

Kryokonservierung von Gameten und Ovargewebe



**Zentrum für Reproduktionsmedizin und
Kryokonservierung der Gameten**

Das gesamte, an der Behandlung von onkologischen Patienten beteiligten medizinische Fachpersonal muss bedenken, dass der Erfolg eines integrierten Fertilitätserhalts von verschiedenen Faktoren abhängt, wie die Information, die Forschung und der multidisziplinäre Ansatz. Fertilitätserhalt in der Onkologie ist jedoch auch eine kulturelle Herausforderung, an der eine zunehmende Zahl von Ärzten und Patienten beteiligt ist. Es erfordert Wissen, Bewusstsein und eine angemessene Kommunikation, um Patienten eine gezielte Beratung und Überweisung an Fertilitätszentren zu ermöglichen. Die folgende Broschüre soll die Öffentlichkeit und die medizinischen Fachkräfte für das Thema sensibilisieren und grundlegendes Wissen vermitteln, damit das Thema Fertilität bei der Erstbehandlung von Krebspatienten nicht vernachlässigt wird.

Zentrum für Reproduktionsmedizin und Kryokonservierung der Gameten

Die Diagnosemitteilung Krebs lässt viele Lebensziele wie z.B. eigene Kinder zu haben in den Hintergrund treten; das einzige Ziel erscheint in diesem Moment wieder gesund zu werden.

Aufgrund der Früherkennungsuntersuchungen, der verbesserten diagnostischen Methoden und der Fortschritte in der Therapie ist eine Krebserkrankung heute viel häufiger als noch vor dreißig Jahren heilbar. Somit stellt sich für Betroffene die Frage, inwieweit eine Krebsbehandlung die Fruchtbarkeit beeinflusst, und was getan werden kann, um diese zu erhalten. Die verschiedenen Krebsbehandlungsformen (Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung) führen nicht nur zur Entfernung bzw. Zerstörung der Krebszellen, sondern können auch eine Schädigung der Keimzellen (Eizellen und Samenzellen) bewirken, so dass die Betroffenen dann keine Kinder mehr bekommen oder zeugen können. Die Schädigung der Keimzellen kann teilweise oder vollständig, vorübergehend oder dauerhaft sein, abhängig von der Art und der Stärke der Behandlung und vom Alter der Betroffenen.

Neben onkologischen Indikationen gibt es auch noch Situationen, wo aufgrund von autoimmunologischen, genetischen, chirurgischen oder endokrinen (hormonelle) Ursachen Fruchtbarkeit schützende bzw. erhaltende Maßnahmen mit den Patienten/innen diskutiert werden sollten.

Die moderne Medizin bietet verschiedene Möglichkeiten, nach überstandener Tumorerkrankung oder fruchtbarkeitseinschränkender chronischer Erkrankung eine Elternschaft mit leiblichen Kindern anzustreben.

Sollte aufgrund schwerwiegender Erkrankungen die eigene Fruchtbarkeit so weit eingeschränkt sein, dass eine Schwangerschaft mit eigenen Gameten (Eizellen oder Samenzellen) nicht mehr möglich ist, ist in Italien seit 2014 auch die heterologe Fruchtbarkeitsbehandlung möglich. Das bedeutet, eine Schwangerschaft kann mit Spendereizellen bzw. -samenzellen angestrebt werden.

Fertilitätserhalt (Fruchtbarkeitserhalt) beim Mann

Krebs kann direkte oder indirekte Auswirkungen auf die Spermatogenese haben:

- Erstere werden durch die Krankheit selbst verursacht, die durch hormonelle und metabolische Veränderungen die Funktion des Fortpflanzungssystems beeinträchtigen kann.
- Letztere werden durch die negativen Auswirkungen von Chemo- und Strahlentherapie verursacht. Diese Auswirkungen führen zu dauerhafter oder vorübergehender Unfruchtbarkeit.

Darüber hinaus reagiert das Samenepithel, wie alle Gewebe mit hohem Zellumsatz, extrem empfindlich auf ionisierende Strahlung, die schwere DNA-Schäden verursachen kann. Chemo- und Strahlentherapie blockieren nicht nur die Spermatogenese, sondern induzieren über verschiedene Mechanismen auch eine DNA-Fragmentierung. Dies führt zu chromosomalen und genetischen Veränderungen, die für Unfruchtbarkeit, Fehlgeburten und fetale Missbildungen verantwortlich sind.

Aus diesem Grund ist es wichtig, vor Beginn verschiedener Krebsbehandlungen ein öffentliches Zentrum für Kryokonservierung von Gameten zu kontaktieren.

Das Einfrieren (Kryokonservierung) von männlichen Samenzellen ist eine seit langem etablierte Methode, welche den Erhalt der männlichen Fruchtbarkeit erlaubt. Die Samenprobe wird durch

Masturbation gewonnen und das gewonnene Sperma in flüssigem Stickstoff bei -196 °C eingefroren, wodurch der Spermienstoffwechsel auf unbestimmte Zeit unterbrochen wird. Unter Umständen wird dem Patienten empfohlen, sich mehreren Entnahmen zu unterziehen, um eine ausreichende Menge an Sperma für die Familienplanung zu erhalten.

Nach überstandener Erkrankung können die Samenzellen wieder aufgetaut werden und zur Befruchtung von Eizellen verwendet werden. Hierfür ist eine medizinisch unterstützte Befruchtung (Befruchtung außerhalb des Körpers – ICSI) notwendig, durch welche die Eizellen der Frau mit den aufgetauten Spermien befruchtet werden können.

Sind in der Samenflüssigkeit keine Spermien vorhanden, können in ausgewählten Fällen invasive Techniken zur Gewinnung von Spermien direkt aus dem Hoden angewendet werden, wie etwa eine Feinnadelaspiration (TESA – Testicular Sperm Aspiration) oder eine Hodenbiopsie (TESE – Testicular Sperm Extraction).

Für **präpubertäre Patienten** (vor der Pubertät) sind die Möglichkeiten sehr begrenzt. Das einzige derzeit verfügbare Verfahren ist die Hodenbiopsie mit anschließender Kryokonservierung, die nur in wenigen hochspezialisierten europäischen Forschungszentren durchgeführt wird. Die Schwierigkeit dieser experimentellen Technik liegt in der Reimplantation des entnommenen Gewebes in den Hoden. Mit Beginn der Pubertät kann das Kind, sofern es sein körperlicher und psychischer Zustand erlaubt, in Absprache mit seinen Eltern/Erziehungsberechtigten ermutigt werden, die Entnahme durch Masturbation zu versuchen.

Fertilitätserhalt (Fruchtbarkeitserhalt) bei der Frau

Zum Erhalt der weiblichen Fruchtbarkeit stehen vor einer Therapie mit zellabtötenden Medikamenten bzw. mit potenziell zellschädigenden Medikamenten (z.B. Zytostatika, Antikörper etc.) verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Die verschiedenen Methoden sind aufwendiger, komplexer als der Fruchtbarkeitserhalt des Mannes. Die Wahl der Methode hängt von der Art der Erkrankung, der Dringlichkeit des Therapiebeginns, dem Alter der Patientin, sowie den Lebensumständen ab.

Die zeitliche **Blockierung der Sexualhormonproduktion** durch sogenannte GnRH-Analoga bewirkt eine Ruhepause der Eizellen, so dass diese weniger sensibel auf die Zellgifte der Chemotherapie reagieren. Die Methode ist einfach, jedoch fehlt bisher der wissenschaftliche Beweis, inwieweit dadurch die ruhenden Eizellen wirklich geschützt werden. Allerdings zeigen großen Studien signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei Frauen in der GnRH-Analoga-Gruppe (z.B. Munhoz et al.2016).

Beim **Einfrieren (Kryokonservierung) von Eizellen** ist eine medikamentöse Behandlung mit Hormonen und ein Gewinnen der Eizellen durch einen kleinen operativen Eingriff notwendig (Follikelpunktion). Vor einer Behandlung ist mit den betreuenden Ärzten abzuklären, ob aufgrund der gestellten Diagnose und Prognose diese Technik des Fruchtbarkeitserhalts durchgeführt werden kann/darf und ob die daraus entstehende Verzögerung der erforderlichen Therapie medizinisch zu verantworten ist.

Die weibliche Eizelle ist sehr viel empfindlicher als die männliche Samenzelle, so dass die Aussichten auf erfolgreiche Befruchtung, Einnistung und Schwangerschaft nach dem Auftauen, niedrig sind. Ausschlaggebend für den Erfolg ist das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Eizellgewinnung und die Anzahl der entnommenen Eizellen sowie bei Befruchtung der Samenbefund des Partners.

Das **Einfrieren von Eierstockgewebe** ermöglicht den Erhalt von unreifen Eizellen in großer Anzahl, weil diese resistenter gegen die tiefen Temperaturen sind als reife Eizellen. Diese Technik

setzt eine ausreichende Eierstockreserve voraus und wird deshalb nur Patientinnen unter 30, in Ausnahmefällen unter 35 Jahren empfohlen. Durch einen laparoskopischen Eingriff in Vollnarkose wird Gewebe aus einem der Eierstöcke entnommen, tiefgefroren und nach überstandener Krebserkrankung wieder in den Eierstock zurückverpflanzt (transplantiert). Bei bestimmten Krebsarten besteht das Risiko, dass sich Tumorzellen in den Eierstöcken absiedeln; diese könnten das Einfrieren überleben und dann mit dem gesunden Gewebe rücktransplantiert werden. Das Risiko für ovarielle Metastasen ist für keine Tumorart auszuschließen. Ein erhöhtes Risiko wurde bisher für Leukämien, Neuroblastome, Burkitt-Lymphome, und maligner Ovarialtumore nachgewiesen, deshalb ist bei diesen Tumoren das Einfrieren von Eierstockgewebe kontraindiziert.

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine mittlerweile etablierte Methode, um die Fertilität nach der Behandlung der Krebserkrankung wiederherzustellen, sie kann unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt zu keiner relevanten Verzögerung der onkologischen Therapie.

Das **Heranreifen von unreifen Eizellen** im Labor mit anschließender künstlicher Befruchtung ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Mit dieser Technik können unreife Oozyten ohne oder mit nur einem verkürzten niedrigdosierten Stimulationsprotokoll (3-5 Tage) gewonnen und nach erfolgreicher In-vitro Reifung eingefroren werden.

Bei erforderlicher Bestrahlung im kleinen Becken besteht die Möglichkeit durch einen kurzen laparoskopischen Eingriff in Narkose die **Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld zu verlegen** und somit den eierstockserschädigenden Effekt der Bestrahlung zu minimieren.

Terminvereinbarung

Für die **Kryokonservierung von männlichen Samenzellen** kann ein kurzfristiger Termin vereinbart werden unter 0474 581 840, für die Kryokonservierung müssen die gültigen Infektionsproben HIV, HBV-Reflex, Anti-HCV und TPHA vorliegen (maximale Gültigkeit 90 Tage). Zum Termin müssen die medizinischen Unterlagen und ein gültiges Dokument mitgebracht werden.

Frauen erhalten einen kurzfristigen Termin für ein Beratungsgespräch (0474 581840), bei welchem die verschiedenen Optionen besprochen werden. Für das Beratungsgespräch sollte bereits der aktuelle AMH-Wert (Bestimmung Eizellreserve) und die gültigen Infektionsproben HIV, HBV-Reflex, Anti-HCV und TPHA vorliegen (maximale Gültigkeit 90 Tage). Idealerweise werden die medizinischen Unterlagen mit Diagnose, Prognose und geplanter Therapie bereits vorab an unser Zentrum per E-Mail geschickt (sterilitaet-amb-bruneco@sabes.it), um eine bestmögliche Beratung und einen möglichst raschen Beginn der Behandlung zu ermöglichen.

Kosten

Das Zentrum für Reproduktionsmedizin und Kryokonservierung der Gameten in Bruneck ist eine öffentliche Struktur mit gesetzlichem Auftrag der Betreuung der Bevölkerung der autonomen Provinz Bozen und der angrenzenden Regionen. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmung der freien Arztwahl besteht auch für Personen aus dem restlichen Staatsgebiet die Möglichkeit, den Dienst des Zentrums in Anspruch zu nehmen.

Die Inanspruchnahme des Dienstes erfolgt nach dem Prinzip der Gleichberechtigung, unabhängig von Rasse, Sprache, Religion, sozialen und ökonomischen Bedingungen.

Für die Kryokonservierung (Einfrieren) von männlichen Samenzellen wird die Leistung 69.92.B verrechnet, Ticket 34,00 €. Patienten, welche eine gültige Ticketbefreiung für die Fruchtbarkeit einschränkende Erkrankungen bzw. Therapien haben, sind von der Bezahlung der Kosten befreit.

Die Kryokonservierung von Eizellen ist Teil der Leistung der Eizellentnahme. Bei Vorlage einer gültigen Ticketbefreiung für die Fruchtbarkeit einschränkende Erkrankungen bzw. Therapien, ist die Patientin von der Ticketgebühr von 36,15 € befreit.

Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird im Rahmen des stationären Aufenthaltes verrechnet, somit fallen erst nach 1 Jahr die Kosten für den Lagerungsdienst an.

Für den Lagerungsdienst des kryokonservierten Gewebes wird bei Kryokonservierung männlicher Samenzellen bereits bei Kryokonservierung die Lagerungsgebühr 200.03 von 100 € jährlich verrechnet, bei Eizellen und Ovargewebe ab dem 1. Jahr.

Für **Personen mit Wohnsitz in Südtirol**, bei denen ein **hohes Unfruchtbarkeitsrisiko besteht oder die an Krankheiten leiden, die fruchtbarkeitsschädigende Therapien erfordern**, ist der Dienst der Aufbewahrung von Gameten **in folgenden Fällen kostenlos**:

- **Männliche Gameten: bis zur kompletten Heilung**, darunter versteht man die Wiederaufnahme der Spermatogenese, die anhand eines **Kontrollspermiogramms** festgestellt werden kann. Patienten mit Ticketbefreiung 048 sind für die Dauer von 5 Jahren von der Kostenbeteiligung ausgeschlossen, im Falle einer bescheinigten nicht erfolgten Genesung kann die Ausschlussdauer erneuert werden. Ergeben die Kontrollen eine vollständige Genesung und beabsichtigt der Patient, die Aufbewahrung weiterhin zu leisten, wird ein jährlicher Betrag von 100 € erhoben.
- **Weibliche Gameten (Eizellen) und Eierstockgewebe**: entscheidet sich die Frau im Falle einer bescheinigten Genesung für die Durchführung von Techniken der künstlichen Befruchtung, wird sie, **bis zur Erreichung des 46. Lebensjahres** im Rahmen der in der geltenden Gesetzgebung festgelegten Höchstzahl an Zyklen, von der Kostenbeteiligung für Leistungen der künstlichen Befruchtung, einschließlich Medikamente, befreit. Entscheidet sich die Frau im Falle einer bescheinigten Genesung gegen Techniken der künstlichen Befruchtung, möchte aber dennoch mit der Aufbewahrung fortfahren, so wird ein jährlicher Betrag von 100 € verrechnet.

Patienten, welche ihren Wohnsitz nicht in Südtirol haben, müssen die Kosten des Lagerungsdienstes selbst tragen.

Richtlinien

Die Leistungen des Zentrums für Reproduktionsmedizin und Kryokonservierung der Gameten in Bruneck unterliegen dem Gesetz 40/2004, den D.L.191 /2007 und D.L. 16/2010, sowie den darin enthaltenen Richtlinien, den Beschlüssen der Landesregierung, der Ethikkommission und der Ethikkommission der Autonomen Provinz Bozen.

Qualitätskontrolle

Das Zentrum für Reproduktionsmedizin und Kryokonservierung der Gameten in Bruneck ist zertifiziert nach ISO 9001. Periodische interne und externe Audits gewähren eine kontinuierliche Qualitätsverbesserung.

Regelmäßige Teambesprechungen, interne Fortbildungen, Teilnahme an nationalen und internationalen Fortbildungen garantieren einen hohen Qualitätsstandard der angebotenen Leistungen.

Das ärztliche und nichtärztliche Personal obliegt der Schweigepflicht und der gebotenen Diskretion im persönlichen Umgang und im Umgang mit persönlichen Daten.

Literatur:

Leitlinie DGGG OEGGG SGGG 2017

Der blaue Ratgeber: Kinderwunsch und Krebs

Leitlinie AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) Fertilitätserhalt 2022

Internetseite Gesundheitsministerium