

SOP: Vorgehen bei Kontakt mit einer Patientin/einem Patienten vor einer fertilitätsreduzierenden Therapie und nicht abgeschlossener Familienplanung

Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer geplanten Tumorthherapie (OP, Radiatio, Systemische Therapie) muss prätherapeutisch das Ausmaß der möglichen Fertilitätsreduktion abgeschätzt werden. Wenn ein relevantes Risiko für eine Minderung der Fertilität besteht, muss eine Aufklärung über fertilitätskonservierende Maßnahmen erfolgen.

Das Gespräch muss dokumentiert werden. Im Gespräch sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- Die Patientin/der Patient erhält eine medikamentöse Tumorthherapie und/oder Strahlentherapie, und/oder eine Operation/Entfernung an den Keimdrüsen, die eventuell zu einem Verlust der Gonadenfunktion und zu einem Verlust der Fertilität führen kann. Als Anhaltspunkt für das Risiko der Fertilitätsreduktion siehe Tabellen im Anhang. Diese bilden den aktuellen Wissenstand ab; Patientin/Patient müssen aber darauf hingewiesen werden, dass alle Therapien zu einer Einschränkung der Gonadenfunktion im individuellen Fall führen können.
- Die Patientin/der Patient soll über den möglichen Verlust der Gonadenfunktion und deren Folgen auf die Fertilität aufgeklärt werden. Das Thema einer möglichen Hormonersatztherapie kann zusätzlich angesprochen werden.
- Die Beratung soll möglichst zeitnah zur Diagnosestellung bzw. Therapieplanung des Krebsleidens erfolgen, um eine individuelle Beratung und eine patientenspezifische Option des Fertilitätserhaltes durchführen zu können.
- Äußert die Patientin/der Patient den Wunsch, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen für sie/ihn infrage kommen, sollte eine Anbindung an ein spezialisiertes Fortpflanzungszentrum für Fertilitätsprotektion erfolgen.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Frauen: (s. Anlage A)
 - Transposition der Gonaden vor einer Radiotherapie,
 - Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen,
 - Kryokonservierung von Ovarialgewebe,
 - medikamentöser Gonadenschutz durch GnRH-Analoga.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Männern (s. Anlage B):
 - Kryokonservierung von Spermien,
 - Kryokonservierung von Hodengewebe.
- Für **weibliche Versicherte bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres** und für **männliche Versicherte bis zur Vollendung des 50. Lebensjahres besteht ein Leistungsanspruch auf Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkasse** zur Kryokonservierung von unbefruchteten Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.

→ Gemäß der am 20.02.2021 in Kraft getretenen Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe, sowie entsprechenden medizinischen Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) des G-BA, muss die Notwendigkeit der Fertilitätsprotektion durch die/der die Grunderkrankung diagnostizierende oder behandelnde

Fachärztin/Facharzt bestätigt werden. Hierzu ist eine Beratung unter Berücksichtigung der individuellen Prognose über die mit der Behandlung der Grunderkrankung verbundenen Risiken für eine Keimzellschädigung und Erstinformationen über die Möglichkeit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung erforderlich. Diese Beratung beinhaltet auch eine ärztliche Feststellung und **Bescheinigung** (Muster-Bescheinigung unter: https://www.dg-andrologie.de/fileadmin/pdf/2021/BRZ_Formular_Indikationsstellung_Kryo-Richtlinie_NEUE-F%C3%A4lle_1_.pdf abrufbar) mit folgenden Angaben:

- a) Angabe der Grunderkrankung, für die eine nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse potentiell keimzellschädigende Therapie geplant ist,
- b) etwaige vorangegangene Therapie der Grunderkrankung,
- c) geplante keimzellschädigende Therapie,
- d) bekannte Komorbiditäten,
- e) bei weiblichen Versicherten eine Information, ob ein hormonabhängiger Tumor vorliegt,
- f) Indikationsstellung für die Beratung,
- g) eine Empfehlung zu dem zur Verfügung stehenden Zeitfenster für die Maßnahmen zur Kryokonservierung

Für diese Beratung kann bei GKV-Patientinnen/Patienten die EBM-Ziffer 08619 abgerechnet werden.

Im Rahmen dieser Beratung erfolgt die Indikationsstellung zu einer reproduktionsmedizinischen und soweit erforderlich andrologischen Beratung.

Die Indikationsstellung zur Kryokonservierung und die dazu gehörigen medizinischen Maßnahmen erfolgen dann von reproduktionsmedizinischer Seite.

Anlage

- A) Für Frauen
- B) Für Männer
- C) Literatur

Anlage A) Für Frauen

1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:

*Kinderwunschzentrum Bodensee Maggistraße 5, Singen,
 Baden-Württemberg 78224, Dr. Andreas Heine*

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie auf der Homepage: www.fertiprotekt.de

2

Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:

Tabelle 1: Ovartoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (nach Lit. 1, 2 und 3)

Risiko	Regime/Substanz
Hohes Risiko (> 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)	<ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre - Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan) - BEACOPP x 6-8 bei Frauen > 35 Jahre
Intermediäres Risiko (40-60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)	<ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen 30–39 Jahre - AC x 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre - AC oder EC x 4 → Taxan - BEACOPP x 6-8 bei Frauen 25-35 Jahre - CHOP x 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre - Knochen- und Weichteilsarkom-typische Therapie
Niedriges Risiko (< 20%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)	<ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≤ 30 Jahre - AC x 4 bei Frauen ≤ 40 Jahre - BEACOPP x 6-8 bei Frauen < 25 Jahre - ABVD x 2-4 - CHOP x 6 bei Frauen < 35 Jahre - CVP - AML-typische Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin) - ALL-typische Therapie (multi-agent) - FOLFOX bei Frauen ≤ 40 Jahre
Sehr niedriges oder kein Risiko für eine permanente Amenorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> - Methotrexate - Fluorouracil - Vincristin

Tabelle 2: Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (nach Lit. 4)

Effektive sterilisierende Dosis (ESD)	Ovarielle Strahlendosis (Gy)
Keine relevanten Effekte	0,6
Keine relevanten Effekte <40 Lebensjahre	1,5
0 Jahre	20,3
10 Jahre	18,4
20 Jahre	16,5
30 Jahre	14,3
40 Jahre	6

Tabelle 3: Steckbriefe der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen

Maßnahme	Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patientin	Kosten (ca.)
Ovariopexie	<ul style="list-style-type: none"> - Operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld - Risiken: gering (z.B. Ovarzysten, Ischämien) – die onkologische Sicherheit wird nicht wesentlich beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - hohe Effektivität zum Erhalt der Eierstockfunktion (ca. 80%) 	Ca. 2-3 Tage; meist in Kombination mit einer notwendigen onkologischen Operation	Keine (Kassenleistung)
GnRH-Analoga	<ul style="list-style-type: none"> - Applikation von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie („ruhig stellen der Ovarien“) - Mindestalter der Patientin: 12–14 Jahre (Menarche). - Risiken: reversible Wechseljahresbeschwerden (auch unter alleiniger Chemotherapie möglich); Reduktion der Knochenmasse bei einer Behandlungsdauer über 6 Monaten. 	<ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - Wirksamkeit umstritten 	Keine	Keine (Kassenleistung)
Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonelle Stimulationsbehandlung der Eierstöcke und die direkte Gewinnung von Eizellen mittels vaginaler ultraschall- 	<ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - Anzahl der zu gewinnenden Eizellen ist abhängig von Alter und Eier- 	Ca. 2 Wochen	Kryokonservierung von <u>un</u> befruchteten Eizellen vom 18. bis zum 40. Lebensjahr: Kassenleistung

Maßnahme	Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patientin	Kosten (ca.)
	<p>gesteuerter Punktion in Narkose.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die gewonnenen Eizellen können entweder befruchtet (extrakorporale Befruchtung) oder unbefruchtet eingefroren werden. - Nicht geeignet für präpubertäre Mädchen. - Risiken für eine ovariäre Stimulationsbehandlung müssen berücksichtigt werden - Cave: Hormonabhängige Tumore 	<p>stockreserve der Frau</p>		<p>Für Frauen vor dem 18. Lebensjahr werden die Kosten für die Punktion und die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen, nicht jedoch für die Stimulationsbehandlung übernommen</p>
<p>Kryo-konservierung von Ovarialgewebe</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eierstockgewebe kann vor einer Medikamenten- oder Strahlentherapie entnommen, kryokonserviert (eingefroren) und im Falle eines Funktionsverlustes der Eierstöcke später transplantiert werden, um die Fruchtbarkeit wiederherzustellen. - Cave: Mögliches Risiko einer Übertragung maligner Zellen bei der Transplantation bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Leukämien, Neuroblastom, Burkitt Lymphom, Ovarialtumore) 	<ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - Geburtenrate aktuell bei ca. 25-30% 	<p>Ca. 1-2 Tage</p>	<p>weibliche Kinder und Jugendliche ab der Pubertät, frühestens nach der Menarche und Frauen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Kassenleistung</p>

Anlage B) Für Männer

1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:

*Kinderwunsch Bodensee Maggistraße 5, Singen,
 Baden-Württemberg 78224, Dr. Andreas Heine*

Die Kryokonservierung von Spermien und Hodengewebe bei erwachsenen Männern und bei postpubertären Knaben ist in andrologischen Zentren eine gängige Methode. Kooperierende Zentren und Ansprechpartner für die Kryokonservierung von Hodengewebe bei präpubertären Knaben finden Sie über das Netzwerk Androprotect.

Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:

- 2 Allgemeines:
 In Abhängigkeit von Art der Applikation, Dosis, Kombination mit anderen Pharmaka und Intervall ist eine sichere Vorhersage über den Erhalt der Fertilität nicht immer möglich. Die Effekte moderner Tumorthapeutika und Biologicals / Biosimilars auf die Fertilität sind nicht immer bekannt.

Tabelle 1: Radiotoxizität und Spermienproduktion bei Monotherapie (nach Lit.)

Dosis (Gy)	Effekt	Reversibilität
0,2 - 0,8	Azoospermie	Ja
0,8 - 1,0	Azoospermie	Meist
1,0 - 30	Azoospermie	nicht immer permanent
> 3,0	Azoospermie	Permanent

Merke: fraktionierte Bestrahlung: stärkerer Effekt

Tabelle 2: Ausgewählte Zytostatika:

Induktion einer permanenten/reversiblen Azoospermie oder Subfertilität (nach Lit. 5 und 6)

Effekt / Pharmakon	Dosis	Effekt	Reversibilität	
Cyclophosphamid	6 - 10 g Gesamt	Azoospermie	permanent	
	< 5 g Gesamt	Azoospermie	Häufig	
Chlorambucil	< 1,4 g/m ²	Azoospermie	Meist	
	> 1,5 g/m ²	Azoospermie	permanent	
Cisplatin	< 500 mg/m ²	Azoospermie	Häufig	
	> 500 mg/m ²	Azoospermie	permanent	
Melphalan	140 mg/m ²	Azoospermie	permanent	
Procarbazine	4 g/m ²	Azoospermie	permanent	
Präpubertär	BCNU	1 g/m ²	Azoospermie	permanent
Kindesalter	CCNU	500 mg/m ²	Azoospermie	permanent

Effekt / Pharmakon	Dosis	Effekt	Reversibilität
Kombinationstherapeutika			
Busulphan	600 mg/kg	Azoospermie	meist reversibel
Ifosfamid	42 g/m ²	Azoospermie	meist reversibel
Actinomycin D		Azoospermie	meist reversibel
Nitrogen mustard		Azoospermie	meist reversibel
Adriamycin	770 mg/m ²	Azoospermie	permanent
Thiotepa	400 mg/m ²	Azoospermie	permanent
CytosinArabinosid	1 g/m ²	Azoospermie	permanent
Vinblastine	> 50 mg/m ²	Azoospermie	permanent
Methotrexat		Subfertilität	reversibel
Mercaptopurin		Subfertilität	reversibel
Vincristin		Subfertilität	reversibel
Vinblastin		Subfertilität	reversibel
Bleomycin		Subfertilität	reversibel
Dactinomysin		Subfertilität	reversibel
Prednisolon	30 mg/Tag	Subfertilität	reversibel
Carboplatin		Azoospermie	variabel; ungeklärter Langzeiteffekt

Tabelle 3: Steckbriefe der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen

Maßnahme	Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patienten	Kosten (ca.)
Kryokonservierung von Spermien	- Männliche Keimzellen (Spermien) können vor einer Chemo- oder Strahlentherapie kryokonserviert (eingefroren) werden und im Fall eines Funktionsverlustes der männlichen Keimdrüsen (Hoden) verwendet werden, um ein	Etabliert seit Jahrzehnten	Bei schlechter Samenqualität ggf. Pooling notwendig: ca. 1 Woche	bis zum 50. Lebensjahr Kassenleistung

	<p>eigenes Kind zu zeugen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht geeignet für präpubertären Jungen - Keine Risiken 			
Kryokonservierung von Hodengewebe	<ul style="list-style-type: none"> - Sollten im Ejakulat keine Spermien vorhanden sein (Azoospermie), kann auch Hodengewebe eingefroren werden. - Auch bei präpubertären Jungen anwendbar. - Risiken: operativer Eingriff 	Experimentell	Ca. 1-2 Tage	bis zum 50. Lebensjahr Kassenleistung

Anlage C) Literatur

1. Lee et al, American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients, J Clin Oncol 2006.
2. Dittrich et al, Techniques of fertility preservation. An update. Gynakologische Praxis 2015.
3. Lambertini et al, Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting, BMC Med 2016.
4. Wallace et al, Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005.
5. Meistrich et al, Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertil Steril, 2013.
6. Jahnukainen et al, Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011.