

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 14.01.2022 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats die folgende Richtlinie, aufgestellt gemäß Transplantationsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, beschlossen:

Richtlinie

zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion, umschriebene Fortschreibung 2022.

Vorwort

Nach § 16b Transplantationsgesetz (TPG) kann die Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut ergänzend zu den Vorgaben der TPG-Gewebeverordnung den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft zu den Anforderungen an die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung als Gewebespende¹, die Untersuchung der Gewebespende und die Entnahme, Übertragung und Anwendung von menschlichen Geweben in Richtlinien feststellen und die verschiedenen Regelungen auf gesetzlicher und untergesetzlicher Ebene konkretisieren. Dementsprechend legt die vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats beschlossene „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ unter klarer Trennung von den gesellschaftspolitischen Aspekten die medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen dar. Mit der im Mai 2018 veröffentlichten Richtlinie wurden praktikable und einheitliche Rahmenbedingungen im Hinblick auf die Qualität der Gewebe und die Versorgung der Betroffenen geschaffen, die den Beteiligten die notwendige Rechtssicherheit geben und eine hohe Behandlungssicherheit garantieren.

Gemäß Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom Januar 2014 wird u. a. die „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ spätestens alle zwei Jahre im Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer unter der Federführung des Beiratsvorsitzenden bezüglich ihres Aktualitätsgrades geprüft. Dieses turnusgemäße Verfahren stellt sicher, dass eventuelle Anwendungsprobleme frühzeitig erkannt und die Richtlinie auf der Basis des Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft im Sinne eines „lernenden Systems“ weiterentwickelt werden kann.

Durch das im Mai 2019 in Kraft getretene Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) wurde in § 27a Abs. 4 SGB V der Anspruch gesetzlich Versicherter auf die Kostenübernahme einer Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe vor einer keimzellschädigenden Therapie normiert. Angesichts dessen hat der Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Beiratsvorstands im Rahmen der turnusgemäß im Jahr 2019 durchgeführten Aktualitätsprüfung eine umschriebene Fortschreibung der Richtlinie beschlossen. Entsprechend diesem Auftrag hat der Ständige Arbeitskreis „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ unter der Federführung von Prof. Dr. Jan-Steffen Krüssel den Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft bezüglich der Kryokonservierung von Keimzellen sowie Keimzellgewebe ergänzt und redaktionelle Anpassungen der Richtlinie vorgenommen. So wird im Interesse der Verfahrenstransparenz nun im Anhang der Richtlinie der Beratungsablauf der umschriebenen Fortschreibung dargestellt. Neben der Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe vor einer keimzellschädigenden Therapie hat der Ständige Arbeitskreis auch die Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe bei angeborenen (genetischen) Erkrankungen mit einem hohen Risiko für eine Fertilitätseinschränkung in den Blick genommen und den jeweiligen Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft in der Richtlinie festgestellt. Die Regelungen zur Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe bei nichteinwilligungsfähigen minderjährigen Patientinnen und Patienten wurden im Ständigen Arbeitskreis ausführlich diskutiert; die bestehende Inkongruenz konnte auf der Ebene der Richtlinie aber nicht aufgelöst werden.

Mit der nun vorliegenden umschriebenen fortgeschriebenen Richtlinie übernimmt die Ärzteschaft weiterhin Verantwortung in einem Bereich, der durch unterschiedliche Belange, resultierend aus vielen eingebundenen medizinischen Disziplinen, heterogenen soziokulturellen Hintergründen und enormen medizinischen Fortschritten auf diesem Gebiet, eine besonders differenzierte Betrachtung erfordert, um eine zufriedenstellende Lösung für alle Beteiligten zu erarbeiten. So geht das ärztliche Handeln in der Reproduktionsmedizin Hand in Hand mit vielen Regelungen, die im Kern u. a. vom Verfassungsrecht, Embryonenschutzgesetz, Sozialrecht, Transplantati-

¹ Soweit im Folgenden Berufs-, Gruppen- und/oder Personenbezeichnungen Verwendung finden, ist mit Ausnahme der Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten² stets die jeweils männliche, weibliche und diverse Form erfasst. Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Sprachformen verzichtet.

² In dieser Richtlinie werden im Interesse der Lesbarkeit die Bezeichnungen „Patient“ (meint Personen mit Hoden/Samenzellen) und „Patientin“ (meint Personen mit Gebärmutter/Ovarien/Eizellen) verwendet.

ongesetz, Familienrecht sowie ärztlichem Berufsrecht geprägt werden.

Die „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion, umschriebene Fortschreibung“ gemäß § 16b TPG wurde von Mitgliedern, Gästen und Beratern des Ständigen Arbeitskreises „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer unter Beteiligung und Anhörung u. a. von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise und der zuständigen Behörden von Bund und Ländern sowie dem Paul-Ehrlich-Institut erarbeitet. Die Richtlinie wurde

vom Vorstand und vom Plenum des Beirats im Dezember 2021 beraten und vom Vorstand der Bundesärztekammer im Januar 2022 beschlossen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat am 20.01.2022 sein Einvernehmen erklärt.

Die trotz der durch die aktuelle Pandemie-Situation bedingten Einschränkungen in einem knappen Jahr gelungene Fortschreibung der Richtlinie wäre nicht möglich gewesen ohne den herausragenden Einsatz aller Beteiligten. Für die teils kontroversen, aber stets konstruktiven Diskussionen ebenso wie für ihr vielfach ehrenamtliches Engagement und die sehr gute interinstitutionelle Zusammenarbeit sei ihnen an dieser Stelle ausdrücklich gedankt.



Dr. med. (I) K. Reinhardt
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages



Prof. Dr. rer. nat. K. Cichutek
Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts



Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. C. Scriba
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Beirats der Bundesärztekammer



Prof. Dr. med. J.-S. Krüssel
Federführender des Ständigen Arbeitskreises
„Richtlinie zur Entnahme und Übertragung
von menschlichen Keimzellen im Rahmen
der assistierten Reproduktion“

1. Einführung zum Gegenstand und rechtliche Grundlagen

1.1 Rechtsrahmen, Ermächtigungsgrundlage, Wirkung und Hintergrund

Die Rechtsgrundlagen für die Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion sind von europäischen Richtlinien beeinflusst: Mit dem Gesetz über die Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz) vom 20.07.2007, mit dem die Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen umgesetzt worden ist, sowie mit der Umsetzung der Durchführungsrichtlinien 2006/86/EG und 2006/17/EG und ihrer Änderungsrichtlinie 2012/39/EG und mit dem Gesetz zur Umsetzung der Richtlinien (EU) 2015/566 und (EU) 2015/565 zur Einfuhr und zur Kodierung menschlicher Gewebe und Gewebesubereitungen (GewEinfRÄndG) wurde der deutsche Rechtsrahmen geprägt.

Die wesentlichen Regelungen für den Umgang mit menschlichem Gewebe, das zur Anwendung beim Menschen bestimmt ist, sind im Transplantationsgesetz (TPG), in der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV), im Arzneimittelgesetz (AMG) und in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

festgeschrieben. Dieser rechtliche Rahmen gilt auch für die Spende und Entnahme sowie für die Übertragung und die Be- und Verarbeitung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe einschließlich der Vorbereitung dieser Maßnahmen.

Die Bundesärztekammer wurde gemäß § 16b Abs. 1 TPG ermächtigt, im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständiger Bundesoberbehörde ergänzend zu den Vorschriften der Rechtsverordnung gemäß § 16a TPG (TPG-GewV) den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft zur Entnahme von Geweben und deren Übertragung in Richtlinien festzustellen. Das umfasst insbesondere die Anforderungen an die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung als Gewebespende, die Untersuchung der Gewebespende und die Entnahme, Übertragung und Anwendung von menschlichen Geweben. Menschliche Keimzellen (Ei- und Spermazellen) sind Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 TPG (BT-Drs. 16/3146, S. 23).

Die Einhaltung des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft wird vermutet, wenn diese Richtlinie beachtet wird (§ 16b Abs. 2 TPG). Somit gilt die im begründeten Einzelfall widerlegbare Vermutung, dass bei Beachtung der Richtlinie der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse eingehalten worden ist.

Hinweise in dieser Richtlinie zu den rechtlichen Grundlagen für die Entnahme und Übertragung von menschlichen

Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion erfolgen auszugsweise und dienen der ergänzenden Erläuterung. Die Beachtung dieser Richtlinie entbindet nicht von der Pflicht zur Einhaltung der gesetzlichen und verordnungsrechtlichen Vorgaben für die Durchführung einer assistierten Reproduktion. Die rechtlichen Grundlagen sind bindend und unterliegen nicht der Vermutungsregelung des § 16b Abs. 2 TPG.

Diese im Einvernehmen mit dem PEI erstellte Richtlinie stellt den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik vom 05.10.2021 fest und basiert auf den zu diesem Zeitpunkt geltenden rechtlichen Regelungen.

1.2 Anwendungsbereich

Diese Richtlinie stellt den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft für die Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe („Gewebe“ im Sinne des § 1a Nr. 4 TPG) im Rahmen von Verfahren der assistierten Reproduktion, einschließlich der Insemination und der In-vitro-Fertilisation (IVF) auch im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik (PID), fest. Die alleinige hormonelle Stimulation (ohne Insemination) ist als Methode nicht von dieser Richtlinie erfasst. Die Richtlinie gilt auch nicht für die Eizellspende zur heterologen Verwendung, da diese gemäß § 1 Abs. 1 Nr. 1 und Nr. 2 Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten ist. Die Übertragung und Spende von Embryonen (§ 8 Abs. 1 ESchG) wird ebenfalls nicht erfasst, da diese ausweislich des gesetzgeberischen Willens keine Gewebe i. S. d. § 1a Nr. 4 TPG (BT-Drs. 16/3146, S. 23) und auch keine Gewebesubereitungen (§ 4 Abs. 30 S. 2 AMG) sind.

1.3 Rechtliche Grundlagen zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion

Die Entnahme und Übertragung sowie Be- und Verarbeitung von Gewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion richtet sich insbesondere nach den Vorschriften des AMG (insbesondere §§ 1, 2, 4, 4a, 20b-d, 21a, 63, 63a, 63i, 64, 67, 72b und 142 AMG), des TPG und der jeweils dazugehörigen Rechtsverordnungen (AMWHV, insbesondere Abschnitte 1, 2, 5a und ggf. 5b AMWHV, und TPG-GewV). Zu beachten sind darüber hinaus das ESchG, das Samenspenderegistergesetz (SaRegG), das Gendiagnostikgesetz (GenDG), die Vorschriften der §§ 630a ff. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB), Vorschriften des Fünften Sozialgesetzbuches (SGB V), insbesondere §§ 27a, 92, 121a, 135a SGB V samt der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erlassenen Richtlinien, sowie die Berufs- und Weiterbildungsordnungen der (Landes-)Ärzt-kammern.

Eine Einrichtung, die menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe zur Verwendung bei Menschen im Rahmen einer assistierten Reproduktion gewinnen oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführen will, benötigt gemäß § 20b Abs. 1 S. 1 AMG eine Erlaubnis der zuständigen Behörde. Einer eigenen Erlaubnis für die Gewebeernte und für die erforderlichen Laboruntersuchungen bedarf es unter den Voraussetzungen von § 20b Abs. 2 S. 1 AMG nicht für Entnahmeeinrichtungen und Labore, die mit einem Be- oder Verarbeiter

vertraglich für die Durchführung dieser Tätigkeiten gebunden kooperieren, der eine Erlaubnis gemäß § 20c AMG besitzt. In diesem Fall wird die entsprechende Erlaubnis dem Hersteller oder dem Be- oder Verarbeiter erteilt. Diese Einrichtungen sind Gewebeeinrichtungen im Sinne des TPG. Die Anforderungen an die Gewinnung und Untersuchung der Keimzellen oder Keimzellgewebe sind in § 8d TPG sowie in der TPG-GewV festgelegt. Für Entnahmeeinrichtungen bzw. Gewebespenderlabore im Sinne der AMWHV gelten ergänzend die Anforderungen der §§ 32 bis 34 AMWHV.

Eine Einrichtung, die menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen einer assistierten Reproduktion be- oder verarbeitet, konserviert, prüft, lagert oder in Verkehr bringt, benötigt eine Erlaubnis nach § 20c Abs. 1 AMG der zuständigen Behörde des Landes im Benehmen mit dem PEI. Für Gewebeeinrichtungen im Sinne der AMWHV gelten insbesondere die Anforderungen der §§ 32 bis 41d AMWHV.

Entsprechende Antragsformulare kombiniert mit Merkblättern der zuständigen Behörden sind über das Internet abrufbar. Eine Übersicht bietet die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten über den Internetauftritt unter www.zlg.de.

Unter den Voraussetzungen von § 20d AMG kann eine Erlaubnispflicht nach § 20b Abs. 1 AMG und § 20c Abs. 1 AMG entfallen. Das gilt für menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe, welche von der Gewinnung bis zur Anwendung bei demselben Arzt verbleiben. Das heißt, dass der Arzt diese u. a. selbst gewinnt, be- und verarbeitet und die Keimzellen oder Keimzellgewebe dann selbst an der Patientin anwendet. Der Arzt darf sich zwar bspw. bei einer Be- oder Verarbeitung oder Prüfung von Personal in seinem Verantwortungsbereich helfen lassen, die Anwendung muss aber persönlich erfolgen. Die betreffenden Tätigkeiten sind nach § 67 Abs. 1 S. 2 i. V. m. Abs. 4 AMG bei der zuständigen Landesbehörde anzuzugehen.

Einrichtungen, in denen die genannten Tätigkeiten mit menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe durchgeführt werden, unterliegen der Überwachung durch die zuständige Behörde (§ 64 AMG).

Der Handel mit menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe ist gemäß § 17 TPG verboten.

Regelungen zur Einfuhr von menschlichen Samenzellen, homolog verwendeten Eizellen oder Keimzellgewebe finden sich insbesondere in §§ 72b und 72c AMG.

Bei der Gewinnung und Übertragung von Samenzellen zur heterologen Verwendung ist das Gesetz zur Regelung des Rechts auf Kenntnis der Abstammung bei heterologer Verwendung von Samen (SaRegG) zu beachten.

Auf die weiteren rechtlichen Grundlagen wird als Ausgangspunkt für die Feststellung des Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft jeweils im Kontext zu den medizinisch-fachlichen Darlegungen eingegangen.

1.4 Begriffsbestimmungen

Im Folgenden werden die grundlegenden Begriffe unter Bezugnahme auf die jeweiligen transplantationsrechtlichen und arzneimittelrechtlichen Bestimmungen definiert:

- Als assistierte Reproduktion wird die ärztliche Hilfe zur Erfüllung des Kinderwunsches durch medizinische Behandlungen und Methoden bezeichnet, die die Handhabung menschlicher

- Keimzellen (Ei- und Samenzellen), Keimzellgewebe oder Embryonen zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft umfassen.
- Als autolog verwendet gelten Keimzellgewebe, die entnommen und auf dieselbe Person übertragen werden.
 - Einrichtung der medizinischen Versorgung ist gemäß § 1a Nr. 9 TPG ein Krankenhaus oder eine andere Einrichtung mit unmittelbarer Patientenbetreuung, die fachlich-medizinisch unter ständiger ärztlicher Leitung steht und in der ärztliche medizinische Leistungen erbracht werden.
 - Die Einbringung eines Embryos oder mehrerer Embryonen in die Gebärmutter oder ggf. einen Eileiter wird als Embryotransfer bezeichnet.
 - Entnahme ist gemäß § 1a Nr. 6 TPG die Gewinnung von Geweben.
 - Entnahmeeinrichtung ist eine Einrichtung, die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 TPG gewinnt, einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren (§ 20b Abs. 1 AMG, § 2 Nr. 11 AMWHV).
 - Gewebe sind gemäß § 1a Nr. 4 TPG alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe im Sinne des § 1a Nr. 1 TPG sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen.
 - Gewebeeinrichtung ist gemäß § 1a Nr. 8 TPG eine Einrichtung, die Gewebe zum Zwecke der Übertragung entnimmt, untersucht, aufbereitet, be- oder verarbeitet, konserviert, kennzeichnet, verpackt, aufbewahrt oder an andere abgibt (s. ferner § 2 Nr. 10 AMWHV).
 - Gewebespendelabor ist gemäß § 2 Nr. 13 AMWHV ein Labor, das die für die Gewebegewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführt.
 - Gewinnung i. S. v. § 20b Abs. 1 AMG ist die direkte (bspw. Follikelpunktion, mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration [MESA] oder die Entnahme von Ovar- oder Hodengewebe) oder extrakorporale (bspw. die testikuläre Spermienextraktion [TESE]) Entnahme von Gewebe einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren. Gemäß § 1a Nr. 6 TPG ist die Gewinnung von Geweben deren Entnahme.
 - Als heterolog verwendet bzw. donogen gelten Samenzellen eines Spenders zur Übertragung auf eine Frau, mit der keine Intimbeziehung besteht.
 - Als homologe Spende (Partnerspende) gilt die Spende von Samenzellen zwischen einem Mann und einer Frau, die angeben, eine Intimbeziehung zu führen (vgl. 2006/86 EU-Richtlinie, Art. 2 lit. b).
 - Imprägnierte Eizellen sind menschliche Eizellen vom Eindringen oder Einbringen der menschlichen Samenzelle an bis zum Zeitpunkt der Kernverschmelzung. Innerhalb von 8 – 12 Stunden formieren sich in der imprägnierten Eizelle zwei Vorkerne bzw. Pronuklei, die den einfachen Chromosomensatz von Mann und Frau enthalten (sog. 2-PN-Zellen). Imprägnierte Eizellen einschließlich der 2-PN-Zellen sind Gewebe gemäß § 1a Nr. 4 TPG, aber gemäß § 4 Abs. 30 AMG weder Arzneimittel noch Gewebezubereitungen.
 - Eine Infertilität liegt in der Regel nach zwölf Monaten ungeschützten Geschlechtsverkehrs ohne Eintritt einer Schwangerschaft vor.
 - Insemination bezeichnet das Einbringen nicht be- oder verarbeiteter Samenzellen (Nativsperma) in die Zervix (intrazervikale Insemination) oder aufbereiteter Samenzellen in den Uterus (intrauterine Insemination) oder in den oder die Eileiter (intratubare Insemination).
 - Intrazytoplasmatische Spermiuminjektion (ICSI) bezeichnet ein Verfahren, bei dem eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle injiziert wird.
 - In-vitro-Fertilisation (IVF), auch „extrakorporale Befruchtung“, bezeichnet die Vereinigung einer Eizelle mit einer Samenzelle außerhalb des Körpers.
 - Keimzellen werden gemäß § 4 Abs. 30 S. 2 AMG als menschliche Ei- und Samenzellen definiert. Sie sind Gewebe gemäß § 1a Nr. 4 TPG, aber gemäß § 4 Abs. 30 S. 2 AMG weder Arzneimittel noch Gewebezubereitungen.
 - Keimzellgewebe (Ovargewebe und Hodengewebe) sind Gewebe.
 - Die Kryokonservierung bezeichnet die zu Aufbewahrungszwecken erfolgende Konservierung von Zellen und Gewebe durch Einfrieren in flüssigem Stickstoff. Eine besonders schnelle Methode der Kryokonservierung ist die Vitrifikation.
 - Polkörperdiagnostik (PKD) bezeichnet eine indirekte Diagnostik der Eizelle auf eine bestehende genetische oder chromosomale Veränderung des haploiden weiblichen Chromosomensatzes durch Beurteilung des ersten und – wenn möglich – auch des zweiten Polkörpers der Eizelle im Ablauf einer IVF vor der Entstehung eines Embryos.
 - Ein schwerwiegender Zwischenfall ist gemäß § 63i Abs. 6 AMG jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe von Geweben [...], das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patientinnen und Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führen oder diese verlängern könnte. Als schwerwiegender Zwischenfall gilt auch jede fehlerhafte Identifizierung oder Verwechslung von Keimzellen, Keimzellgewebe oder imprägnierten Eizellen im Rahmen von Maßnahmen einer medizinisch unterstützten Befruchtung.
 - Eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion ist gemäß § 63i Abs. 7 AMG eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Gewinnung von Gewebe [...], die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert.
 - Spendende Person ist gemäß § 2 Nr. 12 AMWHV eine Person, der eine Gewebespende entnommen wird.
 - Übertragung ist gemäß § 1a Nr. 7 TPG die Verwendung von Geweben in oder an einem menschlichen Empfänger, bspw. die Verwendung menschlicher Samenzellen bei einer Insemination, sowie die Anwendung beim Menschen außerhalb des Körpers, bspw. im Rahmen einer IVF.

2. Voraussetzungen für die Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe

2.1 Rechtliche Vorgaben für die Information und Aufklärung vor der Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe

Im Vorfeld der Durchführung von Maßnahmen der assistierten Reproduktion bedarf es einer ausführlichen Information und Aufklärung, um den spezifischen Anforderungen dieser Behandlung gerecht zu werden. Ausgehend von den nachfolgend dargelegten rechtlichen Voraussetzungen erfolgt eine Feststellung zu den aus medizinischer Sicht erforderlichen Inhalten der Information und Aufklärung (vgl. 2.2).

2.1.1 Voraussetzungen gemäß § 8b i. V. m. § 8 Abs. 2 TPG

Keimzellen oder Keimzellgewebe unterliegen u. a. dem Anwendungsbereich des TPG, mit Ausnahme von Geweben, die innerhalb ein und desselben chirurgischen Eingriffs einer Person entnommen werden, um auf diese ohne Änderung ihrer stofflichen Beschaffenheit rückübertragen zu werden (§ 1 Abs. 3 Nr. 1 TPG). Dementsprechend sind insbesondere die Anforderungen an den Inhalt und den Umfang der Aufklärung zu beachten. Nach (§ 8b Abs. 1 S. 1 bzw. § 8b Abs. 2 i. V. m. § 8b Abs. 1 S. 1 bzw. § 8c Abs. 1 Nr. 1 jeweils i. V. m.) § 8 Abs. 2 S. 1 und 2 TPG ist der „Spender durch einen Arzt in verständlicher Form aufzuklären über

1. den Zweck und die Art des Eingriffs,
2. die Untersuchungen sowie das Recht, über die Ergebnisse der Untersuchungen unterrichtet zu werden,
3. die Maßnahmen, die dem Schutz des Spenders dienen, sowie den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen der beabsichtigten Organ- oder Gewebeentnahme für seine Gesundheit,
4. die ärztliche Schweigepflicht,
5. die zu erwartende Erfolgsaussicht der [...] Gewebeübertragung und die Folgen für den Empfänger sowie sonstige Umstände, denen er erkennbar eine Bedeutung für die Spende beimisst, sowie über
6. die Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten.

Der Spender ist darüber zu informieren, dass seine Einwilligung Voraussetzung für die [...] Gewebeentnahme ist.“

2.1.2 Ergänzende Anwendung von § 630c und § 630e BGB

Darüber hinaus gelten die Vorschriften über den Behandlungsvertrag (§§ 630a ff. BGB) auch für die Behandlung im Rahmen der assistierten Reproduktion. § 630c Abs. 2 BGB enthält bspw. die Verpflichtung, der Patientin oder dem Patienten sämtliche für die Behandlung wesentlichen Umstände, insbesondere die Diagnose, die voraussichtliche gesundheitliche Entwicklung, die Therapie und die zu und nach der Therapie zu ergreifenden Maßnahmen, zu erläutern. Der Arzt ist ferner gemäß § 630e Abs. 1 BGB verpflichtet, die Patientin oder den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Es ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.

2.1.3 Weitere Anforderungen an die Aufklärung gemäß § 630e Abs. 2 S. 1 Nrn. 1 – 3 BGB

Die Aufklärung erfolgt mündlich. Ergänzend kann auf Unterlagen Bezug genommen werden, die die Patientin oder der Patient in Textform erhält. Die Aufklärung muss so rechtzeitig erfolgen, dass die Entscheidung der Patientin oder des Patienten über die Einwilligung wohlüberlegt getroffen werden kann. Sie muss in verständlicher Form und durch eine Person erfolgen, die über die zur Durchführung der Maßnahme notwendige Ausbildung verfügt.

2.1.4 Entbehrlichkeit der Aufklärung

Die Aufklärung kann unter den in § 630e Abs. 3 BGB genannten engen Voraussetzungen entbehrlich sein. Nach der Rechtsprechung ist die Entbehrlichkeit auch anerkannt, wenn der Patientin oder dem Patienten bestimmte Umstände aufgrund der Aufklärung durch den überweisenden Arzt bereits bekannt sind und von ihm ohne erneute Aufklärung in seine Entscheidung einbezogen werden konnten.

2.1.5 Weitere aufklärungsbezogene Informationspflichten

Weitere aufklärungsbezogene Informationspflichten ergeben sich im Kontext der Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung für Maßnahmen im Rahmen der assistierten Reproduktion gemäß § 27a SGB V. Dabei sind – soweit der Anwendungsbereich eröffnet ist – auch Beratungs- und Aufklärungspflichten nach der Richtlinie des G-BA über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung und der Richtlinie des G-BA zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe (Kryo-RL) in der jeweils beschlossenen Fassung zu beachten.

Die wirtschaftliche Informationspflicht gemäß § 630c Abs. 3 BGB ist insbesondere im Hinblick auf die anteilige oder vollumfängliche Übernahme von Behandlungskosten zu beachten. Es ist im Rahmen der wirtschaftlichen Aufklärung auch darauf hinzuweisen, dass gemäß § 27a Abs. 4 SGB V ein Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen besteht, wenn die Kryokonservierung wegen einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Therapie medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vornehmen zu können.

Über die Möglichkeit einer gesonderten vertraglichen Abrede zur Aufbewahrungsdauer von kryokonserviertem Gewebe, ggf. über die in § 2 Abs. 3 Kryo-RL genannten Altersgrenzen hinaus, sollte die Patientin oder der Patient informiert werden.

2.2 Feststellungen zu den aus medizinischer Sicht erforderlichen Inhalten der Information und Aufklärung

2.2.1 Information vor der Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe

Eine ausführliche Information hat im Rahmen der assistierten Reproduktion einen besonderen Stellenwert und muss individuell an die jeweilige persönliche und gesundheitliche Situation der Betroffenen angepasst erfolgen. Die Infertilität ist dabei grundsätzlich als gemeinsames Problem von Frau und Mann anzusehen. Insbesondere die verschiedenen, die Fertilität beeinflussenden Faktoren, die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach einem gewählten Verfahren und die spontane, behandlungsunab-

hängige Schwangerschaftswahrscheinlichkeit sollten in die der Aufklärung vorgeschaltete Information einbezogen werden.

Epidemiologische Daten zeigen, dass bei ungeschütztem Sexualverkehr 92 % der Frauen im Alter von 19 bis 26 Jahren nach einem Jahr sowie 98 % in dieser Altersgruppe nach zwei Jahren schwanger sind. In der Altersgruppe der Frauen von 35 bis 39 Jahren sind 82 % nach einem Jahr schwanger und 90 % der Frauen nach zwei Jahren.

Frauen, bei denen keine Eileiter oder keine Eizellen vorhanden sind und bzw. oder bei denen die Gebärmutter nicht angelegt ist oder operativ entfernt wurde, gelten als absolut infertil. Bei Männern besteht bspw. bei beidseitiger Anarchie ebenfalls eine absolute Infertilität. Eingeschränkte Fertilität beschreibt hingegen ein Kontinuum zwischen regelrechter Fertilität und absoluter Infertilität, d. h. es besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer spontanen Konzeption. Die Prävalenz der Infertilität liegt in Mitteleuropa bei 7–9 %. Allerdings ist zu beachten, dass die Prävalenz der Infertilität mit steigendem Alter der Frau als Ausdruck der natürlichen Erschöpfung der Eierstockreserve zunimmt. Es gilt, dass jenseits des 45. Lebensjahres die überwiegende Mehrzahl der Frauen physiologisch infertil ist.

Es können bei allen Geschlechtern organische Voraussetzungen oder Erkrankungen vorliegen, die die Fertilität herabsetzen, diese wiederum können beeinflussbar bzw. therapierbar oder unveränderlich sein. Beeinflussbare Faktoren der verminderten Zeugungsfähigkeit können u. a. Hormonstörungen sein, die bspw. bei der Hypothyreose gut zu therapieren sind. Veränderungen oder Schädigungen der Eileiter, welche die Konzeptionswahrscheinlichkeit negativ beeinflussen, insbesondere ein distaler Verschluss mit vorliegender Sactosalpinx, sollten zunächst operativ korrigiert bzw. durch Salpingektomie saniert werden. Eine vorhandene Endometriose kann mit Laparoskopie gesichert und ggf. operativ entfernt bzw. konservativ medikamentös therapiert werden. Ein weiterer wesentlicher und unveränderlicher Einflussfaktor bezüglich der Fertilität ist das Alter der Betroffenen. Andere unveränderliche Einflussfaktoren können genetischer Natur sein (z. B. Mikrodeletion des Y-Chromosoms, genetische Erkrankungen wie Zystische Fibrose oder Varianten der Geschlechtschromosomen wie Klinefelter-Syndrom oder Turner-Syndrom).

Auch das Verhalten der Betroffenen hat Einfluss sowohl auf die Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption als auch auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit im Rahmen von Maßnahmen der assistierten Reproduktion. So mindern bspw. Übergewicht oder Nikotinkonsum der Frau oder des Mannes sowie Untergewicht der Frau die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft. Ebenfalls einen wesentlichen Einfluss auf die spontane Schwangerschaftswahrscheinlichkeit haben insbesondere die Häufigkeit und der Zeitpunkt des vaginalen Verkehrs. Psychische Faktoren wie alltagsbedingter Stress werden bezüglich ihrer Auswirkung auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit eher überschätzt. Von vielen Frauen und Männern wird psychischer Stress als einer der wichtigsten ursächlichen Faktoren für Fertilitätsstörungen angesehen. In einer deutschen Stichprobe wurde der berufliche Stress von 34 % der Männer und 39 % der Frauen als Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch angegeben. Tatsächlich aber ist eine kausale Rolle von Stress bei Fertilitätsstörungen wissenschaftlich immer noch sehr umstritten.

2.2.2 Inhalt der Aufklärung im Allgemeinen

Im Rahmen der skizzierten rechtlichen Vorgaben sind bei der Aufklärung der Frauen und ggf. der Männer vor einer Maßnahme der assistierten Reproduktion die folgenden medizinischen Aspekte einzubeziehen:

Zu „Zweck und Art des Eingriffs“:

- Ursachen der Kinderlosigkeit,
- Ablauf des jeweiligen Verfahrens,
- Möglichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft ohne Maßnahmen der assistierten Reproduktion,
- Festlegung der Höchstzahl der einzeitig zu transferierenden Embryonen,
- Möglichkeit der Kryokonservierung von Samenzellen, Eizellen, Hodengewebe und imprägnierten Eizellen,
- Kryokonservierung von Embryonen für den Fall, dass diese aus unvorhergesehenem Grund nicht transferiert werden können.

Zu „Notwendigkeit, Dringlichkeit und Eignung“ der Maßnahme:

- Dauer des Kinderwunsches,
- Alter der Frau und des Mannes,
- Indikationsstellung zur Maßnahme.

Bei der Indikationsstellung für bestimmte Verfahren sind neben dem Alter der Betroffenen die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, der Zustand der Eileiter, das Vorliegen von Risikofaktoren wie bspw. einer Endometriose, die Eierstockreserve, vorausgegangene Behandlungszyklen sowie die Ejakulatqualität zu berücksichtigen.

Zu „Umfang“ der Maßnahme:

- Vorbehandlung mit Hormonstimulation,
- Eizellentnahme,
- Sedierung/Narkose bei Eizellentnahme,
- Embryotransfer,
- hormonelle Unterstützung der Lutealphase.

Zu „Durchführung“ der Maßnahme:

- Überwachung der hormonellen Stimulation mittels Ultraschall/Hormonanalysen,
- ultraschallgesteuerte oder ggf. laparoskopische Eizellentnahme,
- weiterer Umgang mit Eizellen/Samenzellen/Embryonen,
- Embryotransfer.

Zu „Maßnahmen, die dem Schutz des Spenders dienen, sowie den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen“ der beabsichtigten Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe für die Gesundheit:

- Zystenbildung nach Stimulationsbehandlung,
- Überstimulationsreaktionen,
- Nebenwirkungen von Medikamenten,
- operative Komplikationen bei Follikelpunktionen oder bei der Entnahme von Keimzellgewebe.

Zu der zu erwartenden „Erfolgsaussicht“ der Übertragung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe und die „Folgen für den Empfänger sowie sonstige Umstände“, denen erkennbar eine Bedeutung für die Spende beigemessen wird:

- Zu erwartende Erfolgswahrscheinlichkeit des jeweiligen Verfahrens (Schwangerschafts- und Lebendgeburtenwahrscheinlichkeit) in Abhängigkeit vom Alter der Frau und ggf. weiterer Risikofaktoren bei Durchführung eines oder mehrerer Behandlungszyklen,
- Abortrisiko in Abhängigkeit vom Alter der Frau,
- Eileiterschwangerschaft und weitere Komplikationen in der Schwangerschaft,

- die durch die Stimulation sowie die einzeitige Übertragung von mehreren Embryonen bedingte erhöhte Mehrlingswahrscheinlichkeit und die damit verbundenen mütterlichen und kindlichen Risiken (u. a. in Folge der Frühgeburtlichkeit),
- Risiko von psychischen und physischen Auffälligkeiten bei Kindern im Kontext einer Kinderwunschbehandlung,
- Risiken neuer Verfahren, deren endgültige Risikoeinschätzung nicht geklärt ist.

Im Rahmen der Anwendung von Maßnahmen der assistierten Reproduktion ist die Schwangerschafts- und Lebendgeburtswahrscheinlichkeit in erster Linie vom Alter der Frau und ihrer anzunehmenden Eizellreserve sowie vom gewählten Verfahren abhängig. Die Aneuploidierate der Eizellen hat eine wesentliche Bedeutung für die Erlangung einer Schwangerschaft auch unabhängig vom Therapieverfahren. Die entscheidenden Prognosefaktoren für die Erzielung einer Geburt sind neben der auch altersabhängigen Aneuploidie der Eizellen die Anzahl und die Entwicklungsfähigkeit der transferierten Embryonen. Angaben zur Schwangerschafts- und Lebendgeburtswahrscheinlichkeit können die internationalen und nationalen Register bieten, wobei diese altersspezifisch zu betrachten sind, da die Schwangerschafts- und Lebendgeburtswahrscheinlichkeiten der jeweiligen gewählten Methode der assistierten Reproduktion im Wesentlichen vom Alter der Frau und ihrer anzunehmenden Eizellreserve abhängen. Bei dem Verfahren der intrauterinen Insemination mit Stimulation ist von der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) für das Jahr 2016 durchschnittlich eine Geburtenwahrscheinlichkeit pro Zyklus von 8,9 % anzunehmen, bei einer heterologen Insemination von 12,4 %. Nach den Daten des Deutschen IVF-Registers e. V. (DIR) ist von einer durchschnittlichen Geburtenwahrscheinlichkeit bei der IVF und/oder ICSI-Methode von etwa 20 % pro Punktation auszugehen.

Das Ziel der Eizellgewinnung ist die Entnahme von reifen Eizellen, um nach deren späterer Verarbeitung Embryonen transferrieren zu können. Diese sollen dann zu einer Schwangerschaft und zur Geburt eines Kindes führen. Vor Beginn der Maßnahme sind die Betroffenen über folgende Fakten zu informieren:

- Nicht jede gewonnene Eizelle ist geeignet, da ein Teil der gewonnenen Eizellen avital ist, ihre meiotische Reifeteilung oder zytoplasmatische Reifung noch nicht so weit durchlaufen hat, dass sich die Eizelle im Stadium der Befruchtungsfähigkeit (Metaphase-II) befindet.
- Nicht jede geeignete Eizelle wird sich durch IVF oder ICSI befruchten lassen.
- Nicht jede befruchtete Eizelle ist entwicklungsfähig und wird die Präimplantationsentwicklung bis in das Blastozystenstadium regelhaft durchlaufen.
- Nicht jede Blastozyste und nicht jeder entwicklungsfähige Embryo wird sich nach dem Transfer einnisten.
- Nicht jede Schwangerschaft führt zur Geburt eines Kindes.

Zu „zu erwartenden Folgen und Risiken“:

- Schwangerschaftsrisiken in Abhängigkeit von Alter und Gesundheitszustand der Frau,
- hinsichtlich der Entnahme von Keimzellgewebe: Risiko einer Reduktion der endokrinen und reproduktiven Ovarialfunktion.

Zu „Alternativen zur Maßnahme“:

- Versuch der Spontankonzeption,
- Adoption,
- Pflegekind,

- heterologe Verwendung von Samenzellen,
- Verzicht auf ein Kind.

Weitere „für die Behandlung wesentliche Umstände“:

Im Einzelnen ist aus psychosozialer Sicht insbesondere zu informieren, aufzuklären und zu beraten über:

- Abbau von Schuld- und Schamgefühlen (vor genauen Erläuterungen sollte sich der behandelnde Arzt auch einen Überblick über das vorhandene Wissen der Betroffenen über biologische Zusammenhänge verschaffen),
- psychische Belastungen während der Therapie (der durch die medizinische Behandlung verursachte psychische Stress kann belastender erlebt werden als die medizinische Behandlung),
- möglichen Einfluss psychosozialer Faktoren im Sinne einer verhaltensbedingten Fertilitätsstörung (bspw. gestörtes Essverhalten, Hochleistungssport, Genuss- und Arzneimittelmisbrauch, kein Geschlechtsverkehr an den fruchtbaren Tagen, nicht organisch bedingte sexuelle Funktionsstörung),
- mögliche Auswirkungen auf die Paarbeziehung und auf die Sexualität,
- mögliche Steigerung des Leidensdrucks der Kinderlosigkeit bei erfolgloser Behandlung (mögliche depressive Reaktion bei Misserfolg),
- Entwicklung alternativer Perspektiven (bspw. Adoption, Pflegekind, Verzicht auf Therapie).

Es ist fachwissenschaftlich beschrieben, dass Betroffene mit einer Risikobelastung bezüglich psychischer Störungen während der Behandlung vermehrt Depressivität, Ängstlichkeit und bzw. oder eine manifeste psychische Erkrankung entwickeln. Insbesondere in diesen Fällen sollten die Betroffenen unabhängig vom Stadium der assistierten Reproduktion und insbesondere bei früheren negativen Erfahrungen mit der Infertilität oder mehreren erfolglosen Behandlungszyklen auf die Möglichkeit einer behandlungsunabhängigen ärztlichen Beratung (d. h. außerhalb der medizinisch assistierten Reproduktion) und die Möglichkeit einer behandlungsunabhängigen psychosozialen Beratung im Sinne emotionaler Unterstützung und Hilfe bei der Problembewältigung hingewiesen werden. Im Falle der Entwicklung einer psychischen Erkrankung sollen die Betroffenen auf die Möglichkeit einer psychotherapeutischen Behandlung hingewiesen werden.

2.2.3 Ergänzende Inhalte der Aufklärung bei der heterologen Verwendung von Samenzellen

Eine Einrichtung, in der Samen zur heterologen Verwendung für eine assistierte Reproduktion gewonnen wird, hat sicherzustellen, dass der Samenspende vor der Gewinnung des Samens gemäß § 2 Abs. 1 SaRegG aufgeklärt worden ist. Eine Einrichtung der medizinischen Versorgung hat vor einer heterologen Verwendung von Samen für eine assistierte Reproduktion sicherzustellen, dass die Empfängerin der Samenspende gemäß § 4 SaRegG aufgeklärt worden ist. Darüber hinaus sollen die Betroffenen über die möglichen psychosozialen Probleme, die sich daraus für das Kind, den Samenspende und die Wunschkinder ergeben können (bspw. eigene Familiengründung des Samenspenders, die zur Zeugung von möglichen Halbgeschwistern führen kann, mögliche Kontaktaufnahme durch mittels Samenspende gezeugte Kinder/Erwachsene mit dem Samenspende), beraten werden. Dabei soll besonderes Gewicht auf die Entwicklung einer Paarbeziehung sowie auf die Frage der künftigen Aufklärung des Kindes über seine genetische Abstammung gelegt werden.

Der Arzt nimmt keine rechtliche Beratung vor. Aufgrund der komplexen Gesetzeslage und der weitreichenden Konsequenzen wird in diesem Zusammenhang empfohlen, auf die Möglichkeit einer rechtlichen Beratung durch einen Rechtsanwalt oder Notar hinzuweisen.

Untersuchungen haben ergeben, dass die Betroffenen die Information über Möglichkeiten der weiterführenden psychosozialen Beratung häufig als unzureichend empfinden. Daher sollte den Betroffenen eine weiterführende psychosoziale Beratung durch entsprechend qualifizierte ärztliche oder psychologische Psychotherapeuten und bzw. oder psychosoziale Beratungsstellen empfohlen werden.

Bei der Aufklärung von Männern, die Samenzellen für die heterologe Verwendung spenden, sind zusätzlich mindestens die folgenden medizinischen Aspekte einzubeziehen:

Zu „Zweck und Art des Eingriffs“:

- Ablauf des jeweiligen Verfahrens,
- Eignung als Samenspender, bspw. Anamnese, körperliche Untersuchung, Infektiologie,
- Kryokonservierung von Samenzellen.

Zu der „zu erwartenden Erfolgsaussicht“ der heterologen Verwendung von Samenzellen und den „Folgen“ für die Empfängerin bzw. die Betroffenen sowie „sonstigen Umständen, denen erkennbar eine Bedeutung für die Spende“ beigemessen wird:

- Erfolgswahrscheinlichkeit des jeweiligen Verfahrens (Schwangerschafts- und Lebendgeburtenwahrscheinlichkeit),
- psychosoziale Folgen für den Samenspender,
- Information des Kindes über die heterolog verwendete Samenspende,
- Hinweis auf Möglichkeit der rechtlichen Beratung über Konsequenzen der Samenspende.

2.3 Besonderheiten der Information und Aufklärung vor der Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe wegen einer keimzellschädigenden Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

2.3.1 Ergänzende Information vor der Entnahme und Kryokonservierung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe wegen einer keimzellschädigenden Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

Konzepte des Fertilitätserhalts im Falle einer keimzellschädigenden Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel müssen integraler Bestandteil der Information sein. Insbesondere bei onkologischen Erkrankungen ist die Ausnahmesituation der Betroffenen angesichts einer lebensbedrohlichen Situation einzubeziehen. Eine (potenzielle) therapiebedingte Infertilität kann als zusätzliche existenzielle Begrenzung und Herausforderung wahrgenommen werden, mit den damit einhergehenden intensiven emotionalen Belastungen und einer doppelten Bedrohung durch die Erkrankung und eine später mögliche Kinderlosigkeit. Medizinischer Hintergrund der Interventionen sind sowohl maligne Erkrankungen (ca. 90 % der Fälle), wie Mammakarzinome, Lymphome, Hoden- oder Ovarialtumore, als auch nicht-maligne Erkrankungen (ca. 10 % der Fälle), wie rheumatoide Arthritis, Glomerulonephritiden, Thalassämie oder Endometriose, bei denen eine keimzellschädigende Therapie indiziert ist, oder unveränderliche Einflussfaktoren genetischer Na-

tur, z. B. Mikrodeletion des Y-Chromosoms, genetische Erkrankungen wie Zystische Fibrose, oder Varianten der Geschlechtschromosomen wie Klinefelter-Syndrom oder Turner-Syndrom. Aktuelle Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für nicht hereditäre onkologische Erkrankungen oder Fehlbildungen einschließlich kardialer Fehlbildungen bei Nachkommen ehemaliger kinder-onkologischer Patientinnen und Patienten als Folge der fertilitätserhaltenden Interventionen.

Im Rahmen der Information ist darauf hinzuweisen, dass die Fertilitätsprotektion bei schweren Erkrankungen bei postpubertären Patienten bereits seit über 30 Jahren und bei postpubertären Patientinnen in den letzten 10 – 15 Jahren ein standardisiertes medizinisches Verfahren geworden ist. Während aufgrund der anatomischen Voraussetzungen die Gewinnung von Spermien aus dem Ejakulat und, in selteneren Fällen, aus dem Hodengewebe, zur Kryokonservierung Standardverfahren darstellen, die beim postpubertären Jungen und erwachsenen Mann innerhalb weniger Stunden nach Diagnosestellung und vor einer weiteren Therapie prinzipiell durchführbar sind, gehen der Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe bei Patientinnen deutlich aufwendigere vorbereitende Maßnahmen voraus. Über diese geschlechtsspezifischen Anforderungen und Maßnahmen ist jeweils zu informieren.

Die Erfolgsaussichten bei Patientinnen sind abhängig vom Alter, von der Eizellreserve und schließlich von der Anzahl der gewonnenen Eizellen. Das Netzwerk „FertiProtekt“ gibt eine Geburtenwahrscheinlichkeit von etwa 30 % an, wenn durchschnittlich 11 – 13 Eizellen gewonnen wurden, was aber nicht immer möglich ist.

Ob eine fertilitätsprotektive Maßnahme sinnvoll ist und welche Maßnahmen hierbei empfohlen werden können, sollte sich bei Patientinnen an folgenden Kriterien orientieren:

- Das Risiko eines Ausfalls der endokrinen und reproduktiven Ovarialfunktion durch die Therapie oder bei einer entsprechenden genetischen Besonderheit sollte für den späteren Kinderwunsch als mittel bis hoch geschätzt werden. Dieses Risiko ist sowohl von Art und Dosis der geplanten Therapie, bzw. der Dosis und Lokalisation der geplanten Bestrahlung, als auch von der ovariellen Reserve zum Zeitpunkt der Beratung abhängig und sollte im Individualfall abgeschätzt werden.
- Die Erkrankung und das Alter der Patientin bei Durchführung der fertilitätsprotektiven Maßnahmen sollten mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eine spätere Erfüllung des Kinderwunsches noch realisierbar machen.
- Eine spätere Schwangerschaft sollte im Hinblick auf Schwangerschafts- und Geburtsverlauf sowie die Kindsgesundheit grundsätzlich mit der zugrundeliegenden Erkrankung und der erfolgten Therapie vereinbar sein.
- Die fertilitätsprotektive Therapie sollte ohne relevante Verschlechterung der Prognose der Patientin durchführbar sein. Hier ist vorrangig die durch eine fertilitätsprotektive Therapie entstehende Verzögerung des Beginns der kurativen Behandlung maßgeblich.
- Bei der Abwägung, ob eine Ovargewebe-Entnahme empfohlen werden kann, ist darüber hinaus das zu erwartende Metastasierungsrisiko unter Einbeziehung des Ovars und entsprechend das Risiko der Übertragung von Metastasen zu berücksichtigen.

Im Falle einer komplikationslosen Gewebeentnahme kann die weitere Therapie zeitnah, im Idealfall am Folgetag, initiiert werden.

Ob eine fertilitätsprotektive Maßnahme sinnvoll ist und welche Maßnahmen hierbei empfohlen werden können, sollte sich bei Patienten an folgenden Kriterien orientieren:

- Das Risiko einer Störung der Samenproduktion, der potenzielle Ausfall der endokrinen Hodenfunktion oder die Störung der Samendeposition ist sowohl von Art und Dosis der geplanten operativen oder medikamentösen Therapie, bzw. der Dosis und Lokalisation der geplanten Bestrahlung, abhängig. Bei Patienten ist das Ausmaß einer potenziell dauerhaften Schädigung der Samenzellbildung nicht sicher abschätzbar, da eine individuelle Empfindlichkeit der Spermatogenese ebenso wie eine gewisse Abhängigkeit von einer bestehenden Vorschädigung der Hodenfunktion zu beobachten sind. Eine Einschätzung der Fertilität und möglicher Vorschädigungen kann durch eine Ejakulatuntersuchung nach der Richtlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO 2021), ggf. zusätzlich abgesichert durch Hormonwerte (mindestens FSH, LH, Testosteron) und eine Untersuchung der Hoden, erfolgen.
- Die fertilitätsprotektive Therapie sollte ohne relevante Verschlechterung der Prognose des Patienten durchführbar sein. Hier ist vorrangig die durch eine fertilitätsprotektive Therapie entstehende Verzögerung des Beginns der kurativen Behandlung maßgeblich.
- Samenzellen werden durch Masturbation gewonnen und die Kryokonservierung kann in den meisten Fällen mit der Ejakulatdiagnostik kombiniert werden. Ggf. müssen mehrere Samenproben gewonnen werden, um ein ausreichendes Kryodepot anzulegen. Dabei kann die normalerweise empfohlene Karenzzeit von 2 – 7 Tagen außer Acht gelassen werden, um Therapieverzögerungen zu vermeiden.
- Im Fall einer Azoospermie oder einer Störung der Samendeposition (z. B. Anejakulation, retrograde Ejakulation) kann eine operative Hodengewebsentnahme als mikrochirurgisch assistierte oder multiple Standard-TESE angeboten und durchgeführt werden. Im Falle einer komplikationslosen testikulären Gewebentnahme zur TESE kann die weitere Therapie zeitnah begonnen werden.

Zur Information über Chancen und Risiken sind das Alter insbesondere der Patientin und bei allen Geschlechtern die Art der Grunderkrankung, die Prognose und die Art der keimzellschädigenden Therapie oder der genetischen Besonderheit eines Keimzellmangels besonders zu berücksichtigen. Des Weiteren ermöglicht die Kenntnis von Art und Umfang der vorläufig geplanten keimzellschädigenden Therapie eine Beurteilung des Ausmaßes des wahrscheinlich zu erwartenden gonadalen Schadens.

2.3.2 *Ergänzende Inhalte der Aufklärung vor der Entnahme, Kryokonservierung und Übertragung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe wegen keimzellschädigender Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel*

Bei der Aufklärung bezogen auf die keimzellschädigende Therapie oder bei genetischen Besonderheiten eines Keimzellmangels sind Aspekte zu Art, Ausmaß und Prognose der zugrundeliegenden Erkrankung oder der genetischen Besonderheit, sowie zu Art und Ausmaß der geplanten Chemotherapie, bzw. Dosis und Lokalisation der geplanten Bestrahlung oder einer anderen keimzellschädigenden Therapie einzubeziehen. Teil des Aufklärungsgesprächs ist auch eine ausführliche Erörterung über die im Rahmen des angegebenen Zeitfensters möglichen etablierten Maß-

nahmen zur Kryokonservierung, die Risiken der Maßnahme selbst und die Erfolgsaussichten hinsichtlich der Gewinnung von Keimzellen oder Keimzellgewebe.

Bei Patientinnen sind ggf. Kontraindikationen gegen Behandlungsmaßnahmen im Rahmen der assistierten Reproduktion bzw. gegen eine Gravidität zu erwähnen. Bei der Entnahme und autologen Transplantation von prämaturom Ovargewebe ist auf die experimentelle Studienlage der Maßnahme und die nicht abschätzbaren Erfolgsaussichten hinzuweisen. Über die Risiken des jeweiligen operativen Eingriffs ist nach etablierten Grundsätzen aufzuklären. Inhalt der Aufklärung soll im Besonderen sein:

- Verlust von Keimzellgewebe, welches für eine spätere Wiederherstellung von endokriner ovarieller Aktivität und Fertilität fehlt,
- Notwendigkeit einer erneuten Operation zur autologen Transplantation in weiterer Folge,
- nicht auszuschließendes Risiko autologer Transplantation maligner Zellen.

Vor der operativen autologen Übertragung des Ovargewebes soll aufgeklärt werden über:

- Risiken und Belastungen einer Laparoskopie bzw. Laparotomie inklusive des Risikos der Verletzung von Gebärmutter, Darm, Harnblase und Ureter,
- Risiko der Erfolglosigkeit des Eingriffs (Ausbleiben des Anwachsens des Ovargewebes und somit keine Wiederherstellung der endokrinen und reproduktiven Leistung desselben; keine Wiederherstellung der Fertilität trotz Anwachsens),
- Unsicherheit hinsichtlich der Zeitdauer der Wiederherstellung der Ovarialfunktion im Falle eines erfolgreichen Anwachsens,
- mögliche Notwendigkeit einer sich anschließenden extrakorporalen Befruchtung mit finanziellen Kosten, Risiken, Belastungen und geschätzter Eintrittswahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft durch das Verfahren.

Durch Erhebung anamnestischer Parameter (u. a. bestehenden oder zukünftigen Kinderwunsch, vorangegangene Schwangerschaften und Geburten, Zyklusanamnese und Kontrazeption, Grunderkrankung und geplante Therapie, Begleiterkrankungen, Voroperationen, Medikamenteneinnahme, Allergien, Noxenexposition, Familienanamnese, rezente Auslandsaufenthalte) sollen Vorteile, Belastungen und Risiken der geplanten Maßnahme eingeschätzt und mit der Patientin besprochen werden.

Im Hinblick auf den Verlauf von Schwangerschaft und Geburt sind Risiken und Belastungen infolge der Grunderkrankung und Therapie bei der Aufklärung der Patientin und der Planung der Maßnahme besonders zu berücksichtigen.

Bei Patienten ist bei der Aufklärung nicht nur Bezug auf die keimzellschädigende Therapie oder auf die genetische Besonderheit eines Keimzellmangels zu nehmen, sondern auch auf operative Verfahren einzugehen, die die Zahl der Keimzellen reduzieren (z. B. durch eine organerhaltende Tumorenukleation) bzw. entfernen (Orchiektomie ein- oder beidseitig), den Samentransport durch Verschluss der ableitenden Samenwege oder die Samendeposition durch nervale Schädigung kompromittieren. Diese Schädigungen sind in nahezu allen Fällen irreversibel.

Sowohl Ejakulatspermien als auch Hodengewebe zur TESE werden nach Standardprotokollen (meist im *slow freezing*-Verfahren) kryokonserviert und können – sofern der Patient keine anderweitige Festlegung trifft für die Lebensspanne des Patienten in der Flüssig- oder Gasphase (von -196°C bis -160°C) des

Stickstoffs gelagert werden. Allerdings ist zu beachten, dass aufgrund bereits bestehender Vorschädigung der Ejakulatspermien durch die Grunderkrankung oder begleitende Vorerkrankungen die Empfindlichkeit der Spermien gegenüber der Kryokonservierung erhöht ist und bis zu 50 % der Spermien im Rahmen des Vorganges der Kryokonservierung und des späteren Wiederauftauens für eine assistierte Befruchtung absterben können.

Vor der Kryokonservierung von Spermien aus dem Ejakulat soll deshalb aufgeklärt werden über:

- eine deutlich eingeschränkte Eignung kryokonservierter Spermien von Spendern mit fertilitätseinschränkenden Vorerkrankungen bzw. bereits vorbestehender Einschränkung der Samenqualität für eine intrauterine Insemination oder IVF,
- die wahrscheinliche Notwendigkeit der extrakorporalen Befruchtung mittels ICSI.

Bei Erfordernis einer operativen Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe sollen Risiken und Beschränkungen der Therapieoptionen aufgeklärt werden.

Dazu gehören bei der operativen Hodengewebsentnahme zur Kryokonservierung von testikulären Spermien insbesondere die Aufklärung über:

- ein sehr geringes Blutungs- und lokales Entzündungsrisiko sowie das sehr geringe Risiko für mögliche Folgeschäden der Hodenfunktion durch Komplikationen,
- die Erfolglosigkeit der Operation, wenn das Keimepithel bereits eine schwere Störung der Spermatogenese aufweist,
- die Notwendigkeit für eine extrakorporale Befruchtung mittels ICSI bei Verwendung testikulärer Spermien,
- das Risiko des Fehlens einer ausreichenden Anzahl funktionsfähiger Spermien nach dem späteren Wiederauftauen der Gewebeproben für eine extrakorporale Befruchtung,
- die überwiegende Immotilität testikulärer Spermien und die Notwendigkeit zusätzlicher Vitalitätstests für die Selektion vitaler immotiler Spermien im Rahmen der assistierten Befruchtung (z. B. Lasertechnik).

Dazu gehören bei der operativen Hodengewebsentnahme zur Kryokonservierung von immatorem Keimzellgewebe insbesondere die Aufklärung über:

- das experimentelle Stadium des Verfahrens der Refertilisierung des Spenders (hier: Rückübertragung von Hodengewebe), für das zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine standardisierten Methoden in der klinischen Anwendung etabliert ist,
- labortechnisch vollständig andere, etablierte Protokolle für die Kryokonservierung, die sich von der Kryokonservierung von reifen Spermien oder reifem Keimzellgewebe unterscheiden,
- ein sehr geringes Blutungs- und lokales Entzündungsrisiko trotz der vorzugsweise nur einseitigen Gewebeentnahme sowie das sehr geringe Risiko für mögliche Folgeschäden der Hodenfunktion durch Komplikationen,
- die Erfolglosigkeit der Operation, wenn das immature Keimzellgewebe bereits eine schwere Störung der Stammzellen aufweist.

Durch Erhebung anamnestischer Parameter (u. a. Vorschädigung der Hoden, Grunderkrankung und geplante Therapie, Begleiterkrankungen, Voroperationen, Medikamenteneinnahme, Allergien, Noxenexposition, Familienanamnese) und durch die klinische sowie laborchemische Untersuchung (Hoden, Hormone, Ejakulat) sollen Vorteile, Belastungen und Risiken der geplanten Maßnahme eingeschätzt und mit dem Patienten besprochen werden.

2.4 Besonderheiten der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen und der genetischen Beratung

Bei Azoospermie und schwerer Oligoasthenoatozoospermie ist das gehäufte Vorkommen genetisch bedingter Erkrankungen (z. B. Zystische Fibrose), chromosomaler Aberrationen (z. B. Mikrodeletion des Y-Chromosoms) oder Varianten der Geschlechtschromosomen (z. B. Klinefelter-Syndrom) beschrieben. Daher wird in diesen Fällen bei entsprechendem Verdacht und bisher nicht erfolgter Abklärung eine gezielte genetische Untersuchung empfohlen. Spender von Spermien für die heterologe Verwendung mit Hinweisen auf Chromosomenstörungen oder auf genetisch bedingte Erkrankungen sind darüber aufzuklären, dass sie je nach Diagnose ggf. nicht oder nur eingeschränkt als Spender in Frage kommen.

Voraussetzung für die Durchführung genetischer Untersuchungen ist die Einwilligung gemäß § 8 GenDG und eine zuvor erfolgte Aufklärung gemäß § 9 GenDG durch die verantwortliche ärztliche Person. Des Weiteren unterscheidet das GenDG zwischen Aufklärung und genetischer Beratung, die entsprechend den Anforderungen des § 10 GenDG erfolgt. Es wird zwischen genetischer Beratung in diagnostischem, prädiktivem und vorgeburtlichem Kontext differenziert. Demzufolge ergeben sich spezifische Anforderungen. Die Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) in der jeweils über das Internet abrufbaren aktuellen Fassung konkretisieren u. a. die Anforderungen an die Aufklärung sowie an die Beratung und an die Qualifikation der Ärzte.

Aus medizinischer Sicht müssen neben den behandlungsbedingten Risiken Faktoren, die sich auf das Basisrisiko für eine angeborene Erkrankung auswirken (bspw. erhöhtes Alter der Betroffenen bzw. des Spenders von Samen für die heterologe Verwendung, Verwandtenehe), Berücksichtigung finden. Hierzu kann eine Stammbaumerhebung der Betroffenen bzw. des Spenders von Samen für die heterologe Verwendung über grundsätzlich drei Generationen hinweg (u. a. Fehlgeburten, Totgeburten, Personen mit körperlichen oder geistigen Behinderungen, andere Verwandte mit Fertilitätsstörungen) durchgeführt werden. Ergeben sich Hinweise auf Chromosomenstörungen oder auf Erkrankungen, die genetisch bedingt sein könnten, so muss über Information und Aufklärung hinaus das Angebot einer humangenetischen Beratung erfolgen.

2.5 Besonderheiten der Aufklärung und Beratung nach § 3a ESchG und PIDV

Voraussetzung für die Durchführung einer PID ist – auch bei fertilen Frauen und Männern – eine IVF. Diese Richtlinie ist daher für die IVF im Rahmen einer PID zu beachten.

2.6 Einwilligung

Eine zwingende Voraussetzung für die Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe ist die Einwilligung:

- der Frau, deren Eizelle für eine spätere Befruchtung oder deren Ovargewebe für eine spätere Rückübertragung entnommen werden soll, und
- des Mannes, dessen Spermien für eine spätere Befruchtung gewonnen oder dessen Hodengewebe für eine spätere Rückübertragung entnommen werden soll (§ 8b Abs. 1 S. 1, Abs. 2 TPG bzw. § 8c Abs. 1 Nr. 1 lit. b TPG).

Die Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe bei einer lebenden Person und deren Übertragung ist gemäß § 8b Abs. 1

S. 1, Abs. 2 TPG bzw. § 8c Abs. 1 Nr. 1 lit. a TPG nur zulässig, wenn die Person einwilligungsfähig ist. Lediglich die Entnahme von Eizellen sowie von Ovar- oder Hodengewebe zur Rückübertragung ist auch bei einer nicht einwilligungsfähigen Person gemäß § 8c Abs. 2 TPG zulässig, wenn der gesetzliche Vertreter oder ein Bevollmächtigter entsprechend § 8 Abs. 2 S. 1 und 2 TPG aufgeklärt worden ist und in die Entnahme und die Rückübertragung eingewilligt hat. Dabei sind nach § 8c Abs. 2 S. 2 TPG die Vorschriften zur Ausübung der elterlichen Sorge und zur Betreuung gemäß §§ 1627, 1901 Abs. 2 und 3 sowie § 1904 BGB zu beachten. Die Eltern üben nach § 1627 BGB die elterliche Sorge zum Wohl des Kindes aus. Das Sorgerecht der Eltern findet jedoch dort seine Grenze, wo die geplante Maßnahme dem Kindeswohl entgegensteht. Aus § 1901 Abs. 2 und 3 BGB ergibt sich die Bindung des Betreuers an die Wunschbefolgung und das subjektiv zu bestimmende Wohl des Betreuten. Die Einwilligung kann gemäß § 8 Abs. 2 S. 6 TPG „schriftlich, elektronisch oder mündlich widerrufen werden“.

2.7 Ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung der Spender

Insbesondere in den Abschnitten 3 und 3a des TPG und in der TPG-GewV werden die Voraussetzungen für die Entnahme und Untersuchung menschlicher Gewebe und damit auch Keimzellen oder Keimzellgewebe bei lebenden Spendern festgelegt. Nach § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 2 TPG ist „die Gewebeeinrichtung [...] verpflichtet, [...] sicherzustellen, dass nur Gewebe von Spendern entnommen werden, bei denen eine ärztliche Beurteilung nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik ergeben hat, dass der Spender dafür medizinisch geeignet ist [...]“. Gemäß § 6 Abs. 1 S. 1 TPG-GewV ist es für die Verwendung von Keimzellen im Rahmen einer medizinisch unterstützten Befruchtung erforderlich, dass „nach ärztlicher Beurteilung die Verwendung medizinisch indiziert und der gesundheitliche Schutz der Empfängerin und des Kindes gewährleistet sind“.

Die Verwendung von Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion kann indiziert sein, wenn andere Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind oder die Wahrscheinlichkeit der Herbeiführung einer Schwangerschaft durch andere Behandlungsmethoden zu gering ist (vgl. 3.3.2). Dabei ist auszuschließen, dass der Eintritt einer Schwangerschaft absehbar zu lebensbedrohlichen maternalen Komplikationen führt oder der Gesundheitszustand der Frau absehbar mit dem Austragen einer Schwangerschaft nicht vereinbar ist.

Um sicherzustellen, dass nur Gewebe von Spendern entnommen werden, bei denen eine ärztliche Beurteilung nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik ergeben hat, dass der Spender dafür medizinisch geeignet ist, müssen die Frau bzw. der Mann einer gynäkologischen (s. 2.7.1) bzw. andrologischen (s. 2.7.2) Untersuchung sowie einer Testung auf Infektionsparameter (s. 2.7.3) unterzogen werden.

In diesem Rahmen ist auch zu prüfen, ob die Infertilität ursächlich behandelt bzw. durch andere Verfahren als diejenigen der assistierten Reproduktion behoben werden kann (bspw. Korrektur eines Tubenverschlusses oder hormonelle Stimulation bei sekundärem Hypogonadismus des Mannes). Auch sollte bei Sexualstörungen als Ursache der Infertilität zunächst eine Sexualberatung/-therapie der Betroffenen erfolgen. Sexuell übertragbare Krankheiten und urogenitale Infektionen, bspw. Chlamydien-

Infektionen, sollen vor Maßnahmen der assistierten Reproduktion nach Möglichkeit therapiert werden.

Entscheidungen über die Diagnostik und Therapie sollten auf der Basis der reproduktiven Autonomie der Betroffenen und des Kindeswohles interdisziplinär, abhängig von der Erkrankung bspw. unter Beteiligung von psychiatrischer, psychotherapeutischer, neurologischer, pädiatrischer und psychosozialer Qualifikation, betrachtet werden.

Bei der Feststellung der Spendereignung in der Entnahmeeinrichtung und den für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen in dem Gewebespendelabor ist § 33 AMWHV zu beachten.

2.7.1 Untersuchung der Frau

Die Frau ist vor einem geplanten Verfahren der assistierten Reproduktion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen, um ihren Gesundheitszustand und Fertilitätsstatus zu beurteilen, und es sind ggf. Kontraindikationen gegen Behandlungsmaßnahmen im Rahmen der assistierten Reproduktion bzw. gegen eine Gravidität zu erfassen. Zu den erforderlichen Maßnahmen zählen Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, ergänzt um die Sonographie der Genitalorgane und eine hormonelle Basisdiagnostik. Behandelbare Störungen müssen therapiert werden, ehe die Indikation für eine Insemination, IVF oder ICSI gestellt werden kann. Dies gilt insbesondere für urogenitale Infektionen, die die Frau und das Kind gefährden könnten.

2.7.1.1 Besonderheiten im Vorfeld einer Kryokonservierung von Eizellen und Ovargewebe zur autologen Verwendung wegen keimzellschädigender Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

Die Patientin ist vor einem geplanten Verfahren der Fertilitätsprotektion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Zu den erforderlichen Maßnahmen zählen neben der Anamnese eine körperliche Untersuchung, ergänzt um die Sonographie der Genitalorgane und eine altersadaptierte hormonelle Basisdiagnostik. Bei postpubertären Frauen sollte zusätzlich die Messung des AMHs im Serum zur Einschätzung der individuellen ovariellen Reserve, ggf. ergänzt durch eine Bestimmung des Antralfollikelbesatzes, durchgeführt werden.

Die im Rahmen dieser Richtlinie erfassten Behandlungsmaßnahmen zur Fertilitätsprotektion sind die Entnahme von Eizellen und die anschließende Kryokonservierung von unbefruchteten oder imprägnierten Eizellen (vgl. 3.1.2) und die Entnahme, Präparation und Kryokonservierung von ovariellem Kortex (vgl. 3.1.3). Eine Kombination beider Verfahren ist möglich, in diesem Fall sollte zunächst die laparoskopische Entnahme erfolgen und direkt im Anschluss die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Eizellentnahme beginnen. Unbefruchtete Eizellen sind im gleichen Umfang wie imprägnierte Eizellen in der Lage, die Kryokonservierung durch Vitrifikation zu überstehen und zu einer Schwangerschaft mit unauffälligem Verlauf zu führen. Die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen lässt Fragen der Partnerwahl offen.

2.7.2 Untersuchung des Mannes

Der die Samenzellen spendende Mann ist vor einem geplanten Verfahren der assistierten Reproduktion fachkundig von einem

entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Grundsätzlich sollten Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion einbezogen sein. Der die Samenzellen spendende Mann ist im Hinblick auf seinen Gesundheitszustand und Fertilitätsstatus zu beurteilen und es sind ggf. Kontraindikationen gegen eine Samenspende zu erfassen. Dazu gehören eine Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, Ejakulatanalyse sowie bei sich ergebender Indikation ergänzend eine Sonographie der Skrotalorgane sowie ggf. hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen. Dies schließt auch eine interne und externe Qualitätskontrolle der Ejakulatuntersuchungen ein. Die Bestimmung der Samenzellkonzentration, -motilität und -morphologie unterliegt den Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – RiLi BÄK Labor (2014), die eine regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen und den Erwerb eines gültigen Zertifikats beinhalten (RiLi BÄK Labor Ejakulatuntersuchung 2011). Behandelbare Störungen müssen therapiert werden, ehe die Indikation für eine Insemination, IVF, ICSI oder TESE/ICSI gestellt werden kann. Dies gilt insbesondere für sexuell übertragbare Krankheiten und andere urogenitale Infektionen, die die Frau und das Kind gefährden könnten.

2.7.2.1 Besonderheiten im Vorfeld einer Kryokonservierung von Samenzellen oder Hodengewebe wegen keimzellschädigender Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

Der Patient ist vor einem geplanten Verfahren der Fertilitätsprotektion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Zu den erforderlichen Maßnahmen zählen neben der Anamnese eine körperliche Untersuchung, ergänzt um die Untersuchung der Hoden mittels Sonographie sowie eine Blutentnahme für die Hormonanalyse. Als Basisdiagnostik sind mindestens LH, FSH und Testosteron erforderlich, die ggf. um zusätzliche Parameter (Prolaktin, Östradiol, freies Testosteron, SHBG und Inhibin-B) zu ergänzen sind. Die erforderliche Serologie nach TPG und TPG-GewV ist vor der Kryokonservierung durchzuführen.

Um keine Samenzellen für die Kryokonservierung durch die Diagnostik zu verlieren, ist die Maßnahme der Kryokonservierung von Samenzellen aus dem Ejakulat nach Möglichkeit mit der diagnostischen Ejakulatanalyse zu kombinieren. Die Ejakulatanalyse im Rahmen der Kryokonservierung von Ejakulatspermien erfolgt nach den Vorgaben der WHO in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung (WHO 2021). Je nach Dringlichkeit der angestrebten Kryokonservierungsmaßnahme sind die aus der Diagnostik gewonnenen Befunde nur bedingt für eine unmittelbare Therapie zur Verbesserung der Fertilität anwendbar, sondern gehen in die Beratung über die Anwendung der Maßnahmen ein. Darüber hinaus stellen sie einen wichtigen Ausgangspunkt für eine nach Abschluss der keimzellschädigenden Therapie bzw. bei einer genetischen Besonderheit eines Keimzellmangels zu beurteilende Fertilitätsreserve dar.

Die Gewinnung von Keimzellgewebe bei einem Patienten ist indiziert, wenn sich im Rahmen der für die Kryokonservierung erforderlichen Ejakulatanalyse eine der folgenden Befundkonstellationen zeigt:

- Azoospermie (Fehlen von Spermien im Ejakulat),
- schwere Kryptozoospermie mit einer sehr geringen Konzentration ($< 0,1$ Mill. Spermien/ml oder $< 0,1$ Mill. Spermien/Ejakulat),
- eine für die Kryokonservierung unzureichende Ejakulatqualität mit z. B. fehlenden vitalen Spermien vor der Kryokonservierung oder nach dem Wiederauftauen eines Aliquots,
- eine Ejakulationsstörung, die die Gewinnung eines für die Kryokonservierung geeigneten Ejakulates nicht zulässt, oder wenn eine Ejakulatanalyse aufgrund einer präpubertären Situation nicht möglich ist.

Die Gewinnung von Keimzellgewebe erfolgt entweder konventionell mit Entnahme multipler Hodenbiopsien oder durch die mikrochirurgisch assistierte Hodengewebsentnahme jeweils in Kombination mit der Kryokonservierung des Gewebes zur späteren TESE für eine assistierte Befruchtungsmaßnahme, wenn möglich aus beiden Hoden. In seltenen Fällen kann bei Patienten mit einer nicht korrigierbaren Obstruktion der ableitenden Samenwege auch eine mikrochirurgische Aspiration von Spermien aus den Nebenhoden (mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration, MESA) erwogen und durchgeführt werden.

Ziel der Kryokonservierung als fertilitätsersetzende Maßnahme ist die ausreichende Asservierung von Spermien, die nach Möglichkeit für mindestens 10 oder mehr Behandlungszyklen ausreichen.

Bei der Kryokonservierung von Spermien hängt das Überleben der Zellen nach dem Einfrieren und Wiederauftauen von der Minimierung der intrazellulären Eiskristallbildung ab, was durch Verwendung geeigneter Kryoprotektiva (meist auf Glycerolbasis) und angepasster Kühlungs- und Aufwärmungsraten erreicht werden kann. Im Falle einer stark eingeschränkten Samenqualität empfiehlt es sich, die Motilität der Spermien vor der Kryokonservierung sowie nach dem Auftauen zu bestimmen. Die Lagerung und die Zeitdauer der Lagerung von Ejakulat (und TESE- sowie MESA-Material) unter geeigneten Bedingungen führt zu keiner weiteren Verschlechterung der Spermienqualität. Da für eine ICSI-Behandlung ein einzelnes vitales Spermium pro Eizelle Verwendung findet, ist auch die Kryokonservierung von deutlich eingeschränkten Samenproben mit einzelnen Spermien sinnvoll.

Die Gewinnung von Keimzellgewebe beim präpubertären Jungen erfolgt durch die Biopsie eines Hodens zur Asservierung von immaturren testikulären Stammzellen im Hodengewebe. Das Verfahren zur Refertilisierung des Spenders (hier: Rückübertragung von Hodengewebe) ist derzeit experimentell. Die Methoden der Gewebeentnahme, der Gewebeaufbereitung der Gewebestückchen und der Kryokonservierung auf Dimethylsulfoxid-Basis sind etablierte publizierte Protokolle, während die möglichen Verfahren sowie der Zeitpunkt der Refertilisierung der Spender noch nicht klinisch etabliert sind.

2.7.2.2 Besonderheiten bei Samenspende für die heterologe Verwendung

Ergänzend ist es für die heterologe Verwendung von Samenzellen im Rahmen von Maßnahmen einer medizinisch unterstützten Befruchtung gemäß § 6 Abs. 2 TPG-GewV erforderlich, „dass der Spender nach ärztlicher Beurteilung aufgrund seines Alters, seines Gesundheitszustandes und seiner Anamnese für die Samenspende geeignet ist und durch die Verwendung der gespendeten Samenzellen bedingte Gesundheitsrisiken für andere aus-

geschlossen sind. Die Angaben des Spenders sind mittels eines Fragebogens sowie einer anschließenden persönlichen Befragung des Spenders durch den Arzt zu erheben [...].“

Aus medizinischer Sicht soll der den Spender untersuchende Arzt auf folgende Aspekte achten:

- Der Samenspender soll einen guten körperlichen und seelischen Gesundheitsstatus aufweisen und frei von übertragbaren Krankheiten sein.
- Bei der Erhebung der Eigen- und Familienanamnese über drei Generationen sollten sich keine konkreten Hinweise auf eine mögliche Anlageträgerschaft des Spenders für schwerwiegende, genetisch bedeutsame Erkrankungen oder Chromosomenstörungen ergeben, welche deutlich erhöhte Risiken für seine eigenen Nachkommen vermitteln könnten. In unklaren Situationen sollte ergänzend zur Risikobeurteilung eine genetische Beratung empfohlen werden.
- Der Samenspender soll zum Zeitpunkt der Samenspende nicht älter als 40 Jahre sein, da das Risiko chromosomaler und genetischer Erkrankungen bei den Kindern älterer Väter ansteigt.

2.7.3 Testung auf Infektionsparameter

2.7.3.1 Testung auf Infektionsparameter bei autologer Verwendung von Keimzellgewebe

Zum Schutz des mit Entnahme, Aufbereitung, Lagerung, Transport und Übertragung befassten Personals und zur Beurteilung der Notwendigkeit eventuell im Rahmen der Lagerung des Gewebes zusätzlich erforderlicher Maßnahmen ist die Person gemäß Anlage 2 Nr. 2 lit. a TPG-GewV i. V. m. Anlage 3 Nr. 1 TPG-GewV (Erforderliche Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren) auf Infektionsparameter zu testen.

2.7.3.2 Testung auf Infektionsparameter bei homologer Verwendung

Spender menschlicher Keimzellen zur homologen Verwendung sind gemäß § 6 Abs. 1 S. 2 i. V. m. Anlage 4 Nrn. 1 und 3 TPG-GewV (Erforderliche Laboruntersuchungen für die Verwendung von Keimzellen) auf Infektionsparameter zu testen. Die biologischen Untersuchungen werden grundsätzlich am Serum oder Plasma des Spenders nach Anlage 4 Nr. 3 lit. a i. V. m. Anlage 3 Nr. 2 lit. b TPG-GewV vorgenommen. Bei der homologen Verwendung von Keimzellen sind die Blutproben gemäß Anlage 4 Nr. 3 lit. b TPG-GewV innerhalb von drei Monaten vor der ersten Spende und bei der Verwendung weiterer Spenden weitere Blutproben spätestens 24 Monate nach der vorherigen Blutprobe zu entnehmen. Gemäß Anlage 4 Nr. 1 lit. a TPG-GewV kann der für die Entnahme verantwortliche Arzt bei der Verwendung von Samenzellen, die zur intrauterinen Samenübertragung aufbereitet und nicht gelagert werden, von der Durchführung der biologischen Untersuchungen absehen, sofern die Gewebeeinrichtung nachweisen kann, dass dem Risiko der Kreuzkontamination und der Exposition des Personals durch die Anwendung validierter Verfahren begegnet wurde.

2.7.3.3 Testung auf Infektionsparameter bei heterologer Verwendung

Samenspender für die heterologe Verwendung von Samenzellen sind gemäß § 6 Abs. 2 S. 3 i. V. m. Anlage 4 Nr. 2 TPG-GewV (Erforderliche Laboruntersuchungen für die heterologe Verwen-

dung von Samenzellen) auf Infektionsparameter zu testen. Die biologischen Untersuchungen werden nach Anlage 4 Nr. 3 lit. a i. V. m. Anlage 3 Nr. 2 lit. b TPG-GewV grundsätzlich am Serum oder Plasma des Spenders vorgenommen. Für die heterologe Verwendung von Samenzellen sind die Blutproben nach Anlage 4 Nr. 3 lit. c TPG-GewV zum Zeitpunkt jeder Spende zu entnehmen. Die Urinproben von Samenspendern müssen beim Test auf Chlamydien mittels NAT negativ reagieren.

3. Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen oder Keimzellgewebe

3.1 Keimzell- oder Keimzellgewebegewinnung

Nach § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 1 TPG ist die Gewebeeinrichtung verpflichtet, „die Anforderungen an die Entnahme von Geweben nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzuhalten, insbesondere an [...] das Entnahmeverfahren [...]“. Zur Einhaltung dieser Anforderungen ist die Entnahmeeinrichtung nach § 2 TPG-GewV „insbesondere verpflichtet, sicherzustellen, dass die Art und Weise der Entnahme hinsichtlich der Art der gespendeten Gewebe geeignet ist und die für ihre Verwendung erforderlichen biologischen und physikalischen Eigenschaften erhalten bleiben“. Weiterhin findet für die Gewinnung von Gewebe auch § 34 AMWHV Anwendung.

Eine Eizellentnahme gemäß dem Stand der medizinischen Wissenschaft kann ohne Sedierung, in Analgosedierung oder in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

Die Samenzellgewinnung erfolgt in den meisten Fällen durch Masturbation. Eine operative Samenzellentnahme mittels Aspiration aus dem Nebenhoden (MESA) oder Hodenbiopsie kann in Analgosedierung oder in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Die Gewebeentnahme zur Samenzellgewinnung mittels Hodenbiopsie kann uni- oder bilateral und uni- oder multifokal, als konventionelle Hodenbiopsie mit nachfolgender TESE oder Hodenbiopsie unter Verwendung eines Operationsmikroskops mit nachfolgender TESE (mikroTESE) erfolgen und sollte möglichst eine histologische Untersuchung zur diagnostischen Abklärung der Ursache der männlichen Fertilitätsstörung beinhalten.

Nach § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 5 TPG ist „die Gewebeeinrichtung [...] verpflichtet, [...] vor und nach einer Gewebeentnahme bei lebenden Spendern Maßnahmen für eine erforderliche medizinische Versorgung der Spender sicherzustellen [...]“. Bei Entlassung nach dem Eingriff ist aus medizinischer Sicht daher Folgendes zu beachten:

- Die Patientinnen und Patienten sollen räumlich, zeitlich und zur Person orientiert sein, stabile Vitalzeichen zeigen und eine ausreichende Analgesie erhalten.
- Die Aufnahme von Flüssigkeit durch Trinken ohne Erbrechen sollte möglich sein.
- Anzeichen für eine relevante Nachblutung oder eine Hämatombildung sollen nicht bestehen.
- Die Entlassung sollte von dem Arzt, der die Gewebeentnahme durchgeführt hat, und ggf. dem die Narkose durchführenden Arzt vorgenommen werden.
- Relevante Aspekte/Instruktionen zur Nachsorge nach Anästhesie und Operation (postnarkotisch und postoperativ) müssen der Patientin oder dem Patienten und ggf. der Begleitperson übermittelt werden.
- Eine Kontaktadresse für Notfälle (Person und Telefonnummer) ist der Patientin oder dem Patienten mitzugeben.

3.1.1 Samenzellgewinnung und -untersuchung

Die Gewinnung der Spermien umfasst nach § 20b Abs. 1 S. 1 AMG deren „direkte oder extrakorporale Entnahme [...] einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren“. Besonderer Wert ist auf die Sicherstellung der Probenzugehörigkeit (Identität des Spenders) zu legen. Anlässlich jeder Spende bzw. jeder spendenbezogenen Untersuchung wird empfohlen, die Identität des Spenders festzustellen (bspw. gültiges amtliches Personaldokument mit Lichtbild). Werden Spermien nicht in einer Entnahmeeinrichtung gewonnen, sind gemäß § 6 Abs. 1 S. 4 TPG-GewV Name und Anschrift der Gewebeeinrichtung, welche die Spermien erhalten soll, sowie Angaben über die Spenderidentität und Tag und Uhrzeit der Gewinnung im Entnahmebericht nach § 5 Abs. 2 TPG-GewV zum Zweck der Dokumentation ggf. mittels einer schriftlichen Erklärung des Spenders festzustellen.

Die Gewinnung der Spermien erfolgt unter Einhaltung der von der World Health Organization (WHO) im „WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates“ vorgegebenen Kriterien. Die dort angeführten Vorgaben im Hinblick auf Räumlichkeiten, Karenzzeit, Gefäße, Pipetten und hygienische Maßnahmen sollten beachtet werden. Die für die Fertilisation vorgesehenen Proben müssen in geeignete sterile Gefäße gewonnen und mit sterilen Pipettenspitzen bearbeitet werden. Die Untersuchung des Ejakulates erfolgt nach der gültigen WHO-Richtlinie.

Die für die assistierte Reproduktion vorgesehenen Samenproben müssen vor ihrer Verwendung im Rahmen einer Insemination, IVF oder ICSI präpariert werden. Diese Präparation dient dem Zweck, die Spermien von Seminalplasma, Debris und mit der Fertilisation interferierenden Substanzen zu befreien, die progressiv motilen Spermien zu konzentrieren und morphologisch auffällige Spermien weitgehend zu eliminieren. Die gängigsten Präparationsverfahren sind:

- einfaches Waschen,
- Swim-up-Verfahren (mit oder ohne vorherigem Waschen) oder
- Dichtegradient-Zentrifugation.

Diese Verfahren werden im WHO-Laborhandbuch (2021) beschrieben. Einfaches Waschen kann bei Normozoospermie insbesondere mit hohen Spermienzahlen oder bei Kryptozoospermie angewandt werden, das Swim-up-Verfahren bietet sich bei Normozoospermie und bei mäßiger Oligoasthenoatozoospermie an. Die Dichtegradient-Zentrifugation ist u. a. für mäßiggradige bis schwere Oligoasthenoatozoospermie und bei HIV-positiven Spermien Spendern geeignet.

Bei obstruktiver Azoospermie durch MESA aus den Nebenhoden gewonnene Spermien in hoher Zahl können durch Swim-up oder Dichtegradient-Zentrifugation angereichert werden. Bei niedrigen Zahlen ist ein einfaches Waschen angebracht. Bei der MESA sollte eine Kontamination mit Erythrozyten oder anderen Zellen möglichst vermieden werden.

Aus durch Hodenbiopsie gewonnenem Gewebe lassen sich Spermien extrahieren (TESE). Bei obstruktiver Azoospermie reichen regelhaft kleine Biopsiefragmente, um ausreichend Spermien für die Injektion extrahieren zu können. Bei nicht-obstruktiver Azoospermie ist die Spermatogenese häufig so stark eingeschränkt oder nur fokal vorhanden, dass die Extraktion re-

gelhaft erhöht zeit- und arbeitsaufwändig ist. Erythrozyten können durch einen Waschvorgang entfernt werden. Nach mechanischer Mazeration und bzw. oder enzymatischer Digestion gelingt die Isolierung von Spermien. Die Isolierung der Spermien kann aus frischen oder kryokonservierten Biopsaten erfolgen. Der Kryokonservierung kann die Isolierung einer Probe aus einem Teilstück des Biopsates vorausgehen.

Bei retrograder Ejakulation sollte der betroffene Mann zunächst zur Alkalisierung des Urins Natriumbicarbonat einnehmen. Nach initialer Entleerung der Blase und anschließender Masturbation sollte in ein Kulturmedium enthaltendes Gefäß uriniert werden. Die Spermien werden durch Zentrifugation angereichert und durch eine Dichtegradient-Zentrifugation für die Fertilisation präpariert. Ein medikamentöser Behandlungsversuch kann erwogen werden, um eine antegrade Ejakulation zu ermöglichen.

Bei Männern mit gestörter Ejakulation (bspw. Rückenmarksläsionen) können Ejakulate bspw. durch vibratorische oder elektrische Stimulation gewonnen werden. Bei Männern mit gestörter oder retrograder Ejakulation ist eine Kryokonservierung der Proben vor dem Beginn der Behandlung zu empfehlen. Die so gewonnenen Spermien werden bspw. mit der Dichtegradient-Zentrifugation für die Fertilisation aufbereitet.

Insbesondere zu folgenden Aspekten der Spermien Gewinnung sollten aus medizinischer Sicht Standardarbeitsanweisungen (SOPs) vorliegen:

- Spermioigrammerstellung,
- Annahme und ggf. Weiterleitung von Proben inklusive Transportbedingungen,
- Annahme und Aufbereitung operativ gewonnener frischer und bzw. oder kryokonservierter Spermien/Hodengewebe,
- spezielle Aufbereitungsmethoden der Spermien für die einzelnen Verfahren,
- Kryokonservierung von Spermien oder operativ gewonnenen Hodengewebes,
- Qualitätskriterien zur Prüfung von Spermien,
- Freigabe der Spermien vor intrauteriner Insemination, IVF, ICSI, Kryokonservierung.

3.1.2 Eizellgewinnung und -untersuchung

Die Gewinnung der Eizellen umfasst deren „direkte oder extrakorporale Entnahme [...] einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren“. Anlässlich jeder Spende bzw. jeder spendenbezogenen Untersuchung wird empfohlen, die Identität der Spenderin festzustellen (bspw. gültiges amtliches Personaldokument mit Lichtbild).

Vor der Entnahme der Eizellen findet in den meisten Fällen eine hormonelle Stimulationsbehandlung statt, um die Anzahl der Eizellen bei der Entnahme zu erhöhen. Die höchste Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht bei einer Gewinnung von 10 – 15 Eizellen pro Stimulationsbehandlung. Eine höhergradige Überstimulation ist in diesen Fällen nicht zu erwarten. Bei der Stimulationsbehandlung können verschiedene Medikamente zum Einsatz kommen, wobei grundsätzlich Medikamente zur Anregung des Follikelwachstums (bspw. selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren [SERMs], humanes Menopausen gonadotropin [hMG], rekombinantes follikelstimulierendes Hormon [rFSH], rekombinantes luteinisierendes Hor-

mon [recLH]) von Medikamenten zur Verhinderung der vorzeitigen Ovulation (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten [GnRH-A] und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten [GnRH-Ant]) und Medikamenten zur gezielten Auslösung der Ovulation (urinäres oder rekombinantes humanes Chorion-Gonadotropin [hCG] oder GnRH-A nach Stimulation im GnRH-Antagonisten-Protokoll) unterschieden werden müssen. Zur Unterstützung der Lutealphase kommen in erster Linie Progesteronpräparate, ggf. auch Estradiol oder hCG zum Einsatz. Bei der Stimulationsbehandlung zum Ziel der kontrollierten Polyovulation wird zwischen dem GnRH-Antagonisten-Protokoll und den GnRH-Agonisten-Protokollen unterschieden, welche ähnliche Effizienzen, aber unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufweisen.

Daher sollte die Art der Stimulation sowie die Dosis und Art der verwendeten Medikamente an die individuellen Voraussetzungen der Frau angepasst werden. Insbesondere sollten individuelle Prognosefaktoren für die Stimulationsbehandlung (Verlauf vorangegangener Stimulationszyklen, Vorliegen eines Polyzystischen Ovarsyndroms [PCOS], erhöhte oder erniedrigte Werte des Anti-Müller-Hormons [AMH]) in Betracht gezogen werden, um ein zu starkes oder zu schwaches Ansprechen der Eierstöcke möglichst zu vermeiden. Zu beachten ist, dass das therapeutische Fenster bei der Gonadotropinstimulation stark altersabhängig ist und ein vermindertes Ansprechen der Ovarien auf die Stimulationsbehandlung durch eine Dosisescalation auf 450 IE rFSH (oder äquivalenten Dosen hMG) pro Tag regelhaft nicht kompensiert werden kann. Eine darüber hinausgehende Dosiserhöhung führt nicht zu einem Anstieg der Anzahl gewonnener Eizellen. Der Verlauf der Stimulation muss mittels Ultraschalluntersuchungen und ggf. endokriner Messungen überwacht werden. Bei drohendem Überstimulationssyndrom sollte die finale Oozytenreifung nach Stimulation im Antagonisten-Protokoll nicht mit hCG, sondern mit einem GnRH-A getriggert werden, sofern dies aus medizinischen Gründen geboten ist. Zur Vermeidung eines spätmanifestierenden ovariellen Überstimulationssyndroms, welches durch den Eintritt einer Schwangerschaft ausgelöst wird, soll die Kryokonservierung von unbefruchteten oder imprägnierten Eizellen für eine Übertragung zu einem späteren Zeitpunkt erwogen werden.

Während aller Schritte der Eizellentnahme ist besonders auf konstante Temperaturbedingungen der verwendeten Gefäße und Medien (s. u.) zu achten. Die Arbeitsschritte sollen effizient und zügig erfolgen.

Die Entnahme der Eizellen erfolgt in den meisten Fällen mittels vaginalsonographisch kontrollierter, transvaginaler Punktion der Follikel. In Einzelfällen ist die laparoskopische Entnahme notwendig. Um eine Kontamination der Follikelflüssigkeit mit Spuren von Desinfektionsmittel zu vermeiden, wird bei transvaginaler Punktion bewusst auf eine Desinfektion von Vulva, Vagina und Portio verzichtet. Die Vagina sollte vor dem Eingriff mit temperierter, steriler Flüssigkeit ausgespült werden (bspw. 0,9 % Natriumchlorid [NaCl]). Für die Eizellentnahme sind sterile Medizinprodukte (Instrumente, Punktionsnadeln, Punktionschienen, Aspirationssysteme) zu verwenden. Die Instrumente und Entnahmematerialien müssen für ihren Verwendungszweck geeignet sein. Sie sind regelmäßig für die Entnahme von Eizellen instand zu halten. Werden wiederverwendbare Medizinprodukte eingesetzt, muss deren Aufbereitung (Reinigung und Sterilisation) unter Berücksichtigung der Angaben des Herstellers mit ge-

eigneten validierten Verfahren i. S. d. § 8 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) erfolgt sein. Für medizinische Geräte (bspw. elektrische Aspirationspumpe, Ultraschallgerät, Heizsysteme), welche ferner für die Entnahme verwendet werden, gilt dies gleichermaßen.

Direkt vor der Follikelpunktion bzw. der Allgemeinanästhesie ist erneut die Identität des Spenders zu überprüfen, um Verwechslungen ausschließen zu können.

Nach der Entnahme werden Kumulus-Oozyten-Komplexe aus der Follikelflüssigkeit isoliert und in das Kulturmedium überführt, um der weiteren Verarbeitung zugeführt zu werden. Die Zeit zwischen Eizellentnahme und Überführung der Kumulus-Oozyten-Komplexe in das Kulturmedium sollte möglichst minimiert werden. Eine längere Exposition der Eizellen mit Follikelflüssigkeit sollte vermieden werden. Die Temperatur aller Materialien, Medien und Arbeitsflächen, welche in Kontakt mit den Eizellen kommen, ist durch geeignete Gerätschaften möglichst konstant zu halten. Eizellen sind besonders temperatursensitiv, weil die Meiose-Spindel schon bei +33° C depolymerisiert und dies zur irreversiblen Schädigung der Eizellen führen kann. Die Temperatur sollte daher idealerweise der physiologischen Körperkerntemperatur von +37° C +/-1° C entsprechen.

Die Aspiate der Follikelflüssigkeit sollten unter einem Stereomikroskop (meist 8fache bis 60fache Vergrößerung) mit beheizbarer Arbeitsfläche auf die vorhandenen Kumulus-Oozyten-Komplexe durchsucht werden. Eine verlängerte Lichtexposition der Oozyten sollte vermieden werden. Eizellen können entweder kryokonserviert werden, wobei für die Kryokonservierung der Eizellen das Verfahren der Vitrifikation eingesetzt werden sollte, oder mittels konventioneller IVF oder mittels ICSI fertilisiert werden.

Insbesondere zu folgenden Aspekten der Eizellgewinnung sollten aus medizinischer Sicht Standardarbeitsanweisungen (SOPs) vorliegen:

- Durchführung der Eizellsuche,
- Überführung in das Kultursystem je nach weiterer Verwendung der Eizellen.

3.1.3 Gewinnung von Ovargewebe für den Fertilitätserhalt wegen keimzellschädigender Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

Obligat ist die gynäkologische Untersuchung, sowie die Sonographie von Uterus und Ovarien und ggf. die Bestimmung des AMH-Wertes im Serum.

Die Entnahme des Ovargewebes erfolgt in einer Entnahmeeinrichtung gemäß § 20b Abs. 1 AMG bzw. in einer Entnahmeeinrichtung, die unter vertraglicher Bindung einer Gewebeeinrichtung gemäß § 20b Abs. 2 AMG steht und wird regelhaft durch eine Laparoskopie, in begründeten Ausnahmefällen per Laparotomie, durchgeführt.

Bei der operativen Entnahme von Ovargewebe wird – in Abhängigkeit vom Ausmaß der zu erwartenden Schädigung der Keimzellreserve – ein halbes bis ein ganzes Ovar unilateral antimesenterial reseziert. Bei ovulatorischem Zyklusgeschehen soll die Entnahme auf der Seite des inaktiven, anovulatorischen Ovars erfolgen. Um thermische Schäden des entnommenen sowie des verbliebenen ovariellen Kortex zu vermeiden, soll die Präparation des Ovars ohne Anwendung von Elektrokaustik erfolgen. Ein repräsentativer Teil des entnommenen Kortexgewebes soll histologisch untersucht werden.

Das Gewebe kann entweder in der Entnahmeeinrichtung, die auch Gewebereinrichtung ist, unmittelbar kryokonserviert, oder in Transportmedium gelagert innerhalb von längstens 24 h in eine Gewebereinrichtung transportiert und dann kryokonserviert werden. Weiteres siehe u. a. Abschnitt 3.2.

3.2 Kennzeichnung, Aufbewahrung und Transport in der Gewebereinrichtung

Jedes Keimzellen oder Keimzellgewebe enthaltende Behältnis ist zum Zeitpunkt der Entnahme der Keimzellen oder des Keimzellgewebes gemäß den Anforderungen nach § 34 Abs. 6 AMWHV zu kennzeichnen. Für den Transport zur Be- oder Verarbeitung und Entgegennahme von Gewebe in der Gewebereinrichtung gilt § 35 AMWHV. Die Behältnisse für den Transport des Gewebes zur Be- oder Verarbeitung sind mit Angaben gemäß § 35 Abs. 2 AMWHV zu versehen.

Das Ovargewebe sollte in einem geeigneten sterilen Transportmedium gelagert und bei einer Temperatur von +4° C bis +8° C zum Aufbereitungsort transportiert werden. Die Entnahmeeinrichtung kann hierbei mit einem für die Gewebeverarbeitung spezialisiertem Zentrum kooperieren. Der Transport des Gewebes soll in einem geeigneten Transportbehältnis unter konstanter Kühlung auf +4° C bis +8° C erfolgen, die Dauer des Transportes kann unter diesen Bedingungen ohne Qualitätsverlust bis zu 24 h betragen. Die Einhaltung der Kühlkette ist mittels eines geeigneten Messverfahrens zu überwachen, so dass bei der Entgegennahme der Sendung am Bestimmungsort unproblematisch eine Über- bzw. Unterschreitung der zulässigen Temperatur erkannt werden kann. Weiteres siehe u. a. Abschnitt 3.5.1.

Die Aufbereitung des ovariellen Gewebes sollte unmittelbar vor der Kryokonservierung und gekühlt auf +4° C bis +8° C unter keimarmen Bedingungen erfolgen. Hierbei wird die Medulla vom Kortex abpräpariert und das ca. 1 – 2 mm dicke Kortexgewebe in rechteckige (ca. 6 – 8 x 4 mm) Stücke aufgeteilt; das Medullagewebe kann verworfen werden. Zur Vitalitätsbestimmung des Kortexgewebes vor der Kryokonservierung kann das individuelle Kortexpotential bestimmt werden, hierzu eignen sich bspw. die fluoreszenzmikroskopische Darstellung und Dichtebestimmung vitaler Follikel nach Gewebeverdaulichkeit mittels Collagenase und Anfärbung mittels Calcein-Acetoxy-methylester Färbung oder die Messung des in-vitro Glukoseverbrauchs (*Glucose-Uptake-Assay*) in Kortexbiopsien genormter Größe.

Das reife Hodengewebe zur testikulären Spermengewinnung sollte auf mehrere geeignete sterile Röhren mit entsprechendem Transportmedium bei +30° C bis +37° C im Transportinkubator gelagert und zum Aufbereitungsort transportiert werden. Die Entnahmeeinrichtung kann hierbei mit einem für die Gewebeverarbeitung spezialisiertem Zentrum kooperieren. Der Transport des Gewebes sollte in einem geeigneten Transportbehältnis unter konstanter Temperatur erfolgen (nicht unter +30° C oder über +37° C), die Dauer des Transportes sollte möglichst kurz sein, um Qualitätsverluste zu vermeiden. Die zusätzlichen Gewebeproben für die Histologie werden in geeignetem Fixans (z. B. Bouin's Lösung; nicht Formalin) separat aufgenommen und bei Raumtemperatur zum weiterverarbeitenden histologischen Labor transportiert.

Das immature Hodengewebe eines präpubertären Spenders wird in Transportmedium (in den meisten Protokollen auf der Basis von Leibovitz's L Medium) in einem Behälter mit Eis in sterilen Röhren aufgenommen (ca. +4° C). Entnahmeeinrich-

tungen und das für die Gewebeverarbeitung spezialisierte Zentrum stellen – ggf. durch Kooperationsvereinbarungen – sicher, dass das zu kryokonservierende Gewebe während des Transportes bei Temperaturen von +4° C bis ca. +8° C transportiert wird. Die Kryokonservierung erfolgt nach der Gewebeentnahme innerhalb eines Zeitfensters von maximal 24 h in der gewebeverarbeitenden Einrichtung auf Dimethylsulfoxid-Basis. Weiteres siehe u. a. Abschnitte 2.7.2.1 und 3.5.1.

3.3 Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe

3.3.1 Freigabe der Keimzellen oder des Keimzellgewebes für die Übertragung

Die Anforderungen an die Freigabe gemäß § 38 AMWHV sind zu beachten. Die Freigabe von Keimzellen oder von Keimzellgewebe darf nur von der verantwortlichen Person nach § 20c Abs. 3 AMG und nur nach von ihr vorher genehmigter Standardarbeitsanweisung vorgenommen werden. Die verantwortliche Person nach § 20c AMG kann sich nur von Personen vertreten lassen, die über die Sachkenntnis nach § 20c Abs. 3 AMG verfügen. Das Verfahren muss die versehentliche Freigabe der Keimzellen oder des Keimzellgewebes verhindern. Die Freigabe darf nur erfolgen, wenn die Überprüfung aller dafür erforderlichen Unterlagen die Übereinstimmung der Keimzellen oder des Keimzellgewebes mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, bestätigt hat (§ 38 Abs. 2 AMWHV).

Für die Freigabe gelten aus medizinischer Sicht folgende Spezifikationen i. S. v. § 38 Abs. 2 AMWHV:

- vollständige Kontraindikationsprüfung der Spender mit unauffälligem Ergebnis,
- Spendereinwilligung,
- negative serologische bzw. molekularbiologische Diagnostik der Spender (s. 2.7.3).

Bis zur Freigabe befinden sich die Keimzellen oder das Keimzellgewebe in Quarantäne.

Für die Freigabe zur Anwendung im homologen System können ggf. auch Keimzellen mit einer positiven Infektionsparameterbestimmung angewandt werden, wenn gemäß § 6 Abs. 1 S. 1 TPG-GewV „nach ärztlicher Beurteilung die Verwendung medizinisch indiziert und der gesundheitliche Schutz der Empfängerin und des Kindes gewährleistet sind“. Entsprechend Anlage 4 Nr.1 lit. b und c TPG-GewV muss die Spende getrennt gelagert werden. Nach Anlage 2 Nr. 2 lit. a S. 2 TPG-GewV führen positive Untersuchungsergebnisse nicht dazu, dass dieses Gewebe nicht gelagert, verarbeitet und rückübertragen werden kann, wenn geeignete Lagerbedingungen vorhanden sind, die jegliches Risiko einer Kreuzkontamination mit anderen Transplantaten oder einer Kontamination mit Adventiv-Agentien oder einer Verwechslung vermeiden. Nach entsprechender Aufbereitung (durch Dichtegradient-Zentrifugation) mit nachfolgender serologischer Testung der aufbereiteten kryokonservierten Samenproben sind bspw. keine HIV-Transmissionen beschrieben.

Bei der Abgabe von Samen und bei dessen heterologer Verwendung sind insbesondere §§ 3 und 5 SaRegG zu beachten.

3.3.2 Verwendung und Anwendung menschlicher Keimzellen und weitere Maßnahmen

Unter Übertragung von Keimzellen werden verschiedene Maßnahmen der assistierten Reproduktion verstanden, bspw.:

3.3.2.1 Verwendung von Samenzellen für die Insemination:

Bei der Insemination können die Samenzellen entweder ohne Aufbereitung (Nativsperma) in die Vagina oder den Zervikalkanal (intrazervikale Insemination), oder nach entsprechender Aufbereitung (Samenzellpräparation) in die Gebärmutterhöhle (intrauterine Insemination) eingebracht werden. Das Ziel der Samenzellpräparation bei intrauteriner Insemination ist neben der Konzentrierung progressiv motiler Samenzellen und Reduktion morphologisch abnormer Samenzellen die Verhinderung Prostaglandin-induzierter Uteruskontraktionen und die Reduktion der Infektionsrate. Die gebräuchlichste Methode der Insemination ist das Einbringen von 0,2 – 0,5 ml aufbereiteter Samenzellsuspension in die Gebärmutter.

Als Indikationen für eine homologe (intrauterine) Insemination kommen im Einzelfall insbesondere in Betracht:

- leichte Formen männlicher Fertilitätseinschränkung,
- nicht erfolgreiche hormonelle Stimulationsbehandlung ohne Insemination,
- somatische Ursachen (bspw. Hypospadie, retrograde Ejakulation, Zervixstenose),
- nicht organisch bedingte Kohabitationsstörungen,
- idiopathische Infertilität.

Als Indikationen für eine heterologe Insemination kommen im Einzelfall insbesondere in Betracht:

- schwere Formen männlicher Fertilitätsstörungen,
- ausgeschöpfte Behandlungsoptionen im homologen System,
- festgestelltes Risiko für ein Kind mit schwerer genetisch bedingter Erkrankung bei gesicherter Anlageträgerschaft des Mannes für eine strukturelle Chromosomenaberration oder autosomal-dominant vererbte Erkrankung oder bei gesicherter Anlageträgerschaft des Mannes und der Frau für eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung.

Voraussetzung für den Erfolg einer Insemination ist zumindest ein funktionell und anatomisch intakter Eileiter.

Die intrauterine Insemination sollte um den Zeitpunkt der Ovulation erfolgen, wobei dieser entweder durch die Bestimmung des endogenen LH-Anstiegs, oder durch Ovulationsinduktion mittels Injektion von hCG oder GnRH-A terminiert wird. Bei Ovulationsinduktion mittels hCG sollte die Insemination in einem Zeitfenster zwischen 24 und 36 Stunden nach Injektion erfolgen. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ist bei einer Insemination innerhalb von 24 – 36 Stunden nach Ovulationsinduktion gleichwertig und sinkt danach ab.

Grenzwerte einzelner Parameter des nativen oder aufbereiteten Ejakulats, unterhalb deren der Eintritt einer Schwangerschaft durch Insemination unwahrscheinlich ist, sind in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Eine intrauterine Insemination ist regelhaft dann als nicht erfolversprechend anzusehen, wenn die Gesamtzahl der motilen, inseminierten Samenzellen unter 1 Mio. liegt. Es sollten auch individuelle Faktoren wie die Dauer der Infertilität, das Alter der Frau und die ovarielle Reserve bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

- Insemination ohne hormonelle Stimulation

Bei spontan vorhandenen ovulatorischen Zyklen kann auf eine hormonelle Stimulation der Eizellreifung verzichtet werden. In diesen Fällen kommt es meist zur Reifung eines (prä)ovulatorischen Follikels, welche durch sonographische (Follikulometrie) und ggf. hormonelle Parameter (Estradiol, LH, Progesteron) überwacht werden sollte. Bei Nachweis eines prä-

ovulatorischen Follikels kann die Ovulation durch Injektion von hCG induziert werden.

- Insemination mit hormoneller Stimulation
Bei Störungen der Eizellreifung (bspw. PCOS, hypothalamisch-hypophysäre Ovarialinsuffizienz) kann die hormonelle Stimulation der Follikelreifung sinnvoll sein. Abhängig von Art und Dosis der verwendeten Medikamente kann es dabei zu einem polyfollikulären Wachstum kommen. Während der Stimulationsbehandlung muss eine Überwachung der ovariellen Reaktion mittels sonographischer Follikulometrie und bzw. oder Überwachung hormoneller Parameter erfolgen. Bei der Behandlung sollte die Entstehung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften vermieden werden. Hierzu müssen die behandelnden Ärzte im Hinblick auf die individuellen Prognosefaktoren der Betroffenen abwägen, ob im Einzelfall trotz polyfollikulärem Wachstum eine Insemination erfolgen soll, oder die Behandlung zur Vermeidung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften abgebrochen oder modifiziert werden muss.

3.3.2.2 Anwendung von Ei- und Samenzellen

In-vitro-Fertilisation (IVF)

Als Indikationen für eine IVF kommen im Einzelfall insbesondere in Betracht:

- Z. n. Tubenamputationen,
- operativ nicht behebbare Tubenfaktor,
- ursächlich nicht behandelbare männliche Fertilitätsstörungen,
- Endometriose,
- idiopathische Infertilität.

Vor der Insemination der Eizellen mit den Samenzellen ist die Identität der Proben erneut zu überprüfen, um Verwechslungen auszuschließen. Um die Fertilisierungswahrscheinlichkeit zu optimieren, sollten für die Insemination einer Eizelle ca. 100.000 – 500.000 progressiv motile Samenzellen verwendet werden. Die für die Samenzellsuspension verwendeten Kulturmedien sollten mit der Oozytenkultur kompatibel sein. Die Koinkubation von Samenzellen und Eizellen erfolgt üblicherweise über Nacht.

Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Als Indikationen für eine ICSI kommen im Einzelfall insbesondere in Betracht:

- schwere, anderweitig nicht therapierbare Fertilitätsstörungen des Mannes,
- ausbleibende oder prozentual erheblich herabgesetzte Fertilisierung bei konventioneller IVF,
- Fertilisation mit
 - durch Hodenbiopsie/TESE oder MESA gewonnenen Samenzellen,
 - aus Harn gewonnenen Samenzellen (bspw. bei retrograder Ejakulation) mit schlechten Qualitätsmerkmalen oder
 - kryokonservierten Samenzellen mit schlechten Qualitätsmerkmalen,
- Fertilisation von zuvor vitrifizierten Eizellen.

Vor der Injektion der Eizellen müssen die Kumuluszellen entfernt werden, wobei die Hyaluronidase-Konzentration möglichst gering und die Dauer der Hyaluronidase-Exposition möglichst kurz sein sollte.

Vor der Injektion der Eizellen mit den Samenzellen ist erneut die Identität der Proben zu prüfen, um Verwechslungen auszuschließen.

Die Dauer der Identifikation von für die ICSI geeigneten Samenzellen, der Immobilisierung der Samenzellen, des Aufnehmens der Samenzellen in die Injektionspipette und der Injektion der Samenzellen in das Ooplasma der Eizelle sollte möglichst kurz gehalten werden. Während aller Arbeitsschritte ist auf korrekte pH- und Temperaturbedingungen zu achten. Die Samenzellaufnahme kann durch Einsatz visköser Flüssigkeit (bspw. Polyvinylpyrrolidon) erleichtert werden. Grundsätzlich sollten nur reife (Metaphase-II-)Eizellen injiziert werden. Für die Injektion sollten (soweit lichtmikroskopisch beurteilbar) morphologisch unauffällige, motile Samenzellen verwendet werden, wobei unmittelbar vor der Injektion die Immobilisierung der Samenzelle, bspw. durch Quetschen des Samenzellschwanzes distal des Mittelstückes, erfolgen sollte. Die Injektion der Samenzelle in die Eizelle soll so durchgeführt werden, dass der 1. Polkörper von der Öffnung der Injektionspipette abgewandt ist. Die Ruptur der Ooplasmamembran muss vor der Injektion der Samenzelle sichergestellt werden. Nach der Injektion sollten die Eizellen vor Überführung in die Kultur einem Waschschrift unterzogen werden.

Sollten ausschließlich immotile Samenzellen zur Verfügung stehen, kann ihre Verwendbarkeit mittels Vitalitätstests überprüft werden.

Für die Anwendung weiterer Untersuchungsverfahren für Samenzellen liegt keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor.

3.3.2.3 Weitere Maßnahmen

Untersuchung der Eizellen auf Imprägnation

16 – 18 Stunden nach Insemination oder Injektion sollten die Eizellen auf das Vorhandensein von Vorkernen und Polkörpern untersucht werden (Imprägnationsprüfung bzw. „PN-Check“). Beim IVF-Verfahren ist die Entfernung der Kumuluszellen Voraussetzung. Die imprägnierten Eizellen mit zwei Vorkernen müssen – sofern sie nicht kryokonserviert werden – in neues, zuvor equilibriertes Kulturmedium überführt werden.

Die Imprägnationsüberprüfung kann mit einem Invertmikroskop mit Modulations- oder Interferenzoptik bei einer Vergrößerung von mindestens 200x oder mit einem geeigneten time-lapse-Mikroskop erfolgen, wobei Anzahl und Beschaffenheit der Vorkerne untersucht werden sollen.

Imprägnierte Eizellen mit drei oder mehr Vorkernen sollen nicht transferiert oder kryokonserviert werden. Der Transfer von Embryonen, welche aus imprägnierten Eizellen mit einem oder keinem Vorkern entstanden sind, ist nicht zu empfehlen.

Umgang mit imprägnierten Eizellen

Imprägnierte Eizellen können bis zu ihrer Übertragung entweder unter geeigneten Bedingungen weiter kultiviert, oder für die spätere Verwendung kryokonserviert (vgl. 3.4) werden.

Polkörperdiagnostik (PKD)

Über 90 % der bei Geburt vorhandenen Aneuploidien sind mütterlichen Ursprungs. Diese können grundsätzlich durch eine PKD erkannt werden. Derzeit existiert keine wissenschaftliche Evidenz, dass der Einsatz der PKD zum Screening auf Aneuploidien einen positiven Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt hat. Bei gesicherter Anlageträgerschaft der Frau für balancierte Translokationen oder monogene Erkrankungen lassen sich mittels PKD Eizellen identifizieren, welche mit hoher

Wahrscheinlichkeit nicht die familiär bekannte krankheitsursächliche genetische Veränderung tragen.

Die korrekte und komplikationslose Entnahme der Polkörper beeinträchtigt nicht die weitere Entwicklung des Embryos. Die Polkörper enthalten das im Rahmen der ersten und zweiten meiotischen Reifeteilung aus der Eizelle ausgeschleuste Chromosomenmaterial und lassen einen Rückschluss auf die genetische Ausstattung der Eizelle zu. Die Untersuchung der Polkörper auf genetische Auffälligkeiten kann mit geeigneten Techniken erfolgen.

Zu weiteren Untersuchungsverfahren für Eizellen liegt keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor.

3.3.3 Autologe Übertragung von ovariellen Kortexgewebe zum Fertilitätserhalt nach keimzellschädigender Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

Nach Kryokonservierung von ovariellen Kortexgewebe soll eine operative autologe Übertragung in Abstimmung mit dem die Grunderkrankung behandelnden Arzt frühestens nach einem Jahr Rezidivfreiheit seit Therapieende erwogen werden. Im Einzelfall sollen die Art der Grunderkrankung, das Therapieergebnis, das Lebensalter der Patientin, sowie ggf. weitere Erkrankungen oder gesundheitliche Einschränkungen berücksichtigt werden.

Eine operative autologe Übertragung von ovariellen Kortexgewebe ist vorrangig bei Frauen mit einem Ausfall der reproduktiven und endokrinen Ovarfunktion indiziert. Für die Feststellung des Ausmaßes des Funktionsverlustes des verbliebenen ovariellen Kortexgewebes sind eine Erhebung der Zyklusanamnese und medizinische Untersuchungen notwendig. Wegweisend für einen Ausfall der reproduktiven und endokrinen Ovarfunktion sind:

- Amenorrhoe,
- niedrige Sexualsteroid- und erhöhte Gonadotropine im Serum,
- niedriges oder nicht-nachweisbares AMH im Serum,
- stark reduzierter oder fehlender Antralfollikelbesatz der Ovarien in der transvaginalen Sonographie.

Die operative autologe Übertragung von ovariellen Kortexgewebe erfolgt regelhaft durch eine Laparoskopie, in begründeten Ausnahmefällen per Laparotomie. Wenn die Operation nicht in der Gewebeeinrichtung durchgeführt wird, sollte eine enge Kooperation zwischen der Einrichtung der medizinischen Versorgung und der Gewebeeinrichtung erfolgen.

Der Auftauprozess des zur Rückgabe vorgesehenen Gewebes wird üblicherweise ca. eine Stunde vor der operativen autologen Übertragung durch entsprechend geschultes Personal (vgl. 4.2.1) eingeleitet. Hierbei wird in kontaminationsarmer Umgebung das Gewebe erwärmt, schrittweise rehydriert und das Kryoprotektivum ausgewaschen.

Die Menge des zu transplantierenden Gewebes orientiert sich an Parametern bei Entnahme des Gewebes, wie bspw. dem Alter und ggf. der Follikeldichte und dem AMH-Wert im Serum. Da die Überlebensdauer des transplantierten Gewebes zeitlich begrenzt ist, wird üblicherweise nur ein Teil des entnommenen Gewebes einzeitig übertragen, um die Transplantation ggf. ein weiteres Mal durchführen zu können und das fertile Zeitintervall zu verlängern. Im Allgemeinen werden ca. 15 – 20 % eines Ovars einzeitig transplantiert.

Die autologe Übertragung des ovariellen Kortexgewebes erfolgt gegenwärtig üblicherweise in eine präparierte Peritonealtasche der Beckenwand nach Darstellung des Ureterverlaufs.

Die Rückgabe sollte möglichst auf Seite eines durchgängigen Eileiters erfolgen, hierzu sollte bei der autologen Übertragung die Eileiterdurchgängigkeit mittels Pertubation, vorzugsweise mit isotoner Kochsalzlösung, überprüft werden. Eine Gefäß-anastomosierung erfolgt nicht; die Revaskularisierung vollzieht sich postoperativ durch Einsprossung von Kapillaren in das Transplantat.

Nach der autologen Übertragung des ovariellen Kortextgewebes sollte erstmalig nach etwa 8 Wochen eine Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Dazu eignet sich im Besonderen die Messung der Gonadotropine und Sexualsteroiden im Serum, sowie die sonografische Kontrolle der Follikelbildung im Transplantat. Bei vorhandener Eileiterfunktion auf Seiten des Transplantates und nachgewiesener Fertilität des Partners kann anschließend die Spontankonzeption abgewartet werden, ggfs. kann die Konzeptionswahrscheinlichkeit mittels Zyklusmonitoring optimiert werden. Da das transplantierte Kortextgewebe nur eine begrenzte Zeit aktiv ist, sollte jedoch zeitnah auch an invasivere Methoden der assistierten Reproduktionsmedizin gedacht werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen Sterilitätsfaktoren können entsprechende Maßnahmen der assistierten Reproduktion angewendet werden. Sollte innerhalb von 6 Monaten keine Aktivität des Transplantates nachgewiesen werden, kann bei noch vorhandenem Gewebe eine erneute Transplantation erwogen werden.

3.4 Kryokonservierung von Keimzellen, imprägnierten Eizellen oder Keimzellgewebe

Die Kryokonservierung und Lagerung von Zellen oder Geweben wird in Gewebelinrichtungen gewährleistet.

Zur Kryokonservierung von nicht imprägnierten Eizellen soll das Verfahren der Vitrifikation eingesetzt werden. Bei der Vitrifikation werden die zu kryokonservierenden Zellen durch Inkubation mit sog. Kryoprotektiva (Alkohol- und Zuckerlösungen in Kombination mit einem Penetrationsverstärker) dehydriert, und die Kristallisation des dann noch verbliebenen intrazellulären Wassers beim Einfrieren durch ultra-schnelles Abkühlen verhindert. Zur Kryokonservierung von imprägnierten Eizellen kann das Verfahren der Vitrifikation oder das Verfahren des programmierten langsamen Einfrierens (sog. *slow freezing*) verwendet werden. Beim *slow freezing* wird nach Zugabe von Kryoprotektiva die Temperatur beim Einfrieren computergesteuert in kleinen Schritten reduziert, sodass das intrazelluläre Wasser schrittweise entweicht und extrazellulär progressiv gefriert.

Die Kryokonservierung von Spermazellen, Hodengewebe oder Ovargewebe sollte, nach gegenwärtigem Sachstand, mittels der Methode des programmierten langsamen Einfrierens (*slow freezing*) erfolgen.

Bei der Lagerung des kryokonservierten Materials sollte die Temperatur zwischen -196°C und -160°C liegen, in keinem Fall darf die Temperatur -130°C übersteigen.

Als risikominimierende Maßnahmen bei der Kryokonservierung und Lagerung gelten im Speziellen:

- die mehrfache Überprüfung der Identität der Proben bei jedem Arbeitsschritt,
- die Installation von Alarmsystemen zur Überwachung von Lagerungsräumen und -tanks,
- das Aufteilen der Proben nach Gewebeart, sowie möglichst die Aufteilung mehrerer Proben derselben Patientin oder desselben Patienten und Lagerung in unterschiedlichen Lagerungstanks,

- bei seropositiven Patientinnen oder Patienten (insbesondere HIV 1 und 2, Hepatitis B, Hepatitis C, Treponema pallidum) die gesonderte Lagerung von Risiko-Proben und Zellen oder Geweben nach § 6 i. V. m. Anlage 4 Nr. 1 lit. c TPG-GewV (sog. Quarantänetanks) und möglichst die Verwendung von geschlossenen Systemen zur Lagerung und
- ggf. die Lagerung in der Gasphase des Stickstoffs.

3.5 Inverkehrbringen

Sollen menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe an andere Gewebelinrichtungen oder an Einrichtungen der medizinischen Versorgung abgegeben werden, sind die Vorgaben in § 39 AMWHV für ein Inverkehrbringen i. S. v. § 4 Abs. 17 AMG zu beachten. Keimzellen oder Keimzellgewebe dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 38 AMWHV freigegeben wurden. Das äußere Behältnis und, soweit verwendet, die äußeren Umhüllungen oder das Begleitdokument müssen vor dem Inverkehrbringen mit den Angaben gemäß § 36 Abs. 8 AMWHV versehen werden.

3.5.1 Kennzeichnung des Transportbehälters und Transport außerhalb der Gewebelinrichtung

Für den Transport von Keimzellen oder Keimzellgewebe ist § 39 i. V. m. § 9 AMWHV zu beachten.

Für Keimzellen oder Keimzellgewebe sollte bei Transporten mit Stickstoff die Temperatur zwischen -196°C und -160°C liegen, in diesen Fällen darf die Temperatur -130°C nicht übersteigen. Für den Transport von Keimzellgewebe von der Entnahmeeinrichtung zur Gewebelinrichtung wird auf Abschnitt 3.2 verwiesen.

In jedem Fall sind Transportbedingungen zu vermeiden, die zu einer Schädigung der Keimzellen oder Keimzellgewebe führen können und damit die Sicherheit ihrer Anwendung gefährden können. Jeder Transportbehälter muss mindestens Angaben gemäß § 39 Abs. 5 AMWHV enthalten.

Der Behälter muss so verschlossen werden, dass eindeutig erkennbar ist, ob er geöffnet wurde (bspw. durch das Anbringen von Siegelauflackern). Die Verpackung muss stabil und sicher sein. Die Packung und die Art des Transportes müssen so gewählt werden, dass die Einhaltung der Temperatur der Proben sicher gewährleistet ist. Dies ist durch die Gewebelinrichtung in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Der Transportbehälter soll über ein Thermometer oder ggf. ein Messverfahren zur Füllstandskontrolle für Flüssigstickstoff verfügen, so dass bei der Entgegennahme der Sendung am Bestimmungsort unproblematisch eine Über- bzw. Unterschreitung der zulässigen Temperatur erkannt werden kann. Die Gewebelinrichtung hat die Personen am Bestimmungsort der Keimzellen oder Keimzellgewebe über die Bedienung des Temperaturmessgerätes zu informieren (bspw. durch Beilegen einer Anleitung). Sollte das festgelegte Temperaturintervall nicht eingehalten worden sein, so hat der Anwender auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung für die Betroffenen zu entscheiden, ob die Keimzellen oder Keimzellgewebe trotz Nichteinhaltung der vorgeschriebenen Transporttemperatur übertragen werden können. Jede Gewebelinrichtung stellt sicher, dass ein genaues, zügiges und überprüfbares Verfahren vorhanden ist, mit dem sie jedes Gewebe von der Verteilung zurückziehen kann, das mit einem schwerwiegenden Zwischenfall oder einer schweren unerwünschten Reaktion in Verbindung stehen könnte (vgl. § 40 Abs. 5 AMWHV).

4. Anforderungen an Einrichtungen der medizinischen Versorgung, Gewebelinrichtungen sowie Untersuchungslabore

4.1 Anforderungen an Einrichtungen, die für eine assistierte Reproduktion menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe gewinnen und/oder be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in den Verkehr bringen

Einrichtungen, die für eine assistierte Reproduktion menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe gewinnen und/oder be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in den Verkehr bringen, bedürfen, je nach Umfang der ausgeübten Tätigkeiten, einer Erlaubnis nach § 20b und/oder § 20c AMG. Im Übrigen wird auf die Ausführungen zu 1.3 Bezug genommen.

4.1.1 Räumliche Voraussetzungen

Einrichtungen, die menschliche Keimzellen oder Keimzellgewebe zur assistierten Reproduktion gewinnen und/oder be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern oder in den Verkehr bringen, müssen nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben gemäß AMG und AMWHV über entsprechende Räumlichkeiten verfügen. Die Vorgaben für Betriebsräume und Ausrüstungen konkretisiert insbesondere § 34 Abs. 2 und § 36 Abs. 2 und 3 i. V. m. § 5 AMWHV. Hinsichtlich der Hygienemaßnahmen sind § 34 Abs. 2 und § 36 Abs. 2 i. V. m. § 6 AMWHV zu beachten.

Aus medizinischer Sicht sollte das IVF-Labor so angelegt und ausgestattet sein, dass eventuell schädliche Einflüsse auf Keimzellen minimiert werden. Daher sollte das Labor in unmittelbarer Nähe zu den Räumen für die Eizellentnahme und einen Embryotransfer liegen, um die räumlichen Distanzen während der einzelnen Arbeitsschritte zu minimieren und die Keimzellen durch einen Transport in ihrer Funktionsfähigkeit nicht zu beeinträchtigen. Ist eine räumliche Nähe nicht zu ermöglichen, müssen entsprechende Vorkehrungen für den sicheren Transport getroffen werden.

Für die Eizellgewinnung sind solche Räume geeignet, die für vergleichbare medizinische Eingriffe verwendet werden dürfen. Die ultraschallgesteuerte Eizellentnahme muss nicht unter Operationsbedingungen durchgeführt werden. Für die Samenzellgewinnung sind solche Räume geeignet, die den Anforderungen an Betriebsräume hinsichtlich Hygiene und Reinigungsmöglichkeiten genügen, sowie das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung minimieren und durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter geschützt werden können. Die Räume sollten sich in unmittelbarer Nähe des Andrologielabors befinden und über adäquate sanitäre Einrichtungen verfügen.

Für die Entnahme und die autologe Übertragung von Ovargewebe sowie für die Entnahme von Hodengewebe sind solche Räumlichkeiten geeignet, die für vergleichbare operative Eingriffe unter sterilen Bedingungen verwendet werden.

Das Labor zur Durchführung der Methoden der assistierten Reproduktion ist vom Klinik- und Patientenbetrieb zu trennen. Der Zugang zum Laborbereich und Eizellentnahmebereich/Embryotransferbereich sollte nur autorisierten Personen ermöglicht werden. Auch die Samen- und Gewebebank soll vom Klinik- und Patientenbetrieb getrennt und Zugangsgesichert sein. Insbesondere ist auf eine räumliche Trennung zwi-

schen Verarbeitungsbereich und Behandlungsräumen zu achten. Der Verarbeitungsbereich der Samen- und Gewebebank ist ausschließlich für den Zweck der Verarbeitung, Konservierung, Beurteilung und Lagerung von menschlichen Keimzellen und Keimzellgewebe zur Anwendung beim Menschen zu verwenden.

Die Betriebsräume und Ausrüstungen nach § 5 AMWHV sowie die Hygienemaßnahmen nach § 6 AMWHV müssen gemäß § 34 Abs. 2 und § 36 Abs. 2 geeignet sein, die Eigenschaften des Gewebes zu schützen, die für seine Verwendung erforderlich sind und das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung während der Entnahme sowie während der Be- oder Verarbeitung zu minimieren. Aus medizinischer Sicht muss bspw. die Zelltoxizität von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln bei dem Erstellen eines Hygieneplans für eine reproduktionsmedizinische Einrichtung berücksichtigt werden.

Luftqualität und Sauberkeit der Umgebung sind festzulegen. Die Wirksamkeit der festgelegten Maßnahmen ist zu validieren und zu überwachen. Bezüglich der Anforderungen an die Umgebung und die Hintergrundumgebung wird für die Be- oder Verarbeitung der Keimzellen oder des Keimzellgewebes auf § 36 Abs. 2 AMWHV und für die Lagerung der Keimzellen oder des Keimzellgewebes auf § 36 Abs. 10 AMWHV verwiesen. Von den Anforderungen an die räumliche Umgebung während der Be- oder Verarbeitung von Keimzellen einschließlich der Präparation von Samenzellen im Rahmen einer TESE kann nach Maßgabe von § 36 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 AMWHV abgewichen werden. Es ist nachzuweisen und zu dokumentieren, dass mit der gewählten Umgebung die erforderliche Qualität und Sicherheit der Keimzellen oder des Keimzellgewebes erreicht werden (§ 36 Abs. 2 S. 2 AMWHV).

4.1.2 Personelle Voraussetzungen

Gewebelinrichtungen und Gewebespenderlabore müssen, soweit nicht ausschließlich die Entnahme von Gewebe erfolgt, gemäß § 4 AMWHV über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen. Für Entnahmeeinrichtungen gilt § 34 Abs. 1 AMWHV.

Hinsichtlich der Anforderungen an ausreichend qualifiziertes Personal gilt § 20b Abs. 1 S. 3 Nrn. 1 und 2 sowie § 20c Abs. 2 S. 1 Nrn. 1 und 2 AMG. Für die erforderliche Sachkunde ist § 20c Abs. 3 AMG zu beachten.

Das Personal unter Verantwortung der verantwortlichen Person nach § 20c AMG muss unbeschadet des § 4 Abs. 1 der AMWHV über den rechtlichen und ethischen Zusammenhang seiner Tätigkeit unterrichtet werden (§ 36 Abs. 1 AMWHV).

Eine Gewebelinrichtung, die Gewebe entnimmt oder untersucht, darf unbeschadet der Vorschriften des Arzneimittelrechts nur betrieben werden, wenn sie einen Arzt bestellt hat, der die erforderliche Sachkunde nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft besitzt (§ 8d Abs. 1 S. 1 TPG).

In der reproduktionsmedizinischen Einrichtung sollten die Personen, die reproduktionsmedizinische Maßnahmen durchführen, insgesamt über die folgenden Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten verfügen:

- Endokrinologie der Reproduktion,
- gynäkologische Sonographie,
- Fertilitätschirurgie,
- Reproduktionsbiologie mit dem Schwerpunkt In-vitro-Kultur,

- Andrologie und
- psychosomatische Grundversorgung.

Die entsprechenden fachlich-inhaltlichen und formalen Anforderungen an die ärztliche Qualifikation sind in den Weiterbildungsordnungen der (Landes-)Ärzttekammern verankert.

Die regelmäßige Kooperation mit einem Humangenetiker und einem ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten sollte gewährleistet sein. Auch sollte mit einer psychosozialen Beratungsstelle kooperiert werden.

4.1.3 Technische Voraussetzungen

Für Ausrüstungen sind die Vorgaben gemäß §§ 5, 6 und 36 Abs. 3 AMWHV zu beachten.

4.2 Anforderungen an Untersuchungslabore

Gemäß § 8e S. 1 TPG i. V. m. § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 3 TPG dürfen die vorgeschriebenen Laboruntersuchungen nur von einem Untersuchungslabor vorgenommen werden, für das eine Erlaubnis nach § 20b Abs. 1 AMG erteilt worden ist oder die Voraussetzungen gemäß § 20b Abs. 2 AMG vorliegen (Tätigkeiten unter vertraglicher Bindung). Das Untersuchungslabor ist verpflichtet, eine Qualitätssicherung für die nach § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 3 TPG vorgeschriebenen Laboruntersuchungen sicherzustellen (§ 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 6 TPG). Weitere Regelungen finden sich in § 33 AMWHV.

5. Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Datenschutz

5.1 Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung

Eine Gewebereinrichtung hat gemäß § 8d Abs. 1 S. 2 Nr. 6 TPG eine Qualitätssicherung für Maßnahmen gemäß § 8d Abs. 1 S. 2 Nrn. 1 – 5 TPG sicherzustellen. Die Einrichtung muss insbesondere ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem gemäß § 3 Abs. 1 S. 1 AMWHV (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Es sind die Anforderungen gemäß §§ 3 und 32 AMWHV zu beachten. Jede Gewebereinrichtung muss gemäß § 13c Abs. 1 TPG ein Verfahren zur Rückverfolgung von schwerwiegenden Zwischenfällen und schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bei Geweben festlegen. In Anlehnung an die Empfehlungen der WHO sollen Gewebereinrichtungen

- ein System der Qualitätssicherung aller relevanter Prozesse etablieren und fortwährend Risikoanalyse und -management den Erfordernissen anpassen,
- die Proben und Gefriertanks durch Verwendung dauerhafter, unveränderbarer Beschriftungs- bzw. Identifizierungscodes kennzeichnen,
- gegen das Risiko des Verlustes, der Beschädigung oder des Diebstahls des Gefriergutes sowie gegen Vandalismus oder Feuer gesicherte Lagerungsräumlichkeiten vorweisen,
- Maßnahmen bei der Lagerung ergreifen, so dass jederzeit hinlänglich flüssiger Stickstoff in den Lagerungstanks verfügbar ist,
- durch fortwährende Überwachung den ununterbrochenen Gefrierzustand der Zellen und Gewebe aufrechterhalten und dokumentieren,
- , die kryokonservieren, und Gewebereinrichtungen, die lagern, Kooperations- und Verantwortungsabgrenzungsverträge schließen.

Den (Landes-)Ärzttekammern obliegt die Qualitätssicherung im Rahmen der ihnen durch die Heilberufe- und Kammergesetze übertragenen Aufgaben. Ärzte sind zur Teilnahme an den von der zuständigen (Landes-)Ärzttekammer eingeführten Maßnahmen der Qualitätssicherung nach dem jeweiligen Berufsrecht verpflichtet.

5.2 Datenschutz

Im Hinblick auf die datenschutzrechtlichen Anforderungen gilt insbesondere § 14 TPG. Ist die Gewebereinrichtung eine nichtöffentliche Stelle, findet § 40 Abs. 1 des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) Anwendung (§ 14 Abs. 1 TPG). Das bedeutet, dass die Gewebereinrichtungen der datenschutzrechtlichen Aufsicht der Länder unterliegen. Die an der Keimzellgewinnung und -übertragung beteiligten Personen unterliegen nach § 14 Abs. 2 S. 1 TPG einem Offenbarungsverbot. Die im Rahmen des TPG erhobenen personenbezogenen Daten dürfen nach § 14 Abs. 2 S. 3 TPG für andere als im TPG genannte Zwecke nicht verarbeitet werden. Von diesen Vorschriften unberührt bleibt gemäß § 14 Abs. 3 TPG im Falle der Samenspende das Recht des Kindes auf Kenntnis der eigenen Abstammung. Bei der Gewinnung, Abgabe und Übertragung von Samen zur heterologen Verwendung sowie nach der heterologen Verwendung sind die Regelungen zur Verarbeitung personenbezogener Daten im SaRegG zu beachten. Zur Verwirklichung des Rechts auf Kenntnis der Abstammung von Personen, die durch heterologe Verwendung von Samen bei einer ärztlich unterstützten künstlichen Befruchtung gezeugt worden sind, müssen bestimmte Daten an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) übermittelt werden (§ 6 SaRegG).

Im Übrigen sind die allgemeinen Anforderungen an den Datenschutz und die Datensicherheit gemäß der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) zu wahren. Nähere Informationen dazu enthalten die „Hinweise und Empfehlungen zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis“, die von der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Verfügung gestellt werden.

6. Tätigkeiten im Auftrag der Gewebereinrichtungen

Hinsichtlich Tätigkeiten im Auftrag der Gewebereinrichtungen sind § 9 und § 32 Abs. 2 AMWHV zu beachten. Soweit Anforderungen dieser Richtlinie berührt werden, wird empfohlen, entsprechende Verpflichtungen in der Vereinbarung vorzusehen.

7. Meldungen bei schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen und schwerwiegenden Zwischenfällen sowie Rückruf

Entnahmeeinrichtungen, in denen Keimzellen oder Keimzellgewebe gewonnen werden, sowie Gewebespendelabore haben jeden schwerwiegenden Zwischenfall und jede schwerwiegende unerwünschte Reaktion und entsprechende Verdachtsfälle unverzüglich an die Gewebereinrichtung nach Maßgabe des § 40 Abs. 1 und 2 AMWHV und an die für die Einrichtung zuständige Behörde zu melden. Gemäß § 13b S. 1 TPG haben die Einrichtungen der medizinischen Versorgung, in denen die Übertragung der Keimzellen oder Keimzellgewebe erfolgt, jeden schwerwiegenden Zwischenfall im Sinne des § 63i Abs. 6 AMG und jede schwerwiegende unerwünschte Reaktion im Sinne des § 63i Abs. 7 AMG, die bei oder

nach der Übertragung der Gewebe beobachtet wurde und mit der Qualität und Sicherheit der Gewebe im Zusammenhang stehen kann, der Gewebeeinrichtung, von der sie das Gewebe erhalten haben, unverzüglich zu melden. Dabei haben sie gemäß § 13b S. 2 TPG alle Angaben, die für die Rückverfolgbarkeit und für die Qualitäts- und Sicherheitskontrolle erforderlich sind, nach Maßgabe der §§ 8 und 9 TPG-GewV mitzuteilen.

Die Gewebeeinrichtung, in der Keimzellen oder Keimzellgewebe zur assistierten Reproduktion be- oder verarbeitet, konserviert, geprüft, gelagert oder in den Verkehr gebracht werden, ist nach Maßgabe des § 63i Abs. 3 AMG und § 40 Abs. 3 – 7 AMWHV verpflichtet, jeden schwerwiegenden Zwischenfall im Sinne des § 63i Abs. 6 AMG und jede schwerwiegende uner-

wünschte Reaktion im Sinne des § 63i Abs. 7 AMG und entsprechende Verdachtsfälle unverzüglich an die zuständige Behörde zu melden. Dies gilt auch für entsprechende Fälle, die von einer Entnahmeeinrichtung oder einer Einrichtung der medizinischen Versorgung gemeldet wurden.

Hinsichtlich eines Rückrufs ist § 40 Abs. 5 AMWHV zu beachten.

Beziehen sich schwerwiegende Zwischenfälle und schwerwiegende unerwünschte Reaktionen auf verabreichte Medikamente, bspw. im Rahmen der hormonellen Stimulation, werden diese an das BfArM (§ 63i AMG) sowie an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (§ 6 der jeweiligen Berufsordnung für Ärzte) gemeldet.

Tabelle: Übersicht über Meldungen nach § 63i Abs. 6 und 7 AMG

Ereignis	Meldung/In-Kennntnis-Setzung/Unterrichtung		
	von	an	Inhalt
Schwerwiegende unerwünschte Reaktion (§ 63i Abs. 7 AMG) und Verdachtsfälle solcher Reaktionen	Einrichtung der medizinischen Versorgung (§ 13b S. 1 TPG)	Gewebereinrichtung, von der sie das Gewebe erhalten hat	alle Angaben, die für die Rückverfolgbarkeit und für die Qualitäts- und Sicherheitskontrollen erforderlich sind (§ 13b S. 2 TPG)
	Entnahmeeinrichtung durch die in § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG genannte Person (§ 40 Abs. 1 AMWHV)	betroffene Gewebereinrichtungen <i>und</i> zuständige (Landes-)Behörde (s. § 40 Abs. 1 S. 2 AMWHV)	Meldung/Anzeige mit den Inhalten gemäß § 40 Abs. 1 S. 2 i. V. m. Abs. 3 S. 2 i. V. m. § 63i Abs. 2 S. 2 bzw. Abs. 3 S. 2 u. S. 3 AMG
	Verantwortliche Person nach § 20c Abs. 3 AMG der Gewebereinrichtung (§ 40 Abs. 3 AMWHV)	zuständige (Landes-)Behörde	s. § 40 Abs. 3 S. 4 AMWHV
	Gewebereinrichtung (§ 13c Abs. 1 TPG)	betroffene (belieferte) Einrichtungen	
Schwerwiegende Zwischenfälle (§ 63i Abs. 6 AMG) und Verdachtsfälle schwerwiegender Zwischenfälle	Einrichtung der medizinischen Versorgung (§ 13b S. 1 TPG)	Gewebereinrichtung, von der sie das Gewebe erhalten hat	alle Angaben, die für die Rückverfolgbarkeit und für die Qualitäts- und Sicherheitskontrollen erforderlich sind (§ 13b S. 2 TPG)
	Entnahmeeinrichtung/Gewebespendelabor durch die in § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG genannte Person (§ 40 Abs. 2 AMWHV)	betroffene Gewebereinrichtungen <i>und</i> zuständige (Landes-)Behörde (s. § 40 Abs. 2 S. 2 AMWHV)	Meldung/Anzeige mit den Inhalten gemäß § 40 Abs. 2 S. 2 i. V. m. Abs. 3 S. 2 i. V. m. § 63i Abs. 2 S. 2 bzw. Abs. 3 S. 2 u. S. 3 AMG
	Verantwortliche Person nach § 20c Abs. 3 AMG der Gewebereinrichtung (§ 40 Abs. 3 AMWHV)	zuständige (Landes-)Behörde	s. § 40 Abs. 3 S. 4 AMWHV
	Gewebereinrichtung (§ 13c Abs. 1 TPG)	betroffene (belieferte) Einrichtungen	

8. Dokumentation

8.1 Allgemeine Pflicht zur Dokumentation bei reproduktionsmedizinischen Maßnahmen

Im Rahmen eines Behandlungsverhältnisses besteht gemäß § 630f Abs. 1 S. 1 BGB die Pflicht zur ärztlichen Dokumentation im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung (vgl. auch die § 10 MBO-Ä entsprechende Regelung in der jeweiligen Berufsordnung für Ärzte). Gemäß § 630f Abs. 2 BGB ist der Behandelnde verpflichtet, in der Patientenakte sämtliche aus fachlicher Sicht für die derzeitige und künftige Behandlung wesentlichen Maßnahmen und deren Ergebnisse aufzuzeichnen, insbesondere die Anamnese, Diagnosen, Untersuchungen, Untersuchungsergebnisse, Befunde, Therapien und ihre Wirkungen, Eingriffe und ihre Wirkungen, Einwilligungen und Aufklärungen. Arztbriefe sind in die Patientenakte aufzunehmen.

Im Rahmen der Samenzellgewinnung und -untersuchung sollte die Dokumentation aus medizinischer Sicht bspw. die Probenidentität und die Parameter der nativen Probe wie Volumen, Viskosität, Samenzell-Konzentration, -Gesamtzahl, -Motilität und ggf. -Morphologie sowie Aufbereitungsmethode und Verbleib der Probe enthalten.

8.2 Anlegen und Führen einer Spenderakte

Gemäß § 5 TPG-GewV ist für jede Frau bzw. jeden Mann vor der Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe eine Spenderakte anzulegen, die alle zu dokumentierenden Angaben zur Spende, zu der Frau bzw. dem Mann und zum Entnahmeverfahren enthält. Die Spenderakte ist nicht identisch mit der Patientenakte, kann aber separierbarer Bestandteil der Patientenakte sein. Welche Angaben in der Spenderakte zu do-

kumentieren sind, ergibt sich im Einzelnen aus § 5 Abs. 1 TPG-GewV. Die gesamte Spenderakte ist von einem Arzt zu unterzeichnen.

8.3 Dokumentation der Aufklärung, Einwilligung und Beratung

Der Inhalt der Aufklärung und die Einwilligungserklärung sind gemäß § 8 Abs. 2 S. 4 TPG, der nach § 8b Abs. 1 S. 2 bzw. § 8b Abs. 2 i. V. m. § 8b Abs. 1 S. 2 bzw. § 8c Abs. 4 TPG bei der Entnahme von Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion entsprechend anzuwenden ist, in einer Niederschrift aufzuzeichnen, die von den aufklärenden Personen und der Frau oder dem Mann zu unterschreiben ist. Zum Nachweis der Einwilligung kann auch ein Spendervertrag dienen, wenn ein solcher im Rahmen der Samenspende zur heterologen Verwendung abgeschlossen wurde. Bei der Dokumentation der Aufklärung und der Einwilligungserklärung des Spenders und der Empfängerin von Samen zur heterologen Verwendung sind die Regelungen des SaRegG, u. a. bezüglich der schriftlichen Bestätigung der Aufklärungsinhalte sowie der Aufbewahrungs- und Lösungsfristen, zu beachten.

Ist eine genetische Beratung nach § 10 GenDG erfolgt, so hat die verantwortliche ärztliche Person bzw. der Arzt, der die Beratung angeboten oder vorgenommen hat, den Inhalt der Beratung gemäß § 10 Abs. 4 GenDG zu dokumentieren.

8.4 Entnahmebericht

Die Gewebeentnahme und die Probennahme sind unbeschadet der übrigen ärztlichen Dokumentationspflichten vollständig aufzuzeichnen (Entnahmebericht). Die Anforderungen an den Entnahmebericht ergeben sich aus § 34 Abs. 7 S. 1 und 2 AMWHV bzw. § 5 Abs. 2 und § 6 Abs. 1 S. 4 TPG-GewV. Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind gemäß § 34 Abs. 7 S. 3 AMWHV zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen.

8.5 Dokumentation entnommener, abgegebener und übertragener Gewebe

Eine Gewebeeinrichtung hat gemäß § 8d Abs. 2 TPG unbeschadet ärztlicher Dokumentationspflichten jede Gewebeentnahme und -abgabe und die damit verbundenen Maßnahmen sowie die Angaben über Produkte und Materialien, die mit den entnommenen oder abgegebenen Geweben in Berührung kommen, für die in diesem Gesetz geregelten Zwecke, für Zwecke der Rückverfolgung, für Zwecke einer medizinischen Versorgung und für Zwecke der Risikoerfassung und Überwachung nach den Vorschriften des AMG oder anderen Rechtsvorschriften zu dokumentieren. Eine Einrichtung der medizinischen Versorgung, in der Keimzellen oder Keimzellgewebe übertragen werden, hat gemäß § 13a TPG dafür Sorge zu tragen, dass jede übertragene Keimzelle oder das übertragene Keimzellgewebe vom behandelnden Arzt oder unter dessen Verantwortung nach Maßgabe von § 7 TPG-GewV dokumentiert wird. Bei der Gewinnung, Abgabe und Übertragung von Samen zur heterologen Verwendung sowie nach der heterologen Verwendung sind die Regelungen des SaRegG zu beachten, wonach die Dokumentation wegen der abweichenden Aufbewahrungsfristen getrennt von der Dokumentation nach § 7 TPG-GewV sowie der Speicherung der Daten nach § 5 TPG-GewV zu erfolgen hat (§ 2 Abs. 4 S. 1 und § 5 Abs. 6 S. 1 SaRegG).

8.6 Weitere Dokumentationspflichten gemäß AMWHV

Weitere Dokumentationspflichten ergeben sich aus den Vorgaben der AMWHV:

Die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen im Gewebespendelabor müssen nach Maßgabe von § 33 Abs. 4 S. 1 AMWHV vollständig protokolliert werden. Die für die Laborergebnisse im Gewebespendelabor verantwortliche Person hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Laboruntersuchungen entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden sind und die Prüfergebnisse richtig sind (§ 33 Abs. 4 S. 2 AMWHV).

Gemäß § 35 Abs. 3 S. 5 AMWHV ist die Annahme oder Ablehnung entgegengenommener Gewebe in der Gewebeeinrichtung zu dokumentieren. Es ist gemäß § 36 Abs. 2 S. 2 AMWHV zu dokumentieren, dass mit der gewählten Umgebung die erforderliche Qualität und Sicherheit des Gewebes erreicht wird, mindestens unter Berücksichtigung des Bestimmungszwecks, der Art der Verwendung und des Immunstatus des Empfängers oder der Empfängerin.

Die im Zusammenhang mit der Wartung, Überwachung, Kalibrierung, Testung, Qualifizierung und Freigabe der Ausrüstungen und Geräte gemäß § 36 Abs. 3 AMWHV durchgeführten Tätigkeiten sind gemäß § 36 Abs. 3 S. 5 AMWHV zu dokumentieren. Aus praktischer Sicht empfiehlt es sich, die regelmäßig durchzuführende Wartung, Instandsetzung, Reinigung, Desinfektion und Dekontaminierung aller kritischen Ausrüstungen in einem Logbuch zu dokumentieren.

Es ist ein Be- oder Verarbeitungsprotokoll nach § 36 Abs. 9 S. 1 AMWHV zu führen. Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind gemäß § 36 Abs. 9 S. 2 AMWHV zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Nach dem Transport von Keimzellen oder Keimzellgewebe sollte die Temperatur bei Ankunft dokumentiert werden.

Die Prüfung von Gewebe gemäß der Prüfanweisung ist gemäß § 37 Abs. 3 S. 1 AMWHV vollständig zu protokollieren. Alle Abweichungen im Prozess und von den Festlegungen der Spezifikation sind gemäß § 37 Abs. 3 S. 2 AMWHV zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen.

Die Risikobewertung nach § 38 Abs. 4 AMWHV ist zu dokumentieren (§ 38 Abs. 4 S. 3 AMWHV).

Aus den Aufzeichnungen zur Freigabe durch die Gewebeeinrichtung muss hervorgehen, wer die Freigabe durchgeführt hat (§ 38 Abs. 3 S. 2 AMWHV).

Die Aufbewahrung der Dokumentation nach § 41 Abs. 1 AMWHV muss entsprechend Abs. 2 in einem geeigneten Bereich der von der Erlaubnis erfassten Räume erfolgen. Die Zugriffsberechtigung zu den Aufzeichnungen ist durch geeignete Maßnahmen auf dazu befugte Personen einzuschränken.

8.7 Dokumentation im Rahmen der Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe wegen einer keimzellschädigenden Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel

Bei der Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe bestehen weitere Anforderungen für die Dokumentation, die sich für die die Grunderkrankung diagnostizierenden oder behandelnden Fachärzte im Zusammenhang mit der Indikation und Beratung sowie der Durchführung von Maßnahmen aus der Kryo-RL ergeben.

Darüber hinaus ist von den in § 4 S. 2 Nr. 2 Kryo-RL genannten Fachärzten die reproduktionsmedizinische und – soweit erforderlich – andrologische Beratung und Aufklärung zur Kryokonservierung sowie der dazugehörigen medizinischen Maßnahmen (sowie am Ende der Beratung das Vorliegen der medizinischen Indikation [§ 4 S. 4 Kryo-RL]) zu dokumentieren.

Im Übrigen gelten die allgemeinen Anforderungen für die ärztliche Behandlungsdokumentation.

Aus medizinischer Sicht sind nach der Diagnose der Grunderkrankung im Vorfeld von fertilitätsprotektiven Maßnahmen insbesondere folgende Aspekte zu dokumentieren:

- etwaige vorangegangene Therapie der Grunderkrankung,
- geplante keimzellschädigende Therapie (Operation, Radiatio, Chemotherapie),
- bekannte Komorbiditäten,
- Hormonabhängigkeit des Tumors bei Patientinnen,
- Empfehlungen zu verbleibendem therapeutischen Zeitfenster.

8.8 Dokumentation im Rahmen des Qualitätsmanagements und der Qualitätssicherung

Gemäß § 32 Abs. 1 AMWHV muss das Qualitätsmanagementsystem nach § 3 Abs. 1 AMWHV für Gewebereinrichtungen unter Verantwortung der verantwortlichen Person nach § 20c AMG gewährleisten, „dass alle Arbeitsabläufe, die die Qualität und Sicherheit der Gewebe [...] berühren, sowie die Standardarbeitsverfahren in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festgelegt, unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt und dokumentiert werden“. Allgemeine Anforderungen an das Dokumentationssystem lassen sich § 10 AMWHV entnehmen. Durch das Dokumentationssystem einer Gewebereinrichtung müssen die in § 32 Abs. 3 AMWHV festgelegten Mindestanforderungen erfüllt werden.

8.9 Dokumentation von Meldungen

Gemäß § 13b TPG haben die Einrichtungen der medizinischen Versorgung, in denen Keimzellen oder Keimzellgewebe übertragen werden, jeden schwerwiegenden Zwischenfall im Sinne des § 63i Abs. 6 AMG und jede schwerwiegende unerwünschte Reaktion im Sinne des § 63i Abs. 7 AMG, die bei oder nach der Übertragung der Gewebe beobachtet wurde und mit der Qualität und Sicherheit der Gewebe im Zusammenhang stehen kann, nach deren Feststellung zu dokumentieren und an die Gewebereinrichtung, von der sie das Gewebe erhalten hat, unverzüglich zu melden. Die Einrichtungen der medizinischen Versorgung stellen gemäß § 8 Abs. 1 TPG-GewV sicher, dass jeder schwerwiegende Zwischenfall, der auf die Entnahme, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe einschließlich des Transports des verwendeten Gewebes zurückgeführt werden kann, unverzüglich nach dessen Feststellung dokumentiert wird. Das gilt gemäß § 9 Abs. 1 TPG-GewV auch für jede schwerwiegende unerwünschte Reaktion, die bei oder nach der Übertragung des Gewebes beobachtet worden ist und mit der Qualität und Sicherheit des Gewebes in Zusammenhang stehen kann.

Über den Inhalt der Meldungen schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle i. S. v. § 40 AMWHV, die Art der Überprüfung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse, das Ergebnis der Bewertung, die koordinierten Maßnahmen und die Benachrichtigungen sowie den

Umgang mit zurückgegebenem Gewebe hat die verantwortliche Person nach § 20c AMG gemäß § 40 Abs. 7 S. 1 AMWHV Aufzeichnungen zu führen. Das gilt gemäß § 40 Abs. 7 S. 2 AMWHV entsprechend für Personen nach § 20b Abs. 1 S. 3 Nr. 1 AMG.

8.10 Dokumentation der Tätigkeit und Jahresbericht der Gewebereinrichtungen

Die Gewebereinrichtung führt gemäß § 8d Abs. 3 S. 1 TPG eine Dokumentation über ihre Tätigkeit einschließlich der Angaben zu Art und Menge der entnommenen, untersuchten, aufbereiteten, be- oder verarbeiteten, konservierten, aufbewahrten, abgegebenen oder anderweitig verwendeten, eingeführten und ausgeführten menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe sowie des Ursprungs- und des Bestimmungsortes der Keimzellen oder des Keimzellgewebes, und macht eine Darstellung ihrer Tätigkeit öffentlich zugänglich. Sie übermittelt der zuständigen Bundesoberbehörde jährlich einen Bericht mit den Angaben zu Art und Menge der entnommenen, aufbereiteten, be- oder verarbeiteten, aufbewahrten, abgegebenen oder anderweitig verwendeten, eingeführten und ausgeführten Gewebe. Wegen der Anforderungen an den Bericht wird auf § 8d Abs. 3 S. 3 ff. TPG verwiesen.

8.11 Aufbewahrungs- und Lösungsfristen

Die Aufbewahrungs- und Lösungsfristen für die Dokumentation richten sich nach § 15 TPG ggf. i. V. m. § 41 AMWHV. Für die Patientenakte gilt § 630f Abs. 3 BGB. Bezüglich der Gewinnung, Abgabe und Übertragung von Samen zur heterologen Verwendung sind die Regelungen des SaRegG, insbesondere § 2 Abs. 4 S. 2 und § 5 Abs. 6 S. 2 SaRegG, zu beachten.

9. Anhang

9.1 Bezugsdokumente

[Die im Folgenden wiedergegebenen Links entsprechen – soweit nicht anders gekennzeichnet – dem Stand 05.10.2021]

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (insbesondere Abschnitte 1, 2 und 5a AMWHV);
Link: <http://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/>

Arzneimittelgesetz (insbesondere §§ 1 - 4, 4a, 13, 20b - d, 21, 21a, 63, 64, 72 ff. und 142 AMG);
Link: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/

Bundesdatenschutzgesetz (BDSG);
Link: https://www.gesetze-im-internet.de/bdsg_2018/

Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) (insbesondere §§ 630a ff. BGB);
Link: <https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/>

Durchführungsrichtlinie 2006/17/EG in Verbindung mit 2012/39/EU; Links: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:0052:DE:PDF> sowie <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0039&from=GA>

Durchführungsrichtlinie 2006/86/EG;
Link: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:294:0032:0050:DE:PDF>

Embryonenschutzgesetz (ESchG);
Link: <http://www.gesetze-im-internet.de/eschg/>

EU-Geweberichtlinie 2004/23/EG;
Link: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:de:PDF>

Gendiagnostikgesetz (GenDG);
Link: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>

Hinweise und Empfehlungen zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung;
Link: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Recht/Hinweise_und_Empfehlungen_aerztliche_Schweigepflicht_Datenschutz_Datenverarbeitung_09.03.2018_.pdf

International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009; Link: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2.pdf?ua=1 [19.04.2021]

Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen der AWMF 015/082; Link: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-082I_S2k_Fertilitaetserhaltung-bei-onkologischen-Therapien_2017-12-verlaengert.pdf

Leitlinie zum verantwortlichen Arbeiten im ART-Labor der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM); Link: https://www.agrbm.de/wp-content/uploads/Leitlinie_zum_verantwortlichen_Arbeiten_2014-03-28.pdf

Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV);
Link: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/>

Meldung gemäß § 8d TPG; Link: <https://www.pei.de/tpg-8.de>
(Online Meldung)

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 1583/ B 1363/C 1295; Link: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/161921>

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen: B 4 Ejakulatuntersuchungen. Dtsch Arztebl 2011; 108: A 55–8;
Link: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/80168>

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL); Link: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4393/2020-07-16_2020-12-17_Kryo-RL-Erstfassung_konsolidiert_BAnz.pdf [09.03.2022]

Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“);
Link: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2746/KB-RL_2021-12-16_iK-2022-02-09.pdf [09.03.2022]

Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO); Link: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html (insbesondere für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung nach § 15 Abs. 1 S. 1 GenDG für die Beeinträchtigung der Gesundheit des Embryos und des Fötus während der Schwangerschaft oder nach der Geburt gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1d GenDG sowie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG)

Samenspenderregistergesetz (SaRegG); Link: <https://www.gesetze-im-internet.de/saregg/index.html> [13.04.2021]

Sozialgesetzbuch (insbesondere §§ 27a, 92, 121a, 135a SGB V);
Link: http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/

TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV);
Link: <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg-gewv/>

Transplantationsgesetz (TPG);
Link: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/>

Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zum ambulanten Operieren (Qualitätssicherungsvereinbarung ambulantes Operieren) vom 28.11.2011;
Link: <https://www.kbv.de/media/sp/AOP.pdf>

Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PIDV); Link: <http://www.gesetze-im-internet.de/pidv/>
[19.04.2021]

9.2 Literaturverzeichnis

1. Aguilar J, Motato Y, Escriba MJ, Ojeda M, Munoz E, Meseguer M: The human first cell cycle: impact on implantation. *Reprod Biomed Online* 2014; 28(4): 475–84.
2. Al-Hasani S, Ozmen B, Koutlaki N, Schoepper B, Diedrich K, Schultze-Mosgau A: Three years of routine vitrification of human zygotes: is it still fair to advocate slow-rate freezing? *Reprod Biomed Online* 2007; 14(3): 288–93.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinie 016–003 „Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen“, Update 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-003I_S2k_Psychosom_orient_Diagnostik_Therapie_Fertilit%C3%A4tsstörungen_2020-08.pdf (zuletzt aufgerufen: 07.06.2021).
4. Australian & New Zealand Infertility Counsellors Association (ANZICA): Guidelines for professional standards of practice infertility counselling. <https://www.fertilitysociety.com.au/wp-content/uploads/2018-ANZICA-Guidelines-for-Professional-Standards-1.pdf>; 2018 (zuletzt aufgerufen: 09.03.2022).
5. Balcersek M, Barnbrock A, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Bürkle C, Dittrich R, Fehm T, Fey M, Germeyer A, Goeckenjan M, Göckbuget N, Henes J, Henes M, Hirchenhain J, Imboden S, Jarisch A, Kliesch S, Kohl Schwartz A, Korell M, Liebenthron J, Nawroth F, Rodriguez-Wallberg KA, Sager P, Schüring A, Stute P, Suerdieck MB, Sänger N, von Wolff M, Wimberger P, Ziller V: Perspektive Fertilität – Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen (Hrsg.: von Wolff M, Nawroth F). 2020, 2. überarbeitete Auflage. ISBN-Nr.: 978–3–88312–129–1.
6. Bastings L, Liebenthron J, Westphal JR, Beerendonk CC, van der Ven H, Meinecke B, Montag M, Braat DD, Peek R: Efficacy of ovarian tissue cryopreservation in a major European center. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31(8): 1003–12. doi: 10.1007/s10815-014-0239-7. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24928054; PMCID: PMC4130937.
7. Baukloh V, Hilland U: Stellungnahme zur Umsetzung der EU-Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG hinsichtlich der Umgebungsbedingungen bei ART. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2007; 4(1): 52–6.
8. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, Korell M, Frambach T, Sütterlin M, Schwab R, Seitz S, Müller A, von Wolff M, Häberlin F, Henes M, Winkler-Crepaz K, Krüssel JS, Germeyer A, Toth B: Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018; 36(2): 188–96. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.10.109. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29198423.

9. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Büst DM, Fehm T, Frambach T, Germeyer A, Goeckenjan M, Häberlin F, Henes M, Hirschenhain J, Hübner S, Korell M, Krüssel JS, Müller A, Reinsberg J, Schwab R, Seitz S, Sütterlin M, van der Ven H, van der Ven K, Winkler-Crepaz K, Wimberger P, von Wolff M, Liebenthron J, Dittlich R: Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79(1): 53–62. doi: 10.1055/a-0664–8619. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30686834; PMCID: PMC6336469.
10. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG: International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22(6): 1506–12.
11. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB, Wischmann TH, Fauser BC, Verhaak C: Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff. *Hum Reprod* 2012; 27(4): 941–50.
12. Bundesverband für ambulantes Operieren e. V.: Voraussetzungen & Leitlinien, Auswahl-Kriterien zum Ambulanten Operieren. <https://www.operieren.de/content/e3224/e308/e331/e334> (zuletzt aufgerufen: 07.06.2021).
13. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T: Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 21(12): CD006942.
14. Chamayou S, Patricio P, Storaci G, Tomaselli V, Alecci C, Ragolia C, Crescenzo C, Guglielmino A: The use of morphokinetic parameters to select all embryos with full capacity to implant. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 703–10.
15. Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meirou D: Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 99(6): 1534–42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.057. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23517859.
16. Cobo A, Diaz C: Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011; 96(2): 277–85.
17. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J: Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016; 105(3): 755–64. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.027. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26688429.
18. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J: Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014; 102(4): 1006–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.019. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25064408.
19. Daumler D, Chan P, Lo KC, Takefman J, Zerkowicz P: Men's knowledge of their own fertility: a population-based survey examining the awareness of factors that are associated with male infertility. *Human Reprod* 2016; 31(12): 2781–90.
20. Deutsches IVF Register: Jahrbuch 2019. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2020; 17(5): 199–239. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2019-de.pdf> (zuletzt aufgerufen: 07.06.2021).
21. de la Rochebrochard E, Thonneau P: Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002; 17(6): 1649–56. doi: 10.1093/humrep/17.6.1649. PMID: 12042293.
22. Devroey P, Polyzos NPP, Blockeel C: An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011; 26(10): 2593–7.
23. Dunson DB, Baird DD, Colombo B: Increased infertility with age in men and women. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103(1): 51–6.
24. Dunson DB, Baird DD, Colombo B: Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1399–403.
25. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, de Los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, Debrock S, Lundin K, Plancha CE, Prados F, Rienzi L, Verheyen G, Woodward B, Vermeulen N: Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod* 2016; 31(4): 685–6.
26. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuvp de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N: ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*; 2020(4): hoaa052. doi: 10.1093/hropen/hoaa052. PMID: 33225079; PMCID: PMC7666361.
27. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, Thorn P, Van den Broeck U, Venetis C, Verhaak CM, Wischmann TH, Vermeulen N: ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction – a guide for fertility staff. *Hum Reprod* 2015; 30(11): 2476–85.
28. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Yding Andersen C: Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35(4): 561–70. doi: 10.1007/s10815-018-1144-2.
29. Geraedts J, Sermon K: Preimplantation genetic screening 2.0: the theory. *Mol Hum Reprod* 2016; 22(8): 839–44.
30. Gerber PA, Kruse R, Hirschenhain J, Krüssel JS, Neumann NJ: Pregnancy after laser-assisted selection of viable spermatozoa before intracytoplasmic sperm injection in a couple with male primary cilia dyskinesia. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1826.
31. Gromoll J, Tüttelmann F, Kliesch S: „Social freezing“ – die männliche Seite [Social freezing – the male perspective]. *Urologe A* 2016; 55(1): 58–62. doi: 10.1007/s00120-015-3943-8. PMID: 26556267.
32. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, Schertz J, ESPART Study Investigators: Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod* 2017; 32(3): 544–55.
33. Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T, Germeyer A, Stute P, von Wolff M: Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 342–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1074. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20797706.
34. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, Dolmans MM: Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod* 2017; 32(5): 1046–54. doi: 10.1093/humrep/dex040. PMID: 28333228.
35. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H: Guidelines on male infertility. European Association of Urology (EAU) 2015; https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR1.pdf (zuletzt aufgerufen: 09.03.2022).
36. Kaser DJ, Racowsky C: Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2014; 20(5): 617–31.
37. Kliesch S, Kamischke A, Cooper TG, Nieschlag E: Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl. 2009, Springer, Berlin, Heidelberg, Kap. 24, pp. 515–531.
38. Kliesch S: Androprotect und Perspektiven der Fertilitätstherapie. *Urologe* 2016; 55: 898–903.
39. Kovac JR, Addai J, Smith RP, Lamb DJ, Lipshultz LI: The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J Androl* 2013; 15(6): 723–8.
40. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter Ch, Goossens V: Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016; 31(2): 233–48.
41. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, Tournaye H, Tarlatzis BC, Devroey P: Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2012; 25(3): 278–83.
42. Lee S, Ozkavukcu S, Ku SY: Current and Future Perspectives for Improving Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Outcomes for Cancer Patients. *Reprod Sci* 2021; 28(6): 1746–58. doi: 10.1007/s43032-021-00517-2. PMID: 33791995.
43. Lefebvre J, Antaki R, Dean N, Sylvestre C, Bissonnette F, Kadach IJ, Benoit J, Menard S, Monceau E, Lapensee L: 450 IU vs. 600 IU of gonadotropins for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2015; 104(6): 1419–25.
44. Liebenthron J: Kryokonservierung Ovar. In: Fehm T, Fleisch M, Krüssel JS (Hrsg.) *Fertilitätserhalt in der Gynäkoonkologie*. De Gruyter (Berlin, Boston) 2017.
45. Liebenthron J, Montag M, Reinsberg J, Köster M, Isachenko V, van der Ven K, van der Ven H, Krüssel JS, von Wolff M: Overnight ovarian tissue transportation for centralized cryobanking: a feasible option. *Reprod Biomed Online* 2019; 38(5): 740–9. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.01.006. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30733076.
46. Liebenthron J, Reinsberg J, van der Ven K, Saenger N, Krüssel JS, von Wolff M: Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases-implications in fertility preservation. *Hum Reprod* 2019; 34(12): 2513–22. doi: 10.1093/humrep/dez215. Erratum in: *Hum Reprod* 2020; 35(4): 1009–10. PMID: 31782794.
47. Lundsberg LS, Pal L, Garipey AM, Xu X, Chu MC, Illuzzi JL: Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-age United States women. *Fertil Steril* 2014; 101(3): 767–74.
48. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline. 2013, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>.
49. Nicolaidis P, Petersen MB: Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod* 1998; 13(2): 313–9.
50. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T: Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2014; 28(3): 300–9.
51. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology Practice Committee (SART): Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99(1): 47–62.
52. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019; 112(6): 1022–33.
53. Rich CW, Domar AD: Addressing the emotional barriers to access to reproductive care. *Fertil Steril* 2016; 105(5): 1124–7.
54. Rossi BV, Abusief M, Missmer SA: Modifiable Risk Factors and Infertility: What are the Connections?. *Am J Lifestyle Med* 2014; 10(4): 220–31.

55. Sartorius GA, Nieschlag E: Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010; 16(1): 65–79.

56. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, Henes J, Fey MF, von Wolff M: Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297(1): 241–55. doi: 10.1007/s00404-017-4594-3. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29177593; PMCID: PMC5762797.

57. Schiewe MC, Rothman C, Spitz A, Werthman PE, Zeitlin SI, Anderson RE: Validation-verification of a highly effective, practical human testicular tissue in vitro culture-cryopreservation procedure aimed to optimize pre-freeze and post-thaw motility. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(4): 519–28. doi: 10.1007/s10815-016-0659-7. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26847133; PMCID: PMC4818637.

58. Setti AS, Braga DPAF, Figueira RCS, Iaconelli A Jr., Borges E: Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection results in improved clinical outcomes in couples with previous ICSI failures or male factor infertility: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 183: 96–103.

59. Sommerhäuser G, Borgmann-Staudt A, Astrahantseff K, Baust K, Calaminus G, Dittrich R, Fernández-González MJ, Hölling H, König CJ, Schilling R, Schuster T, Lotz L, Balcerak M: Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies. *J Cancer Surviv* 2021; 15(2): 259–72.

60. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A: Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011; 26(7): 1768–74.

61. Tournaye H: Male factor infertility and ART. *Asian J Androl* 2012; 14(1): 103–8.

62. van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel JS, Frambach T, Kupka M, Hohl MK, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M, von Wolff M, Dittrich R: FertiPROTEKT network. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 2016; 31(9): 2031–41. doi: 10.1093/humrep/dew165. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27378768.

63. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA: Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1129–36. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70334-1. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25130994; PMCID: PMC4153375.

64. Wippermann C: Ungewollte Kinderlosigkeit 2020: Leiden – Hemmungen – Lösungen. DELTA-Institut für Sozial- und Ökologieforschung GmbH 2020; Penzberg/Berlin.

65. World Health Organization: Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th Edition, Genf, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> (zuletzt aufgerufen: 09.03.2022).

66. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C et al.: ART in Europe 2016: Results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(3):hoaa032. doi: 10.1093/hropen/hoaa032.

67. Zafer M, Horvath H, Mmeje O, van der Poel S, Semprini AE, Rutherford G, Brown J: Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; 105(3): 645–55.

9.3 Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMH	Anti-Müller-Hormon
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
ART	Assistierte Reproduktionstherapie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BT-Drs.	Bundestags-Drucksache
DIR	Deutsches IVF-Register e. V.
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
EG	Europäische Gemeinschaft
ESchG	Embryonenschutzgesetz

ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKO	Gendiagnostik-Kommission gemäß § 23 GenDG
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH-A	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonist
GnRH-Ant	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonist
hCG	humanes Chorion-Gonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hMG	humanes Menopausengonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationale Einheit
IVF	In-vitro-Fertilisation
Kryo-RL	Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie des G-BA
LH	Luteinisierendes Hormon
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
MBO-Ä	Musterberufordnung für Ärzte
MPBetreibV	Medizinprodukte-Betreiberverordnung
NaCl	Natriumchlorid
NAT	Nukleinsäureamplifikationstechnik
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PID	Präimplantationsdiagnostik
PIDV	Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik
PKD	Polkörperdiagnostik
RiLi BÄK Labor	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
recLH	rekombinantes luteinisierendes Hormon
rFSH	rekombinantes follikelstimulierendes Hormon
SaRegG	Samenspenderegistergesetz
SERM	selektiver Östrogenrezeptor-Modulator
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SOP(s)	Standardarbeitsanweisung(en)
TESE	testikuläre Spermienextraktion
TSH	Thyreotropin/thyreotropes Hormon
TPG	Transplantationsgesetz
TPG-GewV	TPG-Gewebeverordnung
WHO	World Health Organization
2-PN-Zellen	2-Pronuclei-Zellen

9.4 Beratungsablauf

Im Ergebnis der gemäß Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 17.01.2014 mindestens alle zwei Jahre durchzuführenden turnusgemäßen Aktualitätsprüfung, hat der Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats nach Abstimmung mit Prof. Dr. Krüssel, Federführender des zuständigen Ständigen Arbeitskreises, in seiner Sitzung vom 11.12.2020 beschlossen, dem Vorstand der Bundesärztekammer insbesondere angesichts neuer gesetzlicher und untergesetzlicher Regelungen eine zeitnahe umschriebene Fortschreibung der „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ (DOI: 10.3238/arztebl.2018.Rili_assReproduktion_2018) zu empfehlen. Wie in dem entsprechenden Exposé dargestellt, sollten dabei u. a. die Regelungen des § 27a Abs. 4 SGB V zur Kryokonservierung von Keimzellen oder Keimzellgewebe wegen einer keimzellschädigenden Therapie oder bei genetischen Besonderheiten mit einem Keimzellmangel berücksichtigt und gemäß § 16b TPG der diesbezügliche, allgemein anerkannte Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft festgestellt werden. Der Vorstand der Bundesärztekammer ist dieser Empfehlung gefolgt und hat in seiner Sitzung vom 14./15.01.2021 den Ständigen Arbeitskreis „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ (Amtsperiode 2019 – 2022) mit der umschriebenen Fortschreibung der Richtlinie beauftragt.

Die 1. Sitzung des Ständigen Arbeitskreises wurde am 01.03.2021 – pandemiebedingt als Videokonferenz – durchgeführt. Neben den Mitgliedern des Ständigen Arbeitskreises haben zwei Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit als nicht stimmberechtigte Gäste an dieser konstituierenden Sitzung teilgenommen.

Um die Beratungen möglichst effizient gestalten zu können, wurden in dieser 1. Sitzung veränderungs- bzw. ergänzungsbedürftige Textpassagen der Richtlinie identifiziert und rechtliche Bezüge angepasst, um auf dieser Basis im Ständigen Arbeitskreis diese Aspekte zu diskutieren und Arbeitsaufträge für aus den Reihen des Ständigen Arbeitskreises thematisch gebildeten Autorengruppen zu formulieren.

In einer anschließenden 6-wöchigen Bearbeitungsphase wurden die entsprechenden Textpassagen der Richtlinie von den Fachexperten im Lichte der Diskussion im Ständigen Arbeitskreis inhaltlich überarbeitet. In Abstimmung mit dem Federführenden wurden diese Textentwürfe zu einer Beratungsunterlage zusammengeführt.

In der 2. Sitzung des Ständigen Arbeitskreises vom 16.06.2021 wurden diese Textentwürfe ausführlich diskutiert und der überarbeitete Richtlinienentwurf sehr weitgehend konsentiert. Kleinere, im Ständigen Arbeitskreis diskutierte inhaltliche Anpassungen erfolgten kurzfristig im Nachgang zur Sitzung und wurden nach Abstimmung mit dem Federführenden den Arbeitskreismitgliedern zu einer finalen Durchsicht auf elektronischem Weg zur Kenntnis übermittelt, um anschließend die Fachanhörung zur „angemessene[n] Beteiligung von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise einschließlich der zuständigen Behörden von Bund und Ländern“ gemäß § 16b Abs. 1 S. 2 TPG einleiten zu können.

Im Zeitraum vom 06.07.2021 bis zum 17.08.2021 wurde das 6-wöchige schriftliche Anhörungsverfahren zu dem im Ständigen Arbeitskreis konsentierten Entwurf einer „Richtlinie zur Ent-

nahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ durchgeführt. Die Rückmeldungen aus den Fach- und Verkehrskreisen wurden in Abstimmung mit dem Federführenden synoptisch zusammengestellt und als Beratungsunterlage für die 3. Sitzung des Ständigen Arbeitskreises am 05.10.2021 versandt.

In der 3. Sitzung wurden die Rückläufe aus der schriftlichen Fachanhörung beraten. Unter Berücksichtigung der Beratungsergebnisse wurde der Entwurf der umschriebenen Fortschreibung konsentiert und dem Vorstand und dem Plenum des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer am 26.11.2021 zur Beratung und Beschlussfassung zugeleitet. Der Wissenschaftliche Beirat hat gemäß § 6a Abs. 2 seines Statuts den Entwurf nach Vorstellung durch Prof. Dr. Krüssel in seinem Vorstand am 10.12.2021 sowie in seinem Plenum am 11.12.2021 beraten und dem Vorstand der Bundesärztekammer zur Beratung und Beschlussfassung empfohlen.

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 14.01.2022 den zur umschriebenen Fortschreibung der „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ vom Wissenschaftlichen Beirat vorgelegten Entwurf der „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion“ (Stand 11.12.2021) nach Vorstellung durch Prof. Dr. Krüssel und Prof. Dr. Dr. Scriba, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats, beraten und einstimmig beschlossen.

Das Paul-Ehrlich-Institut erteilte sein Einvernehmen gemäß § 16b Abs. 1 S. 1 TPG am 20.01.2022. Die formale Bekanntmachung der umschriebenen Fortschreibung der Richtlinie im Deutschen Ärzteblatt und die Veröffentlichung auf der Homepage der Bundesärztekammer erfolgte am 11.03.2022. Die Richtlinie wird zudem gemäß § 16b Abs. 1 S. 3 TPG von der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

9.5 Gemäß § 16b Abs. 1 S. 2 TPG angehörte Sachverständige der betroffenen Fach- und Verkehrskreise einschließlich der zuständigen Behörden von Bund und Ländern

Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e. V. (AGRBM)

Arbeitskreis Donogene Insemination e. V. (DI)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Ärztekammer Berlin

Ärztekammer Bremen

Ärztekammer des Saarlandes

Ärztekammer Hamburg

Ärzttekammer Mecklenburg-Vorpommern	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e. V. (DGA)
Ärzttekammer Niedersachsen	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
Ärzttekammer Nordrhein	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Ärzttekammer Sachsen-Anhalt	Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)
Ärzttekammer Schleswig-Holstein	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO)
Ärzttekammer Westfalen-Lippe	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GFH)
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
Bayerische Landesärztekammer	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e. V. (BAEMI)	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED)
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
Berufsverband der Deutschen Endokrinologen e. V. (BDE)	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP)
Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BDU)	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung – Beratungsnetzwerk Kinderwunsch Deutschland e. V. (BKID)
Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM)
Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V. (BDL)	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie e. V. (DGPT)
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V. (BDP)	Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (DGPFG)
Berufsverband niedergelassener Pränatalmediziner e. V. (BVNP)	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe)	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e. V. (DGRM)
Bundesministerium für Gesundheit (BMG)	Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS)
Bundespsychotherapeutenkammer (BPTK)	Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung e. V. (DGfS)
Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)	Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e. V. (DGSMTW)
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e. V. (DGSMPP)
Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e. V. (BRZ)	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)	
Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e. V. (DVR)	
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)	
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)	Prof. Dr. med. M. Sc. Georg Griesinger Universitäres Kinderwunschzentrum Lübeck und Manhagen, Universität zu Lübeck
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	
Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)	Dr. med. Şerife Günay-Winter Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Fachgebietes „Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika“ und zuständig für die Zentralstelle für Präimplantationsdiagnostik, Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Deutscher Facharztverband e. V. (DFV)	
Deutsches IVF-Register e. V. (DIR)	
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)	Prof. Dr. med. Katharina Hancke Stellvertretende Klinikdirektorin und Leiterin des Kinderwunschzentrums UniFee, Universitätsfrauenklinik Ulm
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	
Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Dr. med. Ulrich Hilland Ärztlicher Leiter des Fertility Center Münsterland, Bocholt
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)	RAin Christina Hirthammer-Schmidt-Bleibtreu Ärztammer Nordrhein Resort III – Rechtsabteilung, Ressortleiterin Juristische Grundsatzfragen
Gesundheitsministerkonferenz (GMK)	Prof. Dr. med. Heribert Kentenich Fertility Center, Berlin
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	
Landesärztekammer Baden-Württemberg	Prof. Dr. med. Sabine Kliesch Chefärztin der Abteilung für klinische und operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universi- tätsklinikum Münster
Landesärztekammer Brandenburg	
Landesärztekammer Hessen	PD Dr. med. Ulrich A. Knuth Kinderwunsch Valentinshof, Kinderwunschzentrum Hamburg
Landesärztekammer Rheinland-Pfalz	
Landesärztekammer Thüringen	Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg (†) em. Direktor der Universitätsfrauenklinik Ulm, Präsident der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	
Robert Koch-Institut (RKI)	Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel (<i>Federführender</i>) Leiter des Universitären Interdisziplinären Kinderwunschzentrums Düsseldorf UniKiD, Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Sächsische Landesärztekammer	
Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV)	Dr. med. Josef Mischo Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer, Präsident der Ärztammer des Saarlandes, Saarbrücken
Stiftung Endometriose-Forschung (SEF)	
Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. (PKV)	Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen Direktor des Instituts für Humangenetik, Biomedizinisches Zentrum des Universitätsklinikums Bonn
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz (ZLG)	

9.6 Mitglieder und Berater des Ständigen Arbeitskreises

9.6.1 Mitglieder des Ständigen Arbeitskreises

Prof. Dr. med. Andreas Crusius
Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer, Präsident der
Ärztammer Mecklenburg-Vorpommern, Rostock

Dr. med. Heidrun Gitter (†)
Vizepräsidentin der Bundesärztekammer, Präsidentin der
Ärztammer Bremen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der
Bundesärztekammer, em. Direktor der Medizinischen Klinik
Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Prof. Dr. rer. nat. Ralf R. Tönjes
Leiter des Fachgebietes „Avitale Gewebezubereitungen,
Xenogene Zelltherapeutika“, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Dr. med. Martina Wenker
Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer,
Präsidentin der Ärztekammer Niedersachsen, Hannover

apl. Prof. Dr. sc. hum. Dipl.-Psych. Tewes Wischmann
Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für
Psychosoziale Medizin am Universitätsklinikum Heidelberg

9.6.2 Gäste im Ständigen Arbeitskreis

Bettina Ruoff-Rüllich
Referat 312 „Transplantationsrecht“ des Bundesministeriums
für Gesundheit, Bonn

Dr. Birgit Schnieders
Leiterin des Referats 313 „Molekulare Medizin, Fortpflanzungs-
medizin, Bioethik“ des Bundesministeriums für Gesundheit, Bonn

9.6.3 Beratend mitgewirkt

Dezernat 2 – Ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung der
Bundesärztekammer, Berlin

Dezernat 3 – Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und
Patientensicherheit der Bundesärztekammer, Berlin

Dezernat Recht der Bundesärztekammer, Berlin

Geschäftsführung

Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin