

**Tragende Gründe zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über Änderungen der Richtlinien über künstliche Befruchtung:
Methodenwechsel und Risikoberatung**

Vom 15. November 2007

1. Ausnahmeregelung für den Methodenwechsel von In-Vitro-Fertilisation (IVF) auf Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) bei Fertilisationsversagen im ersten IVF Versuch

Beratungsanlass/Hintergrund

Als Indikation für eine Intracytoplasmatische Spermieninjektion gemäß Nummer 11.5 der Richtlinien gilt die schwere Einschränkung des Spermioграмms mit definierten Kriterien/Grenzwerten. Auf die ausschließlich alternative, indikationsbezogene Verwendung der Methoden der In-Vitro-Fertilisation bzw. Intracytoplasmatischen Spermieninjektion wird unter Nummer. 8 zusätzlich explizit hingewiesen. Medizinisch begründete Ausnahmefälle bedürfen gemäß Nummer 8 der Richtlinien einer Genehmigung durch die Krankenkasse.

Aus der Praxis bei der Erteilung der Genehmigungen bei den Krankenkassen für die vorab einzureichenden Behandlungspläne ist bekannt, dass Ausnahmefälle mit der Begründung beantragt und genehmigt werden, dass es bei einem IVF-Versuch nicht zur Befruchtung der gewonnenen Eizellen („Fertilisationsversagen“) und damit auch zu keinem Embryotransfer gekommen ist. Anfragen zur ICSI im Falle von Fertilisationsversagen bei IVF wurden zusätzlich von Seiten des Berufsverbandes der Reproduktionsmediziner und von Sozialgerichten an den UA Familienplanung herangetragen.

Im Deutschen IVF Register wird für die in den Jahren 2003-2005 durchgeführten IVF-Zyklen ein Anteil von 89,96 – 92,87 % mit Fertilisation angegeben.

Beratungsablauf:

Um den Nutzen und die medizinische Notwendigkeit einer ICSI im Falle eines Fertilisationsversagens beim IVF-Versuch zu überprüfen, wurde von Kassenseite ein Gutachten durch den Medizinischen Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) veranlasst und dem Unterausschuss Familienplanung zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse des MDS Gutachtens:

Die zu dieser Fragestellung vorliegende Studienlage ist begrenzt. Auf der Basis der bestvorliegenden Evidenz gibt es Hinweise dafür, dass bei einem Fertilisationsversagen in einem IVF-Versuch der Wechsel zur ICSI in einem weiteren Zyklus von Nutzen sein kann. Für die Durchführung einer so genannten „Rescue-ICSI“ innerhalb eines IVF-Zyklus (ICSI an Eizellen, die zuvor erfolglos mit konventioneller IVF behandelt wurden) liegen dagegen keine Nutzenbelege vor.

Empfehlung des UA Familienplanung:

Es wird empfohlen, die Richtlinien über künstliche Befruchtung zu den unter Nr. 8 genannten medizinischen Ausnahmen bei der alternativen Verwendung der beiden

Methoden IVF und ICSI zu konkretisieren. Als Ausnahmefall soll der Wechsel auf ICSI bei Fertilisationsversagen im ersten IVF Zyklus im Sinne einer Kann-Formulierung ermöglicht und die in diesem Ausnahmefall genehmigungsfähigen weiteren Zyklen einheitlich definiert werden.

Die Formulierungen wurden so gewählt, dass die Anzahl der genehmigungsfähigen Zyklen gegenüber Fällen ohne diese Ausnahmeindikation nicht ansteigt, um eine Gleichbehandlung der Paare zu gewährleisten.

Die besondere Beratung vor ICSI gemäß Nummer 16 der Richtlinien mit der Empfehlung humangenetischer Untersuchung/Beratung wird auf die Indikation gemäß Nummer 11.5 der Richtlinien (pathologisches Spermogramm) eingeschränkt. Bei Männern mit pathologischem Spermogramm ist eine Risikoerhöhung für bestimmte genetische Erkrankungen (z.B. zystische Fibrose bei ductus deferens-Verschluss) belegt. Eine Risikoerhöhung für vererbare Erkrankungen bei Fällen von Fertilisationsversagen im IVF-Versuch ist dagegen nicht belegt und eine gesonderte Beratung/genetische Untersuchung für diese Ausnahmeindikation nicht begründbar.

2. Änderung der Inhalte der Beratungen vor Maßnahmen der künstlichen Befruchtung bzw. vor ICSI- Behandlung

Die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) wurde 2002 durch Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen. Aufgrund der nicht abschließend geklärten Fehlbildungsproblematik zu diesem Zeitpunkt wurde in einer Protokollnotiz in den Richtlinien über künstliche Befruchtung festgehalten, dass der Bundesausschuss seinen Beschluss im Zeitraum von drei Jahren überprüfen will.

Mit der Sitzung vom 27.09.2005 konstituierte sich daher eine Projektgruppe (PG), bestehend aus Mitgliedern des Unterausschusses „Familienplanung“ des G-BA und Patientenvertretern, um den wissenschaftlichen Sachstand zur Fragestellung:

Haben Kinder, die mit Hilfe von ICSI (Intracytoplasmatische Spermieninjektion) gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen gegenüber Kindern, die mit Hilfe einer IVF (In-vitro-Fertilisation) ohne ICSI bzw. auf natürlichem Weg gezeugt wurden?

aufzuarbeiten. Die Ergebnisse der PG wurden im Unterausschuss Familienplanung vorgestellt, beraten und konsentiert. Diese wissenschaftliche Auswertung stellt keine erneute Methodenbeurteilung dar. Aus diesem Grund wurde auf eine Veröffentlichung als Beratungsthema verzichtet.

Hintergrund:

Schätzungsweise 10-15 % aller Paare in Europa sind ungewollt kinderlos. Bei unerfülltem Kinderwunsch eines Ehepaares und Vorliegen bestimmter medizinischer Gründe, die einer natürlichen Konzeption entgegenstehen, kann eine künstliche Befruchtung als Leistung der GKV in Frage kommen (§ 27 a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch [SGB V]).

Die ICSI wird seit Anfang der neunziger Jahre in Deutschland angewandt. Bei der ICSI wird eine einzelne Spermienzelle über eine Mikromanipulationsvorrichtung ins Zytoplasma der reifen Eizelle injiziert. Diese Methode wird v. a. bei männlicher Fertilisationsstörung angewandt.

Fehlbildungen sind angeborene Fehlanlagen (morphologische/funktionelle Veränderungen oder Fehler), ihre Herkunft ist häufig unbekannt oder geht auf genetische Faktoren bzw. äußere Einwirkungen zurück. Für major Malformationen oder große Fehlbildungen gibt es keine einheitliche Definition. Die Autoren der thematisch relevanten Studien definieren große Fehlbildungen einheitlich als körperliche Abweichung, die mit dem Leben nicht vereinbar ist, einer operativen Korrektur bedarf und/oder als funktionelle Behinderung betrachtet werden muss.

Fehlbildungen können zu erheblichen Belastungen der betroffenen Kinder und ihrer Eltern führen, ein Viertel aller kindlichen Todesfälle stehen im Zusammenhang mit großen Fehlbildungen. Daher hat die Fehlbildungsproblematik auch im Zusammenhang mit Methoden der assistierten Reproduktion besondere Relevanz.

Beratungsergebnisse:

Um den derzeitigen Wissensstand über den Zusammenhang zwischen ICSI-Zeugung und großen Fehlbildungen beim Kind abzubilden, wurde eine systematische Litera-

turrecherche durchgeführt und nach festgelegten Filterkriterien alle Studien ausgewählt und bewertet, die das Fehlbildungs-Risiko für ICSI-Kinder im Vergleich zu Kindern, die mit Hilfe einer In-vitro-Fertilisation (IVF) oder auf natürlichem Weg gezeugt wurden, untersuchen. Zusätzlich wurden Studien bewertet, die das Auftreten der seltenen Imprinting-disorders bei ICSI-Kindern beschreiben, da in den letzten Jahren bei einzelnen ICSI-Kindern eine Reihe von Imprinting-disorders beobachtet wurden.

Die relevanten Veröffentlichungen wurden mit Hilfe eines an die Fragestellung angepassten Datenextraktionsbogens für Beobachtungsstudien bzw. für Informationssynthesen detailliert ausgewertet.

Nach gegenwärtiger Datenlage haben Kinder, die mit ICSI gezeugt wurden, gegenüber Kindern mit Zeugung durch IVF kein signifikant erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen. In keiner der ausgewerteten Studien wurde ein signifikanter Unterschied im Fehlbildungsrisiko beobachtet, bei relativ einheitlichem Aufbau und weitgehend vergleichbaren Kohorten bezüglich weiterer Risikofaktoren. Diese Einschätzung anhand der Primärstudienauswertung wird gestützt durch eine Metaanalyse und einen neuseeländischen HTA-Bericht zur gleichen Fragestellung.

Im Vergleich der Fehlbildungsraten von ICSI-Kindern und normal gezeugten Kindern zeigt sich allerdings ein höheres Risiko für die ICSI-Kinder, in einem Teil der ausgewerteten Studien ist diese Risikoerhöhung signifikant. Aufgrund dieser Studienlage kann nicht ausgeschlossen werden, dass ICSI das Risiko für große Fehlbildungen gegenüber der natürlichen Zeugung erhöht. Allerdings waren die hierzu untersuchten Studien heterogen und eine Ergebnisverzerrung durch Confounder und anderen Bias kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Frage einer Risikoerhöhung der IVF im Vergleich zu einer natürlichen Zeugung war nicht primäre Fragestellung der wissenschaftlichen Auswertung der PG. In den beiden in der Recherche identifizierten Metaanalysen, die diese Fragestellung untersuchten, waren die Fehlbildungsraten der IVF und ICSI-Kinder gemeinsam im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern jedoch signifikant erhöht. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist durch mögliche Verzerrungen innerhalb der für die Metaanalysen eingeschlossenen Primärstudien limitiert.

Über die Frage eines Zusammenhangs zwischen ICSI bzw. IVF und einigen seltenen Erkrankungen, deren Ursache in sogenannten Imprinting-Fehlern vermutet wird, kann anhand der hierzu erst in den letzten Jahren publizierten spärlichen Literatur keine abschließende Aussage getroffen werden. Eine Risikoerhöhung durch Methoden der künstlichen Befruchtung kann gegenwärtig jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Auftreten dieser Imprinting-disorders sollte daher weiter beobachtet werden.

Richtlinienänderung:

Aufgrund der Beratungsergebnisse wird der Textabschnitt unter Nummer 16 der „Richtlinien über künstliche Befruchtung“, in dem festgelegt ist, dass die Eltern auf ihre Verantwortung für die ihnen überlassene Entscheidung zur Anwendung dieser Methode (gemeint ist hier die ICSI) und damit für das erhebliche Risiko von Fehlbildungen bei den Kindern hinzuweisen ist, gestrichen.

Eine Beratung des Ehepaares unter Nummer 14 soll vielmehr auf das gegenüber natürlicher Empfängnis erhöhte Risiko von Fehlbildungen bei den Kindern bei Anwendung der In-vitro-Fertilisation oder der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion hinweisen.

Die Protokollnotiz zum Beschluss des Bundesausschusses vom 26.02.2002 zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion wird gestrichen.

Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Die Bundesärztekammer befürwortet in ihrer Stellungnahme vom 23. Juli 2007 die konkretisierte Ausnahmeregelung für den Methodenwechsel von IVF auf ICSI bei Fertilisationsversagen im ersten IVF-Versuch. Die konkreten Änderungsvorschläge und Anmerkungen zur vorgesehenen Änderung der Risikoberatung wurden im Einzelnen beraten und teilweise übernommen.

Siegburg, den 15. November 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess