###### 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 Tumortherapie (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. Bitte verwenden Sie dazu den beigefügten Aufklärungsbogen. Im Gespräch sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:**

* Die Patientin/der Patient erhält eine medikamentöse Tumortherapie und/oder Strahlentherapie, 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. Dies gilt für Frauen vor der Menopause und Männer jeden Alters. Das Thema einer möglichen Hormonersatztherapie kann zusätzlich angesprochen werden.
* Bei nicht abgeschlossener Familienplanung soll die Patientin/der Patient über die Grundzüge möglicher fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert werden und besprochen werden, wie solche Maßnahmen möglicherweise in das onkologische Therapiekonzept eingebaut werden könnten. Eine detaillierte Aufklärung über diese Maßnahmen erfolgt bei grundsätzlichem Interesse der Patientin/des Patienten in einem spezialisierten Fortpflanzungszentrum.
* 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.
* Die Beratung von Patientinnen/Patienten hinsichtlich einer späteren Familienplanung 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.

**Anlage**

1. Für Frauen
2. Für Männer
3. Literatur

**Anlage A) Für Frauen**

**1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:**

*Bitte tragen Sie Ihre lokalen Ansprechpartner ein*

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie auf der Homepage: [**www.fertiprotekt.de**](http://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)** | * 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)** | * 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)** | * 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** | * 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** | * Operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld
* Risiken: gering (z.B. Ovarzysten, Ischämien) – die onkologische Sicherheit wird nicht wesentlich beeinflusst
 | * Etabliert
* hohe Effektivität zum Erhalt der Eierstocks-funktion (ca. 80%)
 | Ca. 2-3 Tage; meist in Kombination mit einer notwendigen onkologischen Operation | Keine (Kassenleistung) |
| **GnRH-Analoga** | * Applikation von GnRH- Agonisten während der Chemotherapie („ruhig stellen der Ovarien“)
* Mindestalter der Patientin: 12–14 Jahre (Menarche).
* Risiken: reversible Wechseljahrs-beschwerden (auch unter einer alleinigen Chemotherapie möglich); Reduktion der Knochenmasse bei einer Behandlungsdauer über 6 Monaten.
 | * Etabliert
* Wirksamkeit umstritten
 | Keine | Keine (Kassenleistung) |
| **Kryokonservie-rung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen** | * Hormonelle Stimulationsbehand-lung der Eierstöcke und die direkte Gewinnung von Eizellen mittels vaginaler ultraschall-gesteuerter Punktion in Narkose.
* Die gewonnenen Eizellen können entweder befruchtet (extrakorporale Befruchtung) oder unbefruchtet eingefroren werden.
* Nicht geeignet für präpubertäre Mädchen.
* Risiken für eine ovariale Stimulationsbehandlung müssen berücksichtigt werden
* Cave: Hormonabhängige Tumore
 | * Etabliert
* Anzahl der zu gewinnenden Eizellen ist abhängig vom Alter und der Eierstock-reserve der Frau
 | Ca. 2 Wochen | * Medikamente (abhängig von der erforderlichen Dosis & Dauer der Behandlung):

ca. 1500 bis 2000 €* Stimulations-verfahren (Ultraschall-kontrolle, Eizellentnahme): ca. 1500 bis 2000 €
* Einfrieren und Lagerung für 1 Jahr: ca. 330 €

(weitere Lagerung pro Jahr ca. 240 €)* Sollte das Paar verheiratet sein, kann (in Deutschland) kurzfristig ein Krankenkassen-antrag ausgestellt werden, so dass die Kosten ganz oder anteilig (je nach Versicherungs-status) übernommen werden.
 |
| **Kryokonser-vierung von Ovarialgewebe** | * 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)
 | * Etabliert
* Geburtenrate aktuell bei ca. 25-30%
 | Ca. 1-2 Tage | * Lagerung des Gewebes pro Jahr: ca. 250 €
* Die Kosten für die Entnahme von Eierstockgewebe und die Transplantation werden in Ausnahmefällen von den Krankenkassen übernommen (ca. 1000 bis 2000 €)
 |

**Anlage B) Für Männer**

**1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:**

*Bitte tragen Sie Ihre lokalen Ansprechpartner ein*

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie über das Netzwerk Androprotect (<https://www.urologenportal.de/patienten.html>)

**2 Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:**

 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 Tumortherapeutika 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 - 3,0 | 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/m² | Azoospermie | meist |
| > 1,5 g/m² | Azoospermie | permanent |
| Cisplatin | < 500 mg/m² | Azoospermie | häufig |
| > 500 mg/m² | Azoospermie | permanent |
| Melphalan | 140 mg/m² | Azoospermie | permanent |
| Procarbazine | 4 g/m² | Azoospermie | permanent |
| Präpubertär | BCNU | 1 g/m² | Azoospermie | permanent |
| Kindesalter | CCNU | 500 mg/m² | Azoospermie | permanent  |
| **Kombinationstherapeutika** |
| Busulphan | 600 mg/kg | Azoospermie | meist reversibel |
| Ifosfamid | 42 g/m² | Azoospermie | meist reversibel |
| Actinomycin D |  | Azoospermie | meist reversibel |
| Nitrogen mustard |  | Azoospermie | meist reversibel |
| Adriamycin | 770 mg/m² | Azoospermie | permanent  |
| Thiotepa | 400 mg/m² | Azoospermie | permanent |
| CytosinArabinosid | 1 g/m² | Azoospermie | permanent  |
| Vinblastine | > 50 mg/m² | 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 eigenes Kind zu zeugen.
* Nicht geeignet für präpubertären Jungen
* Keine Risiken
 | Etabliert seit Jahrzehnten  | Bei schlechter Samenqualität ggf. Pooling notwendig: ca. 1 Woche | Kryokonservierung (Einfrieren) 400 €, Lagerung pro Jahr ca. 300 €  |
| **Kryokonservierung von Hodengewebe** | * 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 | * Operativer Eingriff wird von Krankenkasse übernommen.
* Kryokonservierung (Einfrieren) 400 €, Lagerung pro Jahr ca. 300 €
 |

**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.