ärzte, ermächtigten Ärzten, ermächtigten ärztlich geleitete Einrichtungen oder Krankenhäusern mit Verträgen nach § 112 Absatz 2 Satz 1 Nummer 6 SGB in Verbindung mit § 27a SGB V (IVF-Zentren). Dies betrifft insbesondere Spermien und Keimgewebe. Die Kryokonservierung, vor allem die Auswahl des entsprechend geeigneten Verfahrens von Eizellen, Spermien und Keimgewebe ist komplex und bedarf daher der staatlichen Kontrolle nach AMG (siehe auch Gewebegesetz).

Perspektiven - Weiterentwicklung

Die im Unterausschuss des G-BA vertretenen Parteien weisen im Beschlussentwurf darauf hin, dass der G-BA die Beratungen zu weiteren Maßnahmen der Kryokonservierung fortsetzen wird. Selbstverständlich begrüßen wir diese Absicht, sehen darin aber auch das Risiko einer Verzögerung der Umsetzung der im TSVG beschlossenen Gesetzesänderung für relevante Patientengruppen.

Dazu gehört auch, dass in der aktuellen Form nicht die Kostenübernahme für Patienten berücksichtigt wird, die aufgrund einer angeborenen Erkrankung ein sehr hohes Risiko haben, in einer frühen Phase des Lebens eine starke Fertilitätseinschränkung zu erleiden, welche eine spätere Elternschaft verhindert. Dies betrifft Menschen, die aufgrund einer genetischen Besonderheit einen Mangel an Keimzellgewebe haben, in einer frühen Lebensphase einen progredienten Keimzelluntergang erfahren oder bei denen die körpereigene Keimzellstimulation unzureichend ist. Beispiele sind Patienten mit einem Ullrich-Turner- oder einem Klinefelter-Syndrom, Menschen mit einer Störung der sexuellen Reifung oder einer Variation der Geschlechtsentwicklung („differences of sexual development and maturation“). Hier liegt eine Lücke in der Gesetzgebung zugrunde. Die zuständigen Fachgesellschaften, insbesondere die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED) und die Deutsche Gesellschaft für Urologie weisen darauf hin, dass diese eine nicht zu rechtfertigende Benachteiligung und eine Lücke in der Gesetzgebung darstellt und bitten um Anpassung der geplanten Richtlinie auch für diese Patientengruppen.

Literatur

1. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Fertilitätserhaltung bei onkologischen Therapien. Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Registernummer 015 - 082. Klassifikation S2k. 2017. Eingesehen: 11.06.2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/015-082.html>
2. Vom Krebs geheilt, aber nicht gesund. Keine Hoffnung auf eigene Kinder. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 11, 2018. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fertilitaetserhalt/dgho_gpsr_xi_de_0971_web.pdf
3. Kanbar M, de Michele F, Wyns C: Cryostorage of testicular tissue and retransplantation of spermatogonial stem cells in the infertile male. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 33:103-15, 2019. DOI: [10.1016/j.beem.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.003)
4. Sinha N, Whelan EC, Brinster RL: Isolation, Cryopreservation, and Transplantation of Spermatogonial Stem Cells. Methods in molecular biology (Clifton, NJ) 2005:205-220, DOI: [10.1007/978-1-4939-9524-0_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9524-0_14)

5. Beckmann MW, Lotz L, Toth B et al.: Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 79:53-62, 2019. DOI: [10.1055/a-0664-8619](https://doi.org/10.1055/a-0664-8619)
6. Dalle JH, Balduzzi A et al. on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party: Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. Bone Marrow Transplant 52:1406-1415, 2017. DOI: [10.1038/bmt.2017.21](https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21)
7. Bernaudin F, Dalle JH, Bories D et al.: Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. Haematologica 105:91-101, 2020. DOI: [10.3324/haematol.2018.213207](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.213207)
8. Diesch T, Rovo A, von der Weid N et al.: Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey. Bone Marrow Transplant 52:1022-1028, 2017. DOI: [10.1038/bmt.2016.363](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.363)
9. Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. Clin Med Insights Reprod Health 13:1179558119867357, 2019. DOI: [10.1177/1179558119867357](https://doi.org/10.1177/1179558119867357)
10. Lotz L, Barbosa PR, Knotz C et al.: Safety and satisfaction about ovarian tissue cryopreservation in prepubertal and adolescent girls. RBMO online (in press), 2020. DOI: [10.1016/j.rbmo.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.009)
11. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K et al.: Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. Acta Obstet Gynecol Scand 98:630-637, 2019. DOI: [10.1111/aogs.13616](https://doi.org/10.1111/aogs.13616)
12. Manuel SL, Moravek MB, Confino R et al.: Ovarian stimulation is a safe and effective fertility preservation option in the adolescent and young adult population. J Assist Reprod Genet 2019 (online ahead of print). DOI: [10.1007/s10815-019-01639-y](https://doi.org/10.1007/s10815-019-01639-y)

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen, wenn nicht ausdrücklich anders spezifiziert.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter der DGHO

Anhang 1 Psychosoziale AG in der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Anhang 2 Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs

Anhang 3 Rechtsanwalt Dr. A. Pannenbecker