

Fertilitätsprotektion im Fokus

Bericht vom 17. Arbeitstreffen des *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. vom 25.–26.3.2022

F. Nawroth¹, J. Bender-Liebenthron², A. Germeyer³, V. Nordhoff⁴, N. Sängler⁵, M. Suerdieck⁶, M. von Wolff⁷

■ Vom 25.–26.3.2022 fand das 17. Arbeitstreffen des *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. unter Leitung der Tagungspräsidentin Dr. Gülden Halis (Berlin) als virtuelles Meeting statt. Neben zwei Workshops sowie der Mitgliederversammlung mit der Neuwahl des Vorstands gehörte zum alle zwei Jahre stattfindenden Arbeitstreffen ein öffentlicher Teil mit Vorträgen zu unterschiedlichen Aspekten der Fertilitätsprotektion.

Der *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. vereint aktuell 163 Mitgliedszentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, die über Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion vor Fruchtbarkeitsgefährdenden Therapien beraten und protektive Maßnahmen durchführen.

Workshops

Zwei vorangestellte Workshops mit intensiven Diskussionen beschäftigten sich mit der „Indikation zur Fertilitätsprotektion bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen“ sowie der „Tech-



Abb. 1: Startseite der neuen Homepage des *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. (<https://fertirotekt.com>)

nik der Kryokonservierung von Ovarien und der Transplantation“.

Aktuelles aus dem *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V.

Die Zahl der Mitgliedszentren des Vereins ist in den letzten Jahren stetig weiter gewachsen und liegt momentan bei 163. Anfang dieses Jahres wurde die Homepage des Vereins nach kompletter Überarbeitung von Layout und Inhalt online gestellt (Abb. 1). Die Texte orientieren sich stringent an dem von zahlreichen Mitgliedern des Vereins geschriebenen und 2020 in zweiter überarbeiteter Auflage erschienenen kostenlosen Buch „Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen“. Wo möglich, wird von der Homepage auf das zum jeweiligen Inhalt passende Buchkapitel verlinkt (Buch auch englischsprachig erschienen, Herausgeber beider Bücher: Michael von Wolff, Frank Nawroth).

Vorgestellt wurden außerdem die Aktivitäten des Vorstands der letzten beiden

Jahre zur Außendarstellung des Vereins wie z. B. Vorträge und Publikationen. Dazu gehörte unter anderem ein erstmalig im September 2021 durchgeführter Online-Workshop, der sich unter anderem an onkologisch tätige KollegInnen richtete und angesichts des zunehmenden Beratungsbedarfs onkologischer Patientinnen Wissen vermitteln sollte. Eine Wiederholung ist angedacht.

In der Mitgliederversammlung wurden auch die Daten des *FertiPROTEKT*-Registers präsentiert. Der Vorstand berichtete über die Notwendigkeit der Umstellung auf ein von einem externen Dienstleister erstelltes/gewartetes Register und stellte mit dem Deutschen IVF-Register (D.I.R.) vorab angedachte Optionen zur weiteren Dokumentation inklusive der geschätzten Kosten dar. Überlegt wird unter anderem, reine Beratungen ohne fertilitätsprotektive Intervention nicht mehr zu dokumentieren sowie wegen erwarteter gesetzlicher Vorgaben die Daten zum Ovargewebe (Entnahme, Kryokonservierung, Transplantation) in das Register zu integrieren. Der Vorstand erhielt das Votum für weitere Aktivitäten zur Pla-

¹ Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes Hamburg

² UniCareD, Universitätskryobank für assistierte Reproduktionsmedizin und Fertilitätsschutz am UniKiD, Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

³ Universitäts-Frauenklinik, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Heidelberg

⁴ Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Uniklinikum Münster

⁵ Universitäts-Frauenklinik, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Bonn

⁶ Gyn-A.R.T. AG, Zürich, Schweiz

⁷ Universitäts-Frauenklinik, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Bern, Schweiz

nung einer optimierten, extern betreuten Registerlösung.

Bei den Vorstandswahlen traten die langjährigen Vorstandsmitglieder Moritz Suerdieck (Zürich) und Prof. Frank Nawroth (Hamburg) nicht mehr an. Die neuen Mitglieder des Vorstands sind PD Bettina Böttcher (Innsbruck) und Dr. Vera Hepp (Augsburg). Die übrigen Mitglieder des bisherigen Vorstands (Dr. Jana Bender-Liebenthron, Prof. Ariane Germeyer, PD Verena Nordhoff, Prof. Nicole Sängler, Prof. Michael von Wolff) wurden durch die Wahl bestätigt. Neue 1. Vorsitzende des Vereins ist Prof. Nicole Sängler (Bonn).

Vorträge

Fertilitätsprotektion bei BRCA-Mutationen

Überaus spannend war der gemeinsame Vortrag von Prof. Kerstin Rhiem (Köln) und Prof. Volker Ziller (Marburg) zur Fertilitätsprotektion bei BRCA-Mutationen. Die Fertilitätsprotektion bei gesunden Mutationsträgern ist keine Kassenleistung. Empfohlen wurde die altersorientierte Risikoberatung für eine spätere onkologische Erkrankung.

Die Referenten diskutierten die seit einiger Zeit vermutete direkte Einflussnahme einer BRCA-Mutation auf die ovarielle Reserve. Die Mutationen der BRCA-Gene greifen direkt in den Reparaturmechanismus von Doppelstrangabbrüchen ein. Eine gesteigerte Apoptose resultiert in einer vorzeitigen „Elimination“ der Oozyten mit konsekutiver Reduktion der ovariellen Reserve insbesondere bei BRCA1-Mutationen. Bei Mutationsträgerinnen zeigten sich z. B. eine im Median 1,5–4 Jahre früher eintretende Menopause, ein stärkerer Abfall von AMH nach der Therapie sowie eine geringere Zahl gewonnener Eizellen. Es besteht weiter Klärungsbedarf, aber aktuell gehen die Referenten von einem erhöhten Risiko einer Fertilitätseinschränkung bei einer BRCA-Mutation aus.

Diskutiert wurde auch die Gonadotoxizität künftiger Therapeutika bei Mutationsträgerinnen. Konkret ging es um

den PARP-Inhibitor Olaparib, für den aufgrund der resultierenden genomischen Instabilität und Apoptose der Eizellen eine relevante gonadotoxische Wirkung anzunehmen ist.

Betont wurde, dass nach heutiger Kenntnis die mütterliche Prognose durch eine Schwangerschaft nach einem Mamma-Ca nicht beeinflusst wird. Die Daten zur fetalen Prognose sind spärlicher, zeigen tendenziell aber eher keinen Einfluss. Die Raten fetaler Anomalien und Aborte differieren nicht.

Kryokonservierung von Ovargewebe vs. Oozyten

Dr. Gülden Halis (Berlin) referierte über die individuelle Abwägung der Kryokonservierung von Ovargewebe vs. Oozyten. Anhand von Literaturdaten zeigte sie die Bedeutung der Faktoren „Alter“ und „zur Verfügung stehende Zeit bis zur onkologischen Behandlung“ für die individuelle Entscheidung auf.

Transplantation – wann ist sie sinnvoll bei ovarieller Restaktivität?

Prof. Ralf Dittrich (Erlangen) diskutierte in seinem Vortrag: „Transplantation – wann ist sie sinnvoll bei ovarieller Restaktivität?“ unterschiedliche Aspekte dieser Fragestellung. Er wies unter anderem auf das sofortige engmaschige Monitoring nach einer Transplantation hin. Hinsichtlich der Entscheidung zu einer Zweittransplantation empfahl er ein sechs- bis achtmonatiges Abwarten der Entwicklung nach der ersten Transplantation.

Kostenübernahme für fertilitätsprotektive Maßnahmen

Neben anderen Fachgesellschaften und Interessengemeinschaften hat sich der FertiPROTEKT Netzwerk e.V. viele Jahre für die Kostenübernahme fertilitätsprotektiver Maßnahmen engagiert. Mit der Verabschiedung des entsprechenden Gesetzes im Bundestag im Mai 2019 und dem Beschluss der Richtlinie zur Kryokonservierung durch den G-BA im Februar 2021 sowie deren Umsetzung im Juli 2021 ist ein Zwischenziel erreicht.

Prof. Nicole Sängler (Bonn), die diesen Prozess intensiv begleitete und mitge-

staltete, berichtete über den aktuellen Stand der Kostenübernahme, die Lücken bzw. Probleme der bisherigen Regelung sowie Aussichten zur Erweiterung der Kryo-Richtlinie. Problematisch ist z. B. die Zulassungsbeschränkung der für eine ovarielle Stimulation vor der Eizellgewinnung erforderlichen Gonadotropine bei Jugendlichen vor dem 18. Geburtstag. Das BMG hat auf schriftliche Anfrage dazu trotzdem einen Therapieanspruch abgeleitet. Letztendlich wird es aber Anträge und individuelle Entscheidungen der Krankenkassen in solchen Fällen geben müssen.

Ein weiteres Konfliktfeld sind die in den bei der Fertilitätsprotektion überaus aktiven Universitätskliniken oft nicht vorhandenen Abrechnungsmöglichkeiten für die Behandlung selbst und die Langzeitlagerung nach Kryokonservierung.

Zahlreiche Probleme bedürfen also noch einer Lösung. Manche Lösungen – wie die Aufnahme der Kryokonservierung von Ovargewebe in den Leistungskatalog – sind zeitnah zu erwarten, andere

erfordern auch künftig den Einsatz aller Beteiligten, insbesondere bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen, da diese derzeit von einer Kostenübernahme ausgenommen sind und dennoch einen beträchtlichen Anteil aller fertilitäts-erhaltender Beratungen/Therapien darstellen (Tab. 1).

Fertilitätsprotektion bei präpubertären und pubertären Mädchen

PD Patricia Oppelt (Erlangen) beschäftigte sich in ihrem Vortrag mit der Fertilitätsprotektion bei präpubertären und pubertären Mädchen. Sie stellte dar, dass die Sensitivität der Ovarien gegenüber einer Radiatio mit dem Alter steigt, problematisch aber immer auch der negative Einfluss auf die spätere Entwicklung des Endometriums ist. Aus der Bestrahlung von Hypothalamus/Hypophyse resultierende Ausfälle lassen sich demgegenüber endokrinologisch therapieren. Bei präpubertären Mädchen sind lediglich die Transposition der Ovarien oder die Kryokonservierung von Ovargewebe denkbar. Mit der Pubertät kommen die Kryokonser-

Kostenübernahme für fertilitätsprotektive Leistungen in Deutschland – aktueller Stand (25.4.2022)

Kostenübernahme nach aktueller Kryo-Richtlinie unter folgenden Voraussetzungen:

- geplante keimzellschädigende Therapie (operative Entfernung der Gonaden, Radiatio, fertilitätsschädigende Medikation)
- Frau: vor vollendetem 40. Lebensjahr
- Mann: vor vollendetem 50. Lebensjahr

Aktuelle Leistungen:

- ovarielle Stimulation und Kryokonservierung sowie Lagerung von Eizellen
- spätere Nutzung der kryokonservierten Eizellen für eine ICSI (unabhängig vom andrologischen Befund)
- Kryokonservierung und Lagerung von Spermien
- Kryokonservierung und Lagerung von Hodengewebe

Situationen ohne Kostenübernahme:

a) ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen bei:

- Patientinnen < 18 Jahre wegen der bestehenden Zulassungsbeschränkung der zur ovariellen Stimulation verwendeten Gonadotropine in dieser Altersgruppe (ggf. individueller Antrag bei der Krankenkasse)
- Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Befunden wegen der bestehenden Kontraindikation der zur ovariellen Stimulation verwendeten Gonadotropine

b) GnRH-Agonisten (außerhalb einer ovariellen Stimulation)

Zeitnah zu erwartende Erweiterung der Kostenübernahme für:

- Kryokonservierung und Lagerung von Ovargewebe

Tab. 1: Aktueller Stand (25.4.2022) der Kostenübernahme für fertilitätsprotektive Leistungen in Deutschland

vierung von Eizellen und die Anwendung von GnRH-Agonisten als Optionen dazu. Ein Thema ihres Vortrags war weiterhin die Fertilitätsprotektion beim Ullrich-Turner-Syndrom und der Verweis auf die individuelle Abwägung der Chancen fertilitätsprotektiver Methoden, aber vor allem auch der mütterlichen Risiken im Rahmen einer Schwangerschaft in Abhängigkeit von den Komorbiditäten der Patientin.

Einfrieren und Auftauen von Spermien, TESE-Proben und testikulären Stammzellen

In ihrem Referat zum Einfrieren und Auftauen von Spermien, TESE-Proben und testikulären Stammzellen beschrieb PD Verena Nordhoff (Münster) den aktuellen Stand der Kryokonservierung der drei Entitäten. Gerade für die Langzeitlagerung ist die Erkenntnis wichtig, dass die Lagerungsdauer die Motilität und Vitalität von Spermien nicht beeinflusst. Spannend bleibt vor allem das Thema der testikulären Stammzellen, aus deren Einfrieren sich in einigen Jahren realistische reproduktionsmedizinische Behandlungsoptionen ergeben könnten.

Entscheidungsfindung nach Beratung zur Fertilitätsprotektion

Den Aspekt der Entscheidungsfindung nach Beratung zur Fertilitätsprotektion beleuchtete Dr. Verena Ehrbar (Basel). Sie widmete sich mit ihrem Team in den letzten Jahren der Entwicklung eines „Decision Aid“, einer digitalen Plattform, mit deren Hilfe Patientinnen im oft engen Zeitfenster vieler Fragen/Entscheidungen nach einer onkologischen Diagnose ihre Präferenzen hinsichtlich einer fertilitätsprotektiven Therapie unterstützend eruieren können und in ihrer Entscheidungsfindung „pro“ oder „kontra“ unterstützt

werden. An der Validation dieses mittlerweile etablierten Hilfsmittels, das kostenlos unter <https://www.fertionco.ch/de/entscheidungs-tool/> zur Verfügung steht, waren auch Mitgliedszentren des *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. beteiligt. Eine Verlinkung von der Webseite www.fertiprotekt.com ist wieder eingerichtet worden.

Indikation und Umsetzung der Transplantation von Ovargewebe

Zum Abschluss des 17. Arbeitstreffens berichteten Dr. Jana Bender-Liebenthron (Düsseldorf) und Prof. Matthias Korell (Neuss) in ihrem Tandemvortrag über Indikation und Umsetzung der Transplantation von Ovargewebe, basierend auch auf eigenen gemeinsamen Erfahrungen mit zahlreichen Transplantation im In- und Ausland. Die Ergebnisse der Transplantationen von 200 Patientinnen im *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. zeigten im Alter ≤ 33 Jahre (zum Zeitpunkt der Kryokonservierung) eine Schwangerschaftsrate von 40 % pro Transplantation und 39 % pro Patientin sowie eine Lebendgeburtenrate von 31 % pro Transplantation und 31 % pro Patientin bzw. im Alter ≥ 34 Jahre eine 50%ige Minderung mit einer Schwangerschaftsrate von 19 % pro Transplantation und 17 % pro Patientin sowie einer Lebendgeburtenrate von 6 % pro Transplantation und 7 % pro Patientin, was die Relevanz des Alters zum Zeitpunkt der Kryokonservierung als Prognosefaktor verdeutlicht.

Fazit

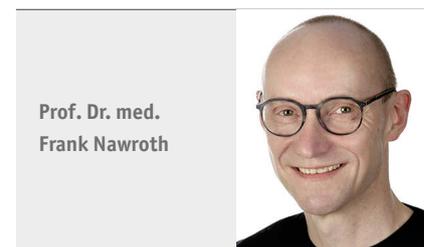
Die Fertilitätsprotektion ist in den letzten Jahren vielbeachtet und fachübergreifend/interdisziplinär noch intensiver in den Fokus gelangt und hat mit der entsprechenden Gesetzgebung zumindest in Teilen Eingang in den Leis-

tungskatalog der Krankenkassen erhalten. Das Thema bleibt weiter spannend und arbeitsintensiv, weil die diesbezüglichen Kostenlösungen ermutigend sind, aber wegen relevanter Probleme und Lücken dringlich einer weiteren Verbesserung bedürfen. Der *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. hat zusätzliche neue Ziele wie die Überarbeitung der Registererfassung definiert. Es gibt z.B. Bestrebungen zur Schaffung eines Registers zur evidenzbasierten Datensammlung der Gonadotoxizität von Therapien. Die vom Verein und seinen Mitgliedszentren formulierten neuen Ziele und Aufgaben werden die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion weiter etablieren und optimieren.

Das 18. Arbeitstreffen des *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V. findet 2024 in Lübeck statt.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Frank Nawroth
 Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch,
 Pränatale Medizin, Endokrinologie und
 Osteologie
 amedes MVZ Hamburg GmbH
 Mönckebergstraße 10
 20095 Hamburg
Frank.Nawroth@amedes-group.com



Prof. Dr. med.
Frank Nawroth