

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit

Referat 221, z. Hd. Dr. Dirk Bernhardt

Friedrichstraße 117

10108 Berlin

221@bmg-bund.de

17. August 2018

**Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes für
Schnellere Termine und bessere Versorgung
(Terminservice- und Versorgungsgesetz – TSVG)**

veröffentlicht am 24. Juli 2018

AZ 221 - 20020

II. Andere Versorgungsbereiche

A. Krankenversicherung

1. Leistungsrecht – Kryokonservierung

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Vorschläge zu Änderungen / Ergänzungen
 - 3.1. Kryokonservierung zur Wiederherstellung der natürlichen Fertilität bei Frauen
 - 3.2. Differenzierung zwischen Voraussetzungen für Kryokonservierung und für künstliche Befruchtung
 - 3.3. Kosten für die medikamentöse Stimulation der Ovulation
 - 3.4. Erweiterung der Indikation zur Kryokonservierung auf Keimzell-schädigende Therapieverfahren
4. Literatur

1. Zusammenfassung

Infertilität ist eine der möglichen Langzeitnebenwirkungen erfolgreicher Krebstherapie. Die psychischen und sozialen Folgen sind eine große Belastung für junge Krebspatienten und ihre Familien. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat mit der von ihr gegründeten Deutschen Stiftung für Junge Erwachsene mit Krebs e. V. dieses Thema aufgegriffen. Wir begrüßen, dass das Bundesministerium für Gesundheit die erforderlichen Regelungen zur Kryokonservierung von Keimzellen in den aktuellen Referentenentwurf des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) aufgenommen hat. Allerdings erscheinen uns einige Punkte nicht ausreichend klar formuliert zu sein bzw. nicht dem aktuellen Stand des Wissens zu entsprechen. Diese sind:

Kryokonservierung zur Wiederherstellung der natürlichen Fertilität bei Frauen

Die vorgeschlagenen Regelungen zur Kryokonservierung werden in einer Erweiterung von SGB V §27a Künstliche Befruchtung aufgenommen. Eine inzwischen standardisierte Alternative bei Frauen ist die Kryokonservierung und Re-Implantation von gesundem Ovarialgewebe. Hierdurch wird die natürliche Fertilität wiederhergestellt, d. h. Konzeption, Schwangerschaft und Geburt ohne Maßnahmen der künstlichen Befruchtung. Diese Option fehlt im jetzigen Entwurf.

Differenzierung zwischen Voraussetzungen für Kryokonservierung und Künstliche Befruchtung

In SGB V §27a werden verschiedene Konditionen für die Kostenübernahme bei künstlicher Befruchtung aufgeführt. Es ist klarzustellen, dass diese Konditionen (Alter >25 Jahre, Heirat) sich ausschließlich auf die künstliche Befruchtung beziehen und nicht auf die Maßnahmen der Kryokonservierung zutreffen.

Kosten für die medikamentöse Stimulation der Ovulation

Zur Gewinnung der Eizellen für die Kryokonservierung ist eine künstliche hormonelle Stimulation erforderlich. Es ist klarzustellen, dass die Finanzierung dieser medikamentösen Maßnahmen ebenfalls zum Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Kryokonservierung gehören.

Erweiterung der Indikation zur Kryokonservierung auf alle Keimzell-schädigenden Therapieverfahren

Bei einigen nicht-malignen Erkrankungen von Jugendlichen und jungen Erwachsenen werden ebenfalls Keimzell-schädigende Arzneimittel oder Verfahren zur Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen eingesetzt.

Im folgenden begründen wir die vorgeschlagenen Änderungen aus medizinischer Sicht, eine ausführliche juristische Stellungnahme (Avantcore, Stuttgart) ist beigelegt.

2. Einleitung

Onkologie und Hämatologie haben in den letzten 30 Jahren erfreuliche Fortschritte gemacht. Durch optimierte Therapiesequenzen, neue Medikamente und multimodale Therapiekonzepte unter Einschluss von operativer Therapie und Strahlentherapie können Krebserkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen heute zu 80% geheilt werden. Allerdings können sowohl die Krebserkrankung selbst als auch Maßnahmen der Krebstherapie zu Unfruchtbarkeit (Infertilität) führen [1, 2].

Bei Frauen ist die Fruchtbarkeit (Fertilität) an die Anzahl der in ihren Eierstöcken (Ovarien) angelegten Eizellen und deren Fähigkeit zur Ausreifung gebunden. Die Eizellen in den Eierstöcken werden vor der Geburt der Mädchen angelegt und können im Laufe des Lebens nicht nachgebildet werden. Sind sie erschöpft und kommen keine Eizellen mehr zur Ausreifung, setzt die Periode aus. Die Phase der Fruchtbarkeit ist beendet. Die operative Entfernung eines oder beider Eierstöcke oder Operationen an der Gebärmutter schränken die Fruchtbarkeit ein oder gefährden sie. Die Eierstöcke und die in ihnen enthaltenen Eizellen reagieren sehr empfindlich auf Bestrahlung. Bereits Dosen von 6 Gy führen zu einem verfrühten Funktionsversagen der Eierstöcke. Auch Chemotherapie kann die Eierstöcke schädigen. Der Effekt ist dosis- und altersabhängig. Viele Therapieschemata erreichen die schädliche Dosisgrenze. Darüber hinaus ist vor allem beim Brustkrebs häufig auch eine gegen Geschlechtshormone gerichtete Therapie Teil des Behandlungsplans. Dies erhöht das Risiko der langfristigen Infertilität. Die schädigenden Einflüsse vieler neuer Krebsmedikamente sind wegen der noch fehlenden Beobachtungszeit noch nicht ausreichend bekannt, insbesondere wenn sie in Kombination angewendet werden.

Bei Männern findet im Hoden eine fortlaufende Produktion von Spermien mehr statt. Darin unterscheidet sich die männliche von der weiblichen Fruchtbarkeit, da Frauen von Geburt an eine festgelegte Anzahl an Eizellen besitzen. Für die Produktion von Spermien sind Stammzellen notwendig, die sogenannten Spermatogonien oder spermatogonialen Stammzellen. Werden diese Stammzellen geschädigt, findet keine oder keine ausreichende Produktion von Spermien statt. Der Fachbegriff ist die Azoospermie: es sind keine funktionstüchtigen Spermien mehr vorhanden. Hodentumore sind die häufigsten bösartigen Erkrankungen junger Männer. Der Tumor selbst kann durch Zerstörung des befallenen Hodens die Fruchtbarkeit vermindern. Der notwendige operative Eingriff kann zur Verminderung der Fruchtbarkeit und in etwa 10 % der Fälle auch zu ihrem Verlust führen. Die spermatogonialen Stammzellen reagieren sehr empfindlich auf Bestrahlung. Schäden beginnen bereits zwischen 0,1 und 1,2 Gy. Ab 4 Gy ist der Schaden endgültig und die Fruchtbarkeit ist irreparabel geschädigt. Auch die spermatogonialen Stammzellen werden durch die Medikamente der Chemotherapie, vor allem die sogenannten Alkylantien, schwer geschädigt. Weitere Zytostatika, wie das für die Behandlung des Hodentumors wichtige Cisplatin, wirken in der Kombination zusätzlich schädigend. Auch hier gilt, dass für die neuen Krebsmedikamente noch keine ausreichenden Erfahrungen vorhanden sind.

Durch Gewinnung und Kryokonservierung von Eizellen bzw. von Spermien vor einer möglicherweise schädigenden Krebstherapie kann die Fruchtbarkeit von Patienten erhalten bleiben. Für die Patienten ist die Möglichkeit der Gründung einer eigenen Familie ein zentrales Element ihrer langfristigen psychischen und sozialen Gesundheit. Es ist auch im Interesse der Gesellschaft, diese mit großem Aufwand geheilten Krebstherapie langfristig voll zu integrieren. Bisher müssen sie jedoch alle Kosten der Maßnahmen zur Gewinnung und Kryokonservierung selbst tragen.

Der jetzt vorgelegte Referentenentwurf für ein Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) sieht Regelungen für eine Kostenübernahme durch die Gesetzlichen Krankenkassen vor. Wir begrüßen diese Initiative, sehen jedoch an einigen Stellen noch Ergänzungs- und Klärungsbedarf.

3. Änderungen / Ergänzungen

3.1. Kryokonservierung zur Wiederherstellung der natürlichen Fertilität bei Frauen

Ausführliche Darstellungen zum Erhalt der Fertilität bei Frauen, zur Verminderung des Risikos von Krebstherapie-induzierter Infertilität und zu Verfahren der Kryokonservierung finden sich in der aktuellen S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Fertilitätserhalt bei onkologischen Therapien) vom November 2017 [1] und der Gesundheitspolitischen Schrift der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Band 11, gemeinsam mit der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs (Vom Krebs geheilt, aber nicht gesund. Keine Hoffnung auf eigene Kinder) [2].

Zusätzlich zu den bisherigen Standardverfahren der Kryokonservierung von unbefruchteten oder befruchteten Eizellen wird in der aktuellen Leitlinie als Statement 4.S22 und 4.S23 auf Seite 101, festgelegt:

- Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine etablierte Methode, um die Fertilität nach Behandlung der Krebserkrankung wiederherzustellen.
- Die Kryokonservierung von ovariellen Gewebe 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 hormonempfindlichen Mammakarzinom von Bedeutung ist.

Diese Festlegungen sind neu. Sie beruhen auf Fortschritten der medizinischen Wissenschaft der letzten Jahre, erzielt vor allem in Europa (u. a. Belgien, Dänemark, Deutschland, Spanien) und Israel. Bei dieser Technik wird vor Beginn der Krebstherapie mittels minimal invasiver Chirurgie Ovarialgewebe gewonnen und eingefroren. Nach mindestens 2 Jahren krankheitsfreien Überlebens nach abgeschlossener Krebstherapie kann das Gewebe aufgetaut und erneut mittels minimal invasiver Chirurgie wieder implantiert werden. Dieses Verfahren wird auch als orthotope Transplantation bezeichnet. Eine frühere Publikation aus dem FERTIPROTEKT-Netzwerk mit deutscher Beteiligung hatte von 17 Geburten bei 74 Frauen nach orthotoper Transplantation berichtet [3]. Unklar war in dieser Publikation, bei wie vielen Frauen ein unmittelbarer Kinderwunsch bestand. Im März 2017 wurden bereits 84 erfolgreiche Geburten publiziert [4]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurde berechnet, daß mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe und orthotoper Transplantation bei >95% der Patientinnen eine Wiederherstellung der endokrinen Funktion und bei >40% eine erfolgreiche Schwangerschaft gelingt [5]. Besonders anzumerken ist, dass diese Technik die einzige Möglichkeit bietet, auch bei präpubertären Mädchen die Fertilität zu erhalten. Durch die Erhaltung der natürlichen endokrinen Ovarialfunktionen werden auch langfristige Folgen eines Hormonentzugs, wie z. B. Osteoporose höhere Morbidität im Alter, verhindert.

Im jetzigen Referentenentwurf ist die Kryokonservierung nur im Kontext späterer Maßnahmen der künstlichen Befruchtung vorgesehen, nicht zum Zwecke der Wiederherstellung natürlicher Fertilität. Hier ist eine Ergänzung erforderlich, damit den Frauen dieses zukunftsweisende und in Deutschland jetzt als Standard empfohlene Verfahren angeboten werden kann und damit die Kosten von den Gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden.

3.2. Differenzierung zwischen Voraussetzungen für Kryokonservierung und für künstliche Befruchtung

In dem neu vorgeschlagenen Textentwurf zu SGB V §27a wird ausgeführt, dass Versicherte einen Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe und die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen haben, wenn diese wegen einer Krebserkrankung im Hinblick auf eine Maßnahme der künstlichen Befruchtung nach Absatz 1 medizinisch notwendig sind. Im Absatz 1 sind die Voraussetzungen für die Kostenübernahme von Maßnahmen für eine künstliche Befruchtung aufgeführt, u. a. Vollendung des 25. Lebensjahres und Heirat. Bereits in diesem Kontext bilden diese Forderungen nicht mehr vollständig die

von uns im ärztlichen Alltag erlebte Vielfalt von Lebensentwürfen junger Paare in Deutschland ab, das ist aber nicht Gegenstand der aktuellen Gesetzesnovellierung.

Hier ist klarzustellen, z. B. in der Gesetzesbegründung, dass die Voraussetzungen von Absatz 1 nur für die künstliche Befruchtung und explizit nicht für die Maßnahmen der Kryokonservierung gelten.

3. 3. Kosten für die medikamentöse Stimulation der Ovulation

Zur erfolgreichen Gewinnung von Eizellen für die Kryokonservierung ist eine künstliche hormonelle Stimulation erforderlich. Hierfür stehen inzwischen verschiedene Stimulationsprotokolle zur Verfügung [1]. Ein Routineverfahren stellt die ovarielle Stimulation zum Zeitpunkt des ersten Menstruationstages dar. Dabei wird die Ovulation durch einen GnRH-Agonisten induziert. Es wird eine hohe Gonadotropindosis pro Tag verabreicht, um die Anzahl an Oozyten zu erhöhen. Die Zahl gewonnener Eizellen liegt im Mittel bei 12, bei Patientinnen im Alter >35 Jahre nimmt sie deutlich ab. Bei Krebspatienten wird zur reinen Eizellgewinnung häufig ein Stimulationsprotokoll eingesetzt, das jederzeit gestartet werden kann (Random start stimulation).

Es ist klarzustellen, dass die Finanzierung dieser medikamentösen Maßnahmen zur künstlichen hormonellen Stimulation ebenfalls zum Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Kryokonservierung gehören.

3. 4. Erweiterung auf Keimzell-schädigende Therapieverfahren bei nicht-malignen Erkrankungen

Die Initiative für diese Gesetzesänderung ging von jungen Krebspatienten und ihren behandelnden Ärzten aus. Keimzell-schädigende Arzneimittel werden aber gelegentlich auch bei nicht-malignen Erkrankungen eingesetzt. Beispiel ist die Cyclophosphamid-Therapie bei jungen Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie dem systemischem Lupus erythematoses, der Immunthrombozytopenie oder der multipler Sklerose. Ebenfalls keimzellschädigend ist die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation bei angeborenen Bluterkrankungen wie der Beta-Thalassämie. Diese Maßnahme wird in der Regel vor Erreichen des Erwachsenenalters durchgeführt, hat eine hohe Heilungschance, ist aber ebenfalls mit einem hohen Infertilitätsrisiko belastet.

Wir schlagen vor, die Indikation zur Kostenübernahme der Kryokonservierung durch die keimzell-schädigende Therapie zu definieren und nicht auf KrebspatientInnen zu begrenzen.

4. Literatur

1. Fertilitätserhaltung bei onkologischen Therapien. AWMF S2k Leitlinie, November 2017. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-082l_S2k_Fertilitaetserhaltung-bei-onkologischen-Therapien_2017-12.pdf
2. Vom Krebs geheilt, aber nicht gesund. Keine Hoffnung auf eigene Kinder. Gesundheitspolitische Schriftenreihe Band 11, November 2017. <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fertilitaetserhalt>
3. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann B 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 31:2031-2041, 2016. DOI: [10.1093/humrep/dew165](https://doi.org/10.1093/humrep/dew165)
4. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J et al.: 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 34: 325-3336, 2017. DOI: [10.1007/s10815-016-0843-9](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0843-9)
5. Donnez J, Manavella DD, Dolmans MM: Transplantation for ovarian tissue transplantation and results. Minerva Ginecol 70:424-431, 2018. DOI: [10.23736/S0026-4784.18.04228-4](https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04228-4)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sarah Brugger (Gynäkologie, Rotkreuzklinikum München), Prof. Dr. Ralf Dittrich (Gynäkologie, Universitätsklinikum Erlangen), Prof. Dr. Wolfgang Janni (Gynäkologie, Universitätsklinikum Ulm) und Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)

Prof. Dr. med. Wolfgang Janni
Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand