



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

**Richtlinien über künstliche Befruchtung:
Spermiogrammparameter für eine Indikation
zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion
(ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IvF)**

Stand: 03.06.2017

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 Beschluss.....	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-3	Bürokratiekostenermittlung	3
A-4	Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren	3
A-4.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V.....	3
A-5	Verfahrensablauf	5
A-6	Beschluss	6
A-7	Anhang.....	8
A-7.1	Beauftragung des IQWiG.....	8
A-7.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	10
B	Bewertung des aktuellen Standes nach dem gegenwärtig allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.....	11
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	11
B-2	Medizinische Grundlagen	12
B-2.1	Definition und Epidemiologie des Krankheitsbildes (vgl. IQWiG-Abschlussbericht N12-02 – hier jeweils mit Quellenangabe).....	12
B-2.2	Maßnahmen zur Überwindung der ungewollten Kinderlosigkeit (vgl. IQWiG-Abschlussbericht N12-02 – hier jeweils mit Quellenangabe)	13
B-2.3	Bewertung des IQWiG-Berichts: Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)	14
C	Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO.....	16
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	16
C-2	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	16
C-3	Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmen	17
C-3.1	Institutionen / Organisationen, denen nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde.....	17
C-3.1.1	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen	17
C-3.1.2	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen	17
C-3.1.2.1	Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenskonflikten.....	18
C-4	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	20
D	Anlagenverzeichnis.....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
BAnz	Bundesanzeiger
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KB-RL	Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung
LL	Leitlinie
QS	Qualitätssicherung
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SS	Schwangerschaft
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation), Genf

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten medizinischen Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine medizinische Methode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 10 SGB V beschlossenen Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (Richtlinien über künstliche Befruchtung) regeln die medizinischen Einzelheiten zur Voraussetzung, Art und Umfang der Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Die Beratung des Themas „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)“ erfolgt auf der Grundlage des Beschlusses des G-BA vom 16. August 2012 zur Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ursächlich für diese Beauftragung war die Tatsache, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrem Laborhandbuch, in dem die Arbeitsschritte, die für das Erstellen eines Spermiogramms notwendigen Materialien sowie Referenzwerte d.h. Spermiogrammdaten von Männern, die innerhalb von 12 Monaten auf natürlichem Weg mit ihren Partnerinnen eine Schwangerschaft erreicht haben (Normalwerte), festgelegt sind, 2010 Veränderungen vorgenommen hat¹. Die neuen Referenzwerte unterscheiden sich z.T. erheblich von den bis dahin gültigen Werten.

Erhebliche Veränderungen haben sich bei den Angaben für eine normale Morphologie (früher 15 %, neu 4 %) und der Angabe für eine normale Spermienkonzentration, welche von 20 x 10⁶/ml auf 15 x 10⁶/ml reduziert wurde, wobei die Spermiengesamtzahl mit 39 x 10⁶/ml (vorher 40 x 10⁶/ml) fast unverändert blieb.

Eine Unterscheidung zwischen schnell linear progressiven (frühere Kategorie A) und langsamen oder trägen progressiv motilen Spermien (frühere Kategorie B) wird nicht mehr vorgenommen. Differenziert wird nur noch zwischen progressiv motilen (früher A und B) und nicht-progressiv motilen Spermien (frühere Kategorie C) oder Immotilität (Frühere Kategorie D).

Mit Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines Spermiogramms 2010 und Wegfall der Klassifikation der schnellen progressiven Beweglichkeit sind die bisherigen Vorgaben unter Nr. 11.5 der Richtlinien über künstliche Befruchtung zur ICSI- Indikation nicht mehr umsetzbar. Die seit 2010 im WHO Manual entfallene, schnelle progressive Beweglichkeit ist gemäß Nr. 11. 5 der Richtlinien einer der wesentlichen Parameter zur Begründung einer ICSI- Indikation, gleichzeitig wird die Beurteilung des Spermas nach den bis 2009 gültigen Vorgaben der WHO verlangt. Vor diesem Hintergrund war eine Prüfung der aktuellen

¹ World Health Organisation, WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 5. Auflage

Studienlage zur Frage der ICSI Indikation erforderlich. Mit der Überprüfung wurde am 27. August 2012 das Institut für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt.

Ziele der Überprüfung durch das IQWiG waren:

- Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von SpermioGrammparametern (Teilziel 1), und die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2) jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.
- Erkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und SpermioGrammparametern sollten dazu dienen, SpermioGrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.
- Die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch sollte untersucht werden um beurteilen zu können, welches Ausmaß an Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

Eine Grundlage für den jetzt vorgelegten Beschlussentwurf ist der Abschlussbericht des IQWiG „N12-02 SpermioGrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“ aus dem hervorgeht, dass die vorhandene Evidenz nicht geeignet ist, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und SpermioGrammparametern zu erfassen. Zwar wurden vier randomisierte kontrollierte Studien mit den Endpunkten Lebendgeburt, Fehlgeburt und unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau gefunden, die ICSI mit IVF verglichen und dabei auch SpermioGrammparameter berichteten. Allerdings wurden in diesen Studien ausschließlich Männer mit normalem SpermioGramm eingeschlossen, weshalb ein Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten der ICSI und Normabweichungen bei SpermioGrammparametern nicht hergestellt werden konnte.

Auch die zweite Fragestellung des Auftrags konnte nicht beantwortet werden, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zum Nutzen einer ICSI im Vergleich zu IVF in Abhängigkeit von vorangegangenen erfolglosen IVF-Versuchen berichtet.

Der G-BA hat daher geprüft, ob sich ggf. aus kontrollierten klinischen Studien (controlled clinical trial [CCT]) oder aus so genannten Oozytenstudien ein Grenzwert ableiten ließe, aber auch dies war nicht möglich. Keine der identifizierten CCTs betrachtete patientenrelevante Endpunkte und keine lieferte Daten zur Interaktion zwischen SpermioGrammparametern und dem Effekt einer ICSI im Vergleich zu einer IVF. Auch in den identifizierten Oozytenstudien konnten keine Aussagen zu dieser Interaktion identifiziert werden.

Daher wurde überprüft, ob die Evaluation von Grenzparametern zur Diskriminierung zwischen einer IVF- und ICSI-Behandlung auf klinischen Werten fußen könnte, wie sie im Deutschen IVF-Register vorliegen. Eine entsprechende Anfrage beim IVF-Register hat ergeben, dass aus den dort vorliegenden Daten die gesuchte Effektmodifikation durch SpermioGrammparameter nicht zu ermitteln ist.

Eine eindeutige Grenzziehung anhand von SpermioGrammparametern hinsichtlich der Methoden (IVF und ICSI) ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Aussagen zur Spermienfunktion und ihren Einfluss auf die Methodenwahl (IVF oder ICSI) können nicht für einzelne pathologische Werte getroffen werden.

Da wissenschaftlich validierte Grenzwerte für SpermioGrammparameter, die eine ICSI begründen, nicht ableitbar sind, wurden die bisher unter Nr. 11.5 der Richtlinien vorgegebenen Werte gestrichen. Gleichwohl bilden die SpermioGrammparameter nach wie vor einen zentralen Teil der Gesamtschau zur Beurteilung des Ausmaßes der Fertilitätsstörung.

Die Forderung der Einhaltung eines Intervalls von 12 Wochen wurde gestrichen, da die gültige WHO-Richtlinie ein solches Intervall nicht vorsieht.

Vor diesem Hintergrund kommt der fachlich qualifizierten ärztlichen Bewertung, die durch interdisziplinäre Arbeitsgruppen sicherzustellen ist, der individuellen Gegebenheiten jedes Paares und den komplexen wechselseitigen Abhängigkeiten bei der Indikationsstellung für eine ICSI vs. eine konventionelle IVF besondere Bedeutung zu. Daher erfordert die Betreuung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch von Beginn an eine enge Zusammenarbeit von Ärztinnen/Ärzten aus Gynäkologie beziehungsweise Reproduktionsmedizin und Andrologie. Über die entsprechende Expertise bei der Beurteilung von Spermogrammen verfügen in besonderer Weise Ärztinnen/Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“.

In diesem Zusammenhang hat der G-BA Hinweise aus dem Stellungnahmeverfahren aufgenommen, dass im Falle einer nach Spermogrammparametern nachgewiesenen schweren Subfertilität eine andrologische Untersuchung zu fordern ist, insbesondere, weil ggf. Behandlungsmöglichkeiten zur Wiederherstellung der Zeugungsfähigkeit bestehen könnten. Die einzelnen, individuellen Inhalte der andrologischen Untersuchung sind nicht Bestandteil dieser Richtlinie, da es sich um Leistungen der Krankenbehandlung gem. § 27 SGB V handelt. In Bezug auf die Überprüfung der Leistungsvoraussetzungen nach Nummer 1 der KB-RL ist bei jeder Indikationsstellung die individuelle Konstellation des Paares zu berücksichtigen.

A-3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen für die Ärztinnen und Ärzte keine Informationspflichten im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

Somit entfällt eine entsprechende Bürokratiekostenermittlung.

A-4 Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren

A-4.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) beim G-BA hat am 24. März 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 29. März 2016 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 26. April 2016 eingeleitet.

4.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

Die Bundesärztekammer hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

4.2 Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat am 21. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die nachfolgende einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft wurde über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 29. März 2016 informiert, hat aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft wurde von der AWMF zusätzlich ausgewählt. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat keine Stellungnahme abgegeben.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Verweis auf die Studienlage vorgeschlagen, den Kreis der Stellungnahmeberechtigten zu erweitern und dem Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. (DVR) und der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben. Der UA MB ist diesem Vorschlag gemäß dem Beschluss vom 24. März 2016 gefolgt. Der DVR und die AGRBM haben ein gewillkürtes Stellungnahmerecht und damit die Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der Änderung KB-RL erhalten.

Der DVR hat am 22. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die AGRBM hat keine Stellungnahme abgegeben.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 28. Juli 2016 mit den Stellungnahmen auseinandergesetzt (vgl. Übersicht zur Würdigung der Stellungnahmen; Anlage 2).

Von dem Recht zur mündlichen Anhörung haben

- die Deutsche Gesellschaft für Andrologie
- der Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin
- die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
- der Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands

Gebrauch gemacht (siehe Wortprotokoll; Anlage 3).

A-5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
G-BA	27. August 2012	Beauftragung des IQWiG „Welche Spermogrammparameter begründen eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt einer In-Vitro-Fertilisation (IVF)?“
	6. November 2014	Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
AG Familienplanung	21. Oktober 2014	Formale Abnahme des IQWiG-Berichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
UA MB	24. März 2016	Beschlusse Entwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 1b SGB V
UA MB	28. Juli 2016	Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen der Anhörungsberechtigten nach § 91 Abs. 5 SGB V und § 92 Abs. 1b SGB V und mündliche Anhörung
UA MB	27. Oktober 2016	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen
UA MB	23. Februar 2017	Abschließende Beratungen, Beschlussempfehlungen
Plenum	16. März 2017	Beschluss
	17. Mai 2017	Prüfung des Beschlusses BMG
	1. Juni 2017	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	2. Juni 2017	Inkrafttreten der Richtlinienänderungen

A-6 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz AT 01.06.2017 B4.

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) in der Fassung vom 14. August 1990 (Bundesarbeitsblatt 1990 Nr. 12), zuletzt geändert am 21. August 2014 (BAnz AT 17.10.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Nummer 11.5 wird wie folgt neu gefasst:

„Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung, dokumentiert durch zwei aktuelle SpermioGramme, die auf der Grundlage des Handbuchs der WHO zu „Examination and processing of human semen“ erstellt worden sind. Die Untersuchung des Mannes im Rahmen der Prüfung der Leistungsvoraussetzungen nach Nummer 1 durch Ärztinnen oder Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ muss der Indikationsstellung vorausgehen.

Die Regelung unter Nummer 8 Satz 15 bleibt davon unberührt.“

II. Der Abschnitt „In-Kraft-Treten“ wird durch folgenden Abschnitt ersetzt:

„Übergangsregelung

Für vor dem 2. Juni 2017 genehmigte Behandlungspläne und sich daraus ergebende Folgebehandlungspläne bewirkt die mit dem 16. März 2017 getroffenen „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ vorgenommene Änderung der Nummer 11.5 dieser Richtlinie kein Erfordernis eines erneuten Genehmigungsverfahrens.“

III. Die Änderung der Richtlinien 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 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Beauftragung des IQWiG

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-Vitro-Fertilisation (IVF)

Vom 16. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 16. August 2012 beschlossen, den folgenden Auftrag unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu vergeben:

„Welche Spermiogrammparameter begründen eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt einer In-Vitro-Fertilisation (IVF)?“

Berlin, den 16. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende



A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

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

— vorab per Fax: 030/ 275838-105

Berlin, 17. Mai 2017
AZ 213 – 21432-17

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. März 2017
hier: Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL):
Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen
Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

— Sehr geehrte Damen und Herren,

— der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 16. März 2017 über eine
Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) wird nicht beanstandet.

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 Bewertung des aktuellen Standes nach dem gegenwärtig allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der G-BA hat sich im Jahr 2007 mit dem Nutzen und der medizinischen Notwendigkeit einer ICSI im Falle eines Fertilisationsversagens beim ersten IVF-Versuch beschäftigt. Es wurde festgestellt, dass die Studienlage zu dieser Fragestellung begrenzt war.

Auf der Basis der bestvorliegenden Evidenz hat der G-BA am 15. November 2007 die Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) hinsichtlich eines Methodenwechsels und der Risikoberatung angepasst.

Die Studienlage wurde ab 2012 neu bewertet, auch weil die WHO in der aktuellen 5. Auflage des Laborhandbuches aus dem Jahr 2010 in seinen Referenzwerten keine Kategorisierung der Motilität von Spermien nach "a", "b", und "c" mehr vornimmt. In den KB-RL wird bislang vorgegeben die Parameter gemäß WHO-Laborhandbuch zu erheben und es wird in der Tabelle für eine Indikation zur ICSI die Motilität "a" gemäß der alten WHO Vorgabe aus der 4. Auflage des Laborhandbuches genannt.

Außerdem sollte die Studienauswertung bezüglich einer Indikation für eine ICSI auch genutzt werden, um sich mit der Fallkonstellation eines totalen Fertilisationsversagens im zweiten IVF-Behandlungsversuch auseinander zu setzen.

Zunächst erfolgte eine orientierende Recherche und Bewertung der Studienlage (Publikationen nach 2002) durch die Fachberatung Medizin (FB Med) der Geschäftsstelle des G-BA zu ICSI-Spermiogrammparametern, bei der von hauptsächlichem Interesse war, welche Spermiogrammparameter eine Indikation zur ICSI (statt konventioneller In-vitro-Fertilisation) begründen.

Die orientierende Recherche führte zu der Feststellung, dass keine eindeutigen Grenzen zwischen Normal- und abweichenden Spermiogramm-Befunden ermittelt werden konnten und das für die Beratung weitere Studien (z. B. Primärstudien) einbezogen werden sollten.

Der G-BA hat daher am 16. August 2012² das IQWiG mit einer "Systematischen Literaturbewertung zur Frage der Indikationsstellung zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) anstelle einer In-Vitro-Fertilisation (IVF): Welche Spermiogrammparameter begründen eine Indikation zur ICSI statt der IVF?" beauftragt.

Gemeinsam mit dem IQWiG wurden einzelne Aspekte der Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung am 8. August 2012 konsentiert. Dabei wurden u.a. folgende Punkte erörtert:

- Normen für einen Methodenwechsel im internationalen Kontext,
- Ein- und Ausschlusskriterien,
- unterschiedliche Darstellung der Parameter und Grenzwerte in Studien, die die Indikation für ICSI vom Spermiogramm abhängig machen,
- Definition der primären und sekundären patientenrelevanten Endpunkte,

² Die Beschlussfassung zur IQWiG-Beauftragung erfolgte am 16. August 2012. Aus organisatorischen Gründen hat das IQWiG den Auftrag ab Januar 2013 bearbeitet. Der IQWiG-Bericht wurde am 10. September 2014 vorgelegt.

- Erfolgsrate IVF/ICSI mit vorausgegangenem totalem Fertilisationsversagen bzw. unzureichender Fertilisation.

Bereits aus dem Vorbericht des IQWiG vom 29. April 2014 ging hervor, dass die Fragestellungen des G-BA nicht beantwortet werden können, da in den zugrunde liegenden RCT's für keinen betrachteten Endpunkt, der Nutzen einer ICSI-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern nachzuweisen war (vgl. Vorbericht des IQWiG zum Auftrag N12-02 "Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion [ICSI] statt In-vitro-Fertilisation [IVF]"). Das IQWiG führt in seinem Bericht auf S. 32 dazu aus: „Die Studien sind zur Identifikation von Spermogrammparametergrenzen, die ICSI statt IVF begründen, nicht geeignet, weil nur Paare mit normalem Spermogramm eingeschlossen wurden.“

Vor diesem Hintergrund wurde vom G-BA recherchiert, ob es prospektiv vergleichende Studien gibt, die untersuchen ob bei andrologischer Indikation einen Unterschied bezogen auf den Endpunkt „Schwangerschaft“ für die verwendete Methode (IVF/ICSI) besteht, der sich aus den Spermogrammparameter (Ejakulat-Volumen, Spermienkonzentration und -Gesamtzahl, Motilität und Morphologie) erklären lässt. Bei der Suche wurden zwar prospektiv vergleichende Studien gefunden und auch hinsichtlich ihrer Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung überprüft, im Ergebnis wurde aber festgestellt, dass auch mit diesen Studien die Fragestellung bezüglich eines Cut-off-Parameters für die Methodenwahl nicht beantwortet werden konnte.

Unabhängig von der durchgeführten Recherche nach prospektiv vergleichenden Studien, wurde beim Deutschen IVF-Register (D.I.R.) angefragt, ob der G-BA auf dessen Datenbasis eine Sonderauswertung erstellen könne. Diese Anfrage wurde im Zusammenhang mit Veröffentlichungen des D.I.R.:

„Assistierte Reproduktion: Aktuelle Daten zu andrologischen Indikationen und Therapieergebnissen aus dem Deutschen IVF-Register; Bals-Pratsch M, Bühler K; D•I•R-Daten der Jahre 1997–2007) und

„Darstellungen im Jahresbericht 2009 (Seite 27, Erfolgreiche Fertilisierung pro Behandlung bei IVF in Abhängigkeit der Spermienqualität vor und nach Spermaaufbereitung, Daten der Jahre 2000-2009)“

gestellt.

Vom D.I.R. konnten keine aktuelleren Daten zur Verfügung gestellt werden.

B-2 Medizinische Grundlagen

B-2.1 Definition und Epidemiologie des Krankheitsbildes (vgl. IQWiG-Abschlussbericht N12-02 – hier jeweils mit Quellenangabe)

„Maßnahmen der künstlichen Befruchtung werden zur Überwindung einer ungewollten Kinderlosigkeit eingesetzt. Einer ungewollten Kinderlosigkeit liegt eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit der Frau und / oder des Mannes zugrunde, die auch als Empfängnis- bzw. Zeugungsunfähigkeit bezeichnet wird. Die WHO spricht übergeordnet von Infertilität, die als Erkrankung des reproduktiven Systems im klinischen Kontext dann vorliegt, wenn nach 12 oder mehr Monaten des regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine klinische Schwangerschaft eintritt. In der jeweiligen Partnerschaft ist die primäre Infertilität (ungewollte Kinderlosigkeit ohne vorhergehende Lebendgeburt) von der sekundären Infertilität (ungewollte Kinderlosigkeit nach mindestens einer Lebendgeburt) zu unterscheiden.

Eine mehrjährige primäre Infertilität betrifft Schätzungen zufolge etwa 1 % bis 2 % aller mitteleuropäischen Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren. Die entsprechende Prävalenz der sekundären Infertilität liegt bei etwa 10 %.

Als Ursachen für ungewollte Kinderlosigkeit werden Infektionen, Umwelteinflüsse, genetische sowie ernährungsabhängige Faktoren benannt. Beispiele für klinische Befunde aufseiten der Frau sind Störungen des Menstruationszyklus, Schädigungen des Eileiters oder eine Endometriose. Aufseiten des Mannes werden insbesondere Einschränkungen der Samenqualität genannt, die auf Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und akzessorischen Drüsen, der Samendeposition sowie des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems zurückgeführt werden können. Auch die Verlegung der reproduktiven Phase in ein höheres Lebensalter wird aufgrund der damit einhergehenden natürlichen Abnahme der Fruchtbarkeit als Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit benannt. Diese Faktoren können sowohl isoliert als auch in Kombination als Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit identifiziert werden. Teilweise kann die Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit nicht geklärt werden.“

B-2.2 Maßnahmen zur Überwindung der ungewollten Kinderlosigkeit (vgl. IQWiG-Abschlussbericht N12-02 – hier jeweils mit Quellenangabe)

„Die zu betrachtenden Interventionen der extrakorporalen Befruchtung In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) werden meist erst nach weniger invasiven, aber erfolglosen Maßnahmen (beispielsweise intrauterine Insemination im Spontanzklus) angewendet.

Den Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung geht in der Regel eine hormonelle Stimulation der Ovarien der Frau voraus. Ziel dieser Behandlung ist die Gewinnung mehrerer befruchtungsfähiger Oozyten. Sie werden der Frau in der Regel unter Analgosedierung transvaginal entnommen und anschließend im Labor mit dem Samen des Mannes befruchtet. Der wesentliche Unterschied zwischen der IVF und der ICSI liegt dabei in der Art der Zusammenführung von weiblichen und männlichen Keimzellen (Oozyten und Spermien):

Mit dem Ziel der spontanen Befruchtung werden im Rahmen der IVF Oozyten jeweils einzeln mit aufbereiteten Spermien aus dem Ejakulat des Mannes in einem Kulturgefäß zusammengebracht.

Demgegenüber wird bei der ICSI ein einzelnes Spermatozoon mit einer Mikropipette direkt in das Zytoplasma der Eizelle injiziert. Diese Methode wurde entwickelt, um Paaren, bei denen eine schwerwiegende Einschränkung der Samenqualität des Mannes vorliegt und bei denen andere Methoden der extrakorporalen Befruchtung erfolglos blieben, eine Überwindung der Infertilität zu ermöglichen.

Wenn kein Ejakulat (Aspermie) oder keine Spermien (Azoospermie) gewonnen werden können, kann die ICSI im Wesentlichen mit den folgenden Methoden der Spermien-gewinnung kombiniert werden:

- mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA), also Spermien-gewinnung aus dem Nebenhoden
- testikuläre Spermienextraktion (TESE), also Spermien-gewinnung mittels Hodenbiopsie.

Nicht jeder Versuch der Zusammenführung von Oozyte und aufbereiteten Spermien (IVF) bzw. einem einzelnen Spermium (ICSI) führt zu einer Befruchtung. Bleibt eine Befruchtung bei allen behandelten Oozyten innerhalb eines Zyklus aus, so wird dies als totales Fertilisationsversagen bezeichnet. Kommt es innerhalb eines begonnenen Befruchtungszyklus mit der IVF aufgrund eines unzureichenden Befruchtungserfolgs – nur ein Teil oder keine Oozyten erweisen sich mehrere Stunden nach Inkubation der Oozyten mit dem aufbereiteten Sperma als befruchtet – zu einem Methodenwechsel, so wird diese ICSI als Rescue-ICSI bezeichnet.

Erfolgreich befruchtete Oozyten werden bei der IVF wie bei der ICSI nach weiterer Entwicklung in spezifischen Nährmedien (Embryokultur) in die Gebärmutter der Frau zurückgegeben (Embryotransfer). Nicht jeder Embryotransfer führt dabei zu einer Schwangerschaft und nicht jede Schwangerschaft führt zur Geburt eines Kindes.“

B-2.3 Bewertung des IQWiG-Berichts: Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 27. August 2012 das IQWiG mit der Bewertung von Spermogrammparametern für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF) beauftragt.

Der Abschlussbericht lag am 10. September 2014 vor (siehe Anlage 7). Er wurde am 21. Oktober 2014 formal abgenommen und ist eine Grundlage für den jetzt vorgelegten Beschlussentwurf.

Wesentliche Ergebnisse des IQWiG-Berichts

Aus dem Abschlussbericht des IQWiG „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“ geht hervor, dass die vorhandene Evidenz nicht geeignet ist, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und Spermogrammparametern zu erfassen. Zwar wurden vier randomisierte kontrollierte Studien mit den Endpunkten Lebendgeburt, Fehlgeburt und unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau gefunden, die ICSI mit IVF verglichen und dabei auch Spermogrammparameter berichteten. Allerdings wurden in diesen Studien ausschließlich Männer mit normalem Spermogramm eingeschlossen, weshalb ein Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten der ICSI und Normabweichungen bei Spermogrammparametern nicht hergestellt werden konnte.

Auch die zweite Fragestellung des Auftrags konnte nicht beantwortet werden, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zum Nutzen einer ICSI im Vergleich zu IVF in Abhängigkeit von vorangegangenen erfolglosen IVF-Versuchen berichtet.

Schlussfolgerungen der AG und weiteres Vorgehen

Es wurde daher geprüft, ob sich ggf. aus kontrollierten klinischen Studien (controlled clinical trial [CCT]) oder aus so genannten Oozytenstudien ein Grenzwert ableiten ließe, aber auch dies war nicht möglich. Keine der identifizierten CCTs betrachtete patientenrelevante Endpunkte und keine lieferte Daten zur Interaktion zwischen Spermogrammparametern und dem Effekt einer ICSI im Vergleich zu einer IVF. Auch in den identifizierten Oozytenstudien konnten keine Aussagen zu dieser Interaktion identifiziert werden.

Daher wurde überprüft, ob die Evaluation von Grenzparametern zur Diskriminierung zwischen einer IVF- und ICSI-Behandlung auf klinischen Werten fußen könnte, wie sie im Deutschen IVF-Register vorliegen. Eine entsprechende Anfrage beim IVF-Register hat ergeben, dass aus den dort vorliegenden Daten die gesuchte Effektmodifikation durch Spermogrammparameter nicht zu ermitteln ist.

Eine eindeutige Grenzziehung anhand von Spermogrammparametern hinsichtlich der Methoden (IVF und ICSI) ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Aussagen zur Spermienfunktion und ihren Einfluss auf die Methodenwahl (IVF oder ICSI) können nicht für einzelne pathologische Werte getroffen werden.

Da wissenschaftlich validierte Grenzwerte für Spermogrammparameter, die eine ICSI begründen, nicht ableitbar sind, wurden die bisher unter Nr. 11.5 der Richtlinien vorgegebenen

**B BEWERTUNG DES AKTUELLEN STANDES NACH DEM GEGENWÄRTIG ALLGEMEIN
ANERKANNTEN STAND DER WISSENSCHAFT**

Werte gestrichen. Gleichwohl bilden die Spermogrammparameter nach wie vor einen zentralen Teil der Gesamtschau zur Beurteilung des Ausmaßes der Fertilitätsstörung.

C Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO

C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

C-2 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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

C-3 Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmen

C-3.1 Institutionen / Organisationen, denen nach 1. Kapitel 3. Abschnitt Verfo Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen
Bundesärztekammer
Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft wurde von der AWMF zusätzlich ausgewählt. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat keine Stellungnahme abgegeben.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Verweis auf die Studienlage vorgeschlagen, den Kreis der Stellungnahmeberechtigten zu erweitern und dem Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. (DVR) und der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben. Der UA MB ist diesem Vorschlag gemäß dem Beschluss vom 24. März 2016 gefolgt. Der DVR und die AGRBM haben ein gewillkürtes Stellungnahmerecht und damit die Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der Änderung KB-RL erhalten.

Der DVR hat am 22. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die AGRBM hat keine Stellungnahme abgegeben.

C-3.1.1 Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 05.05.2016 sind in der Anlage 1 dieses Abschlussberichtes dargestellt.

Die Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 28.07.2016 ist in der Anlage 2 dieses Abschlussberichtes dargestellt.

C-3.1.2 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 28. Juli 2016 eingeladen.

Das Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 1. Kapitel § 12 VerFO zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ und die Würdigung dieser Anhörung ist in der Anlage 3 dieses Abschlussberichtes dargestellt.

Im Ergebnis des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens haben der GKV-SV und die KBV Änderungen am Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen vorgenommen (vgl. Anlage 8 und 9). Die PatV hat davon abweichend einen eignen Beschlussentwurf und zugehörige Tragende Gründe vorgelegt (vgl. Anlage 10 und 11).

C-3.1.2.1 Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenskonflikten

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 28. Juli 2016 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	Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.	Herr Prof. Dr. Hermann Behre	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V.	Herr Dr. Klaus Bühler	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V.	Herr Dr. med Ulrich Hilland	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	Herr Prof. Dr. Heribert Kentenich	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.	Frau Prof. Dr. Sabine Kliesch	ja	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?

C-4 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Den Stellungnehmern wurden der Beschlussentwurf, die zugehörigen Tragenden Gründe, der Fließtext der KB-RL, in dem die geplante Änderung im Änderungen-nachverfolgen-Modus eingepflegt wurde sowie der Abschlussbericht N12-02 des IQWiG „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 10.09.2014 übermittelt.

Diese Unterlagen sind in den Anlagen 4 bis 7 dieses Abschlussberichtes dargestellt.

D Anlagenverzeichnis

Anlage 1	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 05.05.2016
Anlage 2	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 28.07.2016
Anlage 3	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen; Stand: 27.10.2016
Anlage 4	Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ im gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahren, Stand: 24.03.2016
Anlage 5	Tragende Gründe zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 24.03.2016
Anlage 6	KB-RL im Änderungsmodus im gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahren, Stand: 24.03.2016
Anlage 7	Abschlussbericht N12-02 des IQWiG „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“, Stand: 10.09.2014
Anlage 8	Beschlussentwurf KBV und GKV-SV „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ nach Würdigung des gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahrens, Stand: 16.03.2017
Anlage 9	Tragende Gründe KBV und GKV-SV zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, nach Würdigung des gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahrens, Stand: 16.03.2017
Anlage 10	Beschlussentwurf PatV „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ nach Würdigung des gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahrens, Stand: 16.03.2017
Anlage 11	Tragende Gründe PatV zum Beschlussentwurf „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“, nach Würdigung des gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahrens, Stand: 16.03.2017



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

kb-rl@g-ba.de

cc/ st-gba@awmf.org

cc/ Herrn Prof. Diethelm Wallwiener, Frau Prof. Seelbach-Göbel

cc/ Frau Fragale, Frau Frohloff

Präsident

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063
+49 (0) 9131-85-33507
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-erlangen.de
www.frauenklinik-uk-erlangen.de

20.04.2016

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum geplanten Entwurf des G-BA zur Änderung der Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (KB-RL) – Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

1) Generelle Vorbemerkung

Die IQWiG-Stellungnahme „(IQWiG-Berichte 2.4.2) zu Spermogrammparameter für die Indikation zur ICSI statt IVF“, erscheint gut gelungen und aussagekräftig. Sie kann eine gute Grundlage für die Änderungen der „Richtlinie über künstliche Befruchtung“ bieten.

2) Vorbemerkung zur Anwendung der ICSI-Methode

Die nachfolgenden **Vorbemerkungen** wurden gewählt, obwohl der Beschlussentwurf und der Vorschlag zu den Veränderungen in der „Richtlinie über künstliche Befruchtung“ diese Überlegungen **nicht** dezidiert zum Inhalt haben.

Grundsätzliche Bemerkungen zur ICSI-Methode im Gegensatz zur IVF-Methode scheinen aber angebracht.

2a) Die ICSI-Methode ist in den 90-ziger Jahren in der Brüsseler Arbeitsgruppe entwickelt worden, ohne dass die Konsequenzen für das kindliche Outcome (z.B. Malformationen) klar benannt werden konnten.

„Unphysiologisch“ ist, dass im Rahmen der Fertilisation nicht nur das genetische Material des Mannes, sondern auch der Spermakopf insgesamt, das Halsstück und der Schwanz des Spermiums in die Eizelle eingebracht werden.

Ob dieses vermehrt zu **Malformationen** führt, ist weiterhin nicht klar.



Die Arbeiten von Davies et al. 2012 und Kamphuis et al. 2014 gehen aber mindestens davon aus, dass die ICSI-Methode selbst (neben dem allgemeinen Hintergrund der Subfertilität des Paares) möglicherweise zu vermehrten Malformationen führen **kann**. Dieses sollte auch der Hintergrund einer Betrachtung sein, wie und in welchem Ausmaß die **Indikationen** für die ICSI-Methode zu stellen sind.

2b) Grundlage der künstlichen Befruchtung ist die IVF-Methode. Auffallend ist nunmehr, auch im internationalen Vergleich, dass die Anwendung der **ICSI-Methode** gegenüber der „reinen“ IVF-Methode kontinuierlich **zunimmt**.

Dieses zeigt sich sowohl in der deutschen Statistik (DIR 2015 zu Daten 2014) als auch in der internationalen Statistik (Kupka et al. 2015).

Es stellt sich also die Frage, ob die häufige Anwendung der ICSI-Methode einen nachvollziehbaren medizinischen Hintergrund hat oder die ICSI-Methode eher zur Erreichung einer besseren Fertilisation durchgeführt wird.

Zugleich zeigen die Daten, insbesondere auch der **DIR-Statistik**, dass die Schwangerschaftsrate in der Regel erfolgversprechender ist bei der reinen Anwendung der IVF-Methode (DIR 2015 zu Daten 2014).

3) Indikationen

In der entsprechenden „Richtlinie über künstliche Befruchtung“ sind die „Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung“ in „Nummer 8“ beschrieben.

Die **ICSI-Indikation** ist in „Nummer 11.5.“ beschrieben.

Die **nunmehr vorgeschlagene Formulierung** („schwere männlichen Fertilisationsstörungen, nachgewiesen durch zwei aktuelle Spermioogrammen im Abstand von mindestens 12 Wochen“) erscheint **sinnvoll**, ohne dass einzelne Parameter des Spermioogrammes benannt werden.

Wie **allgemein in der Medizin**, so zeigt sich auch bei der Anwendung der IVF- und ICSI-Methode auf Grundlage von Spermioogrammwerten, dass **rein numerische Kalkulationen** zu Konzentration, Motilität und normalen Formen, **ungenügend** erscheinen für eine Indikationsfindung zur Anwendung der Methode.

Für eine **Indikationsfindung** im Allgemeinen und im individuellen Fall sind (u.a.) von Bedeutung:

- Alter der Frau
- Dauer des Kinderwunsches
- gelebte genitale Sexualität
- mögliche Hormonstörungen der Frau und Eizellreserve der Frau
- Spermabefunde
- Funktionsstörungen der Eileiter
- mögliche Endometriose
- Noxen
- Alter des Mannes

Auffallend ist, dass diese allgemeinen Überlegungen weder bei „Nummer 8“ (Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung) noch bei „Nummer 11“ (Medizinische Indikationen) näher benannt werden.

Diese Benennung erscheint wesentlich, weil die Anamnese des Paares bedeutsamer ist als einzelne numerische Parameter der Spermien.



4) **Ärztliche Voraussetzungen zur Spermogramm-Befundung**

Im Rahmen der Gesamtschau einer Sterilität des Paares **kann nicht akzeptiert werden**, dass eine isolierte Arztgruppe (Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“) allein befähigt sein sollen, eine Befundung durchzuführen, die dann Grundlage einer Indikationsstellung sein kann.

Diese Befundungskompetenz müsste **insbesondere auch** den Ärztinnen und Ärzten obliegen, die den **„Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin“** vorweisen.

Denn diese betreuenden Ärztinnen und Ärzte sind meist diejenigen, die auch eine Indikation zu entsprechenden Maßnahmen der künstlichen Befruchtung stellen.

5) **Begriff der „Befundung“**

Im jetzigen Entschlussvorschlag wird der Begriff der „Befundung“ verwendet. Wenn mit „Befundung“ gemeint ist, dass messbare Parameter dokumentiert und mit einer Unterschrift versehen werden, dann ist dieses für eine Entscheidungsfindung nicht im Vordergrund stehend. Entscheidend ist die **Indikationsstellung**, die beim Arzt verbleiben sollte, der das Paar gemeinsam betreut (in der Regel die Ärztin/der Arzt mit „Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin“).

Es wäre auch zu überlegen, ob die Begrifflichkeit „Befundung“ durch den Begriff „Ermittlung“ ersetzt wird.

Literatur:

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EM, Chan A (2012): Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med, May 10; 366 (19): 1803-13.

Deutsches IVF-Register (DIR) (2015): Zahlen zu 2014. J Reproduktionsmed Endokrinol 12 (6): 511-545.

Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BMJ, Templeton A (2014): Are we overusing IVF? BMJ 2014; 348 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g252> (Published 28 January 2014)

Kupka M, Assisted Reproduction Technology (ART) in Europe 2012 (2015) Preliminary result generated from European registers by ESHRE. ESHRE Annual Meeting. June 16. 2015.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Heribert Kantenich; Fertility Center Berlin; 14050 Berlin

erstellt.

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG



Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e. V.

Dr. med. Klaus Bühler
Vorstandsvorsitzender

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann M. Behre
Stellvertretender Vorstandsvorsitzender

Dr. med. Georg Wilke
Schatzmeister

Dr. rer. nat. Jens Hirchenhain
Schriftführer

Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e. V., Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle

Gemeinsamer Bundesausschuss

10623 Berlin

22. April 2016

Stellungnahme:

hier: Änderung der Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (KB-RL) - Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation

der Vorstand des Dachverbands Reproduktionsbiologie und -medizin e. V. (DVR) und die darin organisierten Mitgliedsverbände bedanken sich sehr herzlich für die Möglichkeit, in dieser für die betroffenen Paare so wichtigen Frage eine Stellungnahme abgeben zu können.

Nach ausführlicher Diskussion kamen die Mitgliedsgesellschaften zu einem breiten Konsens, so dass dadurch alle diese Fragestellung betreffenden Bereiche Reproduktionsmedizin, Andrologie und Endokrinologie die unten angeführte Stellungnahme einhellig unterstützen.

Folgende Gründe haben dabei zu der unten angeführten Stellungnahme geführt:

1. Die bisherigen Tabellenwerte unter Nummer 11.5 sind nicht durch wissenschaftliche Untersuchungen überprüfbar begründet. Evidenzbasierte Studien-Daten, die eine Ableitung von Grenzwerten für die Variablen des Basis-Spermigramms zur Indikationsstellung ICSI vs. konventionelle IVF erlauben, stehen nicht zur Verfügung (*siehe Abschlussbericht des IQWiG N12-02*). Wissenschaftlich folgerichtig und wie bereits in einer früheren DVR-Stellungnahme gefordert (*J Reproduktionsmed Endokrinol 2011;8:438*) werden die bisher vorgegebenen Werte gestrichen.
2. Gleichermaßen ist auch das 12-Wochen-Intervall nicht evidenzbasiert, weshalb u.a. auf die gültigen Vorgaben der WHO verwiesen werden muss. Damit ist auch sichergestellt, dass die Erstellung eines Spermigramms, auf das sich die Beurteilung einer schweren männlichen Fertilitätsstörung stützt, die dort genannten Qualitätsstandards erfüllen muss.

Geschäftsstelle:

Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale)
E-Mail: info@dv-r.de

www.dv-r.de

Mitglieder:

Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM) e.V.

Arbeitskreis Andrologie der Dermatologen (AAD) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) e.V.

Arbeitskreis Donogene Insemination (ADI) e.V.

Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) e.V.

Deutsches IVF-Register (D-I-R) e.V.

Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin (SRBM) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) e.V.

Stiftung Endometriose Forschung (SEF)

3. Die Feststellung einer schweren männlichen Fertilitätsstörung kann sich nicht nur auf die Ergebnisse eines Spermioграмms beziehen. Da vielfältigste organische und genetische Ursachen einer solchen Störung zugrunde liegen können, ist die fachbezogene Untersuchung des betroffenen Mannes unabdingbar. Es ist durch diese Untersuchung dann auch sichergestellt, dass durch den Andrologen gezielt andere, gebotene Therapien als die der ICSI bei der jeweiligen Pathologie eingesetzt werden.
4. Die vorgeschlagene Formulierung trägt somit der vom G-BA geforderten "...Bewertung der individuellen Gegebenheiten jedes Paares bei der Indikationsstellung..." Rechnung und steht im Einklang mit der gebotenen interdisziplinären Versorgung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch (Nummer 22.1 der Richtlinien).

Diese Gründe veranlassten uns zu folgendem Text für die Neufassung der KB-RL, 11.5:

**"Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):
Schwere männliche Fertilitätsstörung dokumentiert durch zwei aktuelle Spermioграмme nach den gültigen WHO-Vorgaben. Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie muss der Indikationsstellung vorausgehen.
Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt."**

Für eine Übergangsregelung bitten wir zu berücksichtigen, dass schon beschiedene Behandlungspläne und sich ggf. daraus ergebende Folgebehandlungspläne weiter ihre Gültigkeit behalten, sofern es nicht zu einem Methodenwechsel kommt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichem Gruß



(Dr. Klaus Bühler)



(Prof. Dr. Hermann M. Behre)

Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)



Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)
Amsterdamer Weg 78 · 44269 Dortmund

www.dg-andrologie.de

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung
& veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Geschäftsstelle:

Gabriele Wickert & José Aranzabal
Amsterdamer Weg 78
44269 Dortmund
Tel. 0231-94158215 · Fax 0231-9062451
Mobil 0173-2385773
geschaeftsstelle@dgandrologie.de

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann M. Behre
Direktor, Zentrum für Reproduktionsmedizin und
Andrologie
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle
Tel. 0345-557-4782
Fax 0345-557-4788
hermann.behre@medizin.uni-halle.de

26.04.2016

Stellungnahmerecht der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der AWMF organisiert sind – gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V

hier: Änderung der Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (KB-RL) – Spermioigrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) bedankt sich für die Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur oben aufgeführten Änderung der KB-RL, die der DGA als einschlägige, in der AWMF organisierten wissenschaftlichen Fachgesellschaft ermöglicht wird.

Der Vorstand der DGA hat die vorgeschlagene Änderung der KB-RL ausführlich beraten und in Diskussion und Abstimmung mit dem Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. (DVR) eine gemeinsame Stellungnahme erstellt, die Ihnen vom DVR am 22. April 2016 übersandt wurde.

Die DGA steht Ihnen als einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft jederzeit für weitere Fragen bzw. Diskussionen zur Verfügung.

Sehr gerne möchten wir auch Ihr Angebot annehmen, eine mündliche Stellungnahme im Rahmen einer späteren Anhörung abzugeben.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. H. M. Behre
Präsident der DGA

Bankverbindung der DGA e.V.
Deutsche Apotheker- und Ärztebank
IBAN: DE96 3006 0601 0008 8397 86
BIC: DAAEEDXXX



Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. • Uerdinger Str. 64 • 40474 Düsseldorf

per Email an

kb-rl@g-ba.de

22. April 2016

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum
Beschlussentwurf des GBA über die Änderung der Richtlinie über
Künstliche Befruchtung: Spermogrammparameter für eine Indikation zur
Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt in-vitro-Fertilisation**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Urologie nimmt zum vorliegenden Entwurf wie folgt Stellung:

Der Wegfall der wissenschaftlich nicht zu begründenden Grenzwerte für die Indikationsstellung zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird ausdrücklich begrüßt und entspricht bereits vorausgegangenen Stellungnahmen unter Beteiligung der DGU (*J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8: 438-439*). Grundsätzlich ist es zu befürworten, dass für die Beurteilung der Schwere einer männlichen Fertilitätsstörung und der Indikation zur ICSI Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie eingebunden werden müssen. Dies trägt dem in 22.1 verankerten Passus Rechnung: *„Grundsätzlich müssen andrologisch qualifizierte Ärzte (Urologen, Dermatologen, Internisten mit Schwerpunkt Endokrinologie) in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion integriert sein.“*

Allerdings sind wir entschieden der Ansicht, dass die Parameter des Spermogrammes für die Entscheidung über die geeignete Behandlungsmethode (Insemination, in-vitro-Fertilisation oder Intracytoplasmatischen Spermieninjektion) als alleinige Grundlage für diese Entscheidung unzureichend sind. Vielmehr ist diese Entscheidung im interdisziplinären Konsens unter Berücksichtigung der gynäkologisch sowie der andrologisch erhobenen klinischen und laborspezifischen Parameter zu treffen.

Aus diesem Grund möchte die Deutsche Gesellschaft für Urologie vorschlagen, den Passus entsprechend zu ergänzen:



Anlage 1 zum Abschlussbericht KB-RL: ICSI vs. IVF
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR UROLOGIE e.V.

Vorstand

"Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem - Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung dokumentiert durch zwei aktuelle Spermioogramme nach den gültigen WHO-Kriterien, die von Ärztinnen und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung Andrologie befundet wurden. Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie muss der Indikationsstellung vorausgehen. Die Indikationsstellung erfolgt interdisziplinär.

Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt."

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg
Generalsekretär der DGU

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch
Vorsitzende des Arbeitskreises
Andrologie der DGU



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL):
Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen
Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

Berlin, 26.04.2016

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 29.03.2016 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung aufgefordert. Mit der beabsichtigten Richtlinienänderung sollen der Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines Spermioogramms und dem Wegfall der Klassifikation der schnellen progressiven Beweglichkeit (sog. WHO A) Rechnung getragen werden.

Aus Sicht des G-BA sind die bisherigen Vorgaben zur ICSI-Indikation unter Nr. 11.5 der Richtlinien nicht mehr umsetzbar. Die seit 2010 im WHO-Manual entfallene, schnelle progressive Beweglichkeit sei gemäß Nr. 11.5 der Richtlinien einer der wesentlichen Parameter zur Begründung einer ICSI-Indikation, gleichzeitig werde die Beurteilung des Spermas nach den gültigen Vorgaben der WHO verlangt.

Der G-BA hatte die aktuelle Studienlage zur Frage der ICSI-Indikation durch das IQWiG prüfen lassen. Das IQWiG kam zu dem Ergebnis, dass die vorhandene Evidenz nicht geeignet sei, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und Spermioogrammparametern zu erfassen. Auch weitere Analysen des G-BA ergaben keine wissenschaftlich validierten, ableitbaren Grenzwerte für Spermioogrammparameter, die eine ICSI begründen würden.

Die Bundesärztekammer nimmt zur Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Anpassung der Richtlinien über künstliche Befruchtung auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz wird grundsätzlich begrüßt. Die Streichung der bisher unter 11.5 festgelegten Grenzwerte der Spermioogrammparameter zur Ableitung einer ICSI-Indikation ist angesichts der Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines Spermioogramms im Jahr 2010 eine notwendige und richtige Konsequenz.

Einen Rückschritt beinhaltet aus Sicht der Bundesärztekammer jedoch, dass der G-BA auf eine Eingrenzung der Ejakulatuntersuchungen auf die durch die WHO-Richtlinien vorgegebene Methodik verzichtet und damit freie Methodenwahl zulässt. Damit werden die Bemühungen einer systematischen und einheitlichen Qualitätskontrolle der Ejakulatuntersuchung erheblich erschwert.

Der Verweis auf die „WHO-Richtlinien in der gültigen Fassung“ ist daher beizubehalten.

Die 12-Wochen-Frist kann hingegen gestrichen werden, da sich in der klinischen Routine nur sehr selten Situationen finden, in denen diese tatsächlich eine Bedeutung hat. Auch aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht gibt es keine eindeutige Rechtfertigung für die routinemäßige Einhaltung einer 12-Wochen-Frist.

Berlin, 26.04.2016



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

BRZ

Bundesverband
Reproduktionsmedizinischer
Zentren Deutschlands e.V.

BRZ-Geschäftsstelle: Dudweilerstraße 58, 66111 Saarbrücken

per E-Mail am 5. Mai 2016 an [REDACTED]

Gemeinsamer Bundesausschuss
- Abt. Methodenbewertung & veranlasste Leistung -
[REDACTED]

Wegelystr. 8
10623 Berlin

Büro Saarbrücken
Dudweilerstraße 58
66111 Saarbrücken
Tel.: (06 81) 37 35 51
Fax: (06 81) 37 35 39
Mo, Mi: 9-13 Uhr
Di, Do: 9-16 Uhr

Büro Berlin
Mommensenstraße 34
10629 Berlin
Tel.: (0 30) 39 49 47 38
Fax: (06 81) 37 35 39
Mo - Fr: 9-13 Uhr

E-Mail: brz@repromed.de
<http://www.repromed.de>

5. Mai 2016/Dr. Hil

Stellungnahme des DVR vom 22. April 2016

hier: Änderung der Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (KB-RL) – Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

[REDACTED]

der Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ), dem mehr als 90 % aller Einrichtungen angehören, die in Deutschland ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung durchführen, schlägt – obwohl nicht stellungnahmeberechtigt – in teilweiser Abänderung der Ihnen vom Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin vorgelegten Neufassung Nr. 11.5 KB-RL folgenden Text vor:

„Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung dokumentiert durch zwei aktuelle Spermioogramme, nach den gültigen WHO-Vorgaben ermittelt worden sind. Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie muss der Indikationsstellung vorausgehen.

Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt.“

Die im Vergleich zum Textvorschlag des DVR geänderte Passage ist in roter Schrift dargestellt.

BRZ

Bundesverband
Reproduktionsmedizinischer
Zentren Deutschlands e.V.

Da das „WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates“ in seiner aktuellen Fassung (5. Auflage 2010) keine Definition der schweren männlichen Fertilitätsstörung enthält, zielt die Änderungsvorstellung des BRZ auf die rein redaktionelle Klarstellung, dass die geforderten Spermioogramme nach den gültigen Vorgaben der WHO zu erstellen sind, und dient der sprachlichen Eindeutigkeit der Bestimmung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Ulrich Hilland
1. Vorsitzender

Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (KB-RL):

– SpermioGrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

Übersicht über die Auswertung der Stellungnahmen der Stellungnahmeberechtigten

Stellungnehmer	Eingang	Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p>	<p>21.04.2016</p>	<p>„1) Generelle Vorbemerkung Die IQWiG-Stellungnahme „(IQWiG-Berichte 2.4.2) zu SpermioGrammparameter für die Indikation zur ICSI statt IVF“, erscheint gut gelungen und aussagekräftig. Sie kann eine gute Grundlage für die Änderungen der „Richtlinie über künstliche Befruchtung“ bieten.</p> <p>2) Vorbemerkung zur Anwendung der ICSI-Methode Die nachfolgenden Vorbemerkungen wurden gewählt, obwohl der Beschlussentwurf und der Vorschlag zu den Veränderungen in der „Richtlinie über künstliche Befruchtung“ diese Überlegungen nicht dezidiert zum Inhalt haben. Grundsätzliche Bemerkungen zur ICSI-Methode im Gegensatz zur IVF-Methode scheinen aber angebracht.</p> <p>2a) Die ICSI-Methode ist in den 90-ziger Jahren in der Brüsseler Arbeitsgruppe entwickelt worden, ohne dass die Konsequenzen für das kindliche Outcome (z.B. Malformationen) klar benannt werden konnten. „Unphysiologisch“ ist, dass im Rahmen der Fertilisation nicht nur das genetische Material des Mannes, sondern auch der Spermakopf insgesamt, das Halsstück und der Schwanz des Spermiums in die Eizelle eingebracht werden.</p> <p>Ob dieses vermehrt zu Malformationen führt, ist weiterhin nicht klar.</p> <p>Die Arbeiten von Davies et al. 2012 und Kamphuis et al. 2014 gehen aber mindestens davon aus, dass die ICSI-Methode selbst (neben dem allgemeinen</p>	<p>Die hier aufgeführten Hinweise von 1) bis 2b) betreffen nicht den zur Stellungnahme gegebenen Beschlussinhalt.</p>

		<p>Hintergrund der Subfertilität des Paares) möglicherweise zu vermehrten Malformationen führen kann. Dieses sollte auch der Hintergrund einer Betrachtung sein, wie und in welchem Ausmaß die Indikationen für die ICSI-Methode zu stellen sind.</p> <p>2b) Grundlage der künstlichen Befruchtung ist die IVF-Methode. Auffallend ist nunmehr, auch im internationalen Vergleich, dass die Anwendung der ICSI-Methode gegenüber der „reinen“ IVF-Methode kontinuierlich zunimmt. Dieses zeigt sich sowohl in der deutschen Statistik (DIR 2015 zu Daten 2014) als auch in der internationalen Statistik (Kupka et al. 2015). Es stellt sich also die Frage, ob die häufige Anwendung der ICSI-Methode einen nachvollziehbaren medizinischen Hintergrund hat oder die ICSI-Methode eher zur Erreichung einer besseren Fertilisation durchgeführt wird. Zugleich zeigen die Daten, insbesondere auch der DIR-Statistik, dass die Schwangerschaftsrate in der Regel erfolgversprechender ist bei der reinen Anwendung der IVF-Methode (DIR 2015 zu Daten 2014).</p> <p>3) Indikationen In der entsprechenden „Richtlinie über künstliche Befruchtung“ sind die „Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung“ in „Nummer 8“ beschrieben. Die ICSI-Indikation ist in „Nummer 11.5.“ beschrieben. Die nunmehr vorgeschlagene Formulierung („schwere männlichen Fertilisationsstörungen, nachgewiesen durch zwei aktuelle Spermiogrammen im Abstand von mindestens 12 Wochen“) erscheint sinnvoll, ohne dass einzelne Parameter des Spermiogramms benannt werden. Wie allgemein in der Medizin, so zeigt sich auch bei der Anwendung der IVF- und ICSI-Methode auf Grundlage von Spermiogrammwerten, dass rein numerische Kalkulationen zu Konzentration, Motilität und normalen Formen, ungenügend erscheinen für eine Indikationsfindung zur Anwendung der Methode.</p> <p>Für eine Indikationsfindung im Allgemeinen und im individuellen Fall sind (u.a.) von Bedeutung: - Alter der Frau - Dauer des Kinderwunsches</p>	<p>Der Beschlussinhalt bezieht sich lediglich auf die Definition der schweren männlichen Infertilität. Eine abschließende Auflistung der darüber hinaus gehenden, klinischen Faktoren ist im Rahmen der KB-RL nicht möglich.</p>
--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - gelebte genitale Sexualität - mögliche Hormonstörungen der Frau und Eizellreserve der Frau - Spermabefunde - Funktionsstörungen der Eileiter - mögliche Endometriose - Noxen - Alter des Mannes <p>Auffallend ist, dass diese allgemeinen Überlegungen weder bei „Nummer 8“ (Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung) noch bei „Nummer 11“ (Medizinische Indikationen) näher benannt werden.</p> <p>Diese Benennung erscheint wesentlich, weil die Anamnese des Paares bedeutsamer ist als einzelne numerische Parameter der Spermien.</p> <p>4) Ärztliche Voraussetzungen zur Spermogramm-Befundung</p> <p>Im Rahmen der Gesamtschau einer Sterilität des Paares kann nicht akzeptiert werden, dass eine isolierte Arztgruppe (Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“) allein befähigt sein sollen, eine Befundung durchzuführen, die dann Grundlage einer Indikationsstellung sein kann.</p> <p>Diese Befundungskompetenz müsste insbesondere auch den Ärztinnen und Ärzten obliegen, die den „Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin“ vorweisen.</p> <p>Denn diese betreuenden Ärztinnen und Ärzte sind meist diejenigen, die auch eine Indikation zu entsprechenden Maßnahmen der künstlichen Befruchtung stellen.</p> <p>5) Begriff der „Befundung“</p> <p>Im jetzigen Entschlussvorschlag wird der Begriff der „Befundung“ verwendet. Wenn mit „Befundung“ gemeint ist, dass messbare Parameter dokumentiert und mit einer Unterschrift versehen werden, dann ist dieses für eine Entscheidungsfindung nicht im Vordergrund stehend.</p> <p>Entscheidend ist die Indikationsstellung, die beim Arzt verbleiben sollte, der das Paar gemeinsam betreut (in der Regel die Ärztin/der Arzt mit „Schwerpunkt für</p>	<p>Durch die auf Basis des Stellungnahmeverfahrens geänderte Formulierung des Beschlussvorschlags wird der Hinweis berücksichtigt.</p> <p>Siehe zu 4).</p>
--	---	--

		<p>gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin“. Es wäre auch zu überlegen, ob die Begrifflichkeit „Befundung“ durch den Begriff „Ermittlung“ ersetzt wird.</p> <p>Literatur: Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EM, Chan A (2012): Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med, May 10; 366 (19): 1803-13.</p> <p>Deutsches IVF-Register (DIR) (2015): Zahlen zu 2014. J Reproduktionsmed Endokrinol 12 (6): 511-545.</p> <p>Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BMJ, Templeton A (2014): Are we overusing IVF? BMJ 2014; 348 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g252 (Published 28 January 2014)</p> <p>Kupka M, Assisted Reproduction Technology (ART) in Europe 2012 (2015) Preliminary result generated from European registers by ESHRE. ESHRE Annual Meeting. June 16. 2015.”</p>	
<p>Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V.</p>	<p>22.04.2016</p>	<p>„Nach ausführlicher Diskussion kamen die Mitgliedsgesellschaften zu einem breiten Konsens, so dass dadurch alle diese Fragestellung betreffenden Bereiche Reproduktionsmedizin, Andrologie und Endokrinologie die unten angeführte Stellungnahme einhellig unterstützen. Folgende Gründe haben dabei zu der unten angeführten Stellungnahme geführt: 1. Die bisherigen Tabellenwerte unter Nummer 11.5 sind nicht durch wissenschaftliche Untersuchungen überprüfbar begründet. Evidenzbasierte Studien-Daten, die eine Ableitung von Grenzwerten für die Variablen des Basis-Spermiogramms zur Indikationsstellung ICSI vs. konventionelle IVF erlauben, stehen nicht zur Verfügung (<i>siehe Abschlussbericht des IQWiG N12-02</i>). Wissenschaftlich folgerichtig und wie bereits in einer früheren DVR-Stellungnahme gefordert (<i>J Reproduktionsmed Endokrinol 2011;8:438</i>) werden die bisher vorgegebenen Werte gestrichen.</p>	

		<p>2. Gleichermaßen ist auch das 12-Wochen-Intervall nicht evidenzbasiert, weshalb u.a. auf die gültigen Vorgaben der WHO verwiesen werden muss. Damit ist auch sichergestellt, dass die Erstellung eines SpermioGRAMMS, auf das sich die Beurteilung einer schweren männlichen Fertilitätsstörung stützt, die dort genannten Qualitätsstandards erfüllen muss.</p> <p>3. Die Feststellung einer schweren männlichen Fertilitätsstörung kann sich nicht nur auf die Ergebnisse eines SpermioGRAMMS beziehen. Da vielfältigste organische und genetische Ursachen einer solchen Störung zugrunde liegen können, ist die fachbezogene Untersuchung des betroffenen Mannes unabdingbar. Es ist durch diese Untersuchung dann auch sichergestellt, dass durch den Andrologen gezielt andere, gebotene Therapien als die der ICSI bei der jeweiligen Pathologie eingesetzt werden.</p> <p>4. Die vorgeschlagene Formulierung trägt somit der vom G-BA geforderten "...Bewertung der individuellen Gegebenheiten jedes Paares bei der Indikationsstellung..." Rechnung und steht im Einklang mit der gebotenen interdisziplinären Versorgung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch (Nummer 22.1 der Richtlinien).</p> <p>Diese Gründe veranlassten uns zu folgendem Text für die Neufassung der KB-RL, 11.5:</p> <p>"Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT): Schwere männliche Fertilitätsstörung dokumentiert durch zwei aktuelle SpermioGRAMME nach den gültigen WHO-Vorgaben. Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie muss der Indikationsstellung vorausgehen. Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt."</p> <p>Für eine Übergangsregelung bitten wir zu berücksichtigen, dass schon beschiedene Behandlungspläne und sich ggf. daraus ergebende Folgebehandlungspläne weiter ihre Gültigkeit behalten, sofern es nicht zu einem Methodenwechsel kommt."</p>	<p>Der Vorschlag wird mit einer geringfügigen, redaktionellen Änderung aufgegriffen. Die WHO-Vorgabe wird wie vom DVR vorgeschlagen eingefügt, da diese keine Vorgaben zum</p>
--	--	--	--

			zeitlichen Intervall zwischen den mindestens zwei geforderten SpermioGRAMM-analysen enthält, wird auf diese Vorgabe verzichtet.
Bundesärztekammer	26.04.2016	<p>„Die Anpassung der Richtlinien über künstliche Befruchtung auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz wird grundsätzlich begrüßt. Die Streichung der bisher unter 11.5 festgelegten Grenzwerte der SpermioGRAMMparameter zur Ableitung einer ICSI-Indikation ist angesichts der Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines SpermioGRAMMs im Jahr 2010 eine notwendige und richtige Konsequenz.</p> <p>Einen Rückschritt beinhaltet aus Sicht der Bundesärztekammer jedoch, dass der G-BA auf eine Eingrenzung der Ejakulatuntersuchungen auf die durch die WHO-Richtlinien vorgegebene Methodik verzichtet und damit freie Methodenwahl zulässt. Damit werden die Bemühungen einer systematischen und einheitlichen Qualitätskontrolle der Ejakulat-untersuchung erheblich erschwert.</p> <p>Der Verweis auf die „WHO-Richtlinien in der gültigen Fassung“ ist daher beizubehalten.</p> <p>Die 12-Wochen-Frist kann hingegen gestrichen werden, da sich in der klinischen Routine nur sehr selten Situationen finden, in denen diese tatsächlich eine Bedeutung hat. Auch aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht gibt es keine eindeutige Rechtfertigung für die routinemäßige Einhaltung einer 12-Wochen-Frist.“</p>	Siehe Würdigung zu Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.	26.04.2016	<p>„Der Wegfall der wissenschaftlich nicht zu begründenden Grenzwerte für die Indikationsstellung zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird ausdrücklich begrüßt und entspricht bereits vorausgegangenen Stellungnahmen unter Beteiligung der DGU (<i>J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8: 438-439</i>). Grundsätzlich ist es zu befürworten, dass für die Beurteilung der Schwere einer männlichen Fertilitätsstörung und der Indikation zur ICSI Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie eingebunden werden müssen. Dies trägt dem in 22.1 verankerten Passus Rechnung: „<i>Grundsätzlich müssen andrologisch qualifizierte Ärzte (Urologen, Dermatologen, Internisten mit Schwerpunkt Endokrinologie) in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion integriert sein.</i>“</p> <p>Allerdings sind wir entschieden der Ansicht, dass die Parameter des SpermioGRAMMS für die Entscheidung über die geeignete Behandlungsmethode (Insemination, in-vitro-Fertilisation oder Intracytoplasmatischen Spermieninjektion) als alleinige Grundlage für diese Entscheidung unzureichend sind. Vielmehr ist diese Entscheidung im interdisziplinären Konsens unter Berücksichtigung der gynäkologisch sowie der andrologisch erhobenen klinischen und laborspezifischen Parameter zu treffen.</p> <p>Aus diesem Grund möchte die Deutsche Gesellschaft für Urologie vorschlagen, den Passus entsprechend zu ergänzen:</p> <p>"Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem - Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):</p> <p>Schwere männliche Fertilitätsstörung dokumentiert durch zwei aktuelle SpermioGRAMME <u>nach den gültigen WHO-Kriterien</u>, die von Ärztinnen und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung Andrologie befundet wurden. <u>Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie muss der Indikationsstellung vorausgehen. Die Indikationsstellung erfolgt interdisziplinär.</u></p> <p>Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt."</p>	Siehe Würdigung zu Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V.
---	------------	--	--

Anlage 2 zum Abschlussbericht KB-RL: ICSI vs. IVF

<p>Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.</p>	<p>26.04.2016</p>	<p>„Der Vorstand der DGA hat die vorgeschlagene Änderung der KB-RL ausführlich beraten und in Diskussion und Abstimmung mit dem Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. (DVR) eine gemeinsame Stellungnahme erstellt, die Ihnen vom DVR am 22. April 2016 übersandt wurde.“</p>	<p>Siehe Würdigung zu Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V.</p>
<p>Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ) <i>[Bezugnahme auf SN DVR]</i></p>	<p>05.05.2016 (unaufgefordert eingegangen)</p>	<p>„Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT): Schwere männliche Fertilitätsstörung dokumentiert durch zwei aktuelle Spermioogramme, nach den gültigen WHO-Vorgaben ermittelt worden sind. Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie muss der Indikationsstellung vorausgehen. Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt.“</p>	<p>Der Hinweis wurde berücksichtigt.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin</p>	<p>Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.</p>	<p style="background-color: #cccccc;"></p>	<p style="background-color: #cccccc;"></p>
<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</p>	<p>Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.</p>	<p style="background-color: #cccccc;"></p>	<p style="background-color: #cccccc;"></p>
<p>Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen</p>	<p>Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.</p>	<p style="background-color: #cccccc;"></p>	<p style="background-color: #cccccc;"></p>

Würdigung der mündlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

Mündliche Anhörung

118. Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA

Anhörung I:

Zur Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Juli 2016
von 11.03 Uhr bis 11.34 Uhr**

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Andrologie – (DGA)**:

Herr Prof. Dr. Hermann Behre

Angemeldete Teilnehmer für den **Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. – (DVR)**

Herr Dr. Klaus Bühler

Herr Prof. Dr. Hermann Behre

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. - (DGGD)**:

Herr Prof. Dr. Heribert Kantenich

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. - (DGU)**:

Frau Prof. Dr. Sabine Kliesch

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e. V. - (BRZ)**:

Herr Dr. Ulrich Hilland

Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Guten Morgen, meine Herren! Ich darf Sie herzlich beim Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung I - wir haben also noch weitere Anhörungen - zur Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung: Spermogrammparameter für eine Indikation zur ICSI statt In-vitro-Fertilisation begrüßen.

Ich hatte gehofft, dass wir nicht nur Herren, sondern ein Gruppenbild mit Dame haben würden. Das ist nicht der Fall, da Frau Kliesch nicht anwesend ist.

Ich darf erst einmal feststellen, wer da ist, und bitte vorab um Entschuldigung, dass wir uns im Unterausschuss angewöhnt haben, uns ohne Titel anzureden. Ich hoffe, Sie sind ebenfalls damit einverstanden. Wenn nicht, werde ich das selbstverständlich respektieren. - Ich sehe, dass Sie einverstanden sind und eine Stunde titellos leben können.

Ich habe als Ersten auf meiner Liste Herrn Hermann Behre, der sowohl für die Deutsche Gesellschaft für Andrologie als auch für den Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin hier ist. Des Weiteren ist für den Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin Herr Bühler hier. Außerdem ist Herr Kantenich von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zugegen. Last, but not least begrüße ich Herrn Hilland für den Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren.

Nachdem Sie vorgestellt worden sind, wollen auch wir uns vorstellen: Zu meiner Rechten d.h. zu Ihrer Linken sitzt die Patientenvertretung, gefolgt vom GKV-Spitzenverband. Hier vorn sitzt die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zu meiner Linken und damit zu Ihrer Rechten hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung Platz genommen. Daran schließt sich die Deutsche Krankenhausgesellschaft an und hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung in ihre Mitte genommen.

Mein Name ist Harald Deisler, ich bin Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung. Zu meiner Rechten - von Ihnen aus links — sitzt Frau Bert, die Stellvertreterin.

Wir führen eine solche Anhörung nicht das erste Mal durch und haben eine Verfahrensordnung, aus deren 1. Kapitel ich § 12 zitieren möchte:

„Diese mündliche Stellungnahme dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.“

– Ich erspare mir den Rest.

Nun wissen wir aus früheren Anhörungen, dass das mit den neueren Erkenntnissen seine Schwierigkeiten hat, weil zwischen der Abgabe Ihrer schriftlichen Stellungnahme und der mündlichen Anhörung hier meist ein solches Zeitfenster liegt, dass neuere Erkenntnisse relativ selten sind. Wir wissen, dass es die Damen und Herren, die dankenswerterweise zur Anhörung kommen, immer auch drängt, ihre schriftlichen Stellungnahmen zumindest im Sinne einer Verstärkerfunktion vorzutragen. Sie müssen allerdings wissen: Wir haben Ihre schriftlichen Stellungnahmen alle ausführlich gelesen und bereits einer ersten Bewertung unterzogen. Ich möchte Sie nicht von Ausführungen abhalten, bitte aber darum, die Highlights und nicht die gesamte Stellungnahme vorzutragen.

Ich darf Sie darauf hinweisen, dass ein Wortprotokoll erstellt wird; zu meiner Rechten sitzt die Stenografin. Bitte benutzen Sie das Mikrofon, damit Ihre Worte, die auch von uns veröffentlicht werden, für die Ewigkeit festgehalten werden können. Wir betreiben als G-BA eine Offenmarktpolitik, und insoweit sind Sie dann Teil davon.

Meine Herren, wer möchte als Erster sprechen?

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Ich kann mich sehr kurz fassen. Ich spreche für zwei Verbände, zum einen als Präsident für die Deutsche Gesellschaft für Andrologie und zum anderen als stellvertretender Vorsitzender für den Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin.

In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Andrologie haben wir angegeben, dass wir uns der Stellungnahme des DVR anschließen, an der wir mitgearbeitet haben, sodass ich inhaltlich zu Fragen Stellung nehmen würde, da wir nichts darüber Hinausgehendes geschrieben haben. Wir haben unsere Stellungnahme also gemeinsam mit den anderen Gesellschaften erarbeitet; Herr Bühler wird sie gleich noch einmal kurz darstellen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Dann haben Sie das Wort, Herr Bühler.

Herr Dr. Klaus Bühler (Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin):

Sinn und Zweck dieser Stellungnahme war - und das ist ja wohl auch richtig -, den Mann nicht auf das Spermogramm zu reduzieren und deshalb die Kooperation zwischen denen, die nachher die ICSI durchführen und dafür auch die Verantwortung tragen, und der Andrologie so zu schaffen, dass es sich auch in dem Text der Richtlinie widerspiegelt.

Es war unser Anliegen, dass hier auch der Mann regulär immer einer körperlichen Untersuchung zugeführt und nicht nur das Spermogramm angeschaut wird. - Ansonsten erwarte ich Ihre Fragen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Wunderbar. - Dann gebe ich das Wort an Herrn Kentenich weiter.

Herr Prof. Dr. Kentenich (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe):

Wir haben auch gefragt, was neu ist. In der Tat gab es vor vier Wochen eine Veröffentlichung in der Zeitschrift „Human Reproduction“, in der der Chefredakteur dieses renommierten Organs ebenfalls die Auffassung äußerte, dass die ICSI-Behandlung zu häufig durchgeführt werde. Im internationalen Vergleich gibt es Länder, in denen diese Behandlung zu 100 Prozent durchgeführt wird, ohne dass dafür eine Indikation vorliegt. Am zurückhaltendsten sind die skandinavischen Länder. Deutschland liegt im Bereich der Mitte bzw. weist einen relativ hohen Anteil der Anwendung der ICSI-Methode auf, sodass das, was Sie zum Gegenstand der Diskussion gemacht haben, meiner Ansicht nach ein sinnvoller Gegenstand ist.

Die Änderung, die Sie mit der Umschreibung „schwere männliche Fertilitätsstörung“ vorgenommen haben, ist meiner Ansicht nach sinnvoller, als ein Zahlenwerk zu erstellen, wie es früher gemacht wurde.

Wir hatten darauf hingewiesen, dass für den gesamten Abschnitt der Indikationsfindung eine einleitende Bemerkung fehlt, die die Indikationsfindung nicht auf verschiedene Parameter wie bei den Spermogrammen zurückführt.

Wir müssen bei der Indikationsfindung immer sehen, dass ein bedeutsamer Faktor das Alter der Frau, die Dauer des Kinderwunsches, die gelebte Sexualität ist. Wenn Spermogramme von Paaren stammen, die keine gelebte Sexualität haben, können diese auch nicht schwanger werden - unabhängig davon, wie das Spermogramm aussieht -, und das ist nicht so selten. Weitere bedeutsame Faktoren sind Hormonstörungen der Frau, die Spermabefunde, die Funktionsfähigkeit der Eileiter, Endometriose, Noxen, Alter des Mannes - das ist eine relativ absteigende Ordnung. Meines Erachtens sollte man das für spätere Fortschreibungen dieser Richtlinie vermerken, weil sich dadurch auch die Indikationsstellungen für andere Dinge ergeben. Es sind also auch bei anderen Verfahren - das ist auch neu, dass ich das vortrage - Begrifflichkeiten enthalten, die wir so nicht mehr halten können. Zum Beispiel können Sie nicht definieren, was „immunologische Sterilität“ ist. Insofern sollte man dies verändern, wenn man noch einmal generell darangeht.

Ein Problem und zugleich eine Frage ist: Wenn wir so vorangestellt haben, dass es keine eindeutige ICSI-Indikation gibt, sondern nur eine sich aus dem Konzept ergebende Sterilität des Paares, dann muss auch klar sein, dass der Umgang mit diesen Befunden bei demjenigen liegt, der den Schwerpunkt hat und die Behandlung durchführt, und das ist in der Regel der Gynäkologe als derjenige, der die Behandlung mit den Ei- und den Spermazellen sowie die ICSI-Behandlung dann durchführt. Insofern erschließt sich nicht ganz, was „Befundung durch den Andrologen“ bedeutet. Was ist eine Befun-

dung? Müssen die alle noch einmal zum Andrologen gehen, um die SpermioGramme dort als zweite Sicht noch einmal befunden oder auch durchführen zu lassen? Das würde das Ganze nicht nur teuer machen, sondern auch in die Länge ziehen. Dann hat man auch nicht den Vorteil, dass die Verfahren vereinfacht werden und man auch Überbehandlungen vermeidet. Insofern war unser Vorschlag, dass es angebracht sei, „schwere männliche Fertilitätsstörung“ zu schreiben. Es wird auch in neuerer internationaler Literatur so gesehen, dass ICSI zu viel gemacht wird. Zudem muss man überlegen, wer die Befundung vornimmt. Die Einbeziehung eines Andrologen muss immer erfolgen, sonst können Sie in Deutschland überhaupt keine Reproduktionsmedizin betreiben. Aber welchen Sinn es macht, dass die SpermioGramme durch den Andrologen befundet werden sollen, erschließt sich mir nicht.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Sie haben die Stimme gesenkt, daher gehe ich davon aus, dass Ihre Wortmeldung beendet ist. Dann hat last, but not least Herr Hilland das Wort.

Herr. Dr. Ulrich Hilland (Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands):

Vielen Dank für das Wort. Ich habe keine ergänzende Stellungnahme abzugeben. Ich denke, das Wesentliche haben meine Kollegen ausführlich dargelegt.

Ich halte die vorgeschlagenen Regelungen - so wie es jetzt aussieht - für praktikabel. Man kann eben nicht alle Möglichkeiten des Lebens in einer Regelung niederschreiben. Die Regelung ist für mich als Reproduktionsmediziner also praktikabel und würde bei mir nicht auf Widerstand stoßen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Es wurde eben schon angedeutet: Man freut sich auf die Fragen. Ich bin Jurist und würde deswegen jetzt das Primat bei den Damen und Herren sehen, die links und rechts von mir sitzen: bei Ihren Berufskollegen. - Wer möchte als Erster? - Die Patientenvertretung.

Patientenvertretung:

Ich habe eine Frage an Herrn Kentenich. Es geht hier um die Versorgung von Paaren, die sich in keiner einfachen Situation befinden. Sie haben gerade darauf hingewiesen, dass es zeitlich problematisch sein kann. Auch die finanzielle Situation kann schwierig sein, denn die Behandlung wird ja von den Paaren - zumindest hälftig - mitgetragen. Können Sie sagen, ob es überhaupt ausreichend Andrologen gäbe? Wie ist die Anbindung in den Kinderwunschzentren - wir gehen davon aus, dass es in Zentren stattfindet - jetzt gegeben?

Herr Prof. Dr. Kentenich (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe):

Sie müssen ja bestimmte Teile jetzt schon voraussetzen, müssen also eine Kooperation mit einem Psychologen, Psychotherapeuten, was sehr sinnvoll ist, und auch mit einem Andrologen haben. Das muss man aber von der Frage der ICSI-Befundung trennen. Um es praktisch zu machen: Wann brauchen Sie wirklich einen Andrologen und einen Genetiker? Bei einer Azoospermie brauchen Sie Genetiker, weil eventuell der Junge, wenn er daraus geboren wird, die gleiche Störung hat.

Den Andrologen brauchen wir insbesondere dann, wenn der Hintergrund dieser schweren Störung möglicherweise in einer Krebserkrankung oder einer Vorstufe des Krebses liegt. Das muss man also dafür haben, muss es aber nicht für die SpermioGramm-Befundung haben. Die Kooperation ist also in jedem Fall sinnvoll, weil dahinter auch schwerwiegende Erkrankungen stecken können.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Auch wenn sich die Frage an einen Einzelnen richtete, heißt dies nicht, dass sich die Anderen nicht melden und auf diese Frage antworten dürfen. - Herr Behre hatte sich bereits gemeldet. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Ich wollte auch für die Deutsche Gesellschaft für Andrologie antworten: Es ist erstens so, dass in Deutschland flächendeckend Ärzte - also Androloginnen und Andrologen - vorhanden sind, sowohl im niedergelassenen Bereich als auch an Kliniken.

Es ist auch aus Sicht der Gesellschaft, aber auch laut der gemeinsamen Stellungnahme wichtig, dass ein Mann vor einer Therapie untersucht wird. Das ist das Entscheidende, weil manchmal natürlich auch Möglichkeiten bestehen, kausal zu behandeln. Das müsste man von vornherein untersuchen, sodass dieser Schritt ärztlich sinnvoll ist. Es gibt auch genügend Ärzte in Deutschland mit der entsprechenden Qualifikation. Wir haben aber als Dachverband ganz bewusst nicht gesagt, dass jedes Ejakulat, was nachher für die Indikationsstellung herangezogen wird, bei einer Andrologin oder einem Andrologen untersucht werden muss. Im ersten Schritt sollte immer die medizinische Untersuchung des Mannes durchgeführt werden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. - Gibt es weitere Fragen? – Die Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

KBV:

Sind die Androloginnen und Andrologen in der Regel Urologinnen und Urologen, oder aus welchem Facharztbereich rekrutieren sie sich überwiegend?

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Die meisten Androloginnen und Andrologen sind von der Grund-Facharztausbildung her Urologinnen und Urologen, aber auch Dermatologinnen und Dermatologen und Endokrinologinnen und Endokrinologen. Das ist die weit überwiegende Zahl der entsprechenden Kolleginnen und Kollegen.

Herr. Dr. Ulrich Hilland (Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands):

Wenn ich kurz ergänzen darf: Die Zusatzbezeichnung - ich glaube, es sind anderthalb Jahre Weiterbildung - steht ausschließlich Urologen, internistischen Endokrinologen und Dermatologen offen. Gynäkologen ist diese Weiterbildung grundsätzlich verschlossen und damit auch dem Reproduktionsmediziner, der ja von Hause aus Gynäkologe ist.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Ich habe weitere Wortmeldungen der Patientenvertretung.

Patientenvertretung:

Noch eine Frage: Sie sagten, Andrologen gebe es flächendeckend. Können Sie das näher definieren? Wie viele Kilometer müsste ein Paar zum Andrologen, dann zum Reproduktionsmediziner ins nächste Zentrum zurücklegen? Das ist für die Paare gerade im ländlichen Raum nicht alles flächendeckend vorhanden. Wir wollen vor allen Dingen die Praktikabilität erhalten. Die Behandlung erfolgt ja - zumindest bei der ICSI - bei der Frau.

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Es gibt 130 Zentren in Deutschland, die eine solche Behandlung durchführen; das schwankt natürlich von Jahr zu Jahr. Dem stehen über 1 500 Androloginnen und Andrologen gegenüber, die flächendeckend verteilt sind, weil es auch viele niedergelassene Urologen sind, wie wir gerade sagten. Das ist also gewährleistet.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Gibt es Ergänzungen?

Herr. Dr. Ulrich Hilland (Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands):

Es bedarf einer kleinen Ergänzung: Die Zahl ist zutreffend, die Frage ist nur, wie sie sich in Deutschland verteilen.

Die Zusatzbezeichnung „Andrologie“ ist ja relativ jung. In einer Übergangsphase wurde diese Weiterbildung auch an Urologen und Dermatologen - also alle berechtigten internistischen Endokrinologen - vergeben, sodass die Aussage bezüglich der flächendeckend gesicherten Versorgung zumindest aus meiner reproduktionsmedizinischen Sicht gewisse Zweifel aufruft, ob sie immer so gewährleistet ist. Aus der eigenen Erfahrung weiß man, dass man die Patienten teilweise doch sehr weit schicken muss, auch wenn es grundsätzlich - rein formal - bundesweit genügend Andrologen gibt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Da gibt es die Gegenrede. Herr Behre, bitte.

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Ich möchte trotzdem noch einmal betonen, dass das Angebot aus Sicht der Andrologen und der Gesellschaft, die ich vertrete, tatsächlich flächendeckend vorhanden ist. Das habe ich anhand der Zahlen auch erläutert.

Zweitens möchte ich sagen, dass auch die Fachgesellschaften es weiterhin als einen wichtigen Bereich ihrer Tätigkeiten ansehen, das auch zukünftig zu fördern, aber - noch einmal ganz klar - in interdisziplinärer Kooperation, wie wir es auch geschrieben haben.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Die Patientenvertretung hat sich wiederum gemeldet.

Patientenvertretung:

Ganz kurz als Rückmeldung: Auf Ihrer Homepage wurde die Zahl von 400 Andrologen genannt. Wir hatten bei der Suche im Postleitzahlenverzeichnis bei fünf Postleitzahlen null Treffer; es waren auch Berliner Postleitzahlen dabei. Aber das liegt vielleicht eher an der Suchfunktion Ihrer Suchmaschine.

Die Frage ist konkret: Wenn wir jetzt die neue Regelung aufnehmen, dass die Untersuchung des Mannes durch einen Andrologen der Indikationsstellung vorausgehen muss: Um wie viele Wochen wird diese Neuregelung das Verfahren verlängern?

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Ich muss klarstellen: Sie haben wahrscheinlich auf der Homepage unserer Gesellschaft geschaut. Das ist noch etwas anderes als die Gesamtzahl der Androloginnen und Andrologen. Die Deutsche

Gesellschaft für Andrologie hat über 600 Mitglieder. Darunter sind aber auch nichtärztliche Mitglieder, also Grundlagenwissenschaftler. Daraus erklärt sich diese Diskrepanz, die Sie gerade dargestellt haben. Ich spreche aber insgesamt von Ärztinnen und Ärzten, die die Zusatzweiterbildung Andrologie haben, die wir dann Androloginnen und Andrologen nennen. Das sind laut der aktuellen Zahlen über 1 500. Daraus erklärt sich dieser scheinbare Widerspruch.

Das Zweite ist, das aus meiner Sicht keinerlei Verzögerung zu erwarten ist. Wir finden es aus ärztlicher Sicht auch sinnvoll, dass diese Untersuchung stattfindet. Eine Verzögerung wird dadurch nicht eintreten, weil aufgrund der flächendeckenden Verteilung der entsprechend qualifizierten Ärzte keine langen Wartezeiten zu erwarten sind.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Herr Bühler hatte sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Klaus Bühler (Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin):

Wenn ich Ihre Fragen, Ihr Nachhaken richtig verstehe, wollen Sie lieber den Passus so geändert haben, dass nur noch allgemein von der Untersuchung des Mannes gesprochen wird und dass jede Facharztrichtung, die den Mann im Mittelpunkt hat, diese Untersuchung durchführen kann. Dann ist die Flächendeckung auf alle Fälle gewährleistet.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Die Patientenvertretung!

Patientenvertretung:

Ich glaube, so etwas hatte ich nicht gemeint. - Aber zurück zur inhaltlichen Frage: Wie wir gerade gehört haben, bestehen in den Zentren schon Kooperationsvereinbarungen. Jetzt ist die Frage: Wie wird da eine Regelung gefasst - die aus Patientensicht etwas formalisiert ist -, wodurch eine weitere Schranke eingeführt wird, um quasi die Zahl der ICSI herunterzuschrauben? Ist das aus Ihrer Sicht das richtige Instrument?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Wer fühlt sich berufen?

Herr Prof. Dr. Kentenich (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe):

Das ist ein Instrument, was meiner Ansicht nach nicht geeignet ist. Generell kommt es, um die ICSI runterzuschrauben, auf eine gute wissenschaftliche Debatte an, weil klargemacht werden muss, dass die Erfolgsraten beim reinen IVF-Verfahren größer sind als beim ICSI-Verfahren, und dass wir weiterhin nicht ausschließen können, dass Malformationen vermehrt beim ICSI-Verfahren auftreten, weil Sie eine ganze Spermie hineinstecken.

Es ist in den internationalen Datenbanken nicht eindeutig geklärt, dass das ICSI-Verfahren keinen zusätzlichen Schaden macht. Insofern müssen weiterhin große wissenschaftliche Anstrengungen unternommen werden, damit der Overuse des ICSI heruntergefahren wird. Dazu ist aber in erster Linie eine wissenschaftliche Debatte unter den Ärzten zu führen, damit nicht aufgrund irgendeines Spermio-grammbefundes schnell ICSI beantragt wird. Dies zum Ersten.

Zum Zweiten generell: Wir sind in der ersten Linie auch bei der Kinderwunschplanung eine sprechende Medizin. Sie fragen das Paar. Sie müssen das Paar zu all den Dingen befragen, die ich eben an-

gesprächen habe, inklusive Sexualität. Sie müssen, wenn wir die Kooperation mit dem Psychotherapeuten haben, fragen, ob schwerwiegende psychische Erkrankungen da sind. Das muss alles abgefragt werden.

Wenn wir fragen und der Mann uns zum Beispiel sagt, dass er als Kind das Problem hatte, dass der Hoden nicht in den Hodensack getreten ist, dann: Kooperation Androloge. Wenn das eine Azoospermie ist, also überhaupt keine Spermien vorhanden sind, dann Kooperation Androloge und Genetiker. Das ergibt einen Sinn.

Aber wollen wir das mit der Befunderhebung durch den Andrologen weiter verkomplizieren? Soll der erneut zählen? Was wird durch seine Zählweise an höherem wissenschaftlichem Gewinn erwachsen? Erhalten wir einen Erkenntniszuwachs? Mir ist keine internationale Arbeit bekannt, dass durch erneutes Zählen die Grenzwerte besser gefunden werden können. Die gibt es nicht.

Insofern bleibe ich dabei: Die Kooperation mit den Andrologen muss gewährleistet sein, aber einen höheren Erkenntnisgewinn durch die Befunderhebung bekommen wir nicht.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Ihre „gute Zusammenarbeit“ hat – so zumindest aus dem Minenspiel erkenntlich, wenn ich es eben richtig interpretiert habe - den Widerstand gegen Ihren ersten Teil hervorgerufen. - Herr Behre, bitte.

Herr Prof. Dr. Hermann Behre (Deutsche Gesellschaft für Andrologie):

Ich wollte das nur noch einmal klarstellen, weil das im Moment vielleicht etwas unklar ist: Wir haben als Dachverband mit vier Gesellschaften eine Stellungnahme abgegeben, die das modifiziert, was ursprünglich vorgeschlagen ist.

Um dies noch einmal klarzustellen: Es soll nicht etwas nachgezählt werden, was vorher schon einmal gezählt war, um es zu verkomplizieren. Nein, wir sagen: Es ist wichtig, dass die Untersuchung des Mannes durch Androloginnen und Andrologen vor der Indikationsstellung erfolgt. Wir sagen nicht, dass alle Spermioogramme oder Befunde, die erhoben worden sind, dann noch einmal nachgezählt werden müssen. Darum gibt es eigentlich keinen Widerspruch in den Meinungen der hier vertretenen Personen.

Es ist auf keinen Fall eine Intention der Andrologie, irgendetwas zu verkomplizieren oder irgendwelche Behandlungszahlen zu beeinflussen, sondern unser einziger Beweggrund ist: Wir möchten, dass die richtige Therapie angewandt wird. Und wir sind der festen Überzeugung, dass die richtige Therapie angewandt werden kann, wenn vorher auch eine Untersuchung des Patienten - das gilt analog für eine Patientin - erfolgt.

Ich kann Ihnen sagen: Es gibt heute viel wissenschaftliche Evidenz, dass manche Vorbehandlung des Mannes - das mag auch bei Infektionen sein - die Erfolgchancen einer darauffolgenden ICSI-Therapie deutlich erhöht. Es geht ja nicht nur um die Zeit, wann wir mit der ersten ICSI-Therapie beginnen, sondern darum, dass die Therapie erfolgreich ist und das gewünschte Kind geboren wird. Dafür wollen wir im Vorfeld alles tun, damit dieser Erfolg möglichst groß ist. Das ist die Ansicht, die wir hier vertreten.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Ich habe noch eine Wortmeldung von Herrn Bühler wahrgenommen.

Herr Dr. Klaus Bühler (Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin):

Wenn ich Sie vorhin richtig verstanden habe - es geht ja hier auch immer um die Häufigkeit in der ICSI -, soll durch eine solche Untersuchung noch einmal ein Hindernis eingebaut oder geschaut werden: Ist sie wirklich indiziert?

Ich möchte als langjähriger Vorsitzender des Deutschen IVF-Registers einige Zahlen nennen: Seit 2009 hat sich die Häufigkeitsverteilung zwischen ICSI und IVF in Deutschland nicht verändert, ist stabil bei 70 Prozent ICSI und 30 Prozent IVF. Da hat sich in den letzten Jahren überhaupt nichts geändert.

Dass inzwischen die Prognose bei der reinen IVF-Behandlung höher ist als bei der ICSI-Behandlung, ergibt sich allein aus der Tatsache, dass hier eben eine positive Selektion stattfindet. Dort, wo ganz sicher ist, dass aufgrund des Spermienbefundes auch mit einer Fertilisation zu rechnen ist, wird IVF durchgeführt. Dort, wo Unsicherheiten bestehen, wo also die Pathologie größer ist, wird ICSI durchgeführt, und dann ist es selbstverständlich, dass dann auch, weil da eben auch schlechtere Fälle enthalten sind, die Gesamtschwangerschafts- oder -geburtenrate geringer sein muss.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall. Dann darf ich mich herzlich bei Ihnen bedanken, dass Sie hier waren, dass Sie den Weg auf sich genommen haben, um hier zum Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu kommen.

Ich wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. Noch einmal herzlichen Dank! Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11.47 Uhr

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) in der Fassung vom 14. August 1990 (Bundesarbeitsblatt 1990 Nr. 12), zuletzt geändert am 21. August 2014 (BAnz AT 17.10.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Nummer 11.5 wird wie folgt neu gefasst:

„Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung, nachgewiesen durch zwei aktuelle Spermiogramme im Abstand von mindestens 12 Wochen, die von Ärztinnen oder Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ befundet wurden.

Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt.“

II. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	3
4. Stellungnahmeverfahren	3
5. Verfahrensablauf	4

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten medizinische Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine medizinische Methode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 10 SGB V beschlossenen Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (Richtlinien über künstliche Befruchtung) regeln die medizinischen Einzelheiten zur Voraussetzung, Art und Umfang der Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Beratung des Themas „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)“ erfolgt auf der Grundlage des Beschlusses des G-BA vom 16. August 2012 zur Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ursächlich für diese Beauftragung war die Tatsache, dass mit Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines Spermiogramms 2010 und Wegfall der Klassifikation der schnellen progressiven Beweglichkeit (sog. WHO A) die bisherigen Vorgaben unter Nr. 11.5 der Richtlinien über künstliche Befruchtung zur ICSI-Indikation nicht mehr umsetzbar sind. Die seit 2010 im WHO Manual entfallene, schnelle progressive Beweglichkeit ist gemäß Nr. 11.5 der Richtlinien einer der wesentlichen Parameter zur Begründung einer ICSI-Indikation, gleichzeitig wird die Beurteilung des Spermas nach den gültigen Vorgaben der WHO verlangt. Vor diesem Hintergrund war eine Prüfung der aktuellen Studienlage zur Frage der ICSI-Indikation erforderlich.

Ziele der Überprüfung durch das IQWiG waren:

- Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von Spermiogrammparametern (Teilziel 1), und die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2) jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.
- Erkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und Spermiogrammparametern sollten dazu dienen, Spermiogrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.
- Die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch sollte untersucht werden um beurteilen zu können, welches Ausmaß an Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

Eine Grundlage für den jetzt vorgelegten Beschlussentwurf ist der Abschlussbericht des IQWiG „N12-02 Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“ aus dem hervorgeht, dass die vorhandene Evidenz nicht geeignet ist, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und Spermiogrammparametern zu erfassen. Zwar wurden vier randomisierte kontrollierte Studien mit den Endpunkten Lebendgeburt, Fehlgeburt und unerwünschte

Wirkungen aufseiten der Frau gefunden, die ICSI mit IVF verglichen und dabei auch SpermioGrammparameter berichteten. Allerdings wurden in diesen Studien ausschließlich Männer mit normalem SpermioGramm eingeschlossen, weshalb ein Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten der ICSI und Normabweichungen bei SpermioGrammparametern nicht hergestellt werden konnte.

Auch die zweite Fragestellung des Auftrags konnte nicht beantwortet werden, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zum Nutzen einer ICSI im Vergleich zu IVF in Abhängigkeit von vorangegangenen erfolglosen IVF-Versuchen berichtet.

Der G-BA hat daher geprüft, ob sich ggf. aus kontrollierten klinischen Studien (controlled clinical trial [CCT]) oder aus so genannten Oozytenstudien ein Grenzwert ableiten ließe, aber auch dies war nicht möglich. Keine der identifizierten CCTs betrachtete patientenrelevante Endpunkte und keine lieferte Daten zur Interaktion zwischen SpermioGrammparametern und dem Effekt einer ICSI im Vergleich zu einer IVF. Auch in den identifizierten Oozytenstudien konnten keine Aussagen zu dieser Interaktion identifiziert werden.

Daher wurde überprüft, ob die Evaluation von Grenzparametern zur Diskriminierung zwischen einer IVF- und ICSI-Behandlung auf klinischen Werten fußen könnte, wie sie im Deutschen IVF-Register vorliegen. Eine entsprechende Anfrage beim IVF-Register hat ergeben, dass aus den dort vorliegenden Daten die gesuchte Effektmodifikation durch SpermioGrammparameter nicht zu ermitteln ist.

Da wissenschaftlich validierte Grenzwerte für SpermioGrammparameter, die eine ICSI begründen, nicht ableitbar sind, wurden die bisher unter Nr. 11.5 der Richtlinien vorgegebenen Werte gestrichen. Vor diesem Hintergrund kommt der fachlich qualifizierten ärztlichen Bewertung der individuellen Gegebenheiten jedes Paares bei der Indikationsstellung für eine ICSI vs. eine konventionelle IVF besondere Bedeutung zu. Über die entsprechende Expertise bei der Beurteilung von SpermioGrammen verfügen in besonderer Weise Ärztinnen/Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen für die Ärztinnen und Ärzte keine Informationspflichten im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

Somit entfällt eine entsprechende Bürokratiekostenermittlung.

4. Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am 24. März 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 29. März 2016 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 26. April 2016 eingeleitet.

4.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

4.2 Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
G-BA	27. August 2012	Beauftragung des IQWiG „Welche Spermogrammparameter begründen eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt einer In-Vitro-Fertilisation (IVF)?“
	6. November 2014	Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
AG Familienplanung	21. Oktober 2014	Formale Abnahme des IQWiG-Berichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
UA MB	24. März 2016	Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 1b SGB V
UA MB	TT. Monat 2016	Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen der Anhörungsberechtigten nach § 91 Abs. 5 SGB V und § 92 Abs. 1b SGB V
Plenum	TT. Monat 2016	Beschluss
	TT. Monat 2016	Prüfung des Beschlusses BMG
	TT. Monat 2016	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT. Monat 2016	Inkrafttreten der Richtlinienänderungen

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Richtlinien
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung
(„Richtlinien über künstliche Befruchtung“)

in der Fassung vom 14. August 1990
veröffentlicht im Bundesarbeitsblatt 1990, Nr. 12

zuletzt geändert am 21. August 2014
veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.10.2014 B3
in Kraft getreten am 18. Oktober 2014

Die vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen gemäß § 27a Abs. 4 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 10 und i. V. m. § 135 Abs. 1 des 5. Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) beschlossenen Richtlinien bestimmen die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der den gesetzlichen Erfordernissen des § 27a Abs. 1 SGB V entsprechenden ärztlichen Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft durch künstliche Befruchtung.

Leistungsvoraussetzungen

1. Ärztliche Maßnahmen nach diesen Richtlinien sind nur durchzuführen, wenn die Maßnahmen zur Herstellung der Empfängnisfähigkeit nach § 27 SGB V (zum Beispiel Fertilisierungsoperation, alleinige hormonelle Stimulation), die nicht Gegenstand dieser Richtlinien sind, keine hinreichende Aussicht auf Erfolg bieten, nicht durchführbar oder nicht zumutbar sind.
2. Leistungen zur künstlichen Befruchtung nach diesen Richtlinien werden nur gewährt, wenn sie im homologen System durchgeführt werden, wenn also die Personen, die diese Maßnahmen in Anspruch nehmen wollen, miteinander verheiratet sind. Es dürfen ausschließlich Ei- und Samenzellen der Ehegatten verwendet werden. Nach einer Sterilisation besteht grundsätzlich kein Anspruch auf Leistungen zur künstlichen Befruchtung. Ausnahmen bedürfen der Genehmigung durch die Krankenkasse.
3. Die Krankenkasse ist nur für diejenigen Leistungen zuständig, die bei ihrem Versicherten durchgeführt werden. Hierzu gehören im Rahmen der Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung gegebenenfalls erforderliche Leistungen beim Ehegatten des Versicherten nicht, wenn dieser nicht bei derselben Krankenkasse versichert ist. Für die Maßnahmen im Zusammenhang mit der (ggf.) Gewinnung, Untersuchung und Aufbereitung, gegebenenfalls einschließlich der Kapazitation des männlichen Samens sowie für die unter 12.1 genannten Laboruntersuchungen beim Ehemann ist die Krankenkasse des Ehemannes leistungspflichtig. Für die Beratung des Ehepaares nach Nr. 14 sowie für die extrakorporalen Maßnahmen im Zusammenhang mit der Zusammenführung von Eizellen und Samenzellen ist die Krankenkasse der Ehefrau zuständig. Für die Beratung des Ehepaares nach Nr. 16 und die ggf. in diesem Zusammenhang erfolgende humangenetische Beratung ist die Krankenkasse des Ehemannes zuständig.
4. Maßnahmen nach diesen Richtlinien umfassen solche Leistungen nicht, die über die künstliche Befruchtung hinausgehen - wie etwa die Kryokonservierung von Samenzellen, imprägnierten Eizellen oder noch nicht transferierten Embryonen.

5. Diese Richtlinien gelten ausschließlich für ambulant durchgeführte ärztliche Maßnahmen durch zugelassene Ärzte, ermächtigte Ärzte oder ermächtigte ärztlich geleitete Einrichtungen, denen die zuständige Behörde gemäß § 121 a SGB V eine Genehmigung zur Durchführung der betreffenden Maßnahmen erteilt hat. Die ärztlichen Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung sollen - soweit möglich - ambulant durchgeführt werden. Soweit ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung im Rahmen von Krankenhausbehandlung durchgeführt werden, gelten die Bestimmungen gemäß § 112 Abs. 2 Satz 1 Nr. 6 SGB V.
6. Voraussetzung für die Durchführung von Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung ist, dass bei beiden Ehegatten der HIV-Status bekannt ist. Vor Behandlungsbeginn sollen die in der Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch (ESA-RL) unter Abschnitt B Nummer 5 genannten Beratungen erfolgt sein. Für infektiöse Proben sind die in der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) genannten Bedingungen zu beachten, die nur in dafür entsprechend ausgerüsteten Einrichtungen vorgehalten werden.
7. Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung nach den Nrn. 10.2, 10.3, 10.4 und 10.5 dürfen nur durchgeführt werden, wenn die Ehegatten zuvor von einem Arzt, der die Maßnahmen nicht selbst durchführt, über die medizinischen, psychischen und sozialen Aspekte der künstlichen Befruchtung beraten worden sind (Nr. 14) und sie an einen der Ärzte oder eine der Einrichtungen überwiesen worden sind, die zur Durchführung dieser Maßnahmen berechtigt sind (Nr. 17). Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung können insofern nur auf Überweisung in Anspruch genommen werden.
8. Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung dürfen nur durchgeführt werden, wenn hinreichende Aussicht besteht, dass durch die gewählte Behandlungsmethode eine Schwangerschaft herbeigeführt wird. Eine hinreichende Erfolgsaussicht besteht für die jeweiligen Behandlungsmaßnahmen dann nicht, wenn sie
 - bei der Insemination im Spontanzklus (Nr. 10.1) bis zu achtmal,
 - bei der Insemination nach hormoneller Stimulation (Nr. 10.2) bis zu dreimal,
 - bei der In-vitro-Fertilisation (Nr. 10.3) bis zu dreimal,
 - beim intratubaren Gameten-Transfer (Nr. 10.4) bis zu zweimal,
 - bei der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (Nr. 10.5) bis zu dreimalvollständig durchgeführt wurden, ohne dass eine klinisch nachgewiesene Schwangerschaft eingetreten ist. Sofern eine klinisch nachgewiesene Schwangerschaft eingetreten ist, ohne dass es nachfolgend zur Geburt eines Kindes gekommen ist, wird dieser Behandlungsversuch nicht auf die vorstehende Anzahl angerechnet. Nach Geburt eines Kindes besteht - sofern die sonstigen Voraussetzungen nach diesen Richtlinien gegeben sind - innerhalb der jeweiligen zulässigen Höchstzahl von erfolglosen Versuchen erneut ein Anspruch auf diese Maßnahmen. Dabei werden die der Geburt vorangegangenen Behandlungsversuche nicht auf die vorstehende Anzahl der Versuche angerechnet.

Sofern eine Indikation sowohl nach Nr. 11.3 für Maßnahmen zur In-vitro-Fertilisation als auch nach Nr. 11.4 für Maßnahmen zum intratubaren Gameten-Transfer vorliegt, so dürfen die betreffenden Maßnahmen grundsätzlich nur alternativ, das heißt entweder die Maßnahmen zur In-vitro-Fertilisation oder die Maßnahmen zum intratubaren Gameten-Transfer, durchgeführt werden.

In-vitro-Fertilisation und Intracytoplasmatische Spermieninjektion dürfen aufgrund der differenzierten Indikationsstellung ebenso nur alternativ angewandt werden. Einzige Ausnahme ist die Fallkonstellation eines totalen Fertilisationsversagens nach dem ersten Versuch einer In-Vitro-Fertilisation. In diesem Fall kann in maximal zwei darauffolgenden Zyklen die intracytoplasmatische Spermieninjektion (Nummer 10.5) zur Anwendung kommen, auch wenn die Voraussetzungen nach Nummer 11.5 nicht vorliegen. Ein Methodenwechsel innerhalb eines IVF-Zyklus (sog. Rescue-ICSI) ist ausgeschlossen. Der Methodenwechsel ist auf einem Folgebehandlungsplan zu beantragen. Bei der In-vitro-Fertilisation nach Nr. 10.3 gelten die Maßnahmen als vollständig durchgeführt, wenn die Eizellkultur angesetzt worden ist. Bei der In-vitro-Fertilisation besteht im übrigen - abweichend von der zuvor genannten Zahl - eine hinreichende Erfolgsaussicht bereits nach zweimaliger vollständiger Durchführung der Maßnahmen dann nicht, wenn in beiden Fällen eine Befruchtung nicht eingetreten ist und sich bei der Analyse der hierfür maßgeblichen Ursachen erkennen lässt, dass eine In-vitro-Fertilisation nicht möglich ist.

Bei der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion nach Nr. 10.5 gilt die Maßnahme dann als vollständig durchgeführt, wenn die Spermieninjektion in die Eizelle(n) erfolgt ist. Bei der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion besteht – abweichend von der zuvor genannten Zahl – eine hinreichende Erfolgsaussicht bereits nach zweimaliger vollständiger Durchführung der Maßnahmen dann nicht, wenn in beiden Fällen eine Befruchtung nicht eingetreten ist.

Bei Methodenwechsel zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion nach dem ersten IVF-Behandlungszyklus mit totalem Fertilisationsversagen besteht eine hinreichende Erfolgsaussicht dann nicht, wenn in beiden Zyklen (IVF und ICSI) eine Befruchtung nicht eingetreten ist.

- 9.1 Anspruch auf Leistung zur künstlichen Befruchtung besteht nur für Versicherte, die das 25. Lebensjahr vollendet haben. Der Anspruch besteht nicht für weibliche Versicherte, die das 40. Lebensjahr und für männliche Versicherte, die das 50. Lebensjahr vollendet haben. Die angegebenen Altersgrenzen müssen für beide Partner in jedem Behandlungszyklus (Zyklusfall) zum Zeitpunkt des ersten Zyklustages im Spontanzyklus, des ersten Stimulationstages im stimulierten Zyklus bzw. des ersten Tages der Down-Regulation erfüllt sein.
- 9.2 Vor Beginn der Behandlung ist der Krankenkasse ein Behandlungsplan zur Genehmigung vorzulegen (Muster s. Anlage I)

Der Behandlungsplan muss folgende Angaben enthalten:

- Geburtsdatum der Ehepartner
- Indikation(en) gemäß Nummer 11.1 bis 11.5
- Behandlungsmethode gemäß Nummer 10.1 bis 10.5
- Art und Anzahl bisher durchgeführter Maßnahmen der künstlichen Befruchtung
- Voraussichtlich entstehende Behandlungskosten einschließlich aller Medikamentenkosten pro Behandlungszyklus (Zyklusfall).

Der Behandlungsplan umfasst maximal drei in Folge geplante Zyklen. Die Krankenkassen erteilen die Genehmigung für den 3. IVF-oder ICSI-Zyklus nur unter dem Vorbehalt, dass in einem von zwei Behandlungszyklen eine Befruchtung stattgefunden hat (vgl. Nummer 8). Bei Inseminationen im Spontanzyklus (gemäß Nummer 10.1) wird die Genehmigung für bis zu 8 in Folge geplante Zyklen erteilt. Sind weitere Zyklen genehmigungsfähig, ist hierfür ein Folge-Behandlungsplan (Muster siehe Anlage II) auszustellen.

Der Folge-Behandlungsplan muss die o.a. Angaben mit Ausnahme der Angabe zu Art und Anzahl bisher durchgeführter Maßnahmen der künstlichen Befruchtung enthalten. An Stelle dieser Angabe tritt die Angabe

- Art und Anzahl bisher ohne Eintritt einer klinisch nachgewiesenen Schwangerschaft durchgeführter Maßnahmen der künstlichen Befruchtung.

Bei Änderung der Behandlungsmethode gemäß Nummer 10.1 bis 10.5 oder einem Methodenwechsel nach Nummer 8 Absatz 3 sowie spätestens nach Ablauf eines Jahres seit der Genehmigung ist ein Folge-Behandlungsplan (Muster siehe Anlage II) vorzulegen.

9.3 Der Unterausschuss Familienplanung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist berechtigt, Änderungen an den Mustern des Behandlungsplanes – Anlage I – und des Folge-Behandlungsplanes – Anlage II – vorzunehmen, deren Notwendigkeit sich aus der praktischen Anwendung ergibt, soweit dadurch der Behandlungsplan bzw. Folge-Behandlungsplan nicht in ihren wesentlichen Inhalten geändert werden.

Methoden

10. Ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung gemäß § 27a SGB V kommen im Rahmen folgender Verfahren zum Einsatz:

10.1 intrazervikale, intrauterine oder intratubare Insemination im Spontanzyklus, gegebenenfalls nach Auslösung der Ovulation durch HCG-Gabe, gegebenenfalls nach Stimulation mit Antiöstrogenen,

10.2 intrazervikale, intrauterine oder intratubare Insemination nach hormoneller Stimulation mit Gonadotropinen,

10.3 In-vitro-Fertilisation (IVF) mit Embryo-Transfer (ET), gegebenenfalls als Zygoten-Transfer oder als intratubarer Embryo-Transfer (EIFT = Embryo-Intrafallopian-Transfer),

10.4 intratubarer Gameten-Transfer (GIFT),

10.5 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

Medizinische Indikationen

11. Als medizinische Indikationen zur Durchführung von ärztlichen Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung gelten:

11.1 Für die Insemination nach Nr. 10.1:

- somatische Ursachen (zum Beispiel Impotentia coeundi, retrograde Ejakulation, Hypospadie, Zervikalkanalstenose, Dyspareunie),
- gestörte Spermatozoen-Mucus-Interaktion,
- Subfertilität des Mannes,
- immunologisch bedingte Sterilität.

11.2 Für die Insemination nach Nr. 10.2:

- Subfertilität des Mannes,
- immunologisch bedingte Sterilität.

Homologe Inseminationen nach Nr. 10.2 sollen - von medizinisch begründeten Ausnahmefällen (zum Beispiel bestimmte Formen der Subfertilität des Mannes) abgesehen - wegen des Risikos hochgradiger Mehrlingsschwangerschaften nur durchgeführt werden, wenn nicht mehr als drei Follikel gereift sind.

11.3 Für die In-vitro-Fertilisation (IVF) mit – gegebenenfalls intratubarem – Embryo-Transfer (ET beziehungsweise EIFT):

- Zustand nach Tubenamputation,
- anders (auch mikrochirurgisch) nicht behandelbarer Tubenverschluss,
- anders nicht behandelbarer tubarer Funktionsverlust, auch bei Endometriose,
- idiopathische (unerklärbare) Sterilität, sofern – einschließlich einer psychologischen Exploration – alle diagnostischen und sonstigen therapeutischen Möglichkeiten der Sterilitätsbehandlung ausgeschöpft sind,
- Subfertilität des Mannes, sofern Behandlungsversuche nach Nr. 10.2 keinen Erfolg versprechen oder erfolglos geblieben sind,
- immunologisch bedingte Sterilität, sofern Behandlungsversuche nach Nr. 10.2 keinen Erfolg versprechen oder erfolglos geblieben sind.

11.4 Für den intratubaren Gameten-Transfer (GIFT):

- anders nicht behandelbarer tubarer Funktionsverlust, auch bei Endometriose,
- idiopathische (unerklärbare) Sterilität, sofern – einschließlich einer psychologischen Exploration – alle diagnostischen und sonstigen

therapeutischen Möglichkeiten der Sterilitätsbehandlung ausgeschöpft sind,

- Subfertilität des Mannes, sofern Behandlungsversuche nach Nr. 10.2 keinen Erfolg versprechen oder erfolglos geblieben sind.

11.5 Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung, nachgewiesen durch zwei aktuelle Spermio-gramme im Abstand von mindestens 12 Wochen, ~~welche unabhängig von der Gewinnung des Spermas folgende Grenzwerte nach genau einer Form der Aufbereitung (nativ oder swim-up-Test) unterschreiten die von Ärztinnen oder Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ befundet wurden.~~

Merkmal	Indikationsbefund alternativ	
	Nativ	swim-up
Konzentration (Mio/ml)	<10	<5
Gesamtmotilität (%)	<30	<50
Progressivmotilität (WHO-A in %)	<25	<40
Normalformen (%)	<20	<20

~~Sind nicht alle Kriterien gleichzeitig erfüllt, so ist das entscheidende Kriterium die Progressivmotilität.~~

~~Sofern diese unter 15 % im Nativsperma oder unter 30 % im swim-up-Test liegt, so liegt eine Indikation für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion vor. Die Beurteilung des Spermas hat nach den gültigen WHO-Vorgaben zu erfolgen.~~

Die Regelung unter Nummer 8 Absatz 3 Satz 2 bleibt davon unberührt.

Umfang der Maßnahmen

12. Im einzelnen kommen im Zusammenhang mit der Durchführung der Maßnahmen nach den Nrn. 10.1 bis 10.5 - je nach gewählter Methode - folgende Leistungen in Betracht:

12.1 Erforderliche Laboruntersuchungen nach § 6 Absatz 1 Satz 2 in Verbindung mit Anlage 4 Nummer 1 und 3 TPG-Gewebeverordnung bei beiden Ehegatten (Anti-HIV-1,2, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab; im Einzelfall ggf. weitere Untersuchungen nach Anlage 4 Nummer 1 Buchstabe d und e TPG-Gewebeverordnung) innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Keimzellgewinnung und bei nachfolgender Keimzellgewinnung, soweit diese in derselben Partnerschaft zu einem Zeitpunkt erfolgt, der 24 Monate nach der ersten oder einer erneuten Laboruntersuchung gemäß erstem Halbsatz liegt. Die Befunde der Untersuchungen müssen bei der Gewinnung, Verarbeitung, Verwendung oder Lagerung der Zellen vorliegen. Bei Sperma, das zur intrauterinen Samenübertragung verarbeitet und nicht gelagert wird, und sofern die Gewebereinrichtung nachweisen kann, dass dem Risiko der

Kreuzkontamination und der Exposition des Personals durch die Anwendung validierter Verfahren begegnet wurde, kann der für die Entnahme verantwortliche Arzt von der Durchführung der Untersuchungen nach Anlage 4 der TPG-Gewebeverordnung absehen.

- 12.2 Maßnahmen im Zusammenhang mit der Untersuchung und der Aufbereitung - gegebenenfalls einschließlich der Kapazitation – des männlichen Samens,
- 12.3 Durchführung der hormonellen Stimulationsbehandlung (nur bei Maßnahmen nach den Nrn. 10.2, 10.3, 10.4 und 10.5),
- 12.4 Laboratoriumsmedizinische Bestimmungen von luteinisierendem Hormon, Östradiol und Progesteron,
- 12.5 Sonographische Untersuchungen,
- 12.6 Ultraschallgezielte oder laparoskopische Eizellentnahme (nur bei Maßnahmen nach den Nrn. 10.3, 10.4 und 10.5),
- 12.7 Maßnahmen im Zusammenhang mit der Zusammenführung von Eizellen und Samenzellen, einschließlich der mikroskopischen Beurteilung der Reifestadien der Eizellen (bei Maßnahmen nach Nr. 10.4) oder der Eizellkultur (bei Maßnahmen nach den Nrn. 10.3 und 10.5),
- 12.8 Insemination (bei Maßnahmen nach den Nrn. 10.1 und 10.2), Embryo-Transfer (bei Maßnahmen nach den Nrn. 10.3 und 10.5) und intratubarer Gameten-Transfer (bei Maßnahmen nach Nr. 10.4),
- 12.9 Beratung nach den Nrn. 13-16.

Beratung des Ehepaares und Überweisung zur Durchführung der Maßnahmen

13. Die Beratung des Ehepaares soll - bei Vorliegen der übrigen leistungsrechtlichen Voraussetzungen - erst durchgeführt werden, wenn zuvor unter Einsatz geeigneter diagnostischer und gegebenenfalls therapeutischer Maßnahmen das Vorliegen einer der in Nr. 11 genannten medizinischen Indikationen gesichert worden ist. Sofern der die Indikation stellende Arzt nicht mit dem beratenden Arzt identisch ist, soll die Beratung nach Nr. 7 nur aufgrund einer entsprechenden Überweisung des die Indikation stellenden Arztes in Anspruch genommen werden.
14. Die Beratung nach Nr. 7 soll sich gezielt auf die individuellen medizinischen, psychischen und sozialen Aspekte der künstlichen Befruchtung beziehen. Dabei sollen nicht nur die gesundheitlichen Risiken und die Erfolgsquoten der Behandlungsverfahren angesprochen, sondern auch die körperlichen und seelischen Belastungen insbesondere für die Frau, sowie mögliche Alternativen zum eigenen Kind (zum Beispiel Adoption) eingehend erörtert werden. Das Ehepaar ist darauf hinzuweisen, dass bei Kindern nach In-Vitro-Fertilisation und der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion erhöhte Fehlbildungsraten

beobachtet wurden. Eine Risikoerhöhung auch bei anderen Verfahren kann nicht ausgeschlossen werden. Die Ursachen hierfür können sowohl in den verwendeten Verfahren als auch in der Unfruchtbarkeit selbst liegen.

15. Über die erfolgte Beratung ist eine Bescheinigung auszustellen, die zusammen mit der Überweisung dem Arzt vorgelegt werden soll, der die Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung durchführt.
16. Vor einer Intracytoplasmatischen Spermieninjektion aufgrund der Indikation gemäß Nummer 11.5 hat der durchführende Arzt das Ehepaar über die speziellen, auch genetischen Risiken und mögliche Fehlbildungen des Kindes aufzuklären. Hierbei hat der Arzt das Paar auch über den Anspruch auf humangenetische Beratung und ggf. Untersuchung vor der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion zu informieren.

Diese Beratung ist insbesondere bei entsprechenden Befundkonstellationen (z.B. Familienanamnese mit Hinweisen auf genetische Fehlbildungen, beidseitiger kongenitaler Verschluss der Samenleiter beim Mann) dem Ehepaar besonders zu empfehlen. Das Gespräch ist in geeigneter Weise zu dokumentieren. Lehnt das Paar eine humangenetische Beratung ab, ist dies ebenfalls zu dokumentieren.

Berechtigte Ärzte

17. Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung nach diesen Richtlinien dürfen nur solche zugelassenen Ärzte, ermächtigten Ärzte oder ermächtigten ärztlich geleiteten Einrichtungen erbringen, denen die zuständige Behörde gemäß § 121 a SGB V eine Genehmigung zur Durchführung dieser Maßnahmen erteilt hat. Dies gilt bei Inseminationen nur dann, wenn sie nach Stimulationsverfahren durchgeführt werden, bei denen dadurch ein erhöhtes Risiko von Schwangerschaften mit 3 oder mehr Embryonen besteht.
18. Homologe Inseminationen ohne vorangegangene Stimulationsbehandlung (Nr. 10.1) dürfen nur von solchen Ärzten durchgeführt werden, die zur Führung der Gebietsbezeichnung "Frauenarzt" berechtigt sind.
19. Regelungen in ärztlichen Berufsordnungen zur Durchführung von Maßnahmen der künstlichen Befruchtung bleiben unberührt.
20. Beratungen nach Nr. 14 dürfen nur von Ärzten, die zum Führen der Gebietsbezeichnung "Frauenarzt" berechtigt sind, sowie von solchen anderen Ärzten durchgeführt werden, die über spezielle Kenntnisse auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin verfügen (z.B. Fachärzte für Urologie oder Fachärzte für Dermatologie). Voraussetzung für die Durchführung von Beratungen nach Nr. 14 ist ferner der Nachweis der Berechtigung zur Teilnahme an der psychosomatischen Grundversorgung.
21. Bei Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung nach dieser Richtlinie, welche eine Stimulationsbehandlung der Frau zur Gewinnung von Eizellen beinhalten,

soll diese Stimulationsbehandlung durch den Arzt vorgenommen werden, welcher die Maßnahme selbst durchführt.

Empfehlungen zur Qualitätssicherung

22. Es werden auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 Nrn. 2 und 3 folgende Empfehlungen zur Qualitätssicherung und zu den erforderlichen Aufzeichnungen über die Durchführung von Maßnahmen der künstlichen Befruchtung abgegeben:

22.1 Leistungen der künstlichen Befruchtung können in der vertragsärztlichen Versorgung nur dann ausgeführt und abgerechnet werden, wenn zuvor bestimmte Anforderungen an die Qualität erfüllt und nachgewiesen werden. Hierzu gehören:

- Der Leiter der Praxis oder Einrichtung muss Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe sein und über die fakultative Weiterbildung „gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin“ verfügen.
- In der Praxis oder Einrichtung müssen die folgenden Kenntnisse und Erfahrungen vorhanden sein:
 - Endokrinologie der Reproduktion
 - Gynäkologische Sonographie
 - Operative Gynäkologie
 - Reproduktionsbiologie mit dem Schwerpunkt der In-vitro-Kultur
 - Andrologie

Von diesen fünf Bereichen können jeweils nur zwei gleichzeitig von einem Arzt oder Wissenschaftler der Praxis oder Einrichtung verantwortlich geführt werden. Grundsätzlich müssen andrologisch qualifizierte Ärzte (Urologen, Dermatologen, Internisten mit Schwerpunkt Endokrinologie) in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion integriert sein. Die regelmäßige Kooperation mit einem Humangenetiker und einem ärztlichen Psychotherapeuten muss gewährleistet sein.

- Die Praxis oder die Einrichtung muss über die zur Durchführung der künstlichen Befruchtung erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten verfügen. Es ist die notwendige apparativ-technische Ausstattung insbesondere zur Ultraschalldiagnostik, zur Hormondiagnostik, zur Spermadiagnostik und –aufbereitung, zur Gewinnung der Eizellen, zur In-vitro-Kultivierung der Eizellen, zum Embryonentransfer und zum intratubaren Gametentransfer sowie die erforderliche personelle und räumliche Ausstattung vorzuhalten.
- Die Praxis oder Einrichtung muss über eine Genehmigung zur Durchführung von Maßnahmen der künstlichen Befruchtung durch eine zuständige Stelle nach § 121a SGB V verfügen.

Ergänzende Anforderungen zur Genehmigung der Durchführung von Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung legen die Partner der Bundesmantelverträge gemäß § 135 Abs. 2 SGB V auf der Grundlage von Empfehlungen fest.

22.2 Praxen oder Einrichtungen, welche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung durchführen, sind verpflichtet, sich an einrichtungsübergreifenden vergleichenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung zu beteiligen, die insbesondere zum Ziel haben, die Ergebnisqualität zu erhalten und zu verbessern. Die erforderlichen ärztlichen Aufzeichnungen müssen insbesondere Angaben, welche den Erfolg der Therapie beeinflussen können und die Wahl des Verfahrens der künstlichen Befruchtung begründen sowie zum Verlauf der Stimulation und zum Ergebnis der Therapie beinhalten.

Das Nähere zur Durchführung der Maßnahmen sowie die spezifischen Anforderungen an die ärztliche Dokumentation legt der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Richtlinien gemäß § 136a SGB V fest.

22.3 Bis zum In-Kraft-Treten der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen gemäß § 136a Nr. 1 i. V. m. § 135a Abs. 2 SGB V bzw. von Qualitätssicherungsvereinbarungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V sind die Ärzte als Voraussetzung zur Erbringung der entsprechenden Leistungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) verpflichtet, an den bestehenden berufsrechtlichen Maßnahmen der Ärztekammern zur Qualitätssicherung gemäß Nr. 4.3 der „Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion“ der Bundesärztekammer von 1998 teilzunehmen. Die Teilnahme ist in jährlichen Abständen gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung nachzuweisen.

In-Kraft-Treten

23. Die Richtlinien treten am 1. Oktober 1990 in Kraft und gelten für alle Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, die nach dem 1. Oktober 1990 eingeleitet werden.

Anlage I: Muster-Behandlungsplan

Anlage II: Muster-Folge-Behandlungsplan



IQWiG-Berichte – Nr. 242

Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation

Auftrag: N12-02
Version: 1.0
Stand: 10.09.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.08.2012

Interne Auftragsnummer:

N12-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang F dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Eva Blozik, Institut für Allgemeinmedizin, UKE, Hamburg
- Hans-Hermann Dubben, Institut für Allgemeinmedizin, UKE, Hamburg
- Dagmar Lühmann, Institut für Allgemeinmedizin, UKE, Hamburg
- Martin Scherer, Institut für Allgemeinmedizin, UKE, Hamburg
- Hans-Christian Schuppe, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, UKGM, Gießen

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Lina Rodenhäuser
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Christoph Schürmann
- Yvonne Zens (bis 09/2013)

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	5
3 Projektbearbeitung	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	6
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	7
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.1.4 Studientypen	9
4.1.5 Studiendauer	10
4.1.6 Weitere Studiencharakteristika.....	10
4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	10
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	12
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	12
4.2.2.1 Systematische Übersichten	12
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	12
4.2.2.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	13
4.2.2.4 Informationen aus der Anhörung.....	13
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	13
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	15
4.4.1 Surrogatvalidierung	15

4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	15
4.4.3	Meta-Analysen	16
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	16
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	17
4.5	Änderungen der Methodik.....	18
5	Ergebnisse.....	19
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	19
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	19
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	20
5.1.2.1	Systematische Übersichten	20
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	21
5.1.2.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	21
5.1.2.4	Informationen aus der Anhörung.....	21
5.1.3	Resultierender Studienpool	21
5.2	Surrogatvalidierung.....	23
5.3	Ausschluss von Studien von der Bewertung.....	23
5.4	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	23
5.4.1	Studien für Teilziel 1	23
5.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	23
5.4.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	29
5.4.2	Studien für Teilziel 2	32
5.5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	32
5.5.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziel 1	32
5.5.1.1	Lebendgeburt	34
5.5.1.2	Unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau	35
5.5.1.2.1	Fehlgeburt	35
5.5.1.2.2	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom.....	38
5.5.1.3	Unerwünschte Wirkungen aufseiten des Mannes.....	39
5.5.1.4	Mortalität von Frau und / oder Mann	39
5.5.1.5	Morbidität und Mortalität des geborenen Kindes.....	39
5.5.1.6	Psychopathologische Symptome aufseiten der Frau und / oder des Mannes.....	39
5.5.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frau und / oder Mann	39
5.5.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziel 2	39
5.5.3	Zusammenfassung der Beleglage	40
6	Diskussion.....	41
6.1	Diskussion des Abschlussberichts.....	41

6.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	47
6.2.1	Würdigung des zusätzlichen Arguments Kryokonservierung	47
6.2.2	Würdigung des Hinweises auf weitere Argumente	47
7	Fazit.....	48
8	Liste der eingeschlossenen Studien	49
9	Literatur	50
Anhang A	– Suchstrategien	58
Anhang B	– Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	61
Anhang C	– Liste der gesichteten systematischen Übersichten	76
Anhang D	– Ergänzende Darstellung: Endpunkt Schwangerschaft	78
Anhang E	– Autorenanfragen	80
Anhang F	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Spermogrammparameter zur Indikationsstellung für eine ICSI gemäß Richtlinie des G-BA und dazugehörige Referenzwerte gemäß WHO.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	11
Tabelle 3: Studienpool der Nutzenbewertung.....	23
Tabelle 4: eingeschlossene Studien.....	25
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien	26
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation.....	27
Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	31
Tabelle 8: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten	33
Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebendgeburt.....	34
Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt Lebendgeburt.....	34
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fehlgeburt.....	36
Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt	37
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OHSS.....	38
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt OHSS.....	39
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwangerschaft.....	78
Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaft	79
Tabelle 17: Übersicht zu Autorenanfragen	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	20
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden und für beide Teilziele relevant sein).....	22
Abbildung 3: Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt.....	37
Abbildung 4: Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaft.....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	assisted reproductive technology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
COS	kontrollierte ovarielle Stimulation
DIR	Deutsches IVF-Register
ESchG	Gesetz zum Schutz von Embryonen
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
ITT	intention to treat
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUZI	subzonale Insemination
TESE	testikuläre Spermienextraktion
WHO	World Health Organization

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 27.08.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von SpermioGrammparametern für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF) beauftragt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von SpermioGrammparametern (Teilziel 1),
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2)

jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Untersuchungserkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und SpermioGrammparametern sollten dazu dienen, SpermioGrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.

Untersuchungserkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch – entsprechend der jeweiligen Definition in den Studien – sollten dazu dienen zu beurteilen, welches Ausmaß an Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die ICSI und IVF im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte verglichen und außerdem Angaben zu SpermioGrammparametern oder Fertilisationsversagen enthielten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 17.06.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten hinsichtlich weiterer relevanter Studien und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan beziehungsweise Vorbericht zur Verfügung gestellten Informationen gesichtet. Zudem wurden Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern und potenziell relevante Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen Zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Es wurde eine Validierung des Surrogatendpunkts (Fertilisationserfolg in vitro) für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt angestrebt.

Ergebnisse

Für die Surrogatvalidierung lagen keine ausreichenden Daten vor: Lediglich ein RCT konnte identifiziert werden, in dem Effekte sowohl auf den Surrogatendpunkt Fertilisationserfolg in vitro als auch auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt im Rahmen des gegebenen Indikationsbereichs und innerhalb von vergleichbaren Interventionen untersucht wurden. Der Endpunkt Fertilisationserfolg in vitro konnte daher nicht validiert werden und wurde deshalb nicht berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern (Teilziel 1) wurden 4 Studien eingeschlossen. Die Studien untersuchten die Unterschiede von ICSI und IVF hinsichtlich verschiedener Endpunkte.

Die Studien sind zur Identifikation von Spermogrammparametergrenzen, die ICSI statt IVF begründen, nicht geeignet, weil nur Paare mit normalem Spermogramm eingeschlossen wurden. Unter diesen Einschränkungen ergaben sich die folgenden Ergebnisse.

Für den Endpunkt Lebendgeburt lag lediglich eine Studie vor. Nach dieser liegt zwischen den beiden Interventionen bei Paaren mit idiopathischer Infertilität kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Lebendgeburten vor.

3 Studien stellten Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt dar. Die durchgeführte Meta-Analyse stellte keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von ICSI oder IVF fest.

Unerwünschte Wirkungen in Form des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) wurden lediglich in einer Studie beschrieben. Auch bezüglich dieses Endpunktes konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2) lag keine Studie vor.

Fazit

Da lediglich 4 RCTs zum Vergleich ICSI versus IVF auch Spermogrammparameter berichtet haben, sich diese 4 RCTs aber ausschließlich auf Männer mit normalem Spermogramm beziehen, ist die vorhandene Evidenz nicht geeignet, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und Spermogrammparametern zu erfassen. Allenfalls sind auf dieser Grundlage Aussagen für Paare, deren männliche Partner normale Spermogrammparameter aufweisen (Normozoospermie), möglich.

Für keinen betrachteten Endpunkt ist die Studienlage geeignet, um den Nutzen einer ICSI-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern nachzuweisen (Teilziel 1).

Da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zur Bewertung des Nutzens einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch berichtet, kann Teilziel 2 nicht bewertet werden.

Schlagwörter: Spermieninjektion – Intrazytoplasmatische, In-vitro-Fertilisation, Infertilität, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Sperm Injection – Intracytoplasmic, Fertilization in Vitro, Infertility, Benefit Assessment, Systematic Review

1 Hintergrund

Definition und Epidemiologie des Krankheitsbildes

Die im vorliegenden Bericht adressierten Maßnahmen der künstlichen Befruchtung² werden zur Überwindung einer ungewollten Kinderlosigkeit eingesetzt. Einer ungewollten Kinderlosigkeit liegt eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit der Frau und / oder des Mannes zugrunde, die auch als Empfängnis- beziehungsweise Zeugungsunfähigkeit bezeichnet wird. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) spricht übergeordnet von Infertilität, die als Erkrankung des reproduktiven Systems im klinischen Kontext dann vorliegt, wenn nach 12 oder mehr Monaten des regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine klinische Schwangerschaft eintritt [1]. In der jeweiligen Partnerschaft ist die primäre Infertilität (ungewollte Kinderlosigkeit ohne vorhergehende Lebendgeburt) von der sekundären Infertilität (ungewollte Kinderlosigkeit nach mindestens einer Lebendgeburt) zu unterscheiden [2].

Eine mehrjährige primäre Infertilität betrifft Schätzungen zufolge etwa 1 % bis 2 % aller mitteleuropäischen Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren [2]. Die entsprechende Prävalenz der sekundären Infertilität liegt bei etwa 10 % [2].

Als Ursachen für ungewollte Kinderlosigkeit werden Infektionen, Umwelteinflüsse, genetische sowie ernährungsabhängige Faktoren benannt [2]. Beispiele für klinische Befunde aufseiten der Frau sind Störungen des Menstruationszyklus, Schädigungen des Eileiters oder eine Endometriose [3]. Aufseiten des Mannes werden insbesondere Einschränkungen der Samenqualität genannt, die auf Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und akzessorischen Drüsen, der Samendeposition sowie des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems zurückgeführt werden können [4]. Auch die Verlegung der reproduktiven Phase in ein höheres Lebensalter wird aufgrund der damit einhergehenden natürlichen Abnahme der Fruchtbarkeit als Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit benannt [2,3,5]. Diese Faktoren können sowohl isoliert als auch in Kombination als Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit identifiziert werden. Teilweise kann die Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit nicht geklärt werden.

Maßnahmen zur Überwindung der ungewollten Kinderlosigkeit

Das Ziel jeder Maßnahme zur Überwindung der Infertilität ist die Geburt eines Kindes [6-14].

Im Folgenden werden die zu betrachtenden Interventionen der extrakorporalen Befruchtung In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) beschrieben. Beide werden meist erst nach weniger invasiven, aber erfolglosen Maßnahmen (beispielsweise intrauterine Insemination im Spontanzyklus) angewendet. Die IVF wird im Weiteren

² Im wissenschaftlichen Sprachgebrauch findet auch der Begriff assistierte Reproduktion – von assisted reproductive technology (ART) – Anwendung.

nicht als übergeordneter Sammelbegriff für Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung verstanden, sondern als eine spezifizierte Maßnahme wie unten definiert.

Den Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung geht in der Regel eine hormonelle Stimulation der Ovarien der Frau voraus [15]. Ziel dieser Behandlung ist die Gewinnung mehrerer befruchtungsfähiger Oozyten. Sie werden der Frau in der Regel unter Analgosedierung transvaginal entnommen und anschließend im Labor mit dem Samen des Mannes befruchtet.

Der wesentliche Unterschied zwischen der IVF und der ICSI liegt dabei in der Art der Zusammenführung von weiblichen und männlichen Keimzellen (Oozyten und Spermien):

Mit dem Ziel der spontanen Befruchtung werden im Rahmen der IVF Oozyten jeweils einzeln mit aufbereiteten Spermien aus dem Ejakulat des Mannes in einem Kulturgefäß zusammengebracht.

Demgegenüber wird bei der ICSI ein einzelnes Spermatozoon mit einer Mikropipette direkt in das Zytoplasma der Eizelle injiziert [16]. Diese Methode wurde entwickelt, um Paaren, bei denen eine schwerwiegende Einschränkung der Samenqualität des Mannes vorliegt und bei denen andere Methoden der extrakorporalen Befruchtung erfolglos blieben, eine Überwindung der Infertilität zu ermöglichen [17].

Wenn kein Ejakulat (Aspermie) oder keine Spermien (Azoospermie) gewonnen werden können, kann die ICSI im Wesentlichen mit den folgenden Methoden der Spermengewinnung kombiniert werden:

- mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA), also Spermengewinnung aus dem Nebenhoden
- testikuläre Spermienextraktion (TESE), also Spermengewinnung mittels Hodenbiopsie

Nicht jeder Versuch der Zusammenführung von Oozyte und aufbereiteten Spermien (IVF) beziehungsweise einem einzelnen Spermium (ICSI) führt zu einer Befruchtung. Bleibt eine Befruchtung bei allen behandelten Oozyten innerhalb eines Zyklus aus, so wird dies als totales Fertilisationsversagen bezeichnet. Kommt es innerhalb eines begonnenen Befruchtungszyklus mit der IVF aufgrund eines unzureichenden Befruchtungserfolgs – nur ein Teil oder keine Oozyten erweisen sich mehrere Stunden nach Inkubation der Oozyten mit dem aufbereiteten Sperma als befruchtet – zu einem Methodenwechsel, so wird diese ICSI als Rescue-ICSI bezeichnet.

Erfolgreich befruchtete Oozyten werden bei der IVF wie bei der ICSI nach weiterer Entwicklung in spezifischen Nährmedien (Embryokultur) in die Gebärmutter der Frau zurückgegeben (Embryotransfer) [18]. Nicht jeder Embryotransfer führt dabei zu einer Schwangerschaft und nicht jede Schwangerschaft führt zur Geburt eines Kindes.

Gegenwärtige Rahmenbedingungen für die Durchführung der IVF beziehungsweise ICSI in Deutschland

Das Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) legt den gesetzlichen Rahmen für die Durchführung der IVF beziehungsweise der ICSI in Deutschland fest [19]. Embryo wird hierin u. a. definiert als befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an. Das ESchG begrenzt die Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung auf den Zweck der Herbeiführung einer Schwangerschaft. Verboten sind insbesondere die Befruchtung von mehr Eizellen einer Frau, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen, und der Transfer von mehr als 3 Embryonen innerhalb eines Zyklus.

Die (Muster-)Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion in der Fassung von 2006 gibt darüber hinaus Orientierung zu den medizinischen Voraussetzungen, weiteren Rahmenbedingungen wie Aufklärung, Beratung und Einwilligung und fachlichen, personellen und technischen Voraussetzungen sowie zur Qualitätssicherung inklusive Dokumentation [15]. Zu letztgenanntem Zweck wird das Deutsche IVF-Register (DIR) geführt.

In der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung [20] werden die Voraussetzungen für die Durchführung der IVF und der ICSI im Rahmen der Versorgung der gesetzlichen Krankenversicherung geregelt. Gegenüber 6 medizinischen Indikationen für eine IVF (darunter verschiedene Eileiterstörungen, vgl. [20]) ist die hier zu bewertende ICSI auf 2 Indikationen begrenzt:

- männliche Fertilitätsstörung, die anhand bestimmter Merkmale des Spermioграмms abzuleiten ist (siehe Tabelle 1)
- totales Fertilisationsversagen nach dem ersten Versuch einer IVF

Männliche Fertilitätsstörung wird in der Richtlinie des G-BA definiert als Unterschreiten der Grenzwerte für die in Tabelle 1 dokumentierten Spermioграмmparameter Spermienkonzentration, Gesamtmotilität, Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit und Spermienmorphologie. Die dokumentierten Werte beziehen sich auf Nativsperma. Für eine alternative Aufbereitung des Spermas (Swim-up-Test) gelten andere Grenzwerte (vgl. [20]). Sind nicht alle 4 Kriterien gleichzeitig erfüllt, beträgt der prozentuale Anteil von Spermien mit schneller progressiver Vorwärtsbeweglichkeit jedoch weniger als 15 %, kann allein aufgrund dieses Spermioграмmparameters eine Indikation zur ICSI gestellt werden.

Die Definition der Indikation männliche Fertilitätsstörung nimmt Bezug auf WHO-Vorgaben aus dem Jahr 1999, welche im Jahr 2010 ausgehend von einer Untersuchung durch die WHO-Arbeitsgruppe Cooper et al. [21] maßgeblich geändert wurden. Während den zurückliegenden WHO-Vorgaben im Wesentlichen Erfahrungswerte aus Untersuchungen gesunder Männer zugrunde lagen [22,23], basieren die neuen Referenzwerte auf Analysen der Samenqualität von Männern, die innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer Kontrazeption ein Kind

zeugten [21,24]. Außerdem wurde im Zuge der Überarbeitung der Referenzwerte die Differenzierung von Spermien mit progressiver Beweglichkeit in solche mit schneller und langsamer Vorwärtsbeweglichkeit aufgehoben (siehe Tabelle 1). Wegen der bisherigen Bezugnahme der G-BA-Richtlinie auf die nun nicht mehr aktuellen WHO-Vorgaben zur Spermioграммаauswertung ist es notwendig, die Indikationsstellung für eine ICSI in Abhängigkeit von Spermioграммаparametern neu zu bewerten.

Eine vergleichende Darstellung der bisher vom G-BA festgelegten Grenzwerte für bestimmte Spermioграммаparameter, der ursprünglichen WHO-Vorgaben aus dem Jahr 1999 sowie der aktuellen WHO-Vorgaben zu diesen Parametern findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Spermioграммаparameter zur Indikationsstellung für eine ICSI gemäß Richtlinie des G-BA und dazugehörige Referenzwerte gemäß WHO [20,22-25]

Spermioграммаparameter ^a	G-BA-Richtlinie ^{b,c} (Indikationsstellung für eine ICSI)	WHO-Referenzwerte 1999 ^{b,d}	WHO-Referenzwerte 2010 [95 %-KI] ^{b,e}
Spermienkonzentration in Millionen / Milliliter	< 10	≥ 20	15 [12; 16]
Gesamtmotilität ^f (progressiv und nichtprogressiv) in %	< 30 ^g	k. A. ^h	40 [38; 42]
Summe Spermien mit progressiver Beweglichkeit in %	k. A.	≥ 50 ^h	32 [31; 34]
Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit in %	< 25	≥ 25 ^h	k. A.
Spermienmorphologie (normale Formen) in %	< 20	≥ 15 ⁱ	4 [3; 4]

a: Die Auswahl der dokumentierten Spermioграммаparameter resultiert aus den in der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung herangezogenen Spermioграммаparameter zur Indikationsstellung für eine ICSI. Hieraus ergibt sich keine Eingrenzung der zu berücksichtigenden Spermioграммаparameter im Rahmen der vorliegenden Untersuchung.

b: Die Angaben beziehen sich auf Nativsperma.

c: Gemäß G-BA-Richtlinie müssen diese 4 genannten Kriterien gleichzeitig erfüllt sein. Trifft dies nicht zu, der prozentuale Anteil von Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit beträgt jedoch < 15 %, liegt allein anhand dieses Spermioграммаparameters eine Indikation zur ICSI vor [20].

d: gemäß 4. Auflage des WHO Laborhandbuchs aus dem Jahr 1999 konsensusbasierte Referenzwerte für gesunde Männer [22]

e: Wörtlich nach der 5. Auflage des WHO Laborhandbuchs (2010). Nach diesem sind die 5. Perzentile der Ejakulatcharakteristika von Männern, deren Partnerinnen innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Kontrazeption schwanger wurden, mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt [23].

f: prozentualer Anteil der Spermien mit schneller (≥ 25 µm/s bei 37 °C oder ≥ 20 µm/s bei 20 °C: Kategorie „a“ nach WHO 1999) und langsamer Vorwärtsbeweglichkeit (< 25 µm/s bei 37 °C oder < 20 µm/s bei 20 °C, aber ≥ 5 µm/s: Kategorie „b“ nach WHO 1999) – zusammen progressive Beweglichkeit – sowie nichtprogressiver Beweglichkeit (< 5 µm/s) [22]; in [24] Aufhebung der Differenzierung zwischen Kategorie „a“ und „b“

g: In der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung wird nicht näher spezifiziert, welche Motilitätskategorien hierunter subsumiert werden.

h: Aus [23]; als Referenzwert gegeben sind entweder mindestens 50 % Spermien mit progressiver Beweglichkeit oder mindestens 25 % Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit.

i: Die Anwendung sogenannter strenger Kriterien zur Definition und Erfassung normal geformter Spermien mit einem Referenzwert von 15 % wird als fakultativ aufgeführt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern (Teilziel 1),
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2)

jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Untersuchungserkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und Spermogrammparametern sollen dazu dienen, Spermogrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.

Untersuchungserkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch – entsprechend der jeweiligen Definition in den Studien – sollen dazu dienen zu beurteilen, welches Ausmaß von Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 27.08.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von SpermioGrammparametern für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF) beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 28.05.2013 wurde am 05.06.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.07.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.1 vom 19.11.2013) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 29.04.2014, wurde am 09.05.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 10.06.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Studien, die keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, jedoch zum Endpunkt Schwangerschaft berichten, werden unter Würdigung des § 27a SGB V (künstliche Befruchtung), wonach die künstliche Befruchtung der Herbeiführung einer Schwangerschaft dient, ergänzend dargestellt. Daten aus diesen Studien werden nicht zur Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens herangezogen.
- In Anpassung an Abschnitt 4.1.4 des Berichtsplans wurde Einschlusskriterium E6 modifiziert; alle Auswertungen auf Basis von Oozyten (und nicht nur solche aus Studien mit Randomisierung von Oozyten) bedürfen einer adäquaten statistischen Analyse, in der die Abhängigkeit der Daten berücksichtigt wird.

Darüber hinaus ergaben sich im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Die Ergebnisse der aktualisierten Recherchen nach der Vorberichtserstellung wurden in Kapitel 5 berücksichtigt und die Suchstrategien im Anhang A entsprechend aktualisiert.
- Die Übersicht über Autorenanfragen im Anhang E wurde aktualisiert.
- Die im Zusammenhang mit der Anhörung vorgebrachten Argumente wurden in der Diskussion berücksichtigt.

Darüber hinaus ergaben sich im Vergleich zum Vorbericht im Abschlussbericht redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertungen wurden Studien mit Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit berücksichtigt. Es galt keine Einschränkung hinsichtlich der Definition von ungewollter Kinderlosigkeit wie beispielsweise Dauer oder Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen waren Maßnahmen der künstlichen Befruchtung, die eine ICSI beinhalten.

Als Vergleichsinterventionen wurden Maßnahmen der künstlichen Befruchtung betrachtet, die eine IVF beinhalten.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Lebendgeburt
- Mortalität von Frau und / oder Mann
- unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau im Rahmen der Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, während der Schwangerschaft und unter Geburt (beispielsweise ovariell Hyperstimulationssyndrom, Extrauterin gravidität, Abort)
- unerwünschte Wirkungen aufseiten des Mannes (beispielsweise Erektions- oder Ejakulationsstörungen)
- Morbidität und Mortalität des geborenen Kindes (inklusive Totgeburt)
- psychopathologische Symptome (wie Depression) aufseiten der Frau und / oder des Mannes
- gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frau und / oder Mann

Zusätzlich wurde der Endpunkt Schwangerschaft betrachtet und die entsprechenden zugehörigen Effekte wurden dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich auf Basis dieser Zielgröße jedoch nicht ergeben, da Schwangerschaften zwar ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium für die Herbeiführung von Lebendgeburten sind. Studien, die keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, jedoch zum Endpunkt Schwangerschaft berichten, wurden zusätzlich identifiziert und ergänzend dargestellt.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Folgender Endpunkt sollte nur dann berücksichtigt werden, wenn nachgewiesen werden konnte, dass er als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt anzusehen ist:

- Fertilisationserfolg in vitro

Eine erfolgreiche Fertilisation in vitro ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Zielerreichung der zu bewertenden Interventionen. Ziel ist die Geburt eines Kindes.

Eine Vorabrecherche zum Thema ergab, dass Studien durchgeführt wurden, die für den Vergleich der beiden interessierenden Interventionen (ICSI beziehungsweise IVF) als Randomisierungseinheit nicht Paare, sondern Oozyten herangezogen haben. Die entnommenen Oozyten wurden in solchen Studien zufällig den beiden zu bewertenden Interventionen zugeteilt. In solchen Studien findet spätestens zum Zeitpunkt des Embryotransfers eine Selektion von befruchteten Oozyten statt. Infolgedessen können beispielsweise pro Frau nur für eine der beiden Interventionen die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte erhoben werden. Praktisch bedeutet dies, dass beispielsweise ausschließlich durch eine IVF erzeugte Embryonen transferiert werden könnten und in der Folge keine weiteren Daten zur ICSI erhoben werden können oder umgekehrt. Außerdem ist für den Fall eines Transfers von jeweils einem Embryo der beiden zu bewertenden Maßnahmen eine vergleichende Betrachtung ausgeschlossen, da Ereignisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nicht mehr einer der Interventionen zugeordnet werden können. Eine vergleichende Bewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist auf der Basis solcher Oozyten-Studien daher zunächst nicht möglich.

Derartige Oozyten-Studien hätten jedoch berücksichtigt werden können, sofern der Endpunkt Fertilisationserfolg in vitro als valides Surrogat des patientenrelevanten Endpunkts Lebendgeburt angesehen werden kann. Dieser Nachweis konnte prinzipiell auf Grundlage von Studien mit der Randomisierungseinheit Paare erfolgen und wird in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ausgewählt.

In der vorliegenden Bewertung hätten neben paarbasierten Studien oozytenbasierte Studien nur dann berücksichtigt werden können, wenn hätte nachgewiesen werden können, dass der Endpunkt Fertilisationserfolg in vitro als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt anzusehen ist. Sofern für den Fertilisationserfolg in vitro eine oozytenbasierte Auswertung – unabhängig von der Randomisierungseinheit – vorliegt, konnte diese nur eingeschlossen werden, wenn die Abhängigkeit der Daten bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurde.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Weitere Studiencharakteristika

Für Teilziel 1: Angaben zur Fertilität des Mannes

Zur Bearbeitung der Fragestellung, die sich mit der Identifikation und Charakterisierung von Spermogrammparametern für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF befasst, musste in den Studien eine Charakterisierung der Fertilität des Mannes erfolgen. Diese musste eine Einordnung der Samenqualität (wie Normozoospermie oder Oligozoospermie gemäß WHO-Laborhandbuch 2010 [24]) erlauben und damit Rückschlüsse auf Spermogrammparameter ermöglichen.

Für Teilziel 2: Angaben zum Fertilisationsversagen

Zur Bearbeitung der Frage, welche Form von Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet, musste in den Studien eine Charakterisierung des Fertilisationsversagens erfolgen.

4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Tabelle 2 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Paare mit ungewollter Kinderlosigkeit (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Maßnahmen der künstlichen Befruchtung, die eine ICSI beinhalten (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Maßnahmen der künstlichen Befruchtung, die eine IVF beinhalten (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Bei oozytenbasierten Auswertungen: Vorliegen von Analysen wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert ^a
E7a	<u>Für Teilziel 1:</u> Angaben zur Fertilität des Mannes wie in Abschnitt 4.1.6 formuliert
E7b	<u>Für Teilziel 2:</u> Angaben zum Fertilisationsversagen wie in Abschnitt 4.1.6 formuliert
E8	Vollpublikation verfügbar ^b
E9	Publikationssprache Deutsch oder Englisch; andere Sprachen, wenn englischer Titel oder Abstract, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht, vorhanden sind
Ausschlusskriterium	
A1	Oozyten basierte Studie, sofern die Validität des Endpunkts Fertilisationserfolg in vitro für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt nicht gezeigt werden kann (siehe Abschnitt 4.1.3)
<p>a: Paarbasierte Studien mit oozytenbasierter Auswertung zum Fertilisationserfolg in vitro, die E4 erfüllen, wurden aufgrund einer Verletzung von E6 nicht ausgeschlossen.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [26] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Paare dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu

mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

Im Fall der Berücksichtigung von sog. Oozyten-Studien (siehe Abschnitt 4.1.3) hätte dieses Vorgehen ebenfalls angewendet werden sollen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 17.06.2014 statt.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 17.06.2014 statt.

4.2.2.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es wurden Anfragen an die Autoren der Publikationen gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

4.2.2.4 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan beziehungsweise Vorbericht eingereichte Informationen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden

hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Paares sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Surrogatvalidierung

Die Validität des bei der Nutzenbewertung gewählten Surrogatendpunktes (Fertilisationserfolg in vitro) ist nach Kenntnis des Instituts für den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt (Lebendgeburt) bislang nicht untersucht. Um dennoch Schlüsse von diesem Surrogatendpunkt auf den eigentlich interessierenden Endpunkt zu erlauben, wurde im Rahmen des Berichts eine entsprechende Validierung angestrebt. Das Vorgehen hätte der vom Institut vorgeschlagenen Methodik [28] zum Einsatz von Surrogatendpunkten in der Nutzenbewertung folgen sollen.

Dementsprechend werden alle RCTs herangezogen, in denen Effekte sowohl auf den Surrogatendpunkt als auch auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen des gegebenen Indikationsbereichs und innerhalb von vergleichbaren Interventionen untersucht wurden. Mit einem korrelationsbasierten Ansatz (vgl. [29]) wird die Stärke des Zusammenhangs von Behandlungseffekten auf die beiden Endpunkte geschätzt. Beispielsweise kann dann im Fall einer hohen Korrelation statt des interessierenden patientenrelevanten Endpunkts der Surrogatendpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die ausführliche Darstellung ist [28] zu entnehmen.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für Teilziel 1 hätte jeweils unter besonderer Berücksichtigung von Spermioogrammparametern oder Aussagen zur Samenqualität – sofern die Datenlage es erforderte (siehe Abschnitt 4.4.5) – erfolgen sollen. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für Teilziel 2 hätte analog unter Berücksichtigung der Form des Fertilisationsversagens in einem vorausgegangenen IVF-Versuch erfolgen sollen (siehe Abschnitt 4.4.5).

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Paare nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Paare basieren, das heißt, wenn der Anteil der Paare ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [30].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [31].

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Im Fall der Berücksichtigung von Oozyten-Studien (siehe Abschnitt 4.1.3) hätte dieses Vorgehen ebenfalls angewendet werden sollen.

4.4.3 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [32]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen hätten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen können. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet werden [33].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [34]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem hätte untersucht werden sollen, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen

der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ hätte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden sollen.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es war geplant, die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, zu untersuchen. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wären die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen worden. Außerdem hätten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen sollen. Es sollten folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einbezogen werden sollen:

- Fertilität des Mannes (Samenqualität)
- Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch
- Alter (der Frau und / oder des Mannes)
- Fertilität der Frau
- Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit des Paares
- Parität
- Konformität der untersuchten Interventionen mit dem ESchG (beispielsweise Embryonenselektion)

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, wären diese ebenfalls begründet einbezogen worden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Änderungen der Methodik

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Studien, die keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, jedoch zum Endpunkt Schwangerschaft berichten, werden unter Würdigung des § 27a SGB V (künstliche Befruchtung), wonach die künstliche Befruchtung der Herbeiführung einer Schwangerschaft dient, ergänzend dargestellt. Daten aus diesen Studien werden nicht zur Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens herangezogen (Abschnitt 4.1.3).
- In Anpassung an Abschnitt 4.1.4 wurde Einschlusskriterium E6 modifiziert; alle Auswertungen auf Basis von Oozyten (und nicht nur solche aus Studien mit Randomisierung von Oozyten) bedürfen einer adäquaten statistischen Analyse, in der die Abhängigkeit der Daten berücksichtigt wird (Abschnitt 4.1.7).

Darüber hinaus ergaben sich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 1639 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3642 zu screenenden Treffern.

3429 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 213 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 179 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 17 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 8 Publikationen zu 4 paarbasierten Studien sowie die 9 Publikationen zu 8 oozytenbasierten Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

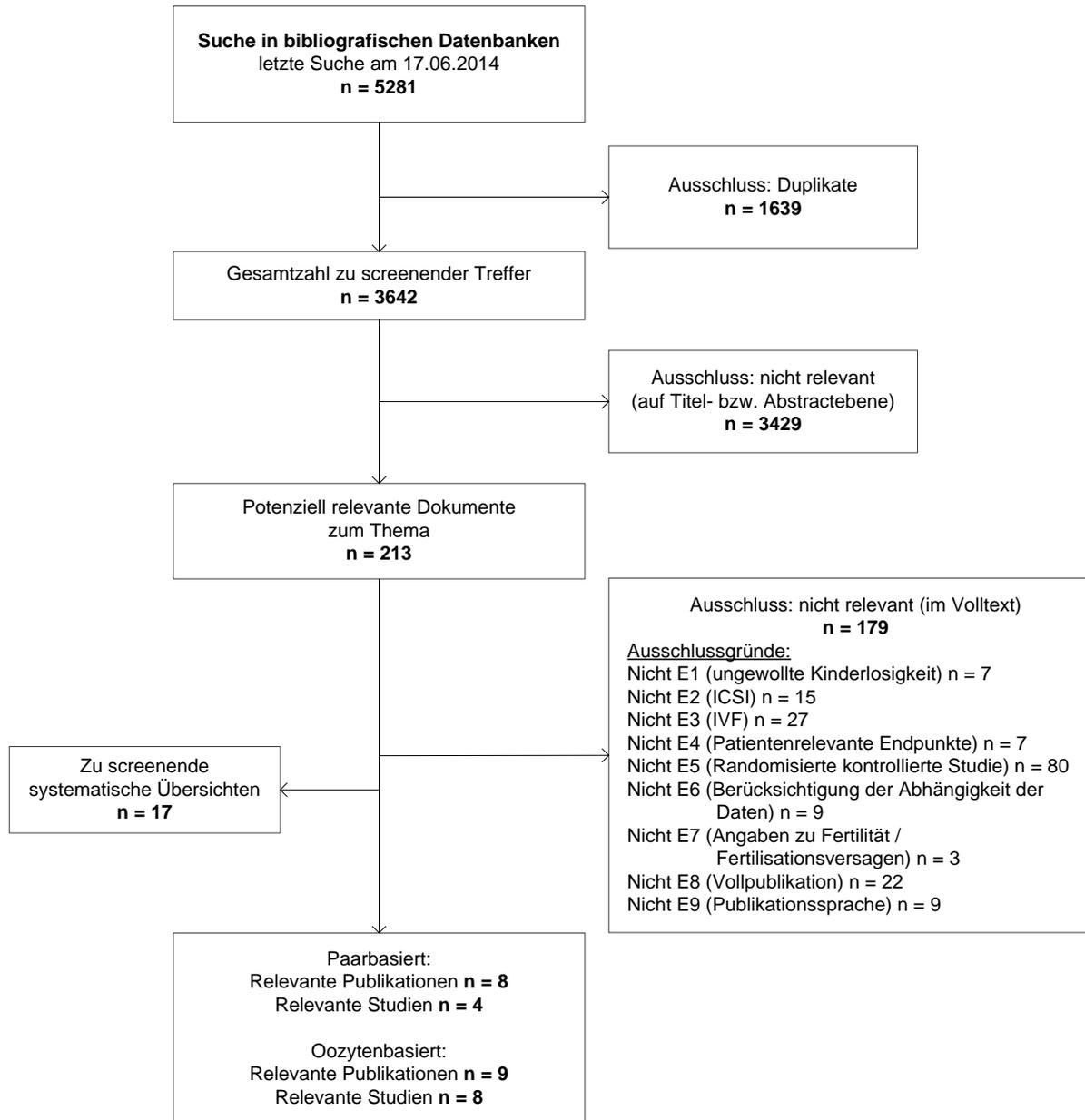


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 17 Publikationen zu 15 relevanten systematischen Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien identifiziert.

5.1.2.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 7 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 17 in Anhang E. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.2.4 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

Für paarbasierte Studien, die die Einschlusskriterien E1 bis E6, nicht aber E7 (Angaben zu Fertilität / Fertilisationsversagen) erfüllten, wurden Autorenanfragen gestellt. Die 4 für Teilziel 1 eingeschlossenen Studien wurden auf ihre Relevanz für Teilziel 2 geprüft: Eine Studie (Bhattacharya 2001) schloss Paare mit einer Fertilisationsrate von < 20 % in vergangenen IVF-Zyklen aus. Die Autoren von 2 Studien (Foong 2006, Moreno 1998) antworteten nicht auf Autorenanfragen bezüglich Teilziel 1, sodass von einer weiteren Anfrage abgesehen wurde. Für eine Studie (Poehl 2001) konnten nach einer Anfrage bezüglich Teilziel 1 nur begrenzt Informationen bereitgestellt werden, sodass auch hier von einer weiteren Anfrage abgesehen wurde. Damit war keine der paarbasierten Studien für Teilziel 2 relevant.

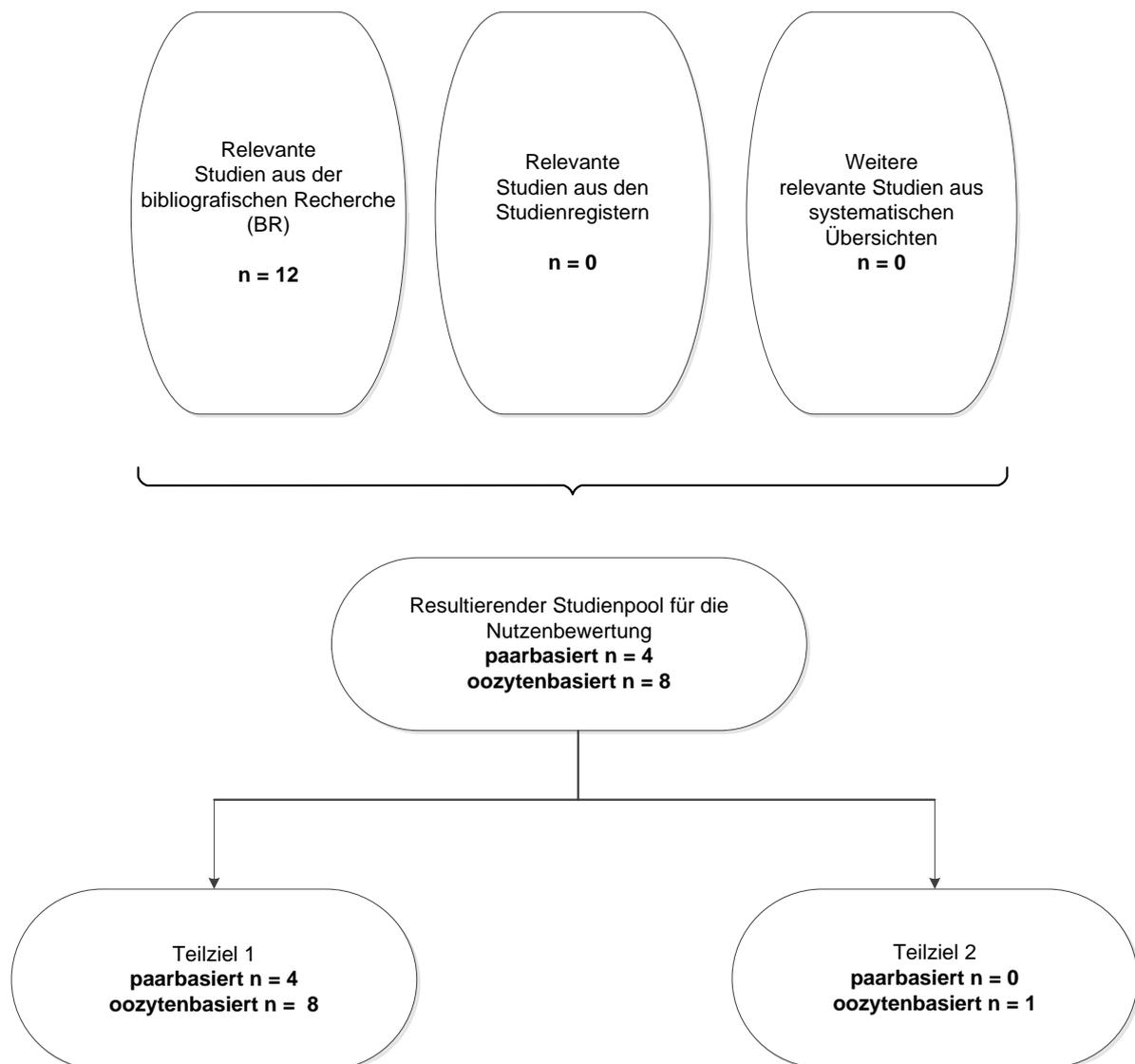


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden und für beide Teilziele relevant sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten somit insgesamt 4 für Teilziel 1 relevante paarbasierte Studien (8 Publikationen) und 8 relevante oozytenbasierte Studien (9 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 3). Eine dieser oozytenbasierten Studien war auch für Teilziel 2 relevant.

Tabelle 3: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente: Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Einschluss in Bewertung	Relevant für
Aboulghar 1995	ja [35]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1
Aboulghar 1996	ja [36]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1
Bhattacharya 2001	ja [37-39]	ja	Teilziel 1
Chiamchanya 2008	ja [40]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1
Foong 2006	ja [41]	ja	Teilziel 1
Hershlag 2002	ja [42]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1
Kastrop 1999	ja [43,44]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1 und 2
Khamsi 2001	ja [45]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1
Moreno 1998	ja [46,47]	ja	Teilziel 1
Pisarska 1999	ja [48]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1
Poehl 2001	ja [49,50]	ja	Teilziel 1
Walls 2012	ja [51]	bei erfolgreicher Surrogatvalidierung	Teilziel 1

5.2 Surrogatvalidierung

Für die Surrogatvalidierung werden RCTs benötigt, in denen Effekte sowohl auf den Surrogatendpunkt Fertilisationserfolg *in vitro* als auch auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt im Rahmen des gegebenen Indikationsbereichs und innerhalb von vergleichbaren Interventionen untersucht wurden. Es lag lediglich eine solche Studie (Foong 2006) vor. Damit reichte die Datenlage nicht aus, um den Endpunkt Fertilisationserfolg *in vitro* zu validieren.

5.3 Ausschluss von Studien von der Bewertung

Da nicht gezeigt werden kann, dass Fertilisationserfolg *in vitro* ein valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt ist, wurden die 8 Oozyten-Studien von der weiteren Bewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.1.3).

5.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.4.1 Studien für Teilziel 1

5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 4 sind Angaben zu den in die Bewertung eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigen die definierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Charakterisierung der Studienpopulation. Insgesamt wurden in den 4 Studien 662 Paare randomisiert, bei denen die männlichen Partner jeweils normale SpermioGrammparameter

nach konsensusbasierten Referenzwerten (WHO 1992) oder nach lokal definierten Kriterien aufwiesen.

Alle Studien sind RCTs mit parallelen Kontrollgruppen. Bei 3 der 4 Studien konnten keine Aussagen zur Verblindung gemacht werden; bei der vierten Studie lag keine Verblindung vor. 2 der 4 Studien wurden in einem Zentrum, eine Studie multizentrisch durchgeführt. Eine weitere Studie macht hierzu keine Angaben. Zum patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt lag nur eine Studie (Foong 2006) vor. Aus dieser konnte das Auftreten des Endpunkts Fehlgeburt als Differenz zwischen der Anzahl von Schwangerschaften und der von Lebendgeburten eigenständig berechnet werden. Weitere 2 Studien (Moreno 1998 und Poehl 2001) erhoben Daten zum Endpunkt Fehlgeburt. Eine Studie (Bhattacharya 2001) stellte lediglich das ovarielle Hyperstimulationssyndrom als patientenrelevanten Endpunkt dar. Alle 4 Studien enthielten Angaben zum Endpunkt Schwangerschaft, die im Anhang D dargestellt werden.

Tabelle 4: eingeschlossene Studien

Studie	Studiendesign	Randomisierte Paare	Zentren (Ort); Zeitraum	relevante Endpunkte	Beobachtungszeitraum
Bhattacharya 2001	RCT, unklare Verblindung, parallel	415	4 (UK); k. A.	primär ^a : Implantationsrate sekundär ^b : ovarielles Hyperstimulationssyndrom, (Schwangerschaft) ^c	k. A.
Foong 2006	RCT, unklare Verblindung, parallel	60	1 (CDN); 1997–2001 ^d	primär ^a : Fertilisationsrate sekundär ^b : Lebendgeburt, Fehlgeburt ^c , (Schwangerschaft) ^c	bis Geburt
Moreno 1998	RCT, unklare Verblindung, parallel	96	1 (E); 01/1996–04/1997	Fehlgeburt ^f , (Schwangerschaft) ^{f, c}	k. A.
Poehl 2001	RCT, keine Verblindung, parallel	91	k. A. (A); k. A.	Fehlgeburt ^f , (Schwangerschaft) ^{f, c}	12 Wochen ^g

a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle in der Studie genannten Endpunkte ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
b: Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
c: nicht fazitrelevant; Endpunkt wird im Anhang dargestellt
d: Angabe bezieht sich auf Rekrutierungszeitraum
e: eigene Berechnung
f: In der Publikation wird nicht zwischen primär und sekundär unterschieden, sodass hier lediglich Endpunkte genannt werden, die für diese Nutzenbewertung relevant sind.
g: gemäß Autorenanfrage
A: Österreich; CDN: Kanada; E: Spanien; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UK: Großbritannien

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Bhattacharya 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Frau unter 37 Jahren ▪ normale SpermioGrammparameter nach lokalen Kriterien: Spermienkonzentration min. $20 \times 10^6/\text{ml}^a$, progressive Motilität min. 40 %, normale Morphologie min. 4 %^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fertilisationsrate vergangener IVF-Zyklen < 20 % ▪ FSH-Ausgangsserumkonzentration > 12 IU/l ▪ 3 oder mehr vorangegangene IVF-Zyklen ▪ subnormale SpermioGrammparameter nach lokalen Kriterien
Foong 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter der Frau zwischen 18 und 40 Jahren ▪ regelmäßige Menstruationszyklen ▪ Kontrollwerte am dritten Tag der Hormonstimulation: Estradiol < 200 pmol/l, FSH < 15 IU/l, LH < 8 IU/l, normaler Thyreotropinspiegel ▪ ≥ 3 vorangegangene IUI-Zyklen mit Clomifen Citrat oder Gonadotropin ▪ unauffällige Gebärmutterhöhle, Eileiter und das Vorhandensein beider Eierstöcke ▪ unauffälliger Ultraschallbefund ▪ laparoskopisch ausgeschlossene Endometriose Grad III und IV ▪ normale SpermioGrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Moreno 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ normale SpermioGrammparameter nach den Kriterien des WHO-Laborhandbuchs 1992^a ▪ keine Antikörper im Sperma ▪ 6 oder weniger Oozyten nach aggressiver hormoneller Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Poehl 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte tuboperitoneal bedingte Infertilität ▪ normale Gebärmutterhöhle bestätigt durch Hydrosalpingografie und / oder Hysteroskopie ▪ regelmäßige Menstruationszyklen alle 22–35 Tage ▪ am dritten Tag des Zyklus Serumwerte für FSH, Estradiol, Prolaktin und Thyreotropin im Normbereich ▪ Alter zwischen 18 und 39 Jahren^b ▪ normale SpermioGrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 ≤ 6 Monate vor Studieneintritt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
<p>a: entspricht den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 b: entspricht [52] c: Wiederauflage 1993 d: Angabe in Publikation: „mean age between 18 and 39 years“ [50] IUI: Intrauterine Insemination; IU/l: internationale Einheiten pro Liter; IVF: In-vitro-Fertilisation; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; pmol/l: Pikomol pro Liter</p>		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Gruppe	N	Alter der Frau (Jahre) MW (SD)	Alter des Mannes (Jahre) MW (SD)	Infertilitätsdauer (Monate) MW (SD)	Gründe der Infertilität aufseiten der Frau	Spermienaufbereitung	Zeitpunkt der Spermio-gramm-erstellung	Spermien- gesamt- zahl (x10 ⁶) MW (SD)	Spermien- konzen- tration (10 ⁶ /ml) MW (SD)	Spermien- motilität (%) MW (SD)	Spermien- morpho- logie (% normale Formen) MW (SD)
Bhattacharya 2001											
ICSI	211 ^a	31,6 (3,2)	33,3 (5,1)	57,4 (28,0)	vorwiegend tubar bedingt ^b	Dichtegradi- entenzentri- fugation	k. A.	k. A.	71,6 (51,4)	54,8 ^c (13,5)	k. A.
IVF	224 ^a	30,9 (4,1)	33,7 (4,8)	57,3 (29,0)	vorwiegend tubar bedingt ^d		k. A.	k. A.	72,5 (58,1)	55,3 ^c (14,3)	k. A.
Foong 2006											
ICSI	30	33,7 ^c (2,1)	k. A.	64,5 (28,2)	keine ^f	k. A.	am Tag der Eizellen- punktion	275 ^g (136,7)	80,9 ^g (52,26)	52,1 ^{g,h} (7,0)	34,5 ^g (9,7)
IVF	30	33,0 ^c (3,6)	k. A.	57,2 (35,5)	keine ^f	k. A.		246 ^g (222,2)	74,9 ^g (69,58)	50,2 ^{g,h} (7,2)	31,9 ^g (11,7)
Moreno 1998											
ICSI	52 ⁱ	35,3 (0,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^g	k. A. ^g	78,0 ^{c,g} (11,0)	k. A. ^g
IVF	52 ⁱ	36,7 (0,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		k. A. ^g	k. A. ^g	87,2 ^{c,g} (10,6)	k. A. ^g
Poehl 2001											
ICSI	44	32,7 ^c (k. A.)	k. A.	k. A.	tubo- peritoneal	k. A.	≤ 6 Monate vor Studien- einschluss	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A. ^g
IVF	45	33 ^c (k. A.)	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A. ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Anzahl ausgewerteter Zyklen; ausgewertet wurden insgesamt 435 Zyklen (IVF: 224, ICSI: 211) bei 415 Paaren. Es ist unklar, ob die Eigenschaften eines Paares mit mehrfacher Behandlung bei beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden.

b: tubar 99 (47 %), Endometriose 15 (7 %), Störungen des Eisprungs 21 (10 %) (Es kann angenommen werden, dass lediglich die häufigsten Diagnosen aufgelistet wurden und so die Summe nicht 100 % ergibt.)

c: nicht näher klassifiziert

d: tubar 107 (48 %), Endometriose 21 (9 %), Störungen des Eisprungs 20 (9 %) (Es kann angenommen werden, dass lediglich die häufigsten Diagnosen aufgelistet wurden und so die Summe nicht 100 % ergibt.)

e: Es kann angenommen werden, dass sich die Angaben auf das Alter der Frauen beziehen.

f: kein Infertilitätsgrund seitens der Frau

g: normal nach WHO-Laborhandbuch 1992 bzw. Wiederauflage von 1993

h: Anteil der schnellen (Kategorie „a“) und langsamen (Kategorie „b“) Spermien nach dem WHO-Laborhandbuch 1992

i: Anzahl ausgewerteter Zyklen; ausgewertet wurden insgesamt 104 Zyklen (52 je Intervention) bei 96 Paaren. Es ist unklar, ob die Eigenschaften eines Paares mit mehrfacher Behandlung bei beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden.

ICSI: Intracytoplasmatische Spermieninjektion; IVF: In-vitro-Fertilisation; k. A.: keine Angabe; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Paare; SD: Standardabweichung

Bhattacharya 2001 untersuchte an 4 Zentren in Großbritannien die Unterschiede von ICSI und IVF u. a. hinsichtlich der Endpunkte ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) und Schwangerschaft. Eingeschlossen wurden in die multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie 415 Paare mit unerfülltem Kinderwunsch. Ausgeschlossen wurden Paare u. a., wenn das Spermogramm des männlichen Partners subnormale Ergebnisse nach lokalem Protokoll aufwies. Als Infertilitätsgründe seitens der Frau werden tubare Ursachen, Endometriose und Störungen des Eisprungs genannt.

Die randomisierte kontrollierte Studie **Foong 2006** verglich IVF mit ICSI u. a. hinsichtlich Lebendgeburten. Von 1997 bis 2001 wurden 60 Frauen mit idiopathischer Infertilität, deren Partner normale Spermogrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 aufwiesen, eingeschlossen. Eingeschlossen wurden lediglich Frauen mit regulärem Menstruationszyklus und basalem Hormonstatus, unauffälligem Organbefund (Gebärmutter, Eileiter und Eierstöcke) einschließlich Ultraschallbefund sowie laparoskopisch ausgeschlossener Endometriose von Grad III und IV.

Moreno 1998 untersuchte im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie u. a. die Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Schwangerschaft und Fehlgeburt bei ICSI und IVF. Die Studienpopulation bestand aus 96 Frauen mit geringem Ansprechen auf die Hormonstimulation, die zwischen Januar 1996 und April 1997 rekrutiert wurden und deren männliche Partner normale Spermogrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 aufwiesen. Eingeschlossen wurden Frauen, bei denen 6 oder weniger Oozyten nach der Hormonstimulation gewonnen werden konnten.

Die Studie **Poehl 2001** ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Sie verglich IVF und ICSI auf Basis von 91 Frauen, deren Infertilität durch Eileiterstörungen bedingt war („tuboperitoneal factor infertility“) und deren unauffällige Gebärmutterhöhle durch eine Hydrosalpingografie oder Hysteroskopie bestätigt wurde. Ein maximal 6 Monate alter Spermogrammbefund des männlichen Partners musste normale Spermogrammparameter nach dem WHO-Laborhandbuch von 1992 aufweisen. Erhoben wurden Schwangerschaften und Aborte bis zur 12. Schwangerschaftswoche.

5.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Zur Bewertung der Ergebnissicherheit wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet. Dabei wurden Antworten zu Autorenanfragen berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1.2.3). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 7 dargestellt. Für alle 4 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet. Bei 3 Studien (Foong 2006, Moreno 1998 und Poehl 2001) waren die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz auch nach Autorenanfragen unklar. Die Verblindung konnte bei 3 der Studien weder für Patient noch für Behandler geklärt werden (Bhattacharya 2001, Foong 2006, Moreno 1998). Eine Studie (Poehl 2001) wurde als offene Studie durchgeführt; eine Verblindung lag folglich nicht vor. Bei 1 dieser 3 Studien mit unklarer Verblindung konnte auch eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden (Moreno 1998); die Endpunkte wurden im Vorfeld nicht spezifiziert. Bei einer weiteren Studie (Poehl 2001) wurde ebenfalls die Bestimmung der Endpunkte nicht im Vorfeld definiert, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Rerandomisierung von 20 von 415 Paaren wegen Versagen der assistierten reproduktionsmedizinischen Intervention im ersten Zyklus wurde bei einer Studie (Bhattacharya 2001) zwar als ein Aspekt identifiziert, der Verzerrungen verursachen könnte, aufgrund der Gesamtzahl der eingeschlossenen Paare hätte dieser Aspekt allein aber nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene geführt; die rerandomisierten Paare machten lediglich 4,8 % der Gesamtzahl der ausgewerteten Paare aus. In einer weiteren Studie (Moreno 1998) wurden ebenfalls bis zu 8 von 96 Paaren (8,3 %) mehrfach behandelt. Auch wenn unklar bleibt, ob jeweils dieselbe Behandlung durchgeführt wurde und wie sich die Paare / Zyklen auf beide Gruppen verteilt haben, würde dieser Aspekt allein kein hohes Verzerrungspotenzial begründen, da auch hier der Anteil gering ist.

Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-gesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Bhattacharya 2001	ja	ja ^a	unklar ^b	unklar ^b	ja	nein ^c	hoch ^d
Foong 2006	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	ja	ja	hoch ^e
Moreno 1998	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^f	nein ^g	hoch ^h
Poehl 2001	unklar ^b	unklar ^b	nein ⁱ	nein ⁱ	unklar ^j	ja	hoch ^k

a: gemäß Autorenauskunft
b: keine oder unzureichende Angaben in der Publikation
c: 20 von 415 Paaren (4,8 %) wurden nach Versagen der assistierten reproduktionsmedizinischen Intervention im ersten Zyklus ein zweites Mal randomisiert, ohne dass in der statistischen Analyse die Abhängigkeiten berücksichtigt worden sind.
d: unklare Verblindung von Behandler
e: unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz, unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie unklare Verblindung von Behandler
f: keine Angaben zur Planung von Endpunkten
g: Die verfügbaren Angaben lassen darauf schließen, dass bis zu 8 von 96 Paaren (8,3 %) mehrfach behandelt wurden. Es bleibt unklar, ob jeweils dieselbe Behandlung durchgeführt wurde und wie sich die Paare / Zyklen auf beide Gruppen verteilt haben.
h: unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz, unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung, unklare Verblindung des Behandlers, unklare Wahrscheinlichkeit der ergebnisgesteuerten Berichterstattung sowie die Mehrfachbehandlung von Paaren als Aspekt, der Verzerrungen verursachen kann
i: Die Studie wird als offene Studie beschrieben.
j: keine Definition der Endpunktbestimmung; es wird im Vorfeld beispielsweise kein Zeitraum festgelegt, bis zu dem Fehlgeburten erhoben werden
k: unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz, unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung, fehlende Verblindung von Behandler sowie unklare Wahrscheinlichkeit der ergebnisgesteuerten Berichterstattung

5.4.2 Studien für Teilziel 2

Für Teilziel 2 konnten keine Studien in die Bewertung eingeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.1.3 und 5.3).

5.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.5.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziel 1

Die Studien sind zur Identifikation von Spermogrammparametergrenzen, die ICSI statt IVF begründen, nicht geeignet, weil nur Paare mit normalem Spermogramm eingeschlossen wurden. Unter diesen Einschränkungen werden die Ergebnisse dargestellt. Tabelle 8 zeigt, welche berichtsrelevanten Endpunkte erhoben wurden und in welchen Fällen die entsprechenden Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt wurden.

Tabelle 8: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

Studie	Berichtsrelevante Endpunkte							
	Lebendgeburt	unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau		unerwünschte Wirkungen aufseiten des Mannes	Mortalität von Mann und / oder Frau	Morbidität und Mortalität des geborenen Kindes	psychopathologische Symptome aufseiten der Frau und / oder des Mannes	gesundheitsbezogene Lebensqualität von Mann und / oder Frau
		Fehlgeburt	Ovarielles Hyperstimulations-syndrom					
Bhattacharya 2001	-	-	○	-	-	-	-	-
Foong 2006	○	●	-	-	-	-	-	-
Moreno 1998	-	●	-	-	-	-	-	-
Poehl 2001	-	●	-	-	-	-	-	-
-: berichtsrelevante Daten standen nicht zur Verfügung; ○: für den Bericht extrahierte Daten; ●: für den Bericht extrahierte Daten, die in einer Meta-Analyse berücksichtigt wurden								

5.5.1.1 Lebendgeburt

Zum Endpunkt Lebendgeburt lagen die Daten aus einer Studie (Foong 2006) vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Lebendgeburt

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Foong 2006 bereits als hoch bewertet wurde, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebendgeburt auch als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebendgeburt

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Foong 2006	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: keine Angaben in der Publikation b: unklare Verblindung und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene ITT: intention to treat						

Ergebnisse zum Endpunkt Lebendgeburt

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Lebendgeburt. Demnach liegt zwischen den beiden Interventionen bei Paaren mit unerklärter Infertilität, deren männliche Partner normale SpermioGrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 aufwiesen, kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Lebendgeburten vor.

Eine Definition von Lebendgeburt lag nicht vor.

Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt Lebendgeburt

Studie Gruppe	Insgesamt ausgewertete Paare	Anzahl Paare mit Ereignis (%)	OR ^a [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Foong 2006				
ICSI	30	15 ^a (50,0)	1,14 [0,41; 3,15]	0,897
IVF	30	14 ^a (46,7)		
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung; asymptotisch c: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [53]) ICSI: Intracytoplasmatische Spermieninjektion; IVF: In-vitro-Fertilisation; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio				

Meta-Analysen

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da zu diesem Endpunkt lediglich eine Studie vorlag.

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse vorlagen, bei denen die vorab spezifizierten Effektmodifikatoren wie Spermioigrammparameter berücksichtigt wurden, konnten diese nicht untersucht werden.

5.5.1.2 Unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau

5.5.1.2.1 Fehlgeburt

2 Studien (Moreno 1998 und Poehl 2001) berichteten Daten zum Endpunkt Fehlgeburt. Unklar ist die Vergleichbarkeit der Studien hierzu aufgrund verschiedener Beobachtungszeiträume; aus der Autorenanfrage zu Poehl 2001 konnte ein Beobachtungszeitraum bis zur 12. Schwangerschaftswoche benannt werden. Zu der Studie Moreno 1998 konnte kein Beobachtungszeitraum identifiziert werden. Die Ereignisrate zum Endpunkt Fehlgeburt konnte bei Foong 2006 als Differenz von Schwangerschaften und Lebendgeburten eigenständig errechnet werden.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt

Für die 3 Studien, die Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt aufweisen, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet. Hieraus resultiert auch ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fehlgeburt. Es fällt auf, dass bei einer Studie (Poehl 2001) 91 Paare eingeschlossen, aber lediglich 89 Paare einem Behandlungsarm zugeteilt werden. Aufgrund des geringen Anteils (2 von 91) würde dies als alleiniger Faktor keine Heraufstufung des Verzerrungspotenzials bewirken. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für das Ereignis Fehlgeburt ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fehlgeburt

Studie	Verzerrungs- potenzial Studienebene	Verblindung Endpunkt- erheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnis- unab- hängige Bericht- erstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungs- potenzial beeinflussen	Verzerrungs- potenzial für diesen Endpunkt
Foong 2006	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
Moreno 1998	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^c	nein ^d	hoch ^c
Poehl 2001	hoch	nein ^f	ja	unklar ^g	ja	hoch ^h
<p>a: keine Angaben in der Publikation b: unklare Verblindung und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene c: Zeitraum zur Erfassung von Fehlgeburten unklar, da weder Angaben zur Nachbeobachtungszeit noch zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsfeststellung vorliegen d: Wegen niedriger Ereignisraten kann die mehrfache Berücksichtigung von Paaren in der Auswertung einen verzerrenden Einfluss haben. e: unklare Verblindung, unklarer Zeitraum zur Endpunkterhebung, Mehrfachberücksichtigung von Paaren in der Auswertung und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene f: Die Studie wird als offene Studie beschrieben. g: keine Angaben zur Definition der Fehlgeburtbestimmung insbesondere des Nachbeobachtungszeitraums h: fehlende Verblindung, hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie fehlende Klarheit über ergebnisunabhängige Berichterstattung ITT: intention to treat</p>						

Ergebnisse zu Fehlgeburt

Die Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt sind in Tabelle 12 dargestellt. Keine der Studien zeigt deutliche Unterschiede der beiden Interventionen bezüglich des Endpunkts Fehlgeburt bei Paaren, deren männliche Partner normale Spermogrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 aufwiesen.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt

Studie Gruppe	Insgesamt ausgewertete Paare	Definition Endpunkt	Anzahl Paare mit Ereignis (%)	Anzahl Paare mit eingetretener Schwangerschaft und Ereignis (%)
Foong 2006				
ICSI	30	Differenz der Anzahl von Schwangerschaften und der Anzahl von Lebendgeburten	0 ^a (0) ^b	0 ^a (0) ^b
IVF	30		1 ^a (3,3) ^b	1 ^a (6,7) ^b
Moreno 1998				
ICSI	52 ^c	nicht definiert	4 ^d (7,7) ^b	4 ^d (36,4)
IVF	52 ^c		3 ^d (5,8) ^b	3 ^d (33,3)
Poehl 2001				
ICSI	44	Fehlgeburten bis zur 12. Schwangerschaftswoche	7 ^b (16)	7 ^b (41,2) ^b
IVF	45		4 ^b (9)	4 ^b (21,1) ^b

a: eigene Berechnung; Anzahl der Ereignisse ergibt sich aus der Differenz der Anzahl von Schwangerschaften und der Anzahl von Lebendgeburten unter der Annahme, dass keine Mehrlingsschwangerschaften existierten, die teilweise zu Fehlgeburt führten.
b: eigene Berechnung
c: Anzahl ausgewerteter Zyklen; ausgewertet wurden insgesamt 104 Zyklen (52 je Intervention) bei 96 Paaren.
d: Eigene Berechnung aus Angaben der Publikation (ICSI: 36,4 %, IVF: 33,3 %), die vermutlich bedingt sind durch die Anzahl der Paare mit eingetretener Schwangerschaft.
ICSI: Intracytoplasmatische Spermieninjektion; IVF: In-vitro-Fertilisation; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

Meta-Analysen

Abbildung 3 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt. Es konnte keine bedeutsame Heterogenität ($p \geq 0,2$) festgestellt werden, sodass eine Zusammenfassung der Studien und die Darstellung des resultierenden Gesamteffekts sinnvoll sind. Ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von ICSI oder IVF konnte nicht festgestellt werden.

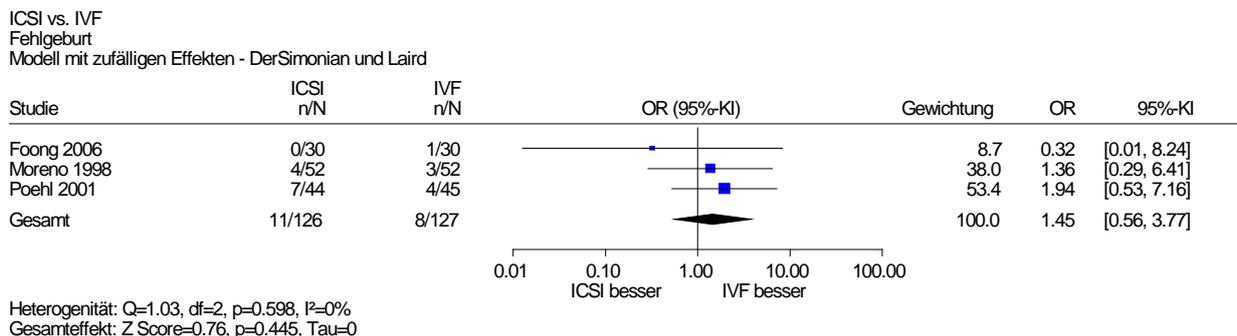


Abbildung 3: Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Fehlgeburt

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse vorlagen, bei denen die vorab spezifizierten Effektmodifikatoren wie SpermioGrammparameter berücksichtigt wurden, konnten diese nicht untersucht werden.

5.5.1.2.2 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

In einer Studie (Bhattacharya 2001) wurde das Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms als unerwünschte Wirkung seitens der Frau erfasst.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum ovariellen Hyperstimulationssyndrom

Auch in dieser Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft. Weiter wurden Paare mehrfach berücksichtigt, ohne dass in der statistischen Analyse die Abhängigkeiten berücksichtigt worden sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ovarielles Hyperstimulationssyndrom als hoch bewertet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OHSS

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Bhattacharya 2001	hoch	unklar ^a	ja	ja	nein ^b	hoch ^c
a: unzureichende Angaben in der Publikation b: Wegen niedriger Ereignisraten kann die mehrfache Berücksichtigung von Paaren in der Auswertung einen verzerrenden Einfluss haben. c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene, unklare Verblindung und mehrfache Berücksichtigung von Paaren ITT: intention to treat						

Ergebnisse zum ovariellen Hyperstimulationssyndrom

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zum ovariellen Hyperstimulationssyndrom. Demnach liegt zwischen den beiden Interventionen bei Paaren, deren männliche Partner normale SpermioGrammparameter nach den konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 aufwiesen, kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Wirkungen in Form des OHSS vor.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt OHSS

Studie Gruppe	Insgesamt ausgewertete Paare	Anzahl Paare mit Ereignis (%)	OR ^a [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Bhattacharya 2001				
ICSI	211 ^d	9 (4) ^a	1,38 [0,50; 3,78]	0,563
IVF	224 ^d	7 (3) ^a		
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung; asymptotisch c: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [53]) d: Anzahl ausgewerteter Zyklen; ausgewertet wurden insgesamt 435 Zyklen (IVF: 224, ICSI: 211) bei 415 Paaren. ICSI: Intracytoplasmatische Spermieninjektion; IVF: In-vitro-Fertilisation; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio				

Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analysen durchgeführt, da zu diesem Endpunkt lediglich eine Studie vorlag.

Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse vorlagen, bei denen die vorab spezifizierten Effektmodifikatoren wie Spermogrammparameter berücksichtigt wurden, konnten diese nicht untersucht werden.

5.5.1.3 Unerwünschte Wirkungen aufseiten des Mannes

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.5.1.4 Mortalität von Frau und / oder Mann

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.5.1.5 Morbidität und Mortalität des geborenen Kindes

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.5.1.6 Psychopathologische Symptome aufseiten der Frau und / oder des Mannes

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.5.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frau und / oder Mann

Zu diesem Endpunkt lag keine Studie vor.

5.5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziel 2

Für Teilziel 2 wurden keine Studien eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.3 und 5.3).

5.5.3 Zusammenfassung der Beleglage

4 RCTs konnten für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern (Teilziel 1) eingeschlossen werden, die IVF und ICSI bezüglich unterschiedlicher Endpunkte verglichen. Alle 4 eingeschlossenen Studien beziehen sich jedoch auf Paare, deren männliche Partner normale Spermogrammparameter nach konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 oder nach lokal definierten Kriterien aufwiesen. Für keinen der betrachteten Endpunkte ist die Studienlage somit geeignet, um den Nutzen einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern zu untersuchen.

Für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2) konnte keine Studie in die Bewertung eingeschlossen werden.

6 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Auflistung aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.2. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die im Abschnitt 6.1 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Diskussion des Abschlussberichts

Impliziert durch die Änderung der Referenzwerte für Ejakulatparameter mit Herausgabe der 5. Auflage des WHO-Laborhandbuchs zur Untersuchung und Aufbereitung des menschlichen Ejakulats [24,25] durch die WHO sollte der vorliegende Bericht die Eignung von SpermioGrammparametern für eine Indikation zur ICSI statt IVF bewerten. Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden 2 Teilziele definiert (siehe Kapitel 2).

Nicht Gegenstand des Auftrags und damit dieses Berichts war der grundsätzliche Vergleich zwischen ICSI und IVF.

Inhaltliche Aspekte

Eine Änderung der Referenzwerte für die wichtigsten Variablen des SpermioGramms und damit verbundene methodische Neuerungen in der Ejakulatdiagnostik bei der Neuauflage des WHO-Laborhandbuchs begründen diesen Bericht. In dieser Neuauflage sind die konsensusbasierten Referenzwerte zur Festlegung eines normalen SpermioGramms durch empirische Werte aus einer Referenzpopulation fertiler Männer, bei deren Partnerinnen weniger als 12 Monate bis zum Eintritt der Schwangerschaft vergangen waren, ersetzt worden [21,25]. Für die Berechnung der unteren Referenzgrenzen der aufgeführten Parameter wurden die 5. Perzentile zugrunde gelegt (siehe Tabelle 1). Inhaltlich brachte dies unter anderem eine Änderung des Referenzwertes für progressive Motilität mit sich.

Für die Variablen des Basis-SpermioGramms – Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration und -gesamtheit, Motilität (Anteil progressiv beweglicher Spermatozoen) und Morphologie der Spermien (Anteil normal geformter Spermien) – besteht eine Assoziation mit der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konzeption [54,55]; eine definitive Vorhersage über den Eintritt einer Schwangerschaft ist jedoch nicht möglich. Untersuchungen der Gesamtpopulation der ejakulierten Spermien erlauben keine definitive Aussage über das Fertilisierungspotenzial der wenigen Spermien, die bis zum Ort der Fertilisation gelangen [25]. Darüber hinaus können Störungen der Spermienintegrität und -funktion sowie der Spermien-Eizell-Interaktion, die nicht anhand der o. g. Parameter zu erfassen sind, zu einer klinisch relevanten Subfertilität führen.

Der Nachweis intakter motiler Spermien mit normaler Morphologie im Ejakulat schließt eine absolute Zeugungsunfähigkeit aus, allerdings sinkt das Fertilisierungspotenzial mit der Anzahl motiler, normomorpher Spermien pro Ejakulat [56]. Weder die früheren

konsensusbasierten Richtwerte noch die Referenzgrenzen für die wesentlichen Ejakulatvariablen nach dem WHO-Laborhandbuch 2010 erlauben eine dichotome Unterscheidung zwischen „fertil“ und „infertil“, die Spermiogrammbefunde sind vielmehr im Sinne eines Kontinuums zu interpretieren [57]. In diesem Zusammenhang ist die komplexe wechselseitige Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit von Mann und Frau zu beachten; Fertilitätsstörungen bei einem Partner können z. B. durch optimale reproduktive Funktionen des anderen kompensiert oder aber durch entsprechende Einschränkungen der Fertilität erst evident werden [58,59].

In einer Stellungnahme wurde auf Schwankungen der Messergebnisse bei der Ejakulatanalyse hingewiesen. Demnach könne die Ejakulatqualität so stark schwanken, dass aufgrund einer Abnahme derselbigen am Tag der Eizellgewinnung mit einem Fehlversuch zu rechnen wäre, wenn die geplante IVF durchgeführt würde – auch wenn diese durch vorangegangene Spermiogramme indiziert war. Tatsächlich kann die Zusammensetzung des Ejakulates erhebliche intraindividuelle Schwankungen aufweisen. Bereits in der Basisdiagnostik sollen deshalb nach den Empfehlungen der WHO mindestens 2, besser 3 Ejakulate untersucht werden [25]. Neben Faktoren wie der sexuellen Karenzzeit haben auch die Gewinnungsbedingungen einen Einfluss auf die Ejakulatqualität. Beispielsweise fand sich bei Gewinnung des Ejakulates unter häuslichen Bedingungen eine höhere Gesamtzahl schnell vorwärts beweglicher Spermien als bei Abgabe unter klinischen Bedingungen [60]. Ebenso können psychische Belastungen am Tag der Ejakulatgewinnung für eine assistierte Reproduktion zu diskrepanten Ergebnissen im Vergleich zur vorangehenden Ejakulatdiagnostik beitragen [61]. Diese Aspekte sind bei der Beurteilung der männlichen Fertilität anhand der aktuellen WHO-Referenzwerte [21,25] sowie der Indikationsstellung für eine assistierte Reproduktion zu berücksichtigen und insbesondere für Paare, bei denen der Mann grenzwertig subnormale Spermiogrammparameter aufweist, von Bedeutung.

Aus andrologisch-reproduktionsmedizinischer Sicht erfordert die Behandlung ungewollt kinderloser Paare somit eine differenzierte und individualisierte Indikationsstellung [62].

Studienpool

4 RCTs konnten für die Untersuchung von Teilziel 1 eingeschlossen werden, die IVF und ICSI bezüglich unterschiedlicher Endpunkte verglichen. Für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte lagen somit nur wenige (1 bis 3) Studien vor; lediglich eine dieser Studien betrachtete den Endpunkt Lebendgeburt. In dieser Studie wird unter Lebendgeburt jede Schwangerschaft gezählt, die mit der Geburt eines lebenden Kindes endet, wenngleich genauere Definitionen denkbar und üblich sind; so gilt als Geburt im Sinne der Richtlinien über künstliche Befruchtung des G-BA die Lebend- oder Totgeburt gemäß § 31 Personenstandsverordnung [63].

Neben der unterschiedlichen Definition von relevanten Endpunkten in den Studien erschweren unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien (beispielsweise verschiedene Infertilitätsgründe seitens der Frau) die Vergleichbarkeit. Alle 4 Studien bezogen sich auf

Paare, in denen der männliche Partner normale SpermioGrammparameter nach konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 oder nach lokal definierten Kriterien aufwies; SpermioGrammparameter konnten aufgrund dessen nicht als Effektmodifikatoren geprüft werden. Die Studien sind für die eigentliche Frage nach SpermioGrammparametern, die eine ICSI statt einer IVF indizieren, nicht geeignet.

Alle 4 Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene und damit auch für die betrachteten Endpunkte auf. In 3 der 4 Studien wurde die Verblindung der Behandler nicht ausreichend beschrieben. Wird als Behandler derjenige gesehen, der die befruchteten Eizellen einsetzt, so kann dessen fehlende Verblindung die Ergebnisse verzerren; ist doch nicht ausgeschlossen, dass eine zu tiefe Injektion des Embryos in die Gebärmutterhöhle das Auftreten von Eileiterschwangerschaften begünstigt [64] bzw. Maßnahmen außerhalb des Studienprotokolls angewendet wurden, die das Auftreten von Schwangerschaft und / oder Lebendgeburten beeinflussen (vgl. hierzu [65,66]). Die Mehrfachberücksichtigung von Paaren bei Moreno 1998 beziehungsweise Bhattacharya 2001 beeinflusst als alleiniger Faktor das Verzerrungspotenzial nicht, da dies nur einen geringen Prozentsatz (ca. 5 bzw. 8 %) betraf. Da bei Bhattacharya die Ereignisraten für das OHSS allerdings mit 3 bis 4 % so gering sind, kann hierdurch ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse dieses Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Insbesondere bei 3 der 4 Studien ist weiter die geringe Studiengröße (60 bis 96 Studienteilnehmer) zu bemängeln; insgesamt wurden in allen 4 Studien 662 Teilnehmer randomisiert. Ein Bericht der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [67] diskutiert dieses Problem und weist auf die deutlich höhere Fallzahl hin, die benötigt wird, um eine höhere Lebendgeburtrate unter ICSI-Behandlung nachweisen zu können. In Anlehnung an die dort getroffenen Annahmen (Lebendgeburtrate von 34 % pro IVF-Zyklus und 39 % beziehungsweise 44 % pro ICSI-Zyklus) ergaben eigene Berechnungen für die Durchführung eines zweiseitigen Tests, dass insgesamt mindestens 2910 beziehungsweise 746 Paare erforderlich wären, um bei einem Signifikanzniveau von 5 % einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen in den Lebendgeburtraten mit einer Güte von 80 % zeigen zu können. Alle eingeschlossenen Studien zusammen weisen nicht diesen Umfang auf.

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom kann ein breites Spektrum an klinischen Erscheinungsformen – bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen – annehmen. Bedingt wird dessen Entstehung durch die hormonelle Stimulation der Ovarien im Rahmen der künstlichen Befruchtung [68]. Eine Studie erfasst das Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms als unerwünschte Wirkung der Intervention. Da das Stimulationsprotokoll für die beiden Interventionen jedoch als identisch beschrieben wird, ist die Aussagekraft dieses Endpunktes eingeschränkt.

Ein weiterer Gegenstand der Forschung ist, wie sich die Injektion eines Spermiums in die Oozyte auf die Gesundheit des Kindes – auch langfristig – auswirkt. Im Fokus verschiedener

Ansätze stehen dabei insbesondere genetische Auffälligkeiten [69-71]. In keiner der eingeschlossenen Studien wird dies berücksichtigt, sodass auf dieser Basis hier dazu keine Aussagen gemacht werden.

Aspekte der projektspezifischen Methodik

Im Rahmen der systematischen Recherche sollten Studien identifiziert werden, die für Interaktionsanalysen genutzt werden sollten. Auf diesem Weg sollte der Zusammenhang von Behandlungseffekt und Spermioqrammparametern hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, wie in Abschnitt 4.1.3 gelistet, dargestellt werden. Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, wären ausreichend Daten eines großen oder mehrerer kleiner RCTs an Paaren ohne weibliche Infertilitätsfaktoren, wohl aber männlicher Sub- beziehungsweise Infertilität, mit verschiedensten pathologischen Spermioqrammausprägungen, die ICSI und IVF hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen, erforderlich gewesen. Auf dieser Grundlage hätten Untersuchungen auf Effektmodifikation erfolgen können. Solche Analysen sind vereinzelt für Maßnahmen der reproduktiven Medizin – beispielsweise für Intrauterine Insemination (IUI), IVF und kontrollierte ovarielle Stimulation (COS) – angewendet worden. Auch möglich ist es, diesen Nachweis durch individuelle Patientendaten aus verschiedenen Studien zu erbringen [72]. Da jedoch nicht ausreichend Studien vorlagen, sich weiter alle 4 Studien auf Paare beziehen, deren männliche Partner normale Spermioqrammparameter nach konsensusbasierten Referenzwerten des WHO-Laborhandbuchs von 1992 oder nach lokal definierten Kriterien aufwiesen, weiter diverse Infertilitätsgründe seitens der Frau in den verschiedenen Studien beschrieben werden, konnten im Rahmen dieses Berichts lediglich die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten dargestellt und zusammengefasst werden.

Insgesamt ist die Evidenz für die beauftragte Fragestellung gering. Um diese zu erweitern, können 3 Möglichkeiten diskutiert werden: Zum einen ist die Aufhebung des Ausschlusskriteriums E7 (Angaben zur Fertilität, siehe Abschnitt 4.1.7) möglich. Aufgrund dessen ausgeschlossen wurden 3 Studien; 2 Oozyten-Studien und ein Abstract, dessen Vollpublikation auch nach Autorenanfrage nicht erhältlich war. Dies hätte die Datenlage folglich nicht erweitert. Zum anderen ist es theoretisch denkbar, den Endpunkt Fertilisation zu betrachten und damit die 8 Oozyten-Studien zu berücksichtigen, die ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 5.3). Das australische MSAC (Medical Services Advisory Committee) hat in seinem Bericht auch Oozyten-Studien berücksichtigt und dennoch keine Grenzwerte für die wesentlichen Spermioqrammvariablen zu ebenjenem Ziel herausarbeiten können [73]. Von einer Surrogatvalidierung des Endpunktes Schwangerschaft wurde abgesehen, da dies die zur Verfügung stehenden Daten voraussichtlich nicht relevant erweitert hätte. Studien, die Schwangerschaften betrachten, ist es i.d.R. auch möglich Geburten zu erfassen und zu berichten. Als dritte Option kann der Einschluss nicht randomisierter Studien erwogen werden. Eine Berücksichtigung vergleichender Studien auch ohne Randomisierung würde eine Beeinträchtigung der Ergebnissicherheit mit sich ziehen, sodass eine zuverlässige Bewertung auf dieser Basis ebenso eingeschränkt wäre. Des Weiteren müssten auch nicht randomisierte Studien Paare umfassen, bei denen der männliche Partner Fertilitätsstörungen

mit entsprechend subnormalen Ejakulatparametern aufweist, um für die wesentlichen Spermogrammvariablen Grenzwerte abzuleiten, die eine ICSI statt einer IVF indizieren. In Oozyten-Studien an Paaren mit männlich bedingter, schwerwiegender Infertilität zeigten sich hohe Raten an Fertilisationsversagen bei einer IVF-Behandlung an dieser Studienpopulation [74-77]. So ist nicht absehbar, inwiefern RCTs mit den Interventionsarmen ICSI und IVF an Paaren mit ausschließlich männlich bedingter, insbesondere schwerwiegender Infertilität von Ethikkommissionen genehmigt beziehungsweise nicht vorzeitig abgebrochen werden (vgl. hierzu [78]).

Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten und Ländern

2003 wurde im Rahmen eines Cochrane Reviews der Unterschied zwischen ICSI und IVF untersucht. Gefordert wurden auch hier Paare als Randomisierungseinheit, sodass lediglich Bhattacharya 2001 in den Review eingeschlossen wurde. Moreno 1998 wurde wegen der mangelhaften Darstellung zur Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgeschlossen. Die Ergebnisse von Poehl 2001 wurden wegen ausstehender Autorenanfrage bezüglich der unklaren Randomisierung und der ausschließlichen Ergebnisdarstellung in Prozent nicht berücksichtigt. Foong 2006 wurde nicht eingeschlossen, da die Studienergebnisse nach Erscheinen des Reviews publiziert wurden. Auch in diesem Review wurde die Studienlage zum Vergleich von ICSI und IVF bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Lebendgeburt, bemängelt. Die Frage nach Spermogrammparametern, die eine ICSI statt einer IVF-Behandlung indizieren, wurde nicht adressiert [79].

Die Regelungen weiterer Länder zu Spermogrammparametern, die eine ICSI statt IVF begründen, sollen im Folgenden dargestellt werden.

Nach der Leitlinie des NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [68] in Großbritannien stellen schwerwiegende Defizite der Spermienqualität, obstruktive und nicht obstruktive Azoospermie sowie keine Fertilisation oder sehr geringe Fertilisationsraten in einem vorausgegangenem IVF-Zyklus eine anerkannte Indikation zur ICSI dar. Zur Feststellung von Azoospermie oder sonstigen Auffälligkeiten im Spermogramm wird auf das Laborhandbuch der WHO 2010 verwiesen. Es wird weiter empfohlen, Paare dahin gehend zu informieren, dass eine ICSI zwar Fertilisationsraten im Vergleich zur konventionellen IVF verbessere, die Schwangerschaftsraten – bezogen auf die Anzahl der Fertilisationen – sich aber nicht unterscheiden. Um den Nutzen der ICSI bei Paaren, deren männliche Partner eine subnormale Samenqualität aufweist, bezüglich der Endpunkte Lebendgeburt und Schwangerschaft weiter zu bewerten, ist auch nach Ansicht des NICE weitere Forschung nötig [68].

Das französische Institut Haute Autorité de Santé (HAS) sieht auf Basis einer kritischen Sichtung von Literatur und Expertenmeinungen eine Indikation zur ICSI insbesondere bei männlicher Infertilität und nach erfolgloser IVF. Fälle solcher männlicher Infertilität sind demnach Azoospermie und Oligoastheno-teratozoospermie. Nach Meinung der einbezogenen Experten ist dies festzustellen, wenn weniger als 500 000 motile Spermien beziehungsweise

mehr als 500 000 motile Spermien mit auffälliger Morphologie nach der Präparation vorliegen. Eine erfolglose IVF wird definiert als absolutes Fertilisationsversagen oder eine Fertilisationsrate $\leq 20\%$ in einem vergangenen IVF-Zyklus. Auch Agglutinationen können hiernach eine ICSI indizieren, sofern der Anti-Spermatozoen-Antikörper-Spiegel mindestens 80 % beträgt [80].

Initiiert von der Europäischen Kommission stellt der finale Bericht der europäischen Gesellschaft für humane Reproduktionsmedizin und Embryologie (ESHRE) gesetzliche Bestimmungen, Erstattungsmöglichkeiten und Einrichtungen zur assistierten Reproduktionsmedizin in 27 EU-Staaten dar. Danach existiert in vielen Fällen keine Evidenz, um evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen. Dies begründe u. a. die sehr heterogene Zulässig- und Erstattungsfähigkeit der unterschiedlichen assistierten reproduktionsmedizinischen Maßnahmen in den europäischen Staaten. Laut des Berichts wird die ICSI international immer häufiger durchgeführt, wobei der Grund jedoch nicht in einer Zunahme männlicher Fertilitätsstörungen liege, sondern vielmehr darin, dass einige Kliniken in verschiedenen Ländern ICSI benutzen, um eine Fertilisation sicherzustellen, auch wenn diese Technik dazu nicht notwendig gewesen wäre [81].

Für den Bericht des australischen MSAC wurde ein systematischer Review [73] durchgeführt, der auch Oozyten-Studien und den Endpunkt Fertilisation als relevant ansah. Auf dieser Grundlage wird die Durchführung einer ICSI bei Paaren mit männlichen Infertilitätsgründen empfohlen, wenn schwerwiegende Auffälligkeiten im Spermogramm, die eine erfolgreiche IVF unwahrscheinlich machen, vorliegen oder die vorausgegangenen IVF-Zyklen gescheitert sind. Vorwiegend wird diesem Bericht nach ICSI bei schwerwiegender männlicher Infertilität (Spermienkonzentration < 2 Mio/ml, einer Spermienmotilität $< 5\%$, normaler Spermienmorphologie $\leq 95\%$, Spermienautoimmunität, defekter Spermien-Oozyte Interaktion) angewendet [73].

Das kanadische Medical Advisory Secretariat des Ministry of Health and Long-Term Care stellt die schlechte Studienlage bezüglich RCTs insbesondere mit Bezug auf den Endpunkt Lebendgeburt fest [78]. Dennoch wird Paaren mit schwerwiegender männlicher Infertilität zu einer ICSI geraten; kämen doch Fallserien und Expertenmeinungen zu dem Schluss, dass eine ICSI die einzige Möglichkeit mit der Aussicht auf Erfolg für Paare mit männlicher Infertilität ($< 500\,000$ progressiv motile Spermien pro ml) ist [78]. Genetische Untersuchungen werden Männern mit Oligozoospermie und Azoospermie vor der Durchführung einer ICSI empfohlen [69,82].

Ein Bericht über die Sicherheit und Effektivität von Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin, der von der AHRQ veröffentlicht wurde [67], bemängelt ebenfalls die Studienlage von RCTs insbesondere zum Endpunkt Lebendgeburt. Da die 3 hier identifizierten Studien (Foong 2006, Bhattacharya 2001 und Poehl 2001) keinen Unterschied bei Paaren ohne männlich bedingte Infertilität zwischen IVF und ICSI zeigen, formuliert die AHRQ keine Handlungsempfehlung die beiden Verfahren betreffend.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Spermioграмmparameter zur Indikation einer ICSI statt IVF auch international nicht evidenzbasiert definiert werden. Lediglich 2 Länder legen basierend auf Expertenmeinungen einen Grenzwert fest: In Kanada gilt bei Paaren mit hochgradiger männlicher Infertilität definiert als < 500 000 progressiv motile Spermien pro ml die ICSI als indiziert. Laut dem französischen HAS liegt bei Männern mit weniger als 500 000 motilen Spermien beziehungsweise mehr als 500 000 motilen Spermien mit auffälliger Morphologie nach der Präparation (beides hier jedoch ohne Bezugsgröße wie ml oder Gesamtejakulat) eine Indikation zur ICSI statt IVF vor.

6.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In der eingereichten Stellungnahme wurde ein Aspekt (intraindividuelle Variation bei der Ejakulatanalyse) angesprochen, der bereits in Abschnitt 6.1 adressiert wurde. Die weiteren Aspekte werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.2.1 bis 6.2.2 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.2.1 Würdigung des zusätzlichen Arguments Kryokonservierung

Der Stellungnehmende wies auf unterschiedliche Fertilisationsraten zwischen den beiden Verfahren und die daraus resultierende unterschiedliche Anzahl an Vorkernstadien, die zur Kryokonservierung bereitstünden, hin. Bei dem sogenannten Kryotransfer – der Übertragung der kryokonservierten Vorkernstadien – entfällt die erneute Hormonstimulation der Frau. Die Kryokonservierung bietet somit theoretisch Vorteile bei einem Abort oder einem Wunsch nach mehr als einem Kind. Da zu Kryokonservierung und -transfer sowie den daraus resultierenden Lebendgeburten in den Studien keine Daten zur Verfügung standen, kann zu diesem Aspekt keine Aussage gemacht werden.

6.2.2 Würdigung des Hinweises auf weitere Argumente

Die Stellungnahme beinhaltete eine Publikation [83], in welcher weitere Argumente gegen die aktuelle Regelung der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung zu finden seien. Bei der Publikation handelte es sich um einen Abdruck einer nicht fristgerechten Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan. Die Prüfung der weiteren, dort aufgeführten Argumente hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente zur Fragestellung des Berichts implizierte keine Änderung.

7 Fazit

Da lediglich 4 RCTs zum Vergleich ICSI versus IVF auch Spermogrammparameter berichtet haben, sich diese 4 RCTs aber ausschließlich auf Männer mit normalem Spermogramm beziehen, ist die vorhandene Evidenz nicht geeignet, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und Spermogrammparametern zu erfassen. Allenfalls sind auf dieser Grundlage Aussagen für Paare, deren männliche Partner normale Spermogrammparameter aufweisen (Normozoospermie), möglich.

Für keinen betrachteten Endpunkt ist die Studienlage geeignet, um den Nutzen einer ICSI-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit IVF in Abhängigkeit von Spermogrammparametern nachzuweisen (Teilziel 1).

Da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zur Bewertung des Nutzens einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch berichtet, kann Teilziel 2 nicht bewertet werden.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Bhattacharya 2001

Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9274): 2075-2079.

Bhattacharya S, Shabban M, Khalaf Y, Sedler M, Ghobara T, Hamilton MPR. A randomised controlled trial of IVF and ICSI in non-male factor infertility. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 60.

Hamilton M, Shaaban M, Bhattacharya S, Odit R, Ghobara T. IVF vs ICSI in non-male factor infertility: a multicentre prospective randomised controlled trial. *Fertil Steril* 1998; 70(3): S94.

Foong 2006

Foong SC, Fleetham JA, O'Keane JA, Scott SG, Tough SC, Greene CA. A prospective randomized trial of conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(3): 137-140.

Moreno 1998

Moreno C, Ruiz A, Simon C, Pellicer A, Remohi J. ICSI as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 1): 11-12.

Moreno C, Ruiz A, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* 1998; 13(8): 2126-2129.

Poehl 2001

Poehl M, Bichler K, Krischker U, Feichtinger W, Spona J. In vitro fertilization in cases without male factor infertility: "to ICSI" or "not to ICSI"; that's the question. *Fertil Steril* 1998; 70(3 Suppl 1): S112-S113.

Poehl M, Holagschwandtner M, Bichler K, Krischker U, Jürgen S, Feichtinger W. IVF-patients with nonmale factor "to ICSI" or "not to ICSI" that is the question? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18(4): 205-208.

9 Literatur

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2683-2687.
2. Mascarenhas M, Flaxman S, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens G. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001356.
3. Strauß B, Beyer K, Henning K, Hoppe I, Starker W. Ungewollte Kinderlosigkeit. Berlin: Robert Koch-Institut; 2004. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 20). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reUzuR53Jx9JI/PDF/27ZIDyKPODMF_5320.pdf.
4. Tüttelmann E, Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Ed). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Heidelberg: Springer; 2009. S. 90-96.
5. Deutsches IVF-Register. DIR-Jahrbuch 2011. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2012; 9(Suppl 1): 1-40.
6. Karpman E, Williams DH, Lipshultz LI. IVF and ICSI in male infertility: update on outcomes, risks, and costs. *ScientificWorldJournal* 2005; 5: 922-932.
7. Schieve LA, Reynolds MA. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Challenges in measuring and reporting success rates for assisted reproductive technology treatments: what is optimal? *Hum Reprod* 2004; 19(4): 778-782.
8. Dickey RP, Sartor BM, Pyrzak R. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? No single outcome measure is satisfactory when evaluating success in assisted reproduction: both twin births and singleton births should be counted as successes. *Hum Reprod* 2004; 19(4): 783-787.
9. Davies MJ, Wang JX, Norman RJ. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Assessing the BESST index for reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 19(5): 1049-1051.
10. Bhattacharya S, Templeton A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Redefining success in the context of elective single embryo transfer: evidence, intuition and financial reality. *Hum Reprod* 2004; 19(9): 1939-1942.
11. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 455-457.
12. Dapuzzo L, Seitz FE, Dodson WC, Stetter C, Kunselman AR, Legro RS. Incomplete and inconsistent reporting of maternal and fetal outcomes in infertility treatment trials. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2527-2530.

13. Gunby JL, Daya S, Olive D, Brown J. Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004378.
14. Twisk M, Mastenbroek S, Van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005291.
15. Diedrich K, Hepp H, Kentenich H, Kreß H, Lilie H, Neises M et al. (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion: Novelle 2006. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(20): A1392-A1403.
16. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter; 2007.
17. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-18.
18. Merchant R, Gandhi G, Allahbadia GN. In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection for male infertility. *Indian J Urol* 2011; 27(1): 121-132.
19. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG) [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/eschg/gesamt.pdf>.
20. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“) [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-661/KB-RL_2012-10-18.pdf.
21. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3): 231-245.
22. World Health Organisation. WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. Berlin: Springer; 1999.
23. Erratum: WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16(2): 174.
24. Nieschlag E, Schlatt S, Behre HM, Kliesch S (Ed). WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufbereitung des menschlichen Ejakulates. Berlin: Springer; 2012.
25. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Genf: WHO Press; 2010. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf.

26. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL:
https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.
29. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
31. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
33. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
35. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the treatment of patients with borderline semen. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2829-2830.
36. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Amin YM. Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization for sibling oocytes in cases of unexplained infertility and borderline semen. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(1): 38-42.
37. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9274): 2075-2079.

38. Bhattacharya S, Shabban M, Khalaf Y, Sedler M, Ghobara T, Hamilton MPR. A randomised controlled trial of IVF and ICSI in non-male factor infertility. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 60.
39. Hamilton M, Shaaban M, Bhattacharya S, Odit R, Ghobara T. IVF vs ICSI in non-male factor infertility: a multicentre prospective randomised controlled trial. *Fertil Steril* 1998; 70(3): S94.
40. Chiamchanya C, Tor-udom P, Gamnarai N. Comparative study of intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization with high insemination concentration in sibling oocytes in the treatment of unexplained infertility. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(8): 1155-1160.
41. Foong SC, Fleetham JA, O'Keane JA, Scott SG, Tough SC, Greene CA. A prospective randomized trial of conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(3): 137-140.
42. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection split: an insemination method to prevent fertilization failure. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 229-232.
43. Kastrop PM, Weima SM, Van Kooij RJ, Te Velde ER. Comparison between intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 65-69.
44. Kastrop PMM, Kooij RJ, Te Velde ER. Comparison between ICSI and IVF with a high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod* 1996; 11(Suppl 1): 124.
45. Khamsi F, Yavas Y, Roberge S, Wong JC, Lacanna IC, Endman M. Intracytoplasmic sperm injection increased fertilization and good-quality embryo formation in patients with non-male factor indications for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2001; 75(2): 342-347.
46. Moreno C, Ruiz A, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* 1998; 13(8): 2126-2129.
47. Moreno C, Ruiz A, Simon C, Pellicer A, Remohi J. ICSI as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 1): 11-12.
48. Pisarska MD, Casson PR, Cisneros PL, Lamb DJ, Lipshultz LI, Buster JE et al. Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 627-632.
49. Poehl M, Bichler K, Krischker U, Feichtinger W, Spona J. In vitro fertilization in cases without male factor infertility: "to ICSI" or "not to ICSI"; that's the question. *Fertil Steril* 1998; 70(3 Suppl 1): S112-S113.

50. Poehl M, Holagschwandtner M, Bichler K, Krischker U, Jürgen S, Feichtinger W. IVF-patients with nonmale factor "to ICSI" or "not to ICSI" that is the question? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18(4): 205-208.
51. Walls M, Junk S, Ryan JP, Hart R. IVF versus ICSI for the fertilization of in-vitro matured human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2012; 25(6): 603-607.
52. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Veeck LL et al. New method of evaluating sperm morphology with predictive value for human in vitro fertilization. *Urology* 1987; 30(3): 248-251.
53. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
54. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352(9135): 1172-1177.
55. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1388-1393.
56. Brandes M, Hamilton CJ, Van der Steen JO, De Bruin JP, Bots RS, Nelen WL et al. Severity of oligo-asteno-teratozoospermia no longer determines overall success rate in male subfertility. *Int J Androl* 2011; 34(6 Pt 1): 614-623.
57. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JDF, Hompes PG, Kremer JA et al. Role of semen analysis in subfertile couples. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 1013-1019.
58. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12(7): 1582-1588.
59. Nieschlag E. Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Behre HM, Nieschlag E, Nieschlag S (Ed). *Andrologie*. Berlin: Springer; 2009. S. 3-14.
60. Elzanaty S, Malm J. Comparison of semen parameters in samples collected by masturbation at a clinic and at home. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1718-1722.
61. Vellani E, Colasante A, Mamazza L, Minasi MG, Greco E, Bevilacqua A. Association of state and trait anxiety to semen quality of in vitro fertilization patients: a controlled study. *Fertil Steril* 2013; 99(6): 1565-1572.

62. Deutsche Gesellschaft für Andrologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA) [federführend] zu den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (Fassung vom 14. August 1990, zuletzt geändert am 21. Juli 2011) unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates (WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition, 2010). Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2011; 8(6): 438-439.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (Richtlinien über künstliche Befruchtung): Zählweise der Behandlungsversuche [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 30.01.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2080/2012-10-18_KB-RL_Zaehlweise-Versuche_TrG.pdf.
64. Pope CS, Cook EK, Arny M, Novak A, Grow DR. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. Fertil Steril 2004; 81(1): 51-58.
65. Moon HS, Park SH, Lee JO, Kim KS, Joo BS. Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2004; 82(4): 816-820.
66. Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A. Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study. Fertil Steril 2006; 85(5): 1347-1351.
67. Myers ER, McCrory DC, Mills AA, Price TM, Swamy GK, Tantibhedhyangkul J et al. Effectiveness of assisted reproductive technology [online]. 05.2008 [Zugriff: 30.01.2014]. (Evidence Reports/Technology Assessments; Band 167). URL: <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf>.
68. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems; NICE clinical guideline [online]. 02.2013 [Zugriff: 30.01.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62770/62770.pdf>.
69. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(1): 64-83.
70. Beck-Fruchter R, Lavee M, Weiss A, Geslevich Y, Shalev E. Rescue intracytoplasmic sperm injection: a systematic review. Fertil Steril 2014; 101(3): 690-698.
71. Oehninger S. Clinical management of male infertility in assisted reproduction: ICSI and beyond. Int J Androl 2011; 34(5 Pt 2): e319-e329.
72. Van den Boogaard NM, Bendsdorp AJ, Oude Rengerink K, Barnhart K, Bhattacharya S, Custers IM et al. Prognostic profiles and the effectiveness of assisted conception: secondary analyses of individual patient data. Hum Reprod Update 2014; 20(1): 141-151.

73. Medical Services Advisory Committee. Intracytoplasmic sperm injection: using ejaculated sperm; assessment report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006. (MSAC References; Band 06b). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Report%2006b%20ICSI%209.1.09%20Website.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Report%2006b%20ICSI%209.1.09%20Website.pdf).
74. Duncan WW, Glew MJ, Wang XJ, Flaherty SP, Matthews CD. Prediction of in vitro fertilization rates from semen variables. *Fertil Steril* 1993; 59(6): 1233-1238.
75. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46(6): 1118-1123.
76. Grow DR, Oehninger S, Seltman HJ, Toner JP, Swanson RJ, Kruger TF et al. Sperm morphology as diagnosed by strict criteria: probing the impact of teratozoospermia on fertilization rate and pregnancy outcome in a large in vitro fertilization population. *Fertil Steril* 1994; 62(3): 559-567.
77. Oehninger S, Kruger TF, Simon T, Jones D, Mayer J, Lanzendorf S et al. A comparative analysis of embryo implantation potential in patients with severe teratozoospermia undergoing in-vitro fertilization with a high insemination concentration or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11(5): 1086-1089.
78. Medical Advisory Secretariat. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. Toronto: MAS; 2006. (Ontario Health Technology Assessment Series; Band 6(18)). URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_ivf_101906.pdf.
79. Van Rumste MME, Evers JLH, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001301.
80. Haute Autorité de Santé. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI): indications, cost-effectiveness and risks to children born after ICSI [online]. 12.2006 [Zugriff: 30.01.2014]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_icsi_english_version.pdf.
81. European Society of Human Reproduction and Embryology. Comparative analysis of medically assisted reproduction in the EU: regulation and technologies; final report [online]. [Zugriff: 30.01.2014]. URL: <http://www.eshre.eu/~media/emagic%20files/Guidelines/MAR%20report.pdf>.
82. McLachlan RI, O'Bryan MK. State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3): 1013-1024.

83. Knuth UA, Hilland U, Gnoth C. Abdruck der Stellungnahme des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ) zum vorläufigen Berichtsplan des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 12.07.2013. J Reprod Med Endocrinol 2013; 10(3): 181-185.
84. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
85. McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB, Hedges T. Retrieving randomized controlled trials from medline: a comparison of 38 published search filters. Health Info Libr J 2009; 26(3): 187-202.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1974 to 2014 June 13

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [84] – High specificity strategy;

RCT: Wong [84] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	intracytoplasmic sperm injection/
2	(intracytoplasmic adj1 sperm adj1 injection*).ti,ab.
3	icsi*.ti,ab.
4	or/1-3
5	(random* or double-blind*).tw.
6	placebo*.mp.
7	or/5-6
8	4 and 7
9	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
10	4 and 9
11	8 or 10
12	11 not MEDLINE*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid Medline (R) 1946 to June Week 1, 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 13, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 13, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [84] – High specificity strategy;

RCT: Mc Kibbon [85] – Glanville and Lefebvre strategy D.

#	Searches
1	Sperm Injections, Intracytoplasmic/
2	(intracytoplasmic adj1 sperm adj1 injection*).ti,ab.
3	icsi*.ti,ab.
4	1 or 2 or 3
5	clinical trial.pt.
6	(randomized or placebo or randomly).ab.
7	clinical trials as topic.sh.
8	(trial or effects).ti.
9	drug therapy.fs.
10	comparative study.sh.
11	or/5-10
12	4 and 11
13	cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	4 and 16
18	12 or 17

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (intracytoplasmic[tiab] AND sperm[tiab] AND injection*[tiab])
#2	Search icsi*[tiab]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (#3 not medline[sb])
#5	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#6	Search (#4 and #5)
#7	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#8	Search (#4 and #7)
#9	Search (#6 or #8)

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 6 of 12, June 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 5 of 12, May 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments): Issue 2 of 4, April 2014

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Sperm Injections, Intracytoplasmic] this term only
#2	(intracytoplasmic near/1 sperm near/1 injection*):ab,ti
#3	icsi*:ab,ti
#4	#1 or #2 or #3
#5	intracytoplasmic near/1 sperm near/1 injection*
#6	icsi*
#7	#1 or #5 or #6

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (ungewollte Kinderlosigkeit)

1. Chen Z, Yan J, Feng HL. Aneuploid analysis of trippronuclear zygotes derived from in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in humans. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1845-1848.
2. Hwang JL, Lin YH, Tsai YL. In vitro maturation and fertilization of immature oocytes: a comparative study of fertilization techniques. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(1): 39-43.
3. Ma S, Philipp T, Zhao Y, Stetten G, Robinson WP, Kalousek D. Frequency of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions derived from intracytoplasmic sperm injection compared with those from in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 85(1): 236-239.
4. Matilainen M, Peuhkurinen S, Laitinen P, Jarvela I, Morin-Papunen L, Ryyanen M. In combined first-trimester Down syndrome screening, the false-positive rate is not higher in pregnancies conceived after assisted reproduction compared with spontaneous pregnancies. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 378-381.
5. McDonough PG. Standard IVF and ICSI: how much do the conclusions differ? *Fertil Steril* 2002; 78(3): 653.
6. Tesarik J, Sousa M. Comparison of Ca²⁺ responses in human oocytes fertilized by subzonal insemination and by intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994; 62(6): 1197-1204.
7. Xing LF, Qu F, Qian YL, Zhang FH, Zhu YM, Xu XF. The social adaptation of children born after ICSI compared with IVF-conceived children: a study from China. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(8): 751-753.

Nicht E2 (ICSI)

1. Abyholm T, Barlow D, Devroey P, Diedrich K, Donnez J, Von During V et al. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1490-1498.
2. Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12(10): 2133-2139.
3. Dickey RP, Lu PY, Sartor BM. Low birth weight and prematurity in infertility patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(6): 1809-1810.
4. Expósito MR, Corcóstegui B, Ramón B, Etxanojauregi A, Matorras R, Rodríguez-Escudero FJ. Comparison of IVF/ICS results with three sequential culture media: Vitrolife, Medi-Cult and Cook [Spanisch]. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproduccion Humana* 2003; 20(5): 311-315.

5. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15(5): 1015-1020.
6. Fernandez Sanchez M, Koper N. Equally high ongoing pregnancy rates with corifollitropin alfa and recombinant FSH irrespective of variations in ART procedures. *Mol Hum Reprod* 2009; 24(Suppl 1): i2.
7. Hellebaut S, De Sutter P, Dozortsev D, Onghena A, Qian C, Dhont M. Does assisted hatching improve implantation rates after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in all patients? A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(1): 19-22.
8. Kol S, Lightman A, Hillensjo T, Devroey P, Fauser B, Tarlatzis B et al. High doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist in in-vitro fertilization cycles do not adversely affect the outcome of subsequent freeze-thaw cycles. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2242-2244.
9. Mayenga JM, Belaisch Allart J, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM, Cohen J et al. Comparison between FSH-HP and hMG in IVF. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25(5): 371-374.
10. Mettler L, Brandenburg K. Cetrotide confirmatory trial of cetrorelix/0.25 mg in 26 women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormones for IVF, ICSI and embryo transfer (ET). *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27(2): 103-105.
11. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2002; 8(2): 129-139.
12. Ragni G, De Lauretis Yankowski L, Piloni S, Vegetti W, Guermandi E, Colombo M et al. In vitro fertilization for patients with poor response and occult ovarian failure: a randomized trial. *Reproductive Technologies* 2000; 10(2): 98-102.
13. Steck T. Sanfte Behandlungsstrategie für die In-vitro-Fertilisation: randomisierte Nicht-Inferioritäts-Studie. *Gynäkologische Endokrinologie* 2007; 5(3): 174-176.
14. Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, Tsuiki Y, Noritaka F, Toyoda N. A prospective randomized comparison of routine busarelin acetate and a decreasing dosage of nafarelin acetate with a low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2001; 76(3): 532-537.
15. Tavalae M, Razavi S, Nasr-Esfahani MH. Influence of sperm chromatin anomalies on assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1119-1126.

Nicht E3 (IVF)

1. Abdalla H, Leonard T, Pryor J, Everett D. Comparison of SUZI and ICSI for severe male factor. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2941-2944.

2. Aslan M, Dogan M, Celik O, Karsavuran N, Dogan DG, Botan E et al. Comparison of brain apparent diffusion coefficient value in naturally and assisted conceived newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(12): 2762-2765.
3. Bassiouny YA, Bayoumi YA, Gouda HM, Hassan AA. Is intracytoplasmic sperm injection (ICSI) associated with higher incidence of congenital anomalies? A single center prospective controlled study in Egypt. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(3): 279-282.
4. Bollendorf A, Check D, Check JH, Hourani W, McMonagle K. Comparison of the efficacy of treating sperm with low hypoosmotic swelling test scores with chymotrypsin followed by intrauterine insemination vs in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(1): 24-25.
5. Bonduelle M, Desmyttere S, Buysse A, Van Assche E, Schietecatte J, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 55 children born after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994; 9(9): 1765-1769.
6. Catt J, Ryan J, Pike I, O'Neill C. Fertilization rates using intracytoplasmic sperm injection are greater than subzonal insemination but are dependent on prior treatment of sperm. *Fertil Steril* 1995; 64(4): 764-769.
7. Check JH, Hourani W, Check ML, Graziano V, Levin E. Effect of treating antibody-coated sperm with chymotrypsin on pregnancy rates following IUI as compared to outcome of IVF/ICSI. *Arch Androl* 2004; 50(2): 93-95.
8. Emery BR, Wilcox AL, Aoki VW, Peterson CM, Carrell DT. In vitro oocyte maturation and subsequent delayed fertilization is associated with increased embryo aneuploidy. *Fertil Steril* 2005; 84(4): 1027-1029.
9. Esteves SC, Agarwal A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(Suppl 1): 141-150.
10. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Mashiach S, Hourvitz A, Margalioth EJ et al. Congenital malformations in infants conceived following assisted reproductive technology in comparison with spontaneously conceived infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(12): 1171-1179.
11. Hamberger L, Sjögren A, Lundin K, Söderlund B, Nilsson L, Bergh C et al. Microfertilization techniques: the Swedish experience. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(2): 263-267.
12. Hansen M, Bower C, Milne E, De Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects: a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 328-338.
13. Imthurn B, Macas E, Rosselli M, Münch M, Keller PJ. Intrazytoplasmatische (ICSI) versus subzonale Spermatozoeninjektion (SUZI). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55(9): 526-531.

14. Jia Y, Geng LH, Zhong Y. Birth defects in assisted reproductive technology and spontaneously conceived children: a meta-analysis. *Reprod Contracept* 2013; 24(4): 237-252.
15. Katsoff D, Check JH. Two methods of achieving pregnancies despite subnormal hypo-osmotic swelling test scores. *Fertil Steril* 1997; 68(3): 549-551.
16. Levran D, Bider D, Yonesh M, Yemini Z, Seidman DS, Mashiach S et al. A randomized study of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus subzonal insemination (SUZI) for the management of severe male-factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12(5): 319-321.
17. Lo Monte G, Murisier F, Piva I, Germond M, Marci R. Focus on intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI): a mini-review. *Asian J Androl* 2013; 15(5): 608-615.
18. Ma S, Gao H, Tang SS, Ho Yuen B, Chow V, Nigro M. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with frozen-thawed epididymal and testicular sperm with an investigation of chromosomal abnormalities in the sperm and ICSI pregnancies. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 2): S47-S48.
19. Niederberger C. Editorial comment on "Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa" (*Hum Reprod* 2005; 20(1): 226-230). *J Urol* 2005; 174(3): 1048.
20. Paffoni A, Brevini TAL, Somigliana E, Restelli L, Gandolfi F, Ragni G. In vitro development of human oocytes after parthenogenetic activation or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007; 87(1): 77-82.
21. Redgment CJ, Yang D, Tsirigotis M, Yazdani N, Al Shawaf T, Craft IL. Experience with assisted fertilization in severe male factor infertility and unexplained failed fertilization in vitro. *Hum Reprod* 1994; 9(4): 680-683.
22. Setti AS, De Cássia S, Figueira R, Braga DPAF, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection benefits for patients with oligoasthenozoospermia according to the 2010 World Health Organization reference values. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2711-2714.
23. Thomson LK, Zieschang JA, Clark AM. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in sperm has a negative impact on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination but not intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2011; 96(4): 843-847.
24. Tsirigotis M, Bennett V, Nicholson N, Khalifa Y, Hogewind G, Yazdani N et al. Experience with subzonal insemination (SUZI) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on unfertilized aged human oocytes. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11(8): 389-394.
25. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination: report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod* 1993; 8(7): 1055-1060.

26. Wyns C, Vandermonde J, Pirard C, Demylle D, Vanabelle B, Donnez J. IVF and ICSI outcome in couples with unexplained infertility: a randomized study of 60 cases. *Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida* 2004; 8(5): 16-24.

27. Zhu L, Xi Q, Nie R, Chen W, Zhang H, Li Y. Rescue intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *J Reprod Med* 2011; 56(9-10): 410-414.

Nicht E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Gaiswinkler U, Shebl O, Jesacher K et al. Occurrence and developmental consequences of vacuoles throughout preimplantation development. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1635-1640.

2. Komsky A, Ben-Ami I, Strassburger D, Kasterstein E, Komarovsky D, Bern O et al. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26(Suppl 1): i99.

3. Komsky-Elbaz A, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Kasterstein E, Komarovsky D et al. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis and normozoospermic semen. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30(2): 251-257.

4. Lee TH, Lee MS, Liu CH, Tsao HM, Huang CC, Yang YS. The association between microenvironmental reactive oxygen species and embryo development in assisted reproduction technology cycles. *Reprod Sci* 2012; 19(7): 725-732.

5. Taylor TH, Wright G, Jones-Colon S, Mitchell-Leef D, Kort HI, Nagy ZP. Comparison of ICSI and conventional IVF in patients with increased oocyte immaturity. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(1): 46-52.

6. Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(3): 253-259.

7. Wright G, Kort H, Slayden S, Keenan D, Toledo A, Nagy Z. Conventional IVF is associated with higher fertilization rates than ICSI in cases presenting high egg immaturity rates: controlled study on sibling oocytes. *Hum Reprod* 2004; 19(Suppl 1): i148-i149.

Nicht E5 (Randomisierte kontrollierte Studie)

1. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization: no. 182, September 2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102(2): 203-216.

2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM, Kamal A. Prospective controlled randomized study of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in the treatment of tubal factor infertility with normal semen parameters. *Fertil Steril* 1996; 66(5): 753-756.

3. Al-Hasani S, Ludwig M, Gagsteiger F, K pker W, Sturm R, Yilmaz A et al. Comparison of cryopreservation of supernumerary pronuclear human oocytes obtained after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and after conventional in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1996; 11(3): 604-607.

4. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(3): 220-250.
5. Badalotti M, Arent A, Moretto M, Petracco A. Fertilization rates in sibling oocytes from endometriosis patients undergoing IVF and ICSI. *Hum Reprod* 1999; 14(Abstract Suppl 1): 201.
6. Bar-Hava I, Orvieto R, Ferber A, Ashkenazi J, Dicker D, Ben-Rafael Z. Standard in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in advanced female age: what may be expected? *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(2): 93-97.
7. Bedaiwy MA, Falcone T, Mohamed MS, Aleem AAN, Sharma RK, Worley SE et al. Differential growth of human embryos in vitro: role of reactive oxygen species. *Fertil Steril* 2004; 82(3): 593-600.
8. Bergh C, Broden H, Lundin K, Hamberger L. Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles. *Hum Reprod* 1998; 13(7): 1912-1915.
9. Boivin J, Shoog-Svanberg A, Andersson L, Hjelmstedt A, Bergh T, Collins A. Distress level in men undergoing intracytoplasmic sperm injection versus in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13(5): 1403-1406.
10. Borini A, Gambardella A, Bonu MA, Dal Prato L, Sciajno R, Bianchi L et al. Comparison of IVF and ICSI when only few oocytes are available for insemination. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(2): 270-275.
11. Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, Bonu MA, Fava L, Flamigni C et al. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Hum Reprod* 2006; 21(11): 2876-2881.
12. Bronet F, Pacheco A, Bou C, Becerra D, San Celestino M, Garcia Velasco J. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is a better choice than conventional in vitro fertilization (IVF) in assisted reproduction cycles with elevated sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril* 2007; 88(Suppl 1): S148.
13. Bukulmez O, Yarali H, Yucel A, Sari T, Gurgan T. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 38-42.
14. Celikten A, Batioglu S, Gungor ANC, Ozdemir E. Intracytoplasmic sperm injection outcomes of obstructive and nonobstructive azoospermic men. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(3): 683-686.
15. Check JH, Dix E, Bollendorf A, Check D. Fertilization by intracytoplasmic sperm injection with sperm with subnormal morphology using strict criteria results in lower live delivered pregnancy rates following frozen embryo transfer rather than eggs fertilized conventionally. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37(1): 17-18.

16. Check ML, Katsoff D, Check JH, Swenson K. A study of to determine if limiting the contact of sperm with zona pellucida reduces the rate of spontaneous abortions. *Arch Androl* 2000; 44(1): 41-45.
17. Dirnfeld M, Lahav Baratz S, Koifman M, Suss Toby E, Shilo H. The impact of ICSI versus IVF on frozen-thawed embryo survival and success rate of embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 1998; 13(Abstract Suppl 1): 293.
18. Elizur SE, Levron J, Seidman DS, Kees S, Levran D, Dor J. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for sibling oocytes in couples with mild oligoteratoasthenozoospermia and couples with normal sperm. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 241-243.
19. Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(4): 466-472.
20. Fan W, Li SW, Li L, Huang Z, Ma Q, Wang Y et al. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in the case of isolated teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(9): 905-910.
21. Fang C, Tang J, Huang R, Li LL, Zhang MF, Liang XY. Comparison of IVF outcomes using conventional insemination and ICSI in ovarian cycles in which only one or two oocytes are obtained. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41(7): 650-656.
22. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WLDM, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD010537.
23. Fishel S, Lisi F, Rinaldi L, Lisi R, Timson J, Green S et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus high insemination concentration (HIC) for human conception in vitro. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(2): 169-174.
24. Frattarelli JL, Leondires MP, Miller BT, Segars JH. Intracytoplasmic sperm injection increases embryo fragmentation without affecting clinical outcome. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(4): 207-212.
25. Frydman N, Guthauser B, Concord C, Rodregues D, Fort V. IVF and ICSI outcome after separation of motile spermatozoa by PureSperm and Percoll gradients. *Hum Reprod* 1998; 13(Abstract Suppl 1): 193.
26. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caruso F, Eleuteri P, Leter G et al. Full-term pregnancies achieved with ICSI despite high levels of sperm chromatin damage. *Hum Reprod* 2004; 19(6): 1409-1417.
27. Griffiths TA, Murdoch AP, Herbert M. Embryonic development in vitro is compromised by the ICSI procedure. *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1592-1596.

28. Hall J, Fishel S, Green S, Fleming S, Hunter A, Stoddart N et al. Intracytoplasmic sperm injection versus high insemination concentration in-vitro fertilization in cases of very severe teratozoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10(3): 493-496.
29. Hamilton M, Bhattacharya S. Should ICSI be the treatment for all cases of in-vitro conception? *Hum Reprod* 2001; 16(4): 801-802.
30. Hammadeh ME, Al Hasani S, Rosenbaum P, Schmidt W, Fischer Hammadeh C. Reactive oxygen species, total antioxidant concentration of seminal plasma and their effect on sperm parameters and outcome of IVF/ICSI patients. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(6): 515-526.
31. Health Council of the Netherlands. Assisted fertilization: ICSI. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 1996.
32. Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Hsieh BC, Huang LW, Chen HJ et al. IVF versus ICSI in sibling oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1261-1265.
33. Izat Y, Goldbeck L. Die Entwicklung von Kindern aus assistierten Befruchtungen: eine Übersicht der Studienlage. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2008; 57(4): 264-281.
34. Khamsi F, Yavas Y, Roberge S, Lacanna IC, Wong JC, Endman M. The status of controlled prospective clinical trials for efficacy of intracytoplasmic sperm injection in in vitro fertilization for non-male factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(9): 504-507.
35. Kihaille PE, Misumi J, Hirotsuru K, Kumasako Y, Kisanga RE, Utsunomiya T. Comparison of sibling oocyte outcomes after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in severe teratozoospermic patients in the first cycle. *Int J Androl* 2003; 26(1): 57-62.
36. Kovačić B, Vlasisavljević V. Influence of atmospheric versus reduced oxygen concentration on development of human blastocysts in vitro: a prospective study on sibling oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(2): 229-236.
37. Kovacs P, Kovacs T, Sajgo A, Szollosi J, Matyas S, Kaali SG. The role of hyaluronic acid binding assay in choosing the fertilization method for patients undergoing IVF for unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(1): 49-54.
38. Lähteenmäki A, Reima I, Hovatta O. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2824-2828.
39. Leslie GI. Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection: the current evidence. *Minerva Ginecol* 2004; 56(3): 247-257.
40. Li Z, Lin H, Xiao W, Wang Y. Fertilization of IVF/ICSI using sibling oocytes from couples with subfertile male or unexplained infertility. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24(4): 365-368, 384.

41. Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(9-10): 367-376.
42. Macas E, Zweifel C, Imthurn B. Numerical chromosome anomalies detected in paternally derived pronuclei of tripronuclear zygotes after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1753-1760.
43. Menezo Y, Barak Y. Comparison between day-2 embryos obtained either from ICSI or resulting from short insemination IVF: influence of maternal age. *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1776-1780.
44. Moreno C, Mercader A, Ruiz A, Herrer R, Valbuena D, Remohí J et al. Preimplantation development outcome of embryos after in-vitro fertilization is superior to that after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13(Abstract Suppl 1): 164.
45. Myers ER, McCrory DC, Mills AA, Price TM, Swamy GK, Tantibhedhyangkul J et al. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART): AHRQ publication no. 08-E012 [online]. 05.2008 [Zugriff: 07.01.2014]. (Evidence Reports/Technology Assessments; Band 144). URL: <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf>.
46. Nagy ZP, Janssenswillen C, Janssens R, Vos A, Staessen C, Velde H et al. Timing of oocyte activation, pronucleus formation and cleavage in humans after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with testicular spermatozoa and after ICSI or in-vitro fertilization on sibling oocytes with ejaculated spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1606-1612.
47. Palermo GD, Neri QV, Hariprashad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z. ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med* 2000; 18(2): 161-169.
48. Patrizio P, Ord T, Balmaceda JP, Asch RH. Use of epididymal sperm for assisted reproduction in men with acquired, irreparable obstructive azoospermia. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(4): 841-845.
49. Payne D, Flaherty S, Matthews C. A prospective controlled trial of ICSI versus IVF for the treatment of teratozoospermia. *Hum Reprod* 1997; 12(Abstract Suppl 1): 80-81.
50. Payne D, Matthews CD. Intracytoplasmic sperm injection: clinical results from the Reproductive Medicine Unit, Adelaide. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(2): 219-227.
51. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(2): 87-104.
52. Plachot M, Belaisch Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 362-369.

53. Rakic K, Reljic M, Kovacic B, Vlasisavljevic V. Does ICSI procedure in couples with unexplained and mild male infertility improve treatment outcome? Study on sibling oocytes. *Hum Reprod* 2011; 26(Suppl 1): i186-i187.
54. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(8): 699-705.
55. Ruiz A, Remohí J, Minguez Y, Guanes PP, Simón C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68(1): 171-173.
56. Said TM, Land JA. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17(6): 719-733.
57. Saito H, Saito T, Kaneko T, Sasagawa I, Kuramoto T, Hiroi M. Relatively poor oocyte quality is an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000; 73(3): 465-469.
58. Sakkas D, D'Arcy Y, Percival G, Sinclair L, Afnan M, Sharif K. Use of the egg-share model to investigate the paternal influence on fertilization and embryo development after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 74-79.
59. Santos F, Hyslop L, Stojkovic P, Leary C, Murdoch A, Reik W et al. Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2010; 25(9): 2387-2395.
60. Shuai HL, Ye Q, Huang YH, Xie BG. Comparison of conventional in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection outcomes in patients with moderate oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 09.05.2014 [Epub ahead of print].
61. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod* 1994; 9(9): 1705-1709.
62. Söderlund B, Lundin K. Acrosome index is not an absolute predictor of the outcome following conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18(9): 483-489.
63. Söderström-Anttila V, Mäkinen S, Tuuri T, Suikkari AM. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Hum Reprod* 2005; 20(6): 1534-1540.
64. Tarlatzis BC, Qublan HS, Sanopoulou T, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 77(1): 196-198.
65. Tucker M, Graham J, Han T, Stillman R, Levy M. Conventional insemination versus intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 2001; 358(9293): 1645-1646.

66. Van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83(3): 612-617.
67. Van der Westerlaken L, Naaktgeboren N, Verburg H, Dieben S, Helmerhorst FM. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes. *Fertil Steril* 2006; 85(2): 395-400.
68. Van Steirteghem A, Collins JA. Evidence-based medicine for treatment: an in vitro fertilization trial. *Semin Reprod Med* 2003; 21(1): 49-54.
69. Van Steirteghem AC, Van der Elst J, Van den Abbeel E, Joris H, Camus M, Devroey P. Cryopreservation of supernumerary multicellular human embryos obtained after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994; 62(4): 775-780.
70. Verheyen G, Tournaye H, Staessen C, De Vos A, Vandervorst M, Van Steirteghem A. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2313-2319.
71. Wiemer KE, Anderson AR, Kyslinger ML, Weikert ML. Embryonic development and pregnancies following sequential culture in human tubal fluid and a modified simplex optimized medium containing amino acids. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(3): 323-327.
72. Xie BG, Zhu WJ, Huang YH. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in moderate oligoasthenozoospermia. *Pak J Med Sci* 2013; 29(5): 1221-1224.
73. Yang D, Shahata MA, Al-Bader M, Al-Natsha SD, Al-Flamerzia M, Al-Shawaf T. Intracytoplasmic sperm injection improving embryo quality: comparison of the sibling oocytes of non-male-factor couples. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(4): 351-355.
74. Yoeli R, Orvieto R, Ashkenazi J, Shelef M, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Comparison of embryo quality between intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in sibling oocytes. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25(1): 23-28.
75. Zhou XP, Hu XL, Zhu YM, Qu F, Sun SJ, Qian YL. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. *Asian J Androl* 2011; 13(3): 465-469.
76. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med* 2011; 57(1-2): 78-85.
77. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23(12): 2663-2668.
78. Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, Al-Hathal N, Kotb A. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2011; 26(6): 1288-1295.

79. Zini A, Jamal W, Cowan L, Al-Hathal N. Is sperm DNA damage associated with IVF embryo quality? A systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(5): 391-397.

80. Zollner U, Zollner KP, Hartl G, Dietl J, Steck T. The use of a detailed zygote score after IVF/ICSI to obtain good quality blastocysts: the German experience. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1327-1333.

Nicht E6 (Berücksichtigung der Abhängigkeit der Daten)

1. Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Andersen CY. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2004; 8(5): 584-589.

2. Calderon G, Belil I, Aran B, Veiga A, Gil Y, Boada M et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilization: first results. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2835-2839.

3. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M et al. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? *Hum Reprod* 2000; 15(6): 1278-1283.

4. Staessen C, Camus M, Clasen K, De Vos A, Van Steirteghem A. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in sibling oocytes from couples with tubal infertility and normozoospermic semen. *Hum Reprod* 1999; 14(10): 2474-2479.

5. Staessen C, Camus M, Clasen K, Vos A, Steirteghem A. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes for non-male indications. *Hum Reprod* 1998; 13(Abstract Suppl 1): 90.

6. Surrey ES, Hill D, Lee GS, Surrey MW. The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) techniques in couples with isolated abnormal hamster egg penetration assays (HEPA) undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Fertil Steril* 1997; 68(Suppl 1): S143-S144.

7. Surrey ES, Lee GS, Surrey MW, Hill D. Is intracytoplasmic sperm injection necessary for couples undergoing in vitro fertilization-embryo transfer with normal semen analyses but failing hamster egg penetration assays? *J Assist Reprod Genet* 1999; 16(2): 69-72.

8. Tournaye H, Verheyen G, Albano C, Camus M, Van Landuyt L, Devroey P et al. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertil Steril* 2002; 78(5): 1030-1037.

9. Xie BG, Huang YH, Zhu WJ, Jin S. Comparison of the outcome of conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in moderate male infertility from ejaculate. *Urol Int* 20.11.2013 [Epub ahead of print].

Nicht E7 (Angaben zu Fertilität / Fertilisationsversagen)

1. Gil Raga F, Monzó A, Peinado I, Gil Gracia F, Cabo A, Romeu A. Analysis of the results of cycles of IVF-ICSI in no pregnant couples after four intrauterine inseminations [Spanisch]. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproduccion Humana* 2005; 22(2): 113-120.

2. Jaroudi K, Al-Hassan S, Al-Sufayan H, Al-Mayman H, Qeba M, Coskun S. Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization are complementary techniques in management of unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20(9): 377-381.

3. Micara G, Morgia F, Iacobelli M, Mohamed MA, Linari A. Intracytoplasmic sperm injection versus IVF in older women: the pregnancy rate does not depend from the fertilization method. *Hum Reprod* 2000; 15(Abstract Suppl 1): 138.

Nicht E8 (Vollpublikation)

1. Antonova I, Milachich T, Andreeva P, Shterev A. IVF or ICSI? Idiopathic infertility and embryo quality in combined cycles. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2010; 7(4): 319-320.

2. Bazarra-Fernandez A. Postnatal morbidity and mortality increased to ART. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2010; 7(4): 305.

3. Briton-Jones CM, Buehler N, Danzer H, Surrey M, Hill DL. ICSI vs IVF in sibling oocytes on: fertilization rate, embryo cleavage rate, embryo quality and aneuploidy rates, from patients with primary unexplained infertility and normal semen analysis. *Fertil Steril* 2009; 92(Suppl 1): S36.

4. Bukulmez O, Yucel A, Yarali H, Sarl T, Girgin B. Intracytoplasmic sperm injection versus in-vitro fertilization in pure tubal factor infertility: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14(Abstract Suppl 1): 3.

5. Chian RC, Abdul Jalil AK, Child TJ, Gülekli B, Tan SL. Is ICSI essential for in-vitro matured human oocytes retrieved from instimulated women with polycystic ovaries? *Hum Reprod* 2000; 15(Abstract Suppl 1): 24-25.

6. Elizur S, Levron J, Seidman D, Kiss S, Baum M, Dor J. Comparison of ICSI and conventional IVF on sibling oocytes in couples with or without mild male factor infertility. *Fertil Steril* 2002; 78(3 Suppl 1): S6.

7. Farhi J, Fisch B. Risk of major congenital malformations associated with infertility and its treatment by extent of iatrogenic intervention. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4(4): 352-357.

8. Foong S, Greene C, Tan S, Tough S. A multicenter prospective randomized controlled trial of in-vitro fertilization alone (IVF) versus combined in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) in unexplained infertility. *Fertil Steril* 2002; 78(Suppl 1): S18.

9. Jeziorowski T, Zech I, Zech N, Vanderzwalmen P. Embryo development after ICSI and after standard IVF in sibling oocytes from non-male factor infertility patients: a comparison. *Hum Reprod* 2002; 17(Suppl 1): 44.

10. Johnson LNC, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection (ICSI) improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? *Fertil Steril* 2012; 98(3 Suppl): S286.

11. Jun JH, Lim CK, Kim JW, Son IP, Koong MK, Song IO et al. Comparison of fertilization and embryonic development between conventional insemination and ICSI treatment in the sibling oocytes of non-male factor infertility. *Fertil Steril* 1999; 72(3 Suppl 1): S6.
12. Koo JJ, Chi HJ, Kim MY, Joo JY, Kim JY, Sung HR et al. Comparison between embryos transferred on day 2 or day 3 in human IVF or IVF/ICSI programmes: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1999; 72(3 Suppl 1): S33-S34.
13. Lee S, Santis M, McClure A. Frozen embryo results show that embryos created by ICSI do not fare less well than embryos derived from standard IVF. *Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida* 2001; 5(3): 111-113.
14. Maas JWM, Evers JLH, Dumoulin JCM, Land JA, Dunselman GAJ. ICSI is better than IVF in patients with intermediate sperm quality. *Hum Reprod* 1997; 12(Abstract Suppl 1): 257.
15. Mortier A, Sutter P, Pelinck MJ, Dhont M. Prospective controlled randomized study of conventional IVF versus ICSI in the treatment of male factor infertility with moderate teratozoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15(Abstract Suppl 1): 61-62.
16. Netherlands Organisation for Health Research and Development. Patient-centred implementation of elective single embryo transfer (eSET) in in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) (project record) [online]. In: CRD HTA Database. 12.07.2005 [Zugriff: 03.01.2013]. URL: http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_CRDWEB/ShowRecord.asp?ID=32005001342.
17. Ribeiro M, Briton-Jones C, Buehler N, Danzer H, Surrey M, Hill DL. Fertilization rate of sibling oocytes after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) or in vitro fertilization (IVF) on primary infertility patients. *Fertil Steril* 2010; 94(4 Suppl): S246-S247.
18. Van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM, Blake DA. Intra-cytoplasmic sperm injection versus partial zona dissection, subzonal insemination and conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001301.
19. Wittemer C, Celebi C, Viville S. Lessons drawn by a 7 years experience with combined IVF-ICSI attempts for couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2010; 25(Suppl 1): i178-i179.
20. Woerkom Blik A, Berg A, Jansen CAM. Is there justification for ICSI after just one total fertilization failure in IVF? *Hum Reprod* 1999; 14(Abstract Suppl 1): 204-205.
21. Yoeli R, Orvieto R, Ashkenazi J, Voliovitch I, Kerner R, Ferber A et al. Comparison of embryo quality between intracytoplasmic sperm injection and standard in-vitro fertilization in sibling oocytes. *Hum Reprod* 2001; 16(Suppl 1): 44.
22. Youssef HM, Elshamy MR, Allam AF, Shoker T, Elrefai E, Abo Hashem H. Fertilization and live birth rates following conventional IVF versus ICSI in non male factor: a prospective randomized study using sibling oocytes. *Fertil Steril* 2009; 92(3 Suppl): S225.

Nicht E9 (Publikationssprache)

1. Ding W, Liu J, Qian Y, Yang N, Mao Y. Treatment option for unexplained primary infertility following failed intrauterine insemination [Chinesisch]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10(10): 737-739, 742.
2. Flori F. Follow-up of the children born by ICSI [Französisch]. *Med Sci (Paris)* 2011; 27(8-9): 701-702.
3. Grange E, Le Teuff G, Martin-Pont B, Wolf JP, Sifer C. A prospective auto-controlled study to evaluate the interest of selected sperm morphology to inseminate oocytes during IVF [Französisch]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36(7-8): 767-772.
4. Liang M, Zhang B, Sun W, Xu P, Zhang Z, Yang XY et al. Safety evaluation of the offspring conceived by assisted reproductive technology with donor's semen [Chinesisch]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011; 17(3): 237-241.
5. Liu N, Zhang Z, Li Y, Liu De, Chen X, Yao Z. Sperm-oocyte interaction and in vitro fertilization clinical outcomes in patients with unexplained infertility [Chinesisch]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011; 36(5): 439-447.
6. Lucas H, Lammers J, Pfeffer J, Akinin I, Carre-Pigeon F, Jafou N et al. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes: a French experience analysis for BLEFCO [Französisch]. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38(9): 515-520.
7. Shi XY, Wu FR, Chen SL, Wang QL, Luo C, Ni YP et al. In vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for primary and secondary infertility using sibling oocytes: clinical analysis of the outcomes [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010; 30(10): 2263-2266.
8. Sun L, Liu P, Quan S. Clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and ISCI following fertilization failure in conventional IVF: a comparative analysis [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(5): 993-995.
9. Wang YQ, Yang J, Xu WM. Indications and clinical outcomes of half-ICSI in 99 cases [Chinesisch]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009; 15(9): 814-818.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Corabian P, Hailey D. The efficacy and adverse effects of in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15(1): 66-85.
2. Garceau L, Henderson J, Davis LJ, Petrou S, Henderson LR, McVeigh E et al. Economic implications of assisted reproductive techniques: a systematic review. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3090-3109.
3. Hammarberg K, Fisher JR, Wynter KH. Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14(5): 395-414.
4. Hotaling J, Smith J, Rosen M, Walsh T. Isolated teratospermia does not appear to predict clinical pregnancy following in vitro fertilization or in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2010; 183(4 Suppl): e747.
5. Hotaling JM, Smith JF, Rosen M, Muller CH, Walsh TJ. The relationship between isolated teratozoospermia and clinical pregnancy after in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 1141-1145.
6. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(1): 72-83.
7. Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100(3): 704-711.
8. Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34(3): 696-701.
9. Medical Advisory Secretariat. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. Toronto: MAS; 2006. (Ontario Health Technology Assessment Series; Band 6(18)). URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_ivf_101906.pdf.
10. Medical Services Advisory Committee. Intracytoplasmic sperm injection: using ejaculated sperm; assessment report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2006. (MSAC References; Band 06b). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Report%2006b%20ICSI%209.1.09%20Website.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Report%2006b%20ICSI%209.1.09%20Website.pdf).

11. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14(3): 219-231.
12. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(1): 64-83.
13. Van Loendersloot LL, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, Van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(6): 577-589.
14. Van Rumste MME, Evers JLH, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001301.
15. Van Rumste MME, Evers JLH, Farquhar CM. ICSI versus conventional techniques for oocyte insemination during IVF in patients with non-male factor subfertility: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 223-227.
16. Watt AM, Elshaug AG, Willis CD, Hiller JE. Assisted reproductive technologies: a systematic review of safety and effectiveness to inform disinvestment policy. *Health Policy* 2011; 102(2-3): 200-213.
17. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97(6): 1331-1337.

Anhang D – Ergänzende Darstellung: Endpunkt Schwangerschaft

Alle 4 eingeschlossenen Studien untersuchen den Endpunkt Schwangerschaft. Die Charakteristika der Studien sind im Ergebnisteil ab Abschnitt 5.4 beschrieben. Nachfolgend werden das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse für den Endpunkt Schwangerschaft dargestellt.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Bei allen 4 Studien lag ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwangerschaft vor. Die Begründungen dafür sind identisch zu den in Abschnitt 5.4.1.2 genannten. Weiter fehlt bei Moreno 1998 die Definition der Schwangerschaftsbestimmung, was eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unklar erscheinen lässt. Weiter kann wegen niedriger Ereignisraten die mehrfache Berücksichtigung von Paaren in der Auswertung einen verzerrenden Einfluss haben. Die Details sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwangerschaft

Studie	Verzerrungspotenzial Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung ITT-Prinzip	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Bhattacharya 2001	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
Foong 2006	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^c
Moreno 1998	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^d	nein ^e	hoch ^f
Pohl 2001	hoch	nein ^g	ja	ja	ja	hoch ^h

a: keine / unzureichende Angaben in der Publikation
 b: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
 c: unklare Verblindung und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
 d: keine Angaben zur Definition der Schwangerschaftsbestimmung
 e: Wegen niedriger Ereignisraten kann die mehrfache Berücksichtigung von Paaren in der Auswertung einen verzerrenden Einfluss haben.
 f: unklare Verblindung, fehlende Definition der Schwangerschaftsbestimmung, Mehrfachberücksichtigung von Paaren und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
 g: Die Studie wird als offene Studie beschrieben.
 h: fehlende Verblindung und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
 ITT: intention to treat

Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaft

Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten von Schwangerschaften finden sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaft

Studie	Randomisiert und ausgewertete Paare	Definition Endpunkt	Anzahl Paare mit Ereignis (%)
Bhattacharya 2001		klinische Schwangerschaft ^b	
ICSI	202 ^a		51 (25,2) ^c
IVF	213 ^a		70 (32,9) ^c
Foong 2006		klinische Schwangerschaft ^d	
ICSI	30		15 ^c (50)
IVF	30		15 ^c (50)
Moreno 1998		nicht definiert	
ICSI	52		11 ^c (21,1)
IVF	52		9 ^c (17,3)
Poehl 2001		klinische Schwangerschaft ^e	
ICSI	44		17 ^c (39)
IVF	45		19 ^c (42)

a: gemäß Autorenauskunft Anzahl der ausgewerteten Paare im ersten Zyklus
 b: nicht weiter definiert
 c: eigene Berechnung
 d: sonografisch bestätigte Herzaktivität in der 6.-7. Schwangerschaftswoche
 e: bestätigte Herzaktivität in der 8. Schwangerschaftswoche

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaft sind in Abbildung 4 dargestellt. Es konnte keine bedeutsame Heterogenität ($p \geq 0,2$) festgestellt werden, sodass eine Zusammenfassung der Studien und die Darstellung des resultierenden Gesamteffekts sinnvoll sind. Ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von ICSI oder IVF konnte nicht festgestellt werden.

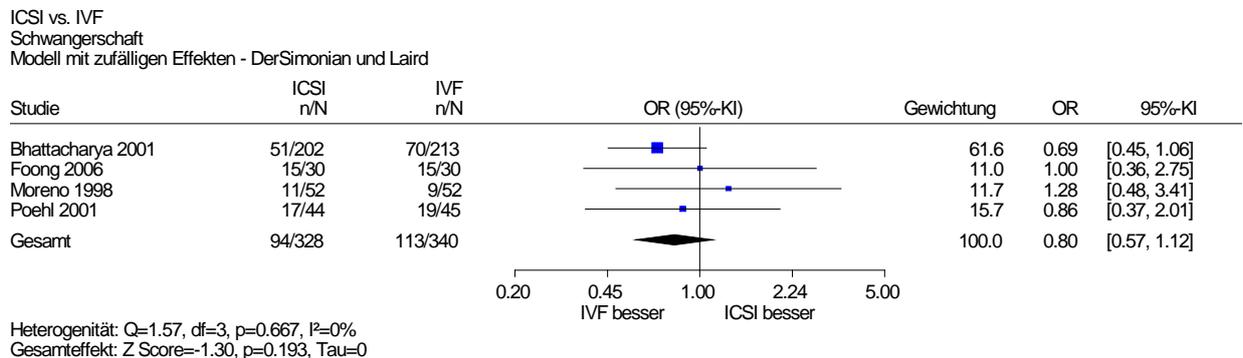


Abbildung 4: Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaft

Anhang E – Autorenanfragen

Tabelle 17: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Bhattacharya 2001	<ol style="list-style-type: none"> 1) verdeckte Gruppenzuteilung 2) paarbasierte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und Schwangerschaft 3) Subgruppenanalyse für Paare mit vorausgegangenem IVF-Versagen 	ja	<ol style="list-style-type: none"> 1) verdeckte Gruppenzuteilung gegeben (Telefon-Randomisierung) 2) paarbasierte Daten zu Schwangerschaft, paarbasierte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten nicht vorhanden 3) Frage wurde nicht beantwortet
Foong 2006	<ol style="list-style-type: none"> 1) verdeckte Gruppenzuteilung und Erzeugung der Randomisierungssequenz 	nein	-
Micara 2000	Vollpublikation	nein	-
Moreno 1998	<ol style="list-style-type: none"> 1) verdeckte Gruppenzuteilung und Erzeugung der Randomisierungssequenz 2) paarbasierte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und Schwangerschaften 	nein	-
Mortier 2000	Vollpublikation	ja	Vollpublikation nicht vorhanden und Studiendaten nicht mehr zugänglich
Poehl 2001	<ol style="list-style-type: none"> 1) verdeckte Gruppenzuteilung und Erzeugung der Randomisierungssequenz 2) Feststellung der Schwangerschaft 3) pathologische Schwangerschaftsraten gleich Abortraten 4) Nachbeobachtungszeit 5) Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten 	ja	<ol style="list-style-type: none"> 1) keine Informationen 2) mittels nachgewiesener Herzaktivität in der 8. Schwangerschaftswoche 3) pathologische Schwangerschaftsraten gleich Abortraten 4) in der Regel bis zur 12. Schwangerschaftswoche 5) nicht vorhanden
Xie 2013	<ol style="list-style-type: none"> 1) Randomisierungseinheit 2) Bei Randomisierung von Paaren: Anzahl der Paare mit Oligozoospermie beziehungsweise Oligoasthenozoospermie in den beiden Armen 3) Verdeckte Gruppenzuteilung und Erzeugung der Randomisierungssequenz 4) Daten zu patientenrelevanten Endpunkten 	ja	<ol style="list-style-type: none"> 1) Oozyten 2) Anzahl der Paare mit Oligozoospermie: 151 Anzahl der Paare mit Oligoasthenozoospermie: 98 3) verdeckte Gruppenzuteilung durch Nummern; Blockrandomisierung 4) noch keine verfügbar

Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Blozik, Eva	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Dubben, Hans-Hermann	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Lühmann, Dagmar	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Scherer, Martin	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Schuppe, Hans-Christian	ja	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: 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: 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: 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: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, 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: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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: 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?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.



Beschlussentwurf GKV-SV/KBV

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinien über
künstliche Befruchtung (KB-RL):
Spermiogrammparameter für eine Indikation zur
Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt
In-vitro-Fertilisation**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) in der Fassung vom 14. August 1990 (Bundesarbeitsblatt 1990 Nr. 12), zuletzt geändert am 21. August 2014 (BAnz AT 17.10.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Nummer 11.5 wird wie folgt neu gefasst:

„Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung, dokumentiert durch zwei aktuelle Spermiogramme, die auf der Grundlage des Handbuchs der WHO zu „Examination and processing of human semen“ erstellt worden sind. Die Untersuchung des Mannes im Rahmen der Prüfung der Leistungsvoraussetzungen nach Nummer 1 durch Ärztinnen oder Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ muss der Indikationsstellung vorausgehen.

Die Regelung unter Nummer 8 Satz 15 bleibt davon unberührt.“

II. Der Abschnitt „In-Kraft-Treten“ wird durch folgenden Abschnitt ersetzt:

„Übergangsregelung

Für vor dem [Tag des Inkrafttretens dieses Änderungsbeschlusses] genehmigte Behandlungspläne und sich daraus ergebende Folgebehandlungspläne bewirkt die mit dem [Tag der Beschlussfassung] getroffenen „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ vorgenommene Änderung der Nummer 11.5 dieser Richtlinie kein Erfordernis eines erneuten Genehmigungsverfahrens.“

III. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe GKV-SV/KBV

**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung Richtlinien über künstliche
Befruchtung (KB-RL):
Spermiogrammparameter für eine Indikation zur
Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt
In-vitro-Fertilisation**

Vom 16. März 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	4
4. Stellungnahmeverfahren	4
5. Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten medizinischen Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine medizinische Methode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 10 SGB V beschlossenen Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (Richtlinien über künstliche Befruchtung) regeln die medizinischen Einzelheiten zur Voraussetzung, Art und Umfang der Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Beratung des Themas „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)“ erfolgt auf der Grundlage des Beschlusses des G-BA vom 16. August 2012 zur Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ursächlich für diese Beauftragung war die Tatsache, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrem Laborhandbuch, in dem die Arbeitsschritte, die für das Erstellen eines Spermiogramms notwendigen Materialien sowie Referenzwerte d.h. Spermiogrammdaten von Männern, die innerhalb von 12 Monaten auf natürlichem Weg mit ihren Partnerinnen eine Schwangerschaft erreicht haben (Normalwerte), festgelegt sind, 2010 Veränderungen vorgenommen hat¹. Die neuen Referenzwerte unterscheiden sich z.T. erheblich von den bis dahin gültigen Werten.

Erhebliche Veränderungen haben sich bei den Angaben für eine normale Morphologie (früher 15%, neu 4%) und der Angabe für eine normale Spermienkonzentration, welche von 20 x 10⁶/ml auf 15 x 10⁶/ml reduziert wurde, wobei die Spermienkonzentration mit 39 x 10⁶/ml (vorher 40 x 10⁶/ml) fast unverändert blieb.

Eine Unterscheidung zwischen schnell linear progressiven (frühere Kategorie A) und langsamen oder trägen progressiv motilen Spermien (frühere Kategorie B) wird nicht mehr vorgenommen. Differenziert wird nur noch zwischen progressiv motilen (früher A und B) und nicht-progressiv motilen Spermien (frühere Kategorie C) oder Immotilität (Frühere Kategorie D).

Mit Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines Spermiogramms 2010 und Wegfall der Klassifikation der schnellen progressiven Beweglichkeit sind die bisherigen Vorgaben unter Nr. 11.5 der Richtlinien über künstliche Befruchtung zur ICSI- Indikation nicht mehr umsetzbar. Die seit 2010 im WHO Manual entfallene, schnelle progressive Beweglichkeit ist gemäß Nr. 11. 5 der Richtlinien einer der wesentlichen Parameter zur Begründung einer ICSI- Indikation, gleichzeitig wird die Beurteilung des Spermas nach den bis 2009 gültigen Vorgaben der WHO verlangt. Vor diesem Hintergrund war eine Prüfung der aktuellen Studienlage zur Frage der ICSI Indikation erforderlich. Mit der Überprüfung wurde am 27. August 2012 das Institut für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt.

Ziele der Überprüfung durch das IQWiG waren:

- Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von Spermiogrammparametern (Teilziel 1), und die

¹ World Health Organisation, WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 5. Auflage

Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2) jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

- Erkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und SpermioGrammparametern sollten dazu dienen, SpermioGrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.
- Die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch sollte untersucht werden um beurteilen zu können, welches Ausmaß an Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

Eine Grundlage für den jetzt vorgelegten Beschlussentwurf ist der Abschlussbericht des IQWiG „N12-02 SpermioGrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“ aus dem hervorgeht, dass die vorhandene Evidenz nicht geeignet ist, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und SpermioGrammparametern zu erfassen. Zwar wurden vier randomisierte kontrollierte Studien mit den Endpunkten Lebendgeburt, Fehlgeburt und unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau gefunden, die ICSI mit IVF verglichen und dabei auch SpermioGrammparameter berichteten. Allerdings wurden in diesen Studien ausschließlich Männer mit normalem SpermioGramm eingeschlossen, weshalb ein Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten der ICSI und Normabweichungen bei SpermioGrammparametern nicht hergestellt werden konnte.

Auch die zweite Fragestellung des Auftrags konnte nicht beantwortet werden, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zum Nutzen einer ICSI im Vergleich zu IVF in Abhängigkeit von vorangegangenen erfolglosen IVF-Versuchen berichtet.

Der G-BA hat daher geprüft, ob sich ggf. aus kontrollierten klinischen Studien (controlled clinical trial [CCT]) oder aus so genannten Oozytenstudien ein Grenzwert ableiten ließe, aber auch dies war nicht möglich. Keine der identifizierten CCTs betrachtete patientenrelevante Endpunkte und keine lieferte Daten zur Interaktion zwischen SpermioGrammparametern und dem Effekt einer ICSI im Vergleich zu einer IVF. Auch in den identifizierten Oozytenstudien konnten keine Aussagen zu dieser Interaktion identifiziert werden.

Daher wurde überprüft, ob die Evaluation von Grenzparametern zur Diskriminierung zwischen einer IVF- und ICSI-Behandlung auf klinischen Werten fußen könnte, wie sie im Deutschen IVF-Register vorliegen. Eine entsprechende Anfrage beim IVF-Register hat ergeben, dass aus den dort vorliegenden Daten die gesuchte Effektmodifikation durch SpermioGrammparameter nicht zu ermitteln ist.

Eine eindeutige Grenzziehung anhand von SpermioGrammparametern hinsichtlich der Methoden (IVF und ICSI) ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Aussagen zur Spermienfunktion und ihren Einfluss auf die Methodenwahl (IVF oder ICSI) können nicht für einzelne pathologische Werte getroffen werden.

Da wissenschaftlich validierte Grenzwerte für SpermioGrammparameter, die eine ICSI begründen, nicht ableitbar sind, wurden die bisher unter Nr. 11.5 der Richtlinien vorgegebenen Werte gestrichen. Gleichwohl bilden die SpermioGrammparameter nach wie vor einen zentralen Teil der Gesamtschau zur Beurteilung des Ausmaßes der Fertilitätsstörung.

Die Forderung der Einhaltung eines Intervalls von 12 Wochen wurde gestrichen, da die gültige WHO-Richtlinie ein solches Intervall nicht vorsieht.

Vor diesem Hintergrund kommt der fachlich qualifizierten ärztlichen Bewertung, die durch interdisziplinäre Arbeitsgruppen sicherzustellen ist, der individuellen Gegebenheiten jedes Paares und den komplexen wechselseitigen Abhängigkeiten bei der Indikationsstellung für eine ICSI vs. eine konventionelle IVF besondere Bedeutung zu. Daher erfordert die Betreuung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch von Beginn an eine enge Zusammenarbeit von

Ärztinnen/Ärzten aus Gynäkologie beziehungsweise Reproduktionsmedizin und Andrologie. Über die entsprechende Expertise bei der Beurteilung von Spermiogrammen verfügen in besonderer Weise Ärztinnen/Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“.

In diesem Zusammenhang hat der G-BA Hinweise aus dem Stellungnahmeverfahren aufgenommen, dass im Falle einer nach Spermiogrammparametern nachgewiesenen schweren Subfertilität eine andrologische Untersuchung zu fordern ist, insbesondere, weil ggf. Behandlungsmöglichkeiten zur Wiederherstellung der Zeugungsfähigkeit bestehen könnten. Die einzelnen, individuellen Inhalte der andrologischen Untersuchung sind nicht Bestandteil dieser Richtlinie, da es sich um Leistungen der Krankenbehandlung gem. § 27 SGB V handelt. In Bezug auf die Überprüfung der Leistungsvoraussetzungen nach Nummer 1 der KB-RL ist bei jeder Indikationsstellung die individuelle Konstellation des Paares zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen für die Ärztinnen und Ärzte keine Informationspflichten im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

Somit entfällt eine entsprechende Bürokratiekostenermittlung.

4. Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) beim G-BA hat am 24. März 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 29. März 2016 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 26. April 2016 eingeleitet.

4.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

Die Bundesärztekammer hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

4.2 Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat am 21. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die nachfolgende einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft wurde über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 29. März 2016 informiert, hat aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft wurde von der AWMF zusätzlich ausgewählt. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat keine Stellungnahme abgegeben.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Verweis auf die Studienlage vorgeschlagen, den Kreis der Stellungnahmeberechtigten zu erweitern und dem Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. (DVR) und der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben. Der zuständige Unterausschuss beim G-BA ist diesem Vorschlag gemäß Beschluss vom 24. März 2016 gefolgt. Der DVR und die AGRBM haben ein gewillkürtes Stellungnahmerecht und damit die Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der Änderung KB-RL erhalten.

Der DVR hat am 22. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die AGRBM hat keine Stellungnahme abgegeben.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 28. Juli 2016 mit den Stellungnahmen auseinandergesetzt (vgl. Übersicht zur Würdigung der Stellungnahmen; Anlage 1 zu den Tragenden Gründen).

Von dem Recht zur mündlichen Anhörung haben

- die Deutsche Gesellschaft für Andrologie
- der Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin
- die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
- der Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands

Gebrauch gemacht (siehe Wortprotokoll; Anlage 2 zu den Tragenden Gründen).

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
G-BA	27. August 2012	Beauftragung des IQWiG „Welche Spermogrammparameter begründen eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt einer In-Vitro-Fertilisation (IVF)?“
	6. November 2014	Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
AG Familienplanung	21. Oktober 2014	Formale Abnahme des IQWiG-Berichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
UA MB	24. März 2016	Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 1b SGB V
UA MB	28. Juli 2016	Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen der Anhörungsberechtigten nach § 91 Abs. 5 SGB V und § 92 Abs. 1b SGB V und mündliche Anhörung
UA MB	27. Oktober 2016	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen
UA MB	23. Februar 2017	Abschließende Beratungen, Beschlussempfehlungen
Plenum	16. März 2017	Beschluss
	TT. Monat 2017	Prüfung des Beschlusses BMG
	TT. Monat 2017	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT. Monat 2017	Inkrafttreten der Richtlinienänderungen

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschlussentwurf Patientenvertretung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinien über
künstliche Befruchtung (KB-RL):
Spermiogrammparameter für eine Indikation zur
Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt
In-vitro-Fertilisation**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL) in der Fassung vom 14. August 1990 (Bundesarbeitsblatt 1990 Nr. 12), zuletzt geändert am 21. August 2014 (BAAnz AT 17.10.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Nummer 11.5 wird wie folgt neu gefasst:

„Für die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit - gegebenenfalls intratubarem Embryo-Transfer (ET bzw. EIFT):

Schwere männliche Fertilitätsstörung, dokumentiert durch zwei aktuelle Spermiogramme, die auf der Grundlage des Handbuchs der WHO zu „Examination and processing of human semen“ erstellt worden sind.

Die Regelung unter Nummer 8 Satz 15 bleibt davon unberührt.“

II. Der Abschnitt „In-Kraft-Treten“ wird durch folgenden Abschnitt ersetzt:

„Übergangsregelung

Für vor dem [Tag des Inkrafttretens dieses Änderungsbeschlusses] genehmigte Behandlungspläne und sich daraus ergebende Folgebehandlungspläne bewirkt die mit dem [Tag der Beschlussfassung] getroffenen „Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation“ vorgenommene Änderung der Nummer 11.5 dieser Richtlinie kein Erfordernis eines erneuten Genehmigungsverfahrens.“

III. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe Patientenvertretung

**zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung Richtlinien über künstliche
Befruchtung (KB-RL):
Spermiogrammparameter für eine Indikation zur
Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt
In-vitro-Fertilisation**

Vom 16. März 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Stellungnahmeverfahren	4
5. Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten medizinischen Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine medizinische Methode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 10 SGB V beschlossenen Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (Richtlinien über künstliche Befruchtung) regeln die medizinischen Einzelheiten zur Voraussetzung, Art und Umfang der Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Beratung des Themas „Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)“ erfolgt auf der Grundlage des Beschlusses des G-BA vom 16. August 2012 zur Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ursächlich für diese Beauftragung war die Tatsache, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrem Laborhandbuch, in dem die Arbeitsschritte, die für das Erstellen eines Spermiogramms notwendigen Materialien sowie Referenzwerte d.h. Spermiogrammdaten von Männern, die innerhalb von 12 Monaten auf natürlichem Weg mit ihren Partnerinnen eine Schwangerschaft erreicht haben (Normalwerte), festgelegt sind, 2010 Veränderungen vorgenommen hat¹. Die neuen Referenzwerte unterscheiden sich z.T. erheblich von den bis dahin gültigen Werten.

Erhebliche Veränderungen haben sich bei den Angaben für eine normale Morphologie (früher 15%, neu 4%) und der Angabe für eine normale Spermienkonzentration, welche von 20 x 10⁶/ml auf 15 x 10⁶/ml reduziert wurde, wobei die Spermiengesamtzahl mit 39 x 10⁶/ml (vorher 40 x 10⁶/ml) fast unverändert blieb.

Eine Unterscheidung zwischen schnell linear progressiven (frühere Kategorie A) und langsamen oder trägen progressiv motilen Spermien (frühere Kategorie B) wird nicht mehr vorgenommen. Differenziert wird nur noch zwischen progressiv motilen (früher A und B) und nicht-progressiv motilen Spermien (frühere Kategorie C) oder Immotilität (Frühere Kategorie D).

Mit Einführung der neuen WHO-Referenzwerte zur Beurteilung eines Spermiogramms 2010 und Wegfall der Klassifikation der schnellen progressiven Beweglichkeit sind die bisherigen Vorgaben unter Nr. 11.5 der Richtlinien über künstliche Befruchtung zur ICSI- Indikation nicht mehr umsetzbar. Die seit 2010 im WHO Manual entfallene, schnelle progressive Beweglichkeit ist gemäß Nr. 11. 5 der Richtlinien einer der wesentlichen Parameter zur Begründung einer ICSI- Indikation, gleichzeitig wird die Beurteilung des Spermias nach den bis 2009 gültigen Vorgaben der WHO verlangt. Vor diesem Hintergrund war eine Prüfung der aktuellen Studienlage zur Frage der ICSI Indikation erforderlich. Mit der Überprüfung wurde am 27. August 2012 das Institut für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt.

¹ World Health Organisation, WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 5. Auflage

Ziele der Überprüfung durch das IQWiG waren:

- Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von SpermioGrammparametern (Teilziel 1), und die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2) jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.
- Erkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und SpermioGrammparametern sollten dazu dienen, SpermioGrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.
- Die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch sollte untersucht werden um beurteilen zu können, welches Ausmaß an Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

Eine Grundlage für den jetzt vorgelegten Beschlussentwurf ist der Abschlussbericht des IQWiG „N12-02 SpermioGrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“ aus dem hervorgeht, dass die vorhandene Evidenz nicht geeignet ist, um eine mögliche Interaktion zwischen Behandlungseffekten der ICSI und SpermioGrammparametern zu erfassen. Zwar wurden vier randomisierte kontrollierte Studien mit den Endpunkten Lebendgeburt, Fehlgeburt und unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau gefunden, die ICSI mit IVF verglichen und dabei auch SpermioGrammparameter berichteten. Allerdings wurden in diesen Studien ausschließlich Männer mit normalem SpermioGramm eingeschlossen, weshalb ein Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten der ICSI und Normabweichungen bei SpermioGrammparametern nicht hergestellt werden konnte.

Auch die zweite Fragestellung des Auftrags konnte nicht beantwortet werden, da keine Studie identifiziert werden konnte, die Daten zum Nutzen einer ICSI im Vergleich zu IVF in Abhängigkeit von vorangegangenen erfolglosen IVF-Versuchen berichtet.

Der G-BA hat daher geprüft, ob sich ggf. aus kontrollierten klinischen Studien (controlled clinical trial [CCT]) oder aus so genannten Oozytenstudien ein Grenzwert ableiten ließe, aber auch dies war nicht möglich. Keine der identifizierten CCTs betrachtete patientenrelevante Endpunkte und keine lieferte Daten zur Interaktion zwischen SpermioGrammparametern und dem Effekt einer ICSI im Vergleich zu einer IVF. Auch in den identifizierten Oozytenstudien konnten keine Aussagen zu dieser Interaktion identifiziert werden.

Daher wurde überprüft, ob die Evaluation von Grenzparametern zur Diskriminierung zwischen einer IVF- und ICSI-Behandlung auf klinischen Werten fußen könnte, wie sie im Deutschen IVF-Register vorliegen. Eine entsprechende Anfrage beim IVF-Register hat ergeben, dass aus den dort vorliegenden Daten die gesuchte Effektmodifikation durch SpermioGrammparameter nicht zu ermitteln ist.

Eine eindeutige Grenzziehung anhand von SpermioGrammparametern hinsichtlich der Methoden (IVF und ICSI) ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Aussagen zur Spermienfunktion und ihren Einfluss auf die Methodenwahl (IVF oder ICSI) können nicht für einzelne pathologische Werte getroffen werden.

Da wissenschaftlich validierte Grenzwerte für SpermioGrammparameter, die eine ICSI begründen, nicht ableitbar sind, wurden die bisher unter Nr. 11.5 der Richtlinien vorgegebenen Werte gestrichen. Gleichwohl bilden die SpermioGrammparameter nach wie vor einen zentralen Teil der Gesamtschau zur Beurteilung des Ausmaßes der Fertilitätsstörung.

Die Forderung der Einhaltung eines Intervalls von 12 Wochen wurde gestrichen, da die gültige WHO-Richtlinie ein solches Intervall nicht vorsieht.

Vor diesem Hintergrund kommt der fachlich qualifizierten ärztlichen Bewertung der individuellen Gegebenheiten jedes Paares bei der Indikationsstellung für eine ICSI durch die Kinderwunschzentren vs. eine konventionelle IVF besondere Bedeutung zu.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der G-BA Hinweise erhalten, dass die Indikationsstellungen und möglichen Therapien der Paare bereits in speziellen Kinderwunschzentren durch die strukturierte Hinzuziehung anderer Fachdisziplinen (insbesondere Andrologen) sichergestellt sind.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen für die Ärztinnen und Ärzte keine Informationspflichten im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

Somit entfällt eine entsprechende Bürokratiekostenermittlung.

4. Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) beim G-BA hat am 24. März 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 29. März 2016 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 26. April 2016 eingeleitet.

4.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

Die Bundesärztekammer hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

4.2 Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat am 21. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. hat am 26. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die nachfolgende einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft wurde über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 29. März 2016 informiert, hat aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft wurde von der AWMF zusätzlich ausgewählt. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat keine Stellungnahme abgegeben.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Verweis auf die Studienlage vorgeschlagen, den Kreis der Stellungnahmeberechtigten zu erweitern und dem Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin e.V. (DVR) und der Arbeitsgemeinschaft

Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben. Der UA MB ist diesem Vorschlag gemäß dem Beschluss vom 24. März 2016 gefolgt. Der DVR und die AGRBM haben ein gewillkürtes Stellungnahmerecht und damit die Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der Änderung KB-RL erhalten.

Der DVR hat am 22. April 2016 eine Stellungnahme abgegeben.

Die AGRBM hat keine Stellungnahme abgegeben.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 28. Juli 2016 mit den Stellungnahmen auseinandergesetzt (vgl. Übersicht zur Würdigung der Stellungnahmen; Anlage 1 zu den Tragenden Gründen).

Von dem Recht zur mündlichen Anhörung haben

- die Deutsche Gesellschaft für Andrologie
- der Dachverband Reproduktionsbiologie und –medizin
- die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
- der Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands

Gebrauch gemacht (siehe Wortprotokoll; Anlage 2 zu den Tragenden Gründen).

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
G-BA	27. August 2012	Beauftragung des IQWiG „Welche Spermogrammparameter begründen eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt einer In-Vitro-Fertilisation (IVF)?“
	6. November 2014	Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
AG Familienplanung	21. Oktober 2014	Formale Abnahme des IQWiG-Berichts „N12-02 Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation“
UA MB	24. März 2016	Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 1b SGB V
UA MB	28. Juli 2016	Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen der Anhörungsberechtigten nach § 91 Abs. 5 SGB V und § 92 Abs. 1b SGB V und mündliche Anhörung
UA MB	27. Oktober 2016	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen
UA MB	23. Februar 2017	Abschließende Beratungen, Beschlussempfehlungen
Plenum	16. März 2017	Beschluss
	TT. Monat 2017	Prüfung des Beschlusses BMG
	TT. Monat 2017	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT. Monat 2017	Inkrafttreten der Richtlinienänderungen

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken