LXXVI. ÉVFOLYAM 13. SZÁM 1803–1900. OLDAL 2026. július 20.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

AZ EGÉSZSÉGÜGYI MINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

1216/2026. (VII. 2.) Korm. határozat a célzott egészségügyi várólista-csökkentő és kapacitásbővítő program előkészítéséről 1804

1220/2026. (VII. 3.) Korm. határozat a Venezuelai Bolivári Köztársaság részére történő adományozásról 1805

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

Az Egészségügyi Minisztérium egészségügyi szakmai irányelve az autizmusról/autizmus spektrum zavarokról 1807

Az Egészségügyi Minisztérium egészségügyi szakmai irányelve a daganatos férfibetegek termékenységének megőrzéséről 1857

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

1/2026. (VII. 2.) NEAK utasítás a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő normatív utasításai, valamint egyéb szabályozó eszközei előkészítésének és kiadásának eljárási rendjéről 1893

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 1897

Az Egészségügyi Minisztérium egészségügyi szakmai irányelve a daganatos férfibetegek termékenységének megőrzéséről

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító: 002325
Érvényesség időtartama: megjelenést követő 3 évig érvényes

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZT VEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Humán Reprodukciós Tagozat**
   Dr. Sipos Miklós, szülészet-nőgyógyászat, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika szakorvosa, elnök, társszerző
2. **Urológia Tagozat**
   Prof. Dr. Tenke Péter, urológia szakorvosa, elnök, társszerző
   Fejlesztő munkacsoport tagjai:
   Dr. Kopa Zsolt, urológia, andrológia szakorvosa, társszerző, kapcsolattartó, irányelvfejlesztő
   Prof. Dr. Bajory Zoltán urológia, andrológia szakorvosa, társszerző
   Dr. Ács Júlia, urológus szakorvosjelölt, társszerző
   Dr. Benyó Mátyás, urológia, andrológia szakorvosa, társszerző
   Dr. Buzder Tímea, klinikai embriológus, társszerző
   Dr. Horváth András, urológia, onkológia szakorvosa, társszerző
   Juhász Anna, pszichológus, társszerző
   Dr. Matuszka Balázs, egészségpszichológiai szakpszichológus, társszerző
   Dr. Szabó Anett, urológus szakorvosjelölt, társszerző
   Dr. Szűcs Miklós, urológia, onkológia szakorvosa, társszerző
   Dr. Takács Tamás, urológia, andrológia szakorvosa, társszerző
   Dr. Tóth Fruzsina, urológia szakorvosa, társszerző
   Dr. Vargha Judit, urológia, andrológia szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János, háziorvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, elnök, véleményező
2. **Gyermek-alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat**
   Dr. Kovács Tamás, csecsemő-gyermekgyógyászat; csecsemő- és gyermekkardiológia; neonatológia szakorvosa, elnök, véleményező
3. **Klinikai Genetika Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Mária Judit, klinikai laboratóriumi genetika, neuropatológia, neurológia, pszichiátria, klinikai genetika, klinikai farmakológia szakorvosa, elnök, véleményező
4. **Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus Tagozat**
   Dr. Kovács Péter, pszichoterápia, klinikai és mentálhigiéniai felnőtt szakpszichológus elnök, véleményező
5. **Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kónya József, molekuláris genetikai diagnosztika, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, orvosi mikrobiológia szakorvosa, elnök, véleményező
6. **Onkológia és sugárterápia Tagozat**
   Prof. Dr. Polgár Csaba, klinikai onkológia; sugárterápia szakorvosa, elnök, véleményező
7. **Szövet- és sejtbanki, és regeneratív medicina Tagozat**
   Dr. Nagy Péter, vegyész, elnök, véleményező
8. **Transzfúziológia és hematológia Tagozat**
   Prof. Dr. Illés Árpád, haematológia, kardiológia, belgyógyászat, allergológia és klinikai immunológia szakorvosa, elnök, véleményező
9. **Igazságügyi orvostan, orvosszakértés biztosítási orvostan Tagozat**
   Dr. Szabados György, igazságügyi orvostan, egészségbiztosítás szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra.
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Magyar Andrológiai Társaság
Magyar Uro-onkológiai Társaság
Magyar Embriológus Társaság
Független szakértő(k):
Dr. Várnagy Ákos, szülészet-nőgyógyászat, reproduktív medicina szakorvosa

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	infertilitás, onkológiai kezelésben részesülő, reproduktív korú, daganatos férfibetegek
Ellátási folyamat szakasza(i):	elsődleges megelőzés, diagnosztika, terápia
Érintett ellátottak köre:	fertilis korú, 15–50 év közötti daganatos férfibeteg
Érintett ellátók köre:	kiegészítésre került
Szakterület:	0102 haematológia 1100 urológia 1101 andrológia 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 6101 transzfúziológia 6301 háziorvosi ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás 6701 genetikai tanácsadás 6702 biobanki tevékenység (gyűjtés és tárolás) 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás D1 diagnosztika, diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	I–II–III.
Egyéb specifikáció:	Hereszövet- és hímivarsejt-fagyasztást végző szakemberek, krioprezervációs, illetve embriológiai laboratóriumok.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Fertilitási prezerváció: A daganatellenes kezelések egy része gonadotoxikus hatású, ezért létrejött egy új, interdiszciplináris terület, mely a fertilis korú onkológiai betegek termékenységének megőrzésével foglalkozik: ez a fertilitásprezerváció, más néven onkofertilitás.

Fertilitási prezervációs eljárások: A termékenység megőrzését célzó korszerű eljárások, melyek technikai alapját a reproduktív sejtek és szövetek krioprezervációja képezi. Emellett fejlesztés alatt állnak olyan eljárások (például hereszövet-fagyasztás, spermiogenetikus őssejtfagyasztás), melyek segítségével a spermiogenesis megindulása előtti életkorban lévő páciensek számára is lehetővé válhat a termékenységük megőrzése.

Gonadotoxicitás: Az onkológiai kezelés következtében kialakuló gonadális (petefészek/here) károsodás.

2. Rövidítések

ARPI:	Androgen Receptor Pathway Inhibitors/androgén receptor jelátvitel gátlók
ART:	assisted reproductive technology / asszisztált reprodukciós technika
ASA:	anti-sperm antibodies / spermiumellenes antitest
ATG:	anti thymocyte globulin / antithymocytás globulin
AZF:	azoospermia factor / azoospermia faktor
Bu/Cy:	myoablatív busulfan és ciklofoszfamid
CBAVD:	Congenital bilateral absence of the vas deferens / az ondóvezeték kétoldali, veleszületett hiánya
CD UH:	color-Doppler-ultrahang
CE:	European Conformity / európai megfelelés
CED:	ciklofoszfamid, etopozid, dexamethazon
CF:	cystis fibrosis / cisztás fibrózis
CFTR:	CF transmembrane conductance regulator
CFTRm:	CF transmembrane conductance regulator génmutáció
COMET:	single-cell gel electrophoresis / egysejtes gélelektroforézis
cTESE:	konvencionális tesztikuláris spermium extractio
CyA:	ciklosporin A
E2:	ösztradiol
EAA:	European Academy of Andrology / Európai Andrológiai Akadémia
EEJ:	elektroejaculation / elektroejakuláció
ESMO:	European Society for Medical Oncology / Európai Klinikai Onkológiai Társaság
FSH:	follikulus stimuláló hormon
GDNF:	Glia cell line-derived neurotrophic factor / gliális eredetű neurotróf faktor
GnRH:	gonadotropin-releasing hormon
HbS:	hemoglobin S
HSCT:	Haematopoietic Stem Cell Transplantation / hematopoietikus őssejt-transzplantáció
ICSI:	Intracytoplasmic Sperm Injection / intracitoplazmatikus spermiuminjektálás
IST:	immunsupressive therapy /immunszupresszív kezelés
IVF:	in vitro fertilizáció
LH:	luteinizáló hormon
LHRH:	releasing hormon / luteinizáló hormon
MEA:	mouse embrio assay
mTESE:	microdissection Testicular Sperm Extraction / mikrosebészeti testicularis spermium extractio
NAAT:	nucleid acid amplification test / nukleinsav amplifikációs teszt
NOA:	non-obstruktív azoospermia / nem-elzáródásos eredetű azoospermia
OncoTESE:	Oncological Testicular Sperm Extraction / onkológiai testicularis spermium extractio
OS:	oxidatív stressz
PVS:	penile vibrostimulation / hímvessző-vibrostimuláció
ROS:	reactiv oxygen species / reaktív oxigén szabadgyökök
SCD:	sperm chromatin dispersion assay / spermiumkromatin diszperziós teszt
SCSA:	sperm chromatin structure assay / spermium-kromatinszerkezet vizsgálata
SDF:	sperm DNA fragmentation / spermium DNS-fragmentáció

SHBG: Sexhormone Binding Globuline / szexhormonkötő fehérje
SSC: spermatogonial stem cell /spermatogenetikus őssejt
TDS: Testiculars Dysgenesis Syndrome / tesztikuláris diszgenézis szindróma
cTESE: konvencionális testicularis spermium extractio
TESE: Testicular Sperm Extraction / testicularis spermium extractio
TRT: Testosterone Replacement Therapy / tesztoszteronpótló kezelés
tT: total testosterone / össztesztoszteron
T6: Thoracalis 6-os
T10–12: Thoracalis 10-, 12-es
TUNEL: Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick-End Labeling / DNS-szálak szakadásvégeinek jelölése
WHO: World Health Organization / Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintje

A jelen egészségügyi szakmai irányelvben a bizonyítékszintek meghatározása az ESMO irányelv bizonyítékbesorolási rendszerének adaptációjával készült. [1]

Szint	Leírás
I. Szint	≥1 nagy, randomizált kontrollvizsgálat vagy vizsgálatok metaanalízisei
II. Szint	Randomizált kontrollvizsgálatok, amelyekben fennáll az elfogultság gyanúja vagy vizsgálatok metaanalízisei
III. Szint	Prospektív kohorszvizsgálatok
IV. Szint	Retrospektív kohorszvizsgálatok vagy eset-kontrollvizsgálatok
V. szint	Kontrollcsoport nélküli vizsgálatok, esettanulmányok, szakértői vélemények

4. Ajánlások rangsorolása

A jelen egészségügyi szakmai irányelvben az ajánlások rangsorolására az ESMO irányelv ajánlás-rangsorolási rendszer adaptációjával készült. [1]

A	Erősen ajánlott
B	Általánosan ajánlott
C	Lehetőség szerint ajánlott
D	Általában nem ajánlott
E	Soha nem ajánlott
SZV	Szakértői vélemény

V. BEVEZETÉS

Bevezetés

2024-ben jelent meg „A daganatos nőbetegek termékenységének megőrzéséről" szóló egészségügyi szakmai irányelv. Ez a hiánypótló, bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelv nagy lépés volt a hazai termékenységmegőrzési fejlesztések terén. Jelen munkával igyekszünk az egészségügyi szakemberek és más felhasználók terápiás döntéseit segíteni, támaszt nyújtani a malignus betegséggel diagnosztizált férfiak és fiúgyermekek fertilitási prezervációjának vonalán.

Célunk a sokszor kiélezett helyzetben meghozandó szakmai döntések és ezzel az érintett férfiak, illetve fiúgyermekek életének és életminőségének segítése, amely az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapul.

Az utóbbi évtizedekben a férfiak nemzőképessége folyamatos romlást mutat, a daganatos betegségek előfordulása pedig növekszik. Mindez jelentős mértékben érinti a reproduktív korú férfiakat és természetesen hatással bír a fiúgyermekekre és későbbi nemzőképességükre is. Az onkológia fejlődése újabb és újabb lehetőségeket teremt

a rosszindulatú eltérések kezelésére, ezek hatékonysága folyamatosan javul, így a kezelések eredményességének következtében növekszik a malignómák túlélésének aránya. [2]

A publikált klinikai vizsgálatok összetett analízise szerint az életminőség így kiemelt kérdéssé vált a daganatos betegségek kezelését követően. Tízéves túlélés esetén a közlemények szerint a férfiak életminőségét leginkább az esetleges meddőség, illetve nemzőképesség-csökkenés rontja. Emiatt a rosszindulatú betegségek diagnózisakor a fertilitás kérdése kiemelt fontosságú lett, és Magyarországon még nem áll rendelkezésre a férfiak esetében, egységes fertilitási prezervációs szakmai irányelv, betegirányítási rendszer és dedikált infrastruktúra. A szerzők áttekintik a legfrissebb, irányadó nemzetközi és hazai szakirodalmi adatokat, és elemzik az érintett szakterületeken szerzett hazai tapasztalatokat. Ezek ismeretében írnak a fertilis korú férfiak és a fiúgyermekek onkológiai kezelésének fertilitási kockázatairól, a számukra elérhető nemzőképességi prezervációs módszerekről, külön kitérve a prae-, illetve peripubertás korú fiúkra, valamint a heredaganatok esetén alkalmazható eljárásokra. Tekintve, hogy hazánkban az onkológiai kezelésre szoruló fiúgyermekek és fertilis korú férfiak nemzőképesség-megőrzésének mértéke elmarad az ideálistól, egyéni és társadalmi szempontból is kiemelten fontos, hogy a legkorszerűbb eljárásokhoz az érintett betegek megfelelő helyen és módon hozzáférjenek.

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Bár a daganatos megbetegedések incidenciája az életkorral nő, a daganatos megbetegedések egyre fiatalabb korban jelentkeznek. Mindehhez hozzájárul, hogy a családalapítás is egyre későbbi életkorban jellemző a mai reproduktív korú társadalomban. A gyermekvállalás időpontja mind jobban kitolódik, így tehát még inkább nő azon daganatos betegek száma, akiknél az onkológiai kezelések termékenységre gyakorolt hatása komoly jelentőséggel bír. Sok onkológiai kezelési módszer gonadotoxikus hatású, nagy valószínűséggel csökkenti a fertilitást, így a későbbi sikeres fogantatást és kihordott terhesség esélyeit. Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015 és 2019 között évente 1040 fertilis korú, 40 év alatti férfinál diagnosztizáltak rosszindulatú daganatos megbetegedést. A gonadotoxikus – így a nemzőképességet nagy valószínűséggel károsító – kezeléseket az összes daganatos megbetegedés mintegy kétharmadában alkalmazzák, így kb. 700 fertilis korú férfit érintenek évente. [3]

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter adatai szerint évente 230–250 (0–19 éves) gyermek és serdülő betegszik meg rosszindulatú daganatos megbetegedésben, kb. 150 fiú érintett. A gyermekkori rosszindulatú kórképek hosszú távú túlélése az utóbbi időben jelentősen megemelkedett, ma kb. 80%-ra tehető. A túlélők 50%-nál adódnak fertilitási nehézségek a későbbiekben és a klinikai vizsgálati adatok szerint 10 éves túlélés esetén a férfiak életminőségét leginkább az esetleges meddőség, illetve nemzőképesség-csökkenés rontja.

Magyarországon jelenleg nincs országos fertilitási prezervációs hálózat, a betegek irányítása és tájékoztatása nem minden esetben és nem szervezetten történik, ezért rendkívül kevés páciens jut el a termékenység megőrzését célzó kezelésre, valamint az államilag támogatott krioprezervációs lehetőségek kevés helyen elérhetők.

További célja áttekinthető szempontok biztosítása a döntéshozók és ellátásszervezők számára az ehhez szükséges szolgáltatások tervezéséhez, melyek a hosszabb távú társadalmi megtérülés lehetséges biztosítékai.

2. Felhasználói célcsoport

A felhasználói célcsoport andrológusok, meddőségi szakellátásban részt vevő szakemberek, onkológusok, gyermekonkológusok, onkológiai ellátást végző szakorvosok és urológusok. A jelenlegi nemzetközi irányelvek mentén minden olyan fertilis korú, illetve 40 év alatti, daganatos pácienst, akinél még fennáll a további gyermekvállalás igénye, beleértve a fiatalkorú betegeket is, fertilitási prezervációs konzultációra szükséges irányítani, hogy amennyiben indokolt, hozzáférhessen olyan nemzőképesség-megőrzési eljárásokon, melynek alkalmazásával a későbbiekben nagyobb eséllyel okozhat terhességet vagy vehet részt asszisztált reprodukciós eljárásban. Így szükséges lenne közfinanszírozottan elérhetővé tenni a hímivarsejtek saját célra (későbbi reprodukciós eljárás végzése érdekében) történő mélyfagyasztását, tárolását.

A termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk. A fertilitási prezervációval a fiatal daganatos betegek esélyt kapnak a gyógyulást követő családalapításra. Lehetővé válik tehát a későbbi apává válás olyan fiúknál, férfiaknál, akiknél a daganatos megbetegedést követően a kezelés következtében ez egyébként lehetetlen lenne.

További célja áttekinthető szempontok biztosítása a döntéshozók és ellátásszervezők számára az ehhez szükséges szolgáltatások tervezéséhez, melyek a hosszabb távú társadalmi megtérülés lehetséges biztosítékai.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	M. Lambertini, F. A. Peccatori, I. Demeestere, F. Amant, C. Wyns, J.-B. Stukenborg, S. Paluch-Shimo, M. J. Halaska, C. Uzan, J. Meissner, M. von Wolff, R. A. Anderson, K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
Cím:	Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines
Megjelenés adatai:	Annals of Oncology. 2020; 31: 1664–1678.
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Salonia A, Boeri L, Corona G, Dinkelman-Smith, M, Falcone M, Gül M, Kadioglu A, Martinez-Salamanca JI, Minhas S, Serefoglu EC, Verze/ European Association of Urology (EAU)
Cím:	EAU Guidelines on Sexual and Reproductive-Health-2025
Megjelenés adatai:	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
Elérhetőség:	https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	G. M. Colpi, S Francavilla, G. Haidl, K. Link, H. M. Behre, D. G. Goulis, C. Krausz and 4,* A. Giwercman/EAA
Cím:	European Academy of Andrology Guideline, Management of oligo-astheno-teratozoospermia
Megjelenés adatai:	Andrology. 2018 Jul;6(4):513-524
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1111/andr.12502
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Ferlin A, Calogero AE, Krausz C, Lombardo F, Paoli D, Rago R, Scarica C, Simoni M, Foresta C, Rochira V, Sbardella E, Francavilla S, Corona G./ Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS)
Cím:	Management of male factor infertility: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) : Endorsing Organization: Italian Society of Embryology, Reproduction, and Research (SIERR)
Megjelenés adatai:	J Endocrinol Invest. 2022 May;45(5):1085-1113
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1007/s40618-022-01741-6

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvvel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002241
Cím:	A prosztatarák komplex diagnosztikájáról es ellátásáról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2025. év, 9. szám, 1006–1206. old.
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Az egészségügyi szakmai irányelv az alábbi felosztásban tárgyalja az ajánlásokat és a hozzájuk kapcsolódó szakmai ismereteket:

1. **Általános rész**
2. **Onkológiai betegségek és terápiák fertilitásra gyakorolt hatása**
3. **Fertilitási prezerváció heretumorok esetén**
4. **Prosztatarák és kezelésének hatása a nemzőképességre**
5. **Fertilitási prezerváció nem malignus betegségek esetén**
6. **Spermaanalízis**
7. **Fertilitási prezerváció andrológiai módszerei**
8. **Daganatos férfiak fertilitási prezervációja előtt elvégzendő vizsgálatok**
9. **Másodvonalbeli vizsgálatok**
10. **Andrológiai UH-vizsgálat**
11. **Fertilitásmegőrzés gyermek- és serdülőkorban, onkológiai betegségek esetén**
12. **Fertilitásmegőrzés gyermek- és serdülőkorban, onkológiai betegségek esetén – Fertilitási prezervációs eljárások**
13. **Daganatos férfiak gyógyszeres fertilitásmegőrzése**
14. **Daganatos férfiak fertilitásmegőrzése – pszichológiai tanácsadás**
15. **A házi orvosok szerepe a daganatos betegek fertilitási prezervációjában**
16. **Ajánlások összefoglalása**

1. Általános rész

Az irányelveben rögzített eljárások megfelelnek az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvénynek a szerv- és szövetátültetésre, valamint -tárolásra és egyes kórszövettani vizsgálatokra vonatkozó rendelkezései végrehajtásáról szóló 18/1998. (XII. 27.) EüM rendelet, valamint az emberi reprodukcióra irányuló különleges eljárások végzésére vonatkozó, valamint az ivarsejtekkel és embriókkal való rendelkezésre és azok fagyasztva tárolására vonatkozó részletes szabályokról szóló 30/1998. (VI. 24.) NM rendelet előírásainak.

Ajánlás1

Minden reproduktív korú pácienssel egyénre szabottan ismertetni kell a tervezett onkológiai kezelés termékenységet érintő, várhatóan káros következményeit. A fertilitási prezervációnak a korai stádiumú betegségben van realitása, de megfelelő onkofertilitási tanácsadásra minden betegnek szüksége van, függetlenül a daganat típusától és stádiumától, és a páciens családi állapotától. (III., A) [1]

Ajánlás2

Figyelembe kell venni a tájékoztatás során a páciens életkorát, klinikai állapotát, valamint az onkológiai kezelés típusát (V., A). A pácienst közvetlenül be kell vonni a döntéshozatali folyamatba, ki kell térni a kezelés alatt szükséges esetleges kontracepció szükségességére és a jövőbeni fertilitási esélyekre. A tanácsadás és annak dokumentációja a terápiás tervet felállító onkológus, ill. a fertilitást potenciálisan befolyásoló kezelést indító szakorvos feladata. Ennek során a pácienst is tájékoztatni kell a fertilitás prezerváció lehetőségeiről, a tájékoztatás megtörténtét és tartalmát dokumentálni kell. A tájékoztatás online elérhető információs anyaghoz történő hozzáférés biztosításával is történhet. Az online információs anyaghoz való hozzáférés módjáról történő tájékoztatást dokumentálni kell, és a betegnek alá kell írnia, hogy elfogadja az online formában történő tájékoztatást. Az online tájékoztató anyaga meg kell, egyezzen a tájékoztató dokumentum tartalmával. (V., A) [1]

Ajánlás3

Az onkológiai kezelés minden esetben prioritás, ezért a fertilitási prezerváció sok esetben nem történhet részletes andrológiai diagnosztika mellett, ha a diagnózis és az onkológiai kezelés kezdete között szűk az időkorlát (III., A). Azonban minden olyan pácienst, aki termékenységét szeretné megőrizni, haladéktalanul a témában jártas meddőségi szakemberhez/centrumba szükséges irányítani. (III., A) [1]

A szükséges andrológiai kivizsgálás a prezervációs eljárás után is elvégezhető, de nem maradhat el!

Ajánlás4

A termékenység megőrzését célzó eljárásokkal nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk és a gyógyulást követően esélyt kaphatnak a családalapításra. (III., A) [1]

Ajánlás5

A fertilitás elvesztésének veszélye a fiatalok többsége számára komoly lelki megterheléssel jár. Javasolt a páciensek mentális támogatása, a pszicho-szociális segítségnyújtás megszervezése. (V., A) [1]

2. Onkológiai betegségek és terápiák fertilitásra gyakorolt hatása

A kemo- és/vagy sugárterápia gonadotoxicitása

Már önmagában a daganatos betegség, de annak sebészi, kemoterápiás és irradiációs kezelése káros a hímivarsejtképzésre. A tervezett daganatterápia gonadotoxicitásának megítélése elengedhetetlen a fertilitási prezervációs eljárások javallatának felállításához. [2]

Kemoterápia

A hímivarsejtképzés embrionális korban kezdődik a gonocyták kialakulásával. A születés után, a minipubertás alatt fejlődnek ki a spermatogoniumok. Az „A" típusú spermatogoniumok sötét és világos sejtmagvúak lehetnek, ezek biztosítják saját sejtutánpótlásukat, valamint a világos magvúak mitotikus osztódásokkal hozzák létre a „B" típusú spermatogoniumokat. A pubertáskor a „B" típusú spermatogoniumok indulnak intenzív, meiotikus osztódásnak, és belőlük fejlődnek ki a spermiumok. A spermatogenetikus őssejtek (spermatogenic stem cells – SSC) érzékenyek mind a kemo-, mind a sugárterápiára. Az „A" típusú sejtek kevéssé sérülékenyek, érzékenyek, azonban károsodásuk végleges zavart okoz, mivel ilyenkor leáll a spermatogoniumok újratermelődése. Ez nemzőképesség-károsodáshoz vezet még akkor is, ha az aktívan osztódó spermatogoniumok („B") képesek fenntartani populációjukat, sőt differenciálódni is tudnak. [4]

A kemoterápiás hatóanyagok közül a leginkább az alkiláló szerek (például ciklofoszfamid, buszulfán, prokarbazin), a platinaszármazékok (ciszplatin, paraplatin), a citarabin, az ifoszfamid és a hidroxiurea hosszan tartó alkalmazása károsítja a legnagyobb mértékben a spermatogoniumokat, illetve a germinalis epitheliumot. Mindemellett a csontvelő-átültetés előkészítésében alkalmazott fludarabin (purinanalóg) hordoz nagy gonadotoxikus rizikót, és rontja a hereműködést. [5, 6] A „target" (célzott) terápiák vonatkozásában limitált adatok állnak rendelkezésünkre ezek károsító hatásáról. A jelenlegi tapasztalatok szerint az imatinib, a daszatinib, az everolimusz, a gemtuzumab és a voxelotor káros hatással bír a nemzőképességre. A célzott és immunterápia károsító hatására jelenleg nincs bizonyíték az alábbi hatóanyagokra: nilotinib, entrectinib, larotrectinib, selumetinib, avelumab, nivolumab, rituximab, dinutuximab, blinatumomab, pembrolizumab, ipilimumab, tisagenlecleucel és tagraxofusp.

Sugárterápia

Az egész testre vagy a kismedencére célzottan adott sugárkezelés is károsítja a heréket. A kismedencei sugárkezelést igénylő daganatok közé tartoznak a végbél, a végbélnyílás, a húgyhólyag daganatai, a desmoid tumorok és a sarcomák. A here csírahámja nagyon érzékeny a sugárkezelésre, már 0,1 Gy dózis is a spermatogenezis rövid távú leállásához vezet, 0,1–1,2 Gy között átmeneti oligozoospermia, illetve azoospermia kialakulását okozhatja. A 2–3 Gy dózis a spermatogenetikus őssejtek végleges károsodásával jár, és hosszú távú azoospermiát okoz. A ≥6 Gy dózisok (például 10 vagy 13 Gy frakcionált teljestest-radioterápia) elpusztítják az őssejtkészletet, irreverzibilis azoospermiával járnak. A 20–24 Gy dózisok esetén Leydig-sejt-elégtelenséget és tesztoszteronhiányt is leírnak. A here sugárkezelése esetén 10–12 Gy okoz visszafordíthatatlan károsodást, 20 Gy felett hypogonadismus is kialakul. A koponya-, illetve a craniospinalis radioterápia (25≥ Gy) a hypothalamus–hypophysis-tengely működését rontja, hypogonadismus alakul ki, ami a here-hypotalamus-hypophysis tengelyen át a here károsodását, csökkent fertilitást okoz. A gonádok árnyékolása a teljes test radioterápia során védi a here csírahámját. Azoknak a serdülő korú (és gyermekkorú) betegeknek, akik nem kaptak herepajzsot, felnőttkorban szignifikánsan kisebb volt a heretérfogatuk. A lymphomák és leukaemiák esetén végzett teljes ***test besugárzáskor azonban nem javasolt*** a heretakarás, mivel a hereburkokból nagy kockázattal kiújulhat a betegség. [1, 6] A sugárkezelések hossza, a sugárdózis, a besugárzott terület és a beteg életkora befolyásolja a károsító hatás mértékét. [7]

A European Society of Medical Oncology fertilitási prezervációs ajánlása [1] a kezeléssel kapcsolatos azoospermia és az infertilitás valószínűsége alapján osztályozza a kezelési protokollokat. Ez alapján különböztet meg nagy, közepes, kis és bizonytalan kockázatú csoportot a terápia fajtája és a protokollok szerint. (1. táblázat) [1]

1. táblázat: Onkológiai kezeléssel kapcsolatos azoospermia és az infertilitás kockázata férfibetegekben [1]

A kockázat mértéke	A kezelés típusa/terápiás protokollok	Megjegyzések
Nagy kockázat	Radioterápia	
	Teljes test Testicularis: csírasejtek >20 Gy szomatikus sejtek >30 Gy *Kemoterápia/alkilálószerek* (ciklofoszfamid, ifoszfamid, prokarbazin, ciszplatin, klórambucil, karmusztin, lomusztin, melfalán, tiotepa, buszulfán, meklóretamin) *CED-del >5 g/m^2 csírasejtek esetében* *Kondicionáló kemoterápia csontvelő-transzplantációhoz* (buszulfán és ciklofoszfamid, fludarabin és melfalán)	
Közepes kockázat	*Alkilálószerek* (tiotepa, ciszplatin <0,6 g/m^2, oxaliplatin, karboplatin, dakarbazin) *Antraciklinek* (doxorubicin, idarubicin, daunorubicin) *Mitoxantron* *Antimetabolitok* (citarabin, gemcitabin)	
Kis kockázat	*Antimetabolitok* (merkaptopurin, metotrexát, fludarabin) *Tubulinkötő szerek/Vinca-alkaloidok* (vinkrisztin, vinblasztin) *Topoizomeráz-gátlók* (etopozid) *Daganatellenes antibiotikumok* (bleomicin, daktinomicin, mitomicin C)	
Bizonytalan kockázat	*Antimetabolitok* (fluorouracil, tioguanin) *Taxánok* (paklitaxel, docetaxel) *Topoizomeráz-gátlók* (irinotekán, topotekán, tenipozid) *Immunterápia, célzott terápiák* (monoklonális antitestek és kismolekulák)	*Taxánok* esetében rövid távú vizsgálat a kombinált kemoterápia befejezését követően (<6 hónap): az FSH emelkedik, csökkent inhibin-B- és testicularis volumen. *Korlátozott evidencia* az imatinibre vonatkozóan (átmenetileg csökkent spermaparaméterek). *Károsító hatásról nincs bizonyíték*: nilotinib, entrectinib, larotrectinib, selumetinib, avelumab, nivolumab, rituximab, dinutuximab, blinatumomab, pembrolizumab, ipilimumab, tisagenlecleucel, tagraxofusp.

3. Fertilitási prezerváció heretumorok esetén

A heredaganatok a 15–35 éves férfiak körében leggyakrabban előforduló malignus betegségek, melyek prevalenciája hazánkban is folyamatos emelkedést mutat. Túlnyomó többségük csírasejtes daganat – seminoma, illetve non-seminoma – melyek prognózisa a korszerű onkológiai kezeléseknek köszönhetően kifejezetten eredményes, 10 éves túlélésük meghaladja a 95%-ot. A magas túlélési arány tovább emeli a kezelést követő életminőség jelentőségét, melyben kiemelt szerepet játszik a fertilitás. [2]

A heredaganat és a csökkent nemzőképesség együttes előfordulása igen gyakori. Bár a csökkent nemzőképességű férfiak 1%-ában fordul elő heredaganat, a heredaganatok mellett 74%-ban jelentkezik nemzőképesség-csökkenés: 24%-ban azoospermia, míg 50%-ban oligozoospermia figyelhető meg. [8] Erre magyarázatot adhat a testicularis dysgenesis fogalma, amely a here intrauterin fejlődésének zavara esetén együttesen okozza a Sertoli- és Leydig-sejtek funkciózavarát, illetve a csírasejtek rendellenes fejlődését és malignus elfajulási hajlamát. A daganat méretétől függően a normál hereszövet elvesztése is fokozza a csökkent nemzőképesség kialakulásának kockázatát.

További negatív hatással lehet a nemzőképességre a heretumor terápiája is. Az esetek döntő többségében az első terápiás lépés az érintett here radikális eltávolítása, amely a hereszövet elvesztése révén önmagában is további fertilitáscsökkenést eredményezhet, ami elsősorban a spermiumok számának és minőségének romlásában mutatkozik meg. A tumor stádiumától függően szükség lehet további kemoterápiás vagy irradiációs kezelésre, illetve további műtéti terápiára (például retroperitonealis lymphadenectomia), amelyek a gonadotoxicitás mellett következményes neurogén eredetű ejakulációs zavar révén okozhatja a nemzőképesség romlását. A kemoterápia okozta károsodás lehet reverzibilis, ennek esélye azonban 4 ciklus ciszplatinalapú kezelés után szignifikánsan csökken.

A heretumor és kezelésének fertilitásra gyakorolt hatásával kapcsolatos felvilágosítás, szakember által végzett fertilitási tanácsadás nélkülözhetetlen a kezelés megkezdése előtt, azonban annak szükségtelen halogatása nélkül. Gyermekigény esetén (csak a diagnóziskor már nagyon előrehaladott, azonnali onkoterápiát követelő esetek kivételével) ***minden érintett betegnek fel kell ajánlani*** a fertilitási prezervációs eljárások igénybevételének lehetőségét, még a kezelés megkezdése előtt. [2]

Természetesen az onkológiai kezelés prioritást jelent, de a szűk időkorlátok esetén is törekedni kell a fertilitási prezervációs tájékoztatásra, illetve annak elvégzésére.

Ajánlás6

Az elsődlegesen ajánlott fertilitási prezervációs módszer az ejakulátumban található spermiumok mélyfagyasztása, amely eredményes, non-invazív és költséghatékony módszer. Ennek sikertelensége esetén sebészi spermiumnyerés végezhető, a kinyert hímivarsejtek, illetve hereszövet cryopreservatiójával. (I., A) [2]

3.1. OncoTESE

Heretumor mellett előforduló azoospermia, súlyos (krioprezervációra alkalmatlan) oligozoospermia, cryptozoospermia, vagy ejakulációs zavar esetén sebészi spermiumnyerés végezhető. A beavatkozás az inguinalis semicastratioval egy ülésben végzendő, melynek során a már eltávolított heréből és az ellenoldali heréből végzünk sebészi spermiumnyerést, a makroszkóposan ép hereszövetből történő mintavétellel, akár konvencionális, vagy a még hatékonyabb ***mikrosebészeti testicularis spermium extractio (microTESE) végezhető.*** [8]

Az oncoTESE eljárás sikeraránya szignifikánsan növelhető az ellenoldali beavatkozás elvégzésével. A szövetek helyszíni mikroszkópos vizsgálata elengedhetetlen. Fontos tudni, hogy az érintett páciensek kb. 30%-a érintett hypogonadismussal már a kezelés megkezdése előtt, ami tovább romolhat a terápia hatására, így ezen páciensek követése és szükség esetén hormonterápiája elengedhetetlen része az onko-andrológiai tevékenységnek.

Ajánlás7

Heretumor és azoospermia, illetve súlyos (krioprezervációra alkalmatlan) oligozoospermia, cryptozoospermia, vagy ejakulációs zavar esetén sebészi spermiumnyerés végezhető, a megfelelő tájékoztatás után és a beteg igénye szerint. A beavatkozás a semicastratioval egy ülésben végzendő, melynek során a már eltávolított heréből és az ellenoldali heréből végzünk sebészi spermiumnyerést, mélyfagyasztásos háttérrel. A mikrosebészeti módszer előnyösebb az eredményesség és a szövődmények vonatkozásában. (II., C) [2]

4. Prosztatarák és kezelésének hatása a nemzőképességre

A prosztatarák és kezelése is jelentős hatással bír a férfiegészségre. Bár a betegség inkább az idősödő férfikorra jellemző, de az utóbbi időben sajnos már egyre fiatalabb életkorban is találkozunk a prosztatarákkal. A jelen idők trendje pedig az idősödő korban lévő férfiak fertilitási igényének növekedését is magával hozta. A korai stádiumú prosztatarák műtéti kezelése az idegsérülések révén kiváltott erektilis diszfunkciós mellékhatása számottevő, a műtét után a férfi többé nem lesz képes ejakulációra, így a ***preoperatív fertilitási tájékoztatás*** és ***krioprezerváció*** szerepe felértékelődik. Az előrehaladott és metasztatikus esetekben tartósan alkalmazott kémiai kasztráció úgyszintén komoly hatással bír a szexuális egészségre. Az androgén deprivációs terápiával (LHRH analóg, LHRH antagonista, antiandrogének), valamint a kiegészítésként alkalmazott androgén receptor jelátvitel gátlókkal (ARPI) (enzalutamid, apalutamid, darolutamid, valamint abirateron) a tesztoszteron tartós csökkentését érjük el, intenzíven befolyásolva ezzel a nemi funkciókat.

5. Fertilitási prezerváció nem malignus betegségek esetén

Fertilitáskárosító kezelések indikációi nem-malignus betegségeknél

1. Sarlósejtes anemia (vagy sarlósejtes vérszegénység): autoszomálisan recesszíven öröklődő hemoglobinopátia, amelyet a β-globin gén mutációja okoz (HBB gén), és az abnormális hemoglobin S (HbS) termelődésével jár. A HbS jelenléte következtében a deoxigenált állapotban lévő vörösvértestek merevvé válnak és jellegzetes sarlóalakot öltenek. Ezek a deformált eritrociták hajlamosak a kapillárisok elzárására, ami ischaemiát, fájdalmas sarlósejtes kríziseket és szervkárosodást eredményez.
2. Thalassaemia: öröklődő hemoglobinopátiák egy csoportja, amelyet a hemoglobin egyik vagy több globinláncának csökkent vagy hiányzó szintézise jellemez. Ennek következtében krónikus, változó súlyosságú anaemia alakul ki.
3. Csontvelő-elégtelenség (Bone marrow failure): olyan kóros állapot, amelyben a csontvelő – a csontok belsejében található vérképző szövet – nem képes elegendő mennyiségű vérsejtet (vörösvértestet, fehérvérsejtet vagy trombocitát) termelni. Ennek következtében vérszegénység, fokozott fertőzéshajlam és vérzési rendellenességek alakulhatnak ki. A csontvelő-elégtelenség lehet szerzett (például kemoterápia, sugárkezelés, fertőzések, autoimmun betegségek vagy mérgező anyagok hatására), vagy öröklött (mint például Fanconi-anémia vagy dyskeratosis congenita). A legsúlyosabb formája az aplasztikus anaemia, melyben egy funkcióját vesztett hypocelluláris csontvelő alakul ki.
4. Cryptorchismus (vagy rejtettheréjűség): férfi nemi szervek leggyakoribb veleszületett rendellenessége, mely során az egyik vagy mindkét here nem száll le a herezacskóba. Egyéves korban a teljes korú fiúcsecsemők közel 1%-át érinti.
5. Klinefelter-szindróma (47, XXY): leggyakoribb genetikai eltérés, mely a primer hipogonadizmusért felelős. A Klinefelter fenotípus a genetikai, hormonális és életkori tényezők együttes hatásának eredménye. A legtöbb esetben a meddőség és a csökkent herevolumen az egyetlen észlelhető klinikai tünet, bár gyakoriak a neuropszichológiai eltérések, valamint a tanulási és nyelvi nehézségek is.

A nem malignus betegségek gonadotoxikus kezelése

5.1. Sarlósejtes anemia

Sarlósejtes anemia kezelése a tünetek enyhítésére, a szövődmények megelőzésére és az életminőség javítására irányul. A kezelés három fő csoportba sorolható: tüneti terápia, betegségmódosító és kuratív kezelés. Az alkalmazott tüneti kezelések (fájdalomcsillapítás, folsavpótlás, folyadékpótlás, antibiotikus terápia) nincsenek hosszú távú klinikailag szignifikáns hatással a férfi nemzőképességre, ugyanakkor a betegségmódosító terápiák többsége és a kuratív kezelés is negatívan befolyásolja a herefunkciót, így a férfi fertilitást is. A betegségmódosító kezelések közül a hydroxyurea ribonukleotid-reduktáz gátlóként károsíthatja a DNS-szintézist, károsítva így az aktívan osztódó sejteket, beleértve az ivarsejteket is. Férfiaknál a hydroxyurea-terápia abbahagyását követően több mint egy évig negatív hatással van a spermiumkoncentrációra. [9] Az L-glutamin, a voxelotor vagy a crizanlizumab kezeléseknek a jelenlegi irodalmi adatok alapján nincs kimutatható káros hatásuk a fertilitásra. [10] A sarlósejtes vérszegénység jelenleg ismert egyetlen kuratív kezelése a hematopoietikus őssejt-transzplantáció (HSCT). A HSCT-kezelés

elsősorban gyermekkorban, a pubertás előtt alkalmazzák, így a kezelés előtti herefunkció nem ismert. A HSCT előtti és alatti intenzív kemoterápia és/vagy sugárkezelés súlyos károsodást okozhat a here szövetében, amely a spermiumtermelést is érinti. A HSCT esetén az immunszupresszió létrehozására leggyakrabban a myeloablatív busulfan és 200 mg/kg ciklofoszfamid (Bu/Cy) kezelést alkalmazzák, mely esetén gonadotoxicitás felmerül. Más vizsgálatokban a csökkentett dózisú Bu/Cy-kezelést hasonlították össze a hagyományos dózisokkal és a csökkentett dózisú terápia esetén normal tesztoszteron-, LH- és FSH-szinteket azonosítottak a HSCT után, habár spermaanalízis egyik csoportban sem történt. [11] Összességében tehát, amennyiben lehetséges, ***a sarlósejtes anemia kezelésének megkezdése előtt célszerű a fertilitási cryopreservatio,*** valamint ***a betegek és szülők teljes körű tájékoztatása*** a terápia reproduktív egészségre gyakorolt negatív következményeiről.

5.2. Thalassaemia

A thalassaemia esetén a klinikai tünetek lehetnek enyhék (thalassaemia minor), de súlyos, akár életet veszélyeztető formák is előfordulhatnak (thalassaemia major), amelyek rendszeres vérátömlesztést és vasterhelés-csökkentő kezelést igényelhetnek. A rendszeres vérátömlesztések miatt a szervezetben túlzott vasraktározás alakulhat ki, különösen a májban, szívben és az agyalapi mirigyben (hypophysis). A hypophysis károsodása hypogonadotrop hypogonadismust okozhat, tehát a nemi hormonokat szabályozó LH és FSH termelődésének csökkenése tesztoszteronhiányhoz és a spermatogenesis károsodásához vezethet. Egyes tanulmányok kimutatták, hogy a transzfúzió-dependens beta-thalassaemia esetén a szérumferritin-szinttel korelált a spermium DNS-fragmentáció mértéke. [12] A thalassaemia kezelése – különösen a krónikus vasterhelés – jelentős kockázatot jelent a férfi termékenységre. ***Javasolt tehát a vaskötők*** (például deferoxamin, deferasirox) ***mielőbbi alkalmazása*** a hypophysisben történő vasfelhalmozódás megelőzésére, valamint a fertilitási cryopreservatio, a betegek és szülők teljes körű tájékoztatása a transzfúziók következtében kialakuló vasfelhalmozódás reproduktív egészségre gyakorolt negatív hatásának következményeiről.

5.3. Bone marrow failure (csontvelő-elégtelenség)

Az öröklött formák (Fanconi anemia, dyskeratosis congenita) esetén gyakori a primer hypogonadizmus, herefejlődési zavarok, valamint a különböző kromoszomális rendellenességek előfordulása. Ezeknél a gyermekeknél legtöbbször már a diagnózis felállításakor súlyos nemzőképesség-zavar vagy nemzőképtelenség igazolható. Ilyenkor elsődleges a mielőbbi andrológiai kivizsgálás és gondozásba vétel. A Fanconi-anemiás fiúk esetén különösen fontos a korai konzultáció, mert gyorsan progrediálhat a herefunkció elvesztése. A csontvelő-elégtelenség kezelése (kemoterápia, sugárkezelés, HSCT) is szignifikánsan negatív hatással bír a férfi fertilitásra. A veleszületett formák esetén csak allogén HSCT képes végleges hematológiai javulást eredményezni, amely nemzőképességre gyakorolt hatásait korábban részleteztük. Ilyen esetekben elsődleges az andrológiai kivizsgálás, amennyiben lehetséges a kezelés megkezdése előtt cryopreservatio végzése. A szerzett csontvelő-elégtelenség (aplasztikus anemia) kezelése a betegség súlyosságától függ. Az enyhe és középsúlyos formánál tüneti kezelés (például transzfúzió) és a fertőzések megelőzése kerül előtérbe. A súlyos formában az elsővonalbeli kezelés az immunszupresszív terápia (IST), mely antithymocytás globulin (ATG) és ciklosporin A (CyA) kombinált alkalmazását jelenti, valamint allogén HSCT. Az ATG és CyA szerek közvetlen gonadotoxikus hatása enyhe vagy nem jelentős, habár gyakran kombinált kezelések részeként, illetve HSCT előtt alkalmazzák őket. [13] Ezért ilyen esetekben ***javasolt a cryopreservatio végzése***.

5.4. Egyéb indikációk

5.4.1. Cryptorchismus (rejtettheréjűség)

A cryptorchismus olyan állapot, amikor az egyik vagy mindkét here nem száll le a herezacskóba a magzati fejlődés során, és a hasüregben vagy a lágyékcsatornában marad. Ez a leggyakoribb, veleszületett, férfi nemi szerveket érintő fejlődési rendellenesség, amelynek jelentős hatása lehet a férfi termékenységre, különösen, ha a diagnózis későn történik meg. A kétoldali cryptorchismus azoospermia rizikója magas (18–46%) a korai kezelés megkezdése ellenére is. Az orchidopexia időzítése a későbbi herefunkció és fertilitás szempontjából kulcsfontosságú. A 6 hónaposan kezdett, maximum 18 hónapos korra befejezett kezelés ajánlott a spermatogoniális őssejtek megőrzése, a jövőbeli spermatogenezis és hormontermelés biztosítása, valamint a daganatok kockázatának csökkentése érdekében.

Egyoldali cryptorchismus esetén a másik, normálisan leszállt here gyakran képes fenntartani a fertilitást, így ilyen esetekben fertilitási cryopreservatio nem szükséges.

5.4.2. Klinefelter-szindróma (47, XXY)

A Klinefelter-szindróma a primer hypogonadizmus leggyakoribb genetikai oka, amely során a germinális sejtek elvesztése a korai gyermekkorban megtörténik. A hereszövetet tekintve a heretubulusok degenerátiója, fibrózisa jellemzi, valamint gyakori a Leydig-sejtek hiperpláziája. A klinefelteres férfiak 90%-a azoospermiás. Számos esetben a csírasejtek teljes hiánya, az úgynevezett Sertoli cell only szindróma jellemző. A mikrosebészeti spermiumnyerés (mTESE) eredménye a korai aldolescens korban (szöveti változások és TRT előtt) ellentmondásos a fibrózis és a SSC hiánya miatt, így nem javasoljuk.

A ***mTESE végzése korai felnőtt korban (17–32 év), illetve gyermekigény esetén javasolt*** (lásd: a 11. Fertilitásmegőrzés gyermek- és serdülőkorban, onkológiai betegségek esetén – Fertilitási prezervációs eljárások).

5.4.3. Cisztás fibrózis

A CFTR gén membránproteint kódol, amely a ductus ejaculatorius, az ondóhólyag, a ductus deferens és a mellékhere disztális két harmadának kialakulásáért felelős. A ***CFTR-mutációk jellemzően a ductus deferens egy- vagy kétoldali hiánya esetén fordulnak elő*** (lásd részletesen 8.2.).

Ajánlás8

A felsorolt, nem malignus betegségek esetén is fertilitási tájékoztatás javasolt, és a malignus betegségekhez hasonló módon kell a termékenységmegőrzés vonatkozásában eljárni. (III., C) [14, 15]

6. Spermaanalízis

A fertilitási prezerváció első lépése a nemzőképességről való tájékozódás, ami az idő szűke esetén egybe is köthető a fertilitási prezervációs eljárással.

A klasszikus spermaparaméterek alapján becsüljük meg az egyén nemzőképességét. A standardizálás hiánya miatti korlátok elkerülése érdekében, a spermaanalízist szigorúan a WHO-előírások alapján dolgozó, külső minőségbiztosítási rendszerben részt vevő spermatológiai laboratóriumokban kell elvégezni. [16, 17]

Ajánlás9

A fertilitási prezervációhoz szükséges spermaanalízist külső minőségbiztosítási rendszerben részt vevő laboratóriumokban, szigorúan az érvényes WHO-ajánlások betartásával kell elvégezni. (I., A) [16, 17]

7. Fertilitási prezerváció andrológiai módszerei

Onkológiai betegségek esetén a fertilitás megőrzése kiemelt jelentőséggel bír, de ismételten fontos megjegyezni, hogy az onkológiai terápia az egyértelmű prioritás, és a fertilitási prezervációhoz kapcsolódó kivizsgálás és annak folyamata nem járhat az onkológiai terápia szükségtelen késedelmével! A szükséges andrológiai kivizsgálás a prezervációs eljárás után is elvégezhető, de nem maradhat el.

7.1. Asszisztált ejakuláció

Adoleszcens és felnőtt korban a férfiak fertilitási prezervációjának elsődlegesen választandó módszere a maszturbáció során leadott ejakulátumban található spermiumok mélyfagyasztása. Bizonyos kórképek az ejakuláció zavarával vagy elmaradásával járhatnak (például gerincvelő-sérülés, kismedencei műtétek utáni állapot, diabetes, szisztémás polineuropathiák), ilyen esetben a maszturbáció útján történő ejakulációra nincs lehetőség. Esetükben, illetve, ha maszturbáció végzése egyéb okból (például vallási, pszichés, vagy szociális ok) akadályozott, a spermiumnyerés egyéb módszerei alkalmazhatóak, melyek az adott kórok függvényében, illetve invazivitásuk szerint választandók.

7.1.1. Vibrostimuláció (Penile vibrostimulation, PVS)

Anejakuláció, de az érintett reflexív épsége esetén (T10–12 alatti gerincvelőszegmens) az ejakuláció reflexesen kiváltható a glans penis, illetve a frenulum területének fókuszált vibrostimulációjával. A kezelés kb. 10 percig tart, végezhető egy ülésben vagy intermittálóan is, esetenként szükség lehet kiegészítő stimulációs eszköz alkalmazására, együttes glandularis és frenularis ingerlés eléréséhez. Sikeres esetben antegrad ejaculatio történik, az így nyert minta felhasználható mesterséges megtermékenyítéshez – minősége alapján elsősorban in vitro fertilizáció választandó, illetve mélyfagyasztásra is. A kezelés sikerességi aránya 49–86%, alacsony invazivitású, költséghatékony eljárás, a szükséges eszközök kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. Vibrostimuláció során retrograd ejaculatio is kialakulhat, ezért ***szükség lehet a húgyhólyag pufferoldatos előkészítésére, illetve a vizelet lúgosítására is***. [18]

T6 szegmens feletti lézióknál csak különleges elővigyázatosság mellett alkalmazható, ugyanis ilyenkor a beavatkozás szimpatikus tónuskontroll hiánya miatt, autonóm dysreflexiát okozhat, amely kontrollálatlan hipertónia, perifériás vazokonstrukció, diaforézis útján életet veszélyeztető haemodinakikai instabilitást eredményezhet. [8, 18] Ilyen esetben az asszisztált ejaculatio csak megfelelő premedikáció mellett, műtői körülmények között, és intenzív terápiás háttér mellett végezhető! Magyarországon ezzel módszerrel kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

7.1.2. Elektroejakuláció (EEJ)

Az ejakuláció (ép reflexív mellett) kiváltható továbbá a kismedencei izmok, a prosztata, illetve az ondóhólyagok rektális úton végzett elektromos ingerlésével is. [8] Az eljárás indikációja megegyezik a pénisz vibrostimuláció indikációival, annak sikertelensége esetén választandó eljárás. Rektális szondával, ismétlődő, 5 másodperces, növekvő intenzitású stimulusok 20 másodperces szünetekkel történő alkalmazása váltja ki az ejakulációt. Előfordulhat hatására retrográd ejakuláció (17,1%), ezért itt is szükség lehet a húgyhólyag pufferoldatos előkészítésére, illetve a vizelet lúgosítására. Az eljárás sikeraránya 64,1–91,9%.

Kismedencei érzéskiesés esetén az eljárás érzéstelenítés nélkül is végezhető, ellenkező esetben szedáció vagy anesztézia biztosítása szükséges.

T6 szegmens feletti lézióknál csak különleges elővigyázatosság mellett alkalmazható, ugyanis ilyenkor a beavatkozás szimpatikus tónuskontroll hiánya miatt, autonóm dysreflexiát okozhat, amely kontrollálatlan hipertónia, perifériás vazokonstrukció, diaforézis útján életet veszélyeztető haemodinakikai instabilitást eredményezhet. Ilyen esetben az asszisztált ejaculatio csak megfelelő premedikáció mellett, műtői körülmények között, és intenzív terápiás háttér mellett végezhető! Egyéb mellékhatásként vázizom-kontrakciók, vérnyomás-emelkedés, inkontinencia, akaratlan erekció, rektumsérülés (erithéma, vérzés, égési sérülés) alakulhat ki, az eljárás előtt rektoszkópia végzése szükséges. Magyarországon ez a módszer jelenleg nem elérhető. [2]

7.2. Sebészi spermiumnyerés

Azon adoleszcens vagy felnőtt korú páciensek esetében, amikor a spermatogenezis jelenléte feltételezhető, azonban egyéb módon nem kezelhető azoospermia áll fenn, illetve amikor ejakulátum önkielégítés útján történő nyerése nem megvalósítható, fertilitási prezerváció céljából sebészi úton történő spermiumnyerés végezhető. [8]

Sebészi spermiumnyerés terén, vélhetően megtartott spermatogenezis esetén konvencionális tesztikuláris spermiumnyerés (cTESE) végezhető, általában egy-, vagy szükség esetén mindkét oldalon. Kötelező a helyszíni mikroszkópos vizsgálat, ami lehetővé teszi a lehető legkisebb invazivitásra való törekvést. Anejakuláció és feltehetően károsodott spermatogenezis esetén elsődlegesen választandó eljárás a mikrosebészeti tesztikuláris spermiumextrakció (mTESE). Az egy-, vagy kétoldali here előemelése után, a tunica albuginea ekvatoriális, széles megnyitása során a hereszövet operációs mikroszkóp alatti feltárása történik, lehetővé téve a célzott mintavételt a spermatogenezis szempontjából esélyesebb területekről. Amennyiben ez nem elérhető, vagy jelentős időveszteség nélkül a páciens nem irányítható ilyen centrumba, konvencionális tesztikuláris spermiumnyerés (cTESE) végezhető, amikor a több helyről vett minta (multifocalis, random cTESE) jelenthet jobb esélyt. Itt is kötelező ***a helyszíni mikroszkópos vizsgálat***, ami lehetővé teszi a lehető legkisebb invazivitásra való törekvést. A súlyos spermatogenetikus zavarok esetén a mikrosebészeti eljárás sikeraránya magasabb, mint a konvencionális sebészi spermiumnyerés eredményessége, míg szövődményaránya (intratesztikuláris hematóma, herefibrózis, hipogonadizmus stb.) lényegesen kedvezőbb (3% versus 30%). Az eljáráshoz általános anesztézia biztosítása szükséges, feltétele mikrosebészetben jártas andrológus szakorvos, illetve teljes mikrosebészeti műszerpark és megfelelő operációs mikroszkóp elérhetősége.

A sebészi spermiumnyerés speciális indikációi a prepubertás, illetve korai pubertáskorú fiúk (a spermatogenezis beindulása előtt), illetve heredaganatok mellett észlelt azoospermia esetei, amikor a spermatogenetikus őssejtek – jelenleg experimentálisnak tekintendő – sebészi úton történő kinyerése konvencionális TESE-műtéttel történik. A műtétet ilyen esetekben egy be kell kötni valamely onkológiai, anesztéziát igénylő beavatkozás elvégzésével (például centrális kanül behelyezése stb.).

Ajánlás10
Ejakulációs képtelenség esetén asszisztált ejakulációs módszerek végzése szóba jöhet (vibrostimuláció, elektroejakuláció), az andológiai szakmai irányelvek alapján. (III., C) [18]

Ajánlás11
Ejakulációs képtelenség esetén sebészi spermiumnyerés is végezhető, figyelembe véve a fenti szakmai előírásokat. (I., A) [8, 18]

8. Daganatos férfiak fertilitási prezervációja előtt elvégzendő vizsgálatok

Ismételten említjük, hogy az onkológiai terápia az egyértelmű prioritás, és a fertilitási prezervációhoz kapcsolódó kivizsgálás és annak folyamata nem járhat az onkológiai terápia szükségtelen késedelmével! A szükséges andrológiai kivizsgálás a prezervációs eljárás után is elvégezhető, de nem maradhat el!

8.1. Hormonvizsgálatok

A rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelését megelőzően végzett fertilitási prezerváció során ***igazolt nemzőképesség-zavar esetén a hormonvizsgálatok is kiemelt szerepet kapnak*** az objektív felmérésében és a prezervációs stratégia kialakításában. Minden fertilis korú férfi esetében, akinek a daganatos betegsége vagy annak kezelése várhatóan befolyásolja fertilitását, illetve spermaanalízise során nemzőképesség-zavart igazolunk, ***az alap andrológiai hormonvizsgálatok elvégzendők*** a terápia megkezdése előtt, függetlenül a daganat típusától és stádiumától. [19] Az alábbi hormonparamétereket határozzuk meg**:** follikulus stimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH), prolaktin (emelkedett prolaktin esetén szükséges a makroprolaktin-frakció meghatározása, valamint magasabb értékek esetén sella MRI-vizsgálat végzése), összes tesztoszteron (tT), és számított szabad tesztoszteron [szteroidhormon-kötő fehérje (SHBG) és albumin]. [20] A pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szintek mérése akkor célszerű, ha a gonadotropinok eltérést mutatnak. [8]
Az ösztradiol- (E2) vizsgálat férfiak esetében általában nem javasolt kivéve emlőtumor esetén. [21] Optimálisan a vizsgálat reggel, éhgyomorra történjen, megfelelő alvást követően, betegségmentes állapotban. Ezen körülmények tejesülését vagy elmaradását dokumentálni szükséges. A mintát általános hormonvizsgálatok végzésére jogosult laboratórium vizsgálja. Az esetleges kontrollvizsgálatokat (amennyiben ez könnyen megvalósítható) érdemes ugyanott elvégezni.
A hormonvizsgálatok eredményeit mindig az andrológiai státusszal összefüggésben kell értékelni. [22] A hormonstátusz nemcsak a kiindulási termékenységi állapot objektív mérésére szolgál, hanem támpontot ad a későbbi kezelési lehetőségekhez is. A kezelés során vagy azt követően jelentkező azoospermia esetén pedig segít a differenciáldiagnózisban is (például obstruktív vs. non-obstruktív). [23]

Ajánlás12
A hormonvizsgálatokat a fertilitási prezervációs tanácsadás részeként, (lehetőleg) andrológus szakorvos irányításával kell végezni. Az eredmények figyelembevételével kell dönteni, például az esetleges spermiumnyerés módjáról és időzítéséről, valamint a hormonterápia szükségességéről. (IV., C) [24]

Ajánlás13
Az onkológiai terápia sürgőssége miatt sok esetben nincs lehetőség hosszabb andrológiai kezelésre, azonban hypogonadotrop hypogonadismus esetén – ha az onkológiai protokoll engedi – szóba jöhet hormonkezelés az onkológiai terápiát megelőzően is. (III., B) [25]

8.2. Genetikai vizsgálatok

Fertilitási zavarral küzdő férfiak vizsgálata során a kormoszómális rendellenességek incidenciája ~6%. Nemi kromoszómaeltérések ~4%-ban fordulnak elő, míg autoszomális eltérések ~2%-ban. Csökkent nemzőképesség esetén magasabb az előfordulás arányuk, ha például a spermiumkoncentráció <5 millió/mL, akkor tízszeres a rizikó. Non-obstruktív azoospermia (NOA) esetén a legmagasabb a kockázat, elsősorban nemi kromoszóma-rendellenességekre. Ebből következik tehát, hogy azoospermia vagy oligozoospermia (<10 millio/mL koncentráció) esetén kariotipizálás szükséges. [8, 26]

A fertilitásmegőrzés kapcsán felmerülhet örökletes genetikai kockázat mind malignus, mind nem-malignus betegségekben (pl. *BRCA1/2, TP53* patogén variánsok, Disorders of Sex development – DSD, kromoszóma-rendellenességek stb.) vonatkozóan. Ezek gyanúja esetén a beteget klinikai genetikushoz szükséges irányítani. A genetikai vizsgálat indikációját, a szükséges genetikai vizsgálat típusát a klinikai genetikus határozza meg, mely segíti a társszakmákban dolgozók munkáját. Ennek részleteit a törvény és a genetikai tanácsadásról szóló irányelv szabályozza (2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól; Egészségügyi Szakmai Irányelv a genetikai tanácsadásról – 002092).

Klinefelter-szindróma

A Klinefelter-szindróma számfeletti X kromoszóma jelenléte, a leggyakoribb nemi kromoszóma-eltérés. A fenotípus változó (normálisan virilizálttól az androgénhiány jeléig). A legtöbb esetben meddőség és a here csökkent térfogata az egyetlen kimutatható klinikai eltérés, bár neuropszichológiai jellemzők, tanulási, illetve nyelvtanulási zavarok gyakran jelen vannak. A Leydig-sejtek működése is általában károsodott, a Klinefelter-szindrómás férfiaknál (hipogonadizmus). Súlyos esetben szív- és veseproblémák is előfordulhatnak, de fokozott a kardiovaszkuláris betegségek, a cukorbaj, a trombembóliás szövődmények és a malignitás lehetőségének kockázata is. A csírasejtek jelenléte és a spermiumképzés változó. Az eltérés gyakran mozaikos (például 46, XY/47, XXY). ***Sebészi spermiumnyeréssel*** fiatal felnőttkorban végezve akár 50%-os sikerarány is elérhető. [8, 14]

Autoszomális kromoszómaeltérések

Genetikai tanácsadást kell felajánlani minden termékenységi prezervációt, vagy később kezelést (ideértve az asszisztált reprodukciót is) kérő párnak, ha a férfi partnernek autoszomális kariotípus-rendellenessége van. A leggyakoribb autoszomális kariotípus-rendellenességek a Robertson-féle transzlokációk, reciprok transzlokációk, paracentrikus inverziók és marker kromoszómák. Keresni kell ezeket a szerkezeti kromoszóma-rendellenességeket, mivel ezek fokozott kockázattal járnak aneuploidia vagy kiegyensúlyozatlan kromoszóma-komplementek révén a magzatban. Transzlokációk esetén, IVF/ICSI során preimplntációs genetikai diagnosztikát vagy később amniocentézist kell végezni. [8]

CFTR (CF transmembrane conductance regulator) gén (7p) mutáció

Ez a gén membránproteint kódol, amely egy ioncsatornát működtet, ami a ductus ejaculatorius, az ondóhólyag, a ductus deferens és a mellékhere disztális két harmadának kialakulásáért felelős. A ***CFTR mutációk jellemzően a ductus deferens egy- vagy kétoldali hiánya esetén fordulnak elő***. Kaukázusi populációban a férfiak 4%-a hordozó. Több mint 2000 CFTR mutáció ismert. Homozigótáknál kialakul a cisztás fibrózis (CF) betegség. [8]

A kétoldali, veleszületett ondóvezeték-hiány (CBAVD – Congenital bilateral absence of the vas deferens) 1%-ban fordul elő infertiliseknél, és akár 6%-ban obstruktív azoospermia esetén. Ilyen esetben nincs tapintható ductus deferens, azoospemia és alacsony ondótérfogat (<1–2 ml), valamint pH (<6,8) észlelhető. Ez a CF-es betegek 95%-ára is jellemző. [8]

Tehát egy- vagy kétoldali ondóvezeték-hiány esetén szükséges a CF-hordozóság irányábani kivizsgálás. CFTRm vizsgálata során célszerű a több mutációt kiszűrő vizsgálat elvégzése (139 gén, 95% pontosság a hazánkban előforduló mutációk tekintetében). CFTRm-hordozás esetén a partner genetikai vizsgálata, valamint genetikai tanácsadás kötelező. [8]

Yq mikrodeléciók

Az Y kromoszóma mikrodelécióri normozoospermia esetén nem fordulnak elő, sőt, >5 millió/mL spermiumkoncentráció felett is igen ritkák (~0,7%). Oligozoospermia mellett 3–7%-ban igazolhatók, az Y mikrodeléciók többsége ≤ 1 milló/ml spermiumkoncentráció esetén fordul elő, de azoospermia esetén a leggyakoribbak (8–12%).

A három régió közül leggyakoribb az AZFc deléció: 65–70%, AZFb és AZFb+c vagy AZFa+b+c deléció: 25–30%-ban, AZFa deléció: 5%-ban fordul elő. [8] ***A teljes AZFa régió hiánya (komplett mikrodeléció) esetén Sertoli cell only szindróma (SCOS), komplett AZFb régió mikrodeléció esetén spermiumérési gátlás áll fenn, így ezekben az esetekben sebészi spermiumnyerés nem javasolt. Részleges (inkomplett) AZFb deléció esetén van esély spermiumot találni, tehát a műtét megkísérelhető.*** Az AZFc mikrodeléció mellett 50–75%-ban sikeres a sebészi spermiumnyerés, de a fiú utód 100%-os valószínűséggel örökli a deléciót, általában annak súlyosabb formájában. Metaanalízisek alapján, ICSI során a megtermékenyítési arány csökken Y mikrodeléciós férfiaknál (de az élve születés nem). [8]

Y kromoszóma mikrodeléció vizsgálata ajánlott <5 milliós/ml koncentráció alatt, ≤1 millió/ml spermiumkoncentráció esetén pedig szükséges.

Ajánlás14

Örökletes genetikai eltérések gyanúja esetén genetikai tanácsadás kötelező, a beteget klinikai genetikushoz kell irányítani a preteszt tanácsadás és a szükséges és megfelelő genetikai kivizsgálás elvégzése érdekében. (II., A) [8, 26, 44]

Citogenetikai vizsgálat rutinszerű végzése nem javasolt. (II., B) [8, 26] **Citogenetikai vizsgálat végzése javasolt 10 M/ml spermiumkoncentráció alatt (II., A), vagy a családban előforduló genetikai eltérés, vagy társult fejlődési rendellenesség miatt, visszatérő vetélés vagy legalább 2 sikertelen IVF/ICSI után. (I., A)** [8, 26]

Csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél a citogenetikai vizsgálat szájnyálkahártyából vett mintából végzendő. (V., szakértői vélemény) [8]

Ondóvezeték fejlődési rendellenessége esetén CFTRm-vizsgálatot végzünk, ennek során javasolt a teljes gén vizsgálata, valamint multigénes génpanel alkalmazása (139 gén). (II., B) [8, 26]

CFTRm-hordozás esetén a partner genetikai vizsgálata, valamint genetikai tanácsadás kötelező. (II, A) [8]

Primer ciliaris dysknesia betegség gyanúja esetén célzott genetikai vizsgálat elvégzése célszerű – amennyiben az elérhető. (V., szakértői vélemény) [8]

9. Másodvonalbeli vizsgálatok

9. 1. Bevezetés

A férfimeddőség kivizsgálása során az elsődleges vizsgálatok (anamnézis, fizikális vizsgálat, spermaanalízis, hormonprofil) segítségével az esetek nagy részében felderíthető a meddőség oka. Azonban számos esetben ezek az alapvető vizsgálatok nem adnak egyértelmű választ, vagy speciális kórképek merülnek fel, amelyek részletesebb elemzést tesznek szükségessé. A második vonalbeli kivizsgálások célja ezeknek a ritkább vagy nehezebben kimutatható okoknak a pontos azonosítása, és a további kezelési lépések megalapozása.

9.2. A férfimeddőség második vonalbeli kivizsgálásának főbb elemei

9.2.1. Orgazmus utáni vizeletvizsgálat

A retrográd ejakuláció diagnosztikájának alapvető eleme az orgazmus utáni első vizeletfrakció spermiumvizsgálata, alacsony ejakulátum-térfogat (<1,0 ml), aspermia vagy retrográd ejakuláció gyanúja esetén. A vizelet lúgosítása (például nátrium-hidrogénkarbonát bevitele) segíthet a spermiumok motilitásának megőrzésében, és a kinyert minták asszisztált reprodukciós eljárásokhoz (ART) is felhasználhatók. A ciklusonkénti terhességi arány 20–50%.

Ajánlás15

Orgazmus utáni vizeletvizsgálat indikációi:

Ejakulátum hiánya, illetve alacsony ejakulátumtérfogat (<1,0 ml), miután kizártuk a hipogonadizmust, a veleszületett kétoldali ondóvezeték-hiányt (CBAVD), illetve a mintavétel hiányosságait (például rövid önmegtartóztatás). (II., B) [8]

Aspermia, retrográd ejakulációra utaló anamnézis. (II., B) [8]

Urológiai beavatkozások utáni húgyúti obstrukciós állapotok. (II., B) [88]

Ajánlás16
Retrográd ejakuláció esetén a vizelet lúgosítása étrendi módosítással vagy nátrium-hidrogénkarbonát bevitelével segíthet a spermiumok motilitásának megőrzésében. (III., B) [8]

Ajánlás17
Retrográd ejakuláció esetén a vizeletből kinyert spermiumok felhasználhatók asszisztált reprodukciós eljárások (ART) és mélyfagyasztás céljára. 28 tanulmány [8] **alapján a ciklusonkénti terhességi arány 20–50%. (II., A)** [8]

Ajánlás18
Retrográd ejakuláció esetén, amennyiben a vizeletből kinyert spermiumok felhasználására nincs lehetőség, sebészi spermiumnyerés végezhető, mélyfagyasztásos háttérrel. (I., A) [8]

9.2.2. Immunológiai eredetű meddőség – spermiumellenes antitestek (ASA)
A spermium antigének immunválaszt válthatnak ki, ha a vér-here gát sérül, így spermiumellenes antitestek (ASA) keletkezhetnek. Ezek befolyásolhatják a spermium motilitását és a női nemi traktusban való haladási képességét. Előfordulás: infertilis párok 4–10%-ában, termékeny férfiaknál 1–2,5%-ban. Bár az ASA jelenléte ART (IVF/ICSI) esetén nem befolyásolja a sikerességet, válogatott esetekben – például idiopátiás meddőség esetén – vizsgáljuk.

Előfordulás:
– Infertilis párok 4–10%-a.
– Termékeny férfiak 1–2,5%-a.

IVF/ICSI:
– ASA jelenléte nem befolyásolja az ART (IVF/ICSI) sikerességét.

Ajánlás19
Mérsékelt jelentőséget tulajdonítunk az ASA-vizsgálatoknak. Válogatott esetekben – különösen idiopátiás meddőség, illetve normozoospermia mellett – javasoljuk a vizsgálatot (II., B) [17]

9.3. Spermium DNS-integritás vizsgálata

Ajánlás20
A magasabb spermium DNS-fragmentáció (SDF) a termékenységet csökkentheti, és összefüggést mutathat ismétlődő vetélésekkel és szülési károsodásokkal. A vizsgálati módszerek közé tartozik a TUNEL, COMET (direkt módszerek), valamint az SCSA és SCD (indirekt módszerek).

A rutinszerű vizsgálatot azonban a jelenlegi bizonyítékok nem támasztják alá (II. B,); csak az alábbi speciális esetekben indokolt:
– **ismétlődő vetélések után,**
– **szülési károsodások esetén,**
– **daganatellenes kezelés után,**
– **több sikertelen ART-kezelés után,**
– **cukorbetegség esetén,**
– **genitális fertőzések után,**
– **varikokele esetén,**
– **toxikus anyagok expozíciója esetén,**
– **megfontolandó ART-eljárás előtti kivizsgálás során az ART módjának megválasztásához. (I., A.)**

A jelenlegi bizonyítékok alapján nem javasolt a spermium DNS-integritásának rutinszerű vizsgálata a meddő párok férfi partnereinél. (II., A) [8]
Speciális esetekben (ismétlődő vetélés, szülési károsodás, daganatellenes kezelés, varikokele, cukorbetegség, genitális infekciók után, toxikus expozíció esetén, több sikertelen ART után, illetve ART előtt) mérlegelendő ez a vizsgálat. (I., A) [8]

9.4. Oxidatív stressz

Az oxidatív stressz (OS) károsítja a spermatogenezist és a spermiumok minőségét. Bár szerepe ismert, a ROS/OS mérésének nincs validált, klinikailag elfogadott módszere.

Ajánlás21
Nem javasoljuk a ROS/OS rutinszerű vizsgálatát a férfimeddőség diagnosztikájában. (II., B) [8]

9.5. Mikrobiológiai és virológiai vizsgálatok

A genitális traktus fertőzései és gyulladásai gyakran társulnak spermaparaméter-eltérésekkel. A leukocytospermia önmagában nem elégséges indikátor, ezért infekció gyanúja esetén ***célzott mikrobiológiai vizsgálat javasolt.***

Fontosabb kórokozók:
- **Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum:** szignifikáns összefüggés ondóparaméter-eltérésekkel.
- **HPV:** meddő férfiaknál gyakoribb (20,4% vs. 11,4%), összefügg a vetélési arány és a DNS-fragmentáció emelkedésével.

Ajánlás22
Spermiumtenyésztés és antibiotikum-érzékenységi vizsgálat elvégzése ajánlott csökkent nemzőképességű férfiaknál, ha fertőzés gyanúja merül fel (pozitív peroxidáz-teszt). (V., szakértői vélemény) [8]
Chlamydia trachomatis és Mycoplasma spp. kimutatása ajánlott NAAT-alapú módszerrel urethralis kenetből vagy vizeletből. (II., A) [8] **Amennyiben a mikrobiológiai szolgáltató multiplex NAAT-alapú módszerrel végzi a vizsgálatot akkor a további kórokozókról (például *N. gonorrhoeae*) is információt lehet kapni.**
A női partner mikrobiológiai kivizsgálása indokolt igazolt férfi bakteriális fertőzés esetén. (V., szakértői vélemény)
HPV DNS-vizsgálat javasolt asthenozoospermiás férfiaknál, egyéb fertőzés kizárása után. (III., A) [27]

2. táblázat: Másodvonalbeli vizsgálatokra vonatkozó ajánlások rövid, áttekintő táblázata [saját szerkesztés]

Vizsgálat / Terület	Indikáció / Megjegyzés	Evidenciaszint/ Ajánlás rangsor
Orgazmus utáni vizeletvizsgálat	Alacsony ejakulátumtérfogat (<1,0 ml), aspermia, retrográd ejakuláció gyanúja	II., B Általánosan ajánlott
Vizelet lúgosítása	A vizeletmintában lévő spermiumok motilitásának megőrzéséhez, ART céljára történő kinyeréshez, kiegészítő beavatkozás	III., B Általánosan ajánlott
Spermiumellenes antitestek (ASA)	Normozoospermia melletti idiopátiás meddőség, válogatott esetek/Mérlegelendő	II., B Általánosan ajánlott
Spermium DNS-integritás vizsgálata	Ismétlődő vetélések, szülési károsodás, varikokele, toxikus expozíció, daganatellenes kezelés utáni állapotok/Csak speciális esetekben	II., A Erősen ajánlott
Oxidatív stressz / ROS	Bár káros hatással van a spermiumokra, de nincs validált mérési módszer/Nem javasolt rutinszerűen	II, B Általánosan ajánlott
Spermiumtenyésztés, antibiotikum-érzékenység	Férfi genitális traktus fertőzésének gyanúja esetén	Javasolt (szakértői vélemény)
Chlamydia / Mycoplasma NAAT	Urethralis kenetből vagy vizeletből, ha fertőzés gyanúja merül fel	II., A Erősen ajánlott
HPV DNS-vizsgálat	Aszthenozoospermia fennállása esetén, más fertőzés kizárása után	III., A Erősen ajánlott
Női partner mikrobiológiai kivizsgálása	Igazolt férfi genitális fertőzés esetén	Javasolt (szakértői vélemény)

10. Andrológiai UH-vizsgálat

Az irányelvben szereplő képalkotó vonatkozások elsősorban a hereultrahang-vizsgálat módszertani leírására korlátozódnak, amely inkább az infertilitás kivizsgálásának általános andrológiai kérdésköréhez kapcsolódik. Fontos kiemelni, hogy az infertilitás kivizsgálásában a radiológiának valóban szerepe lehet, azonban a fertilitás megőrzésére irányuló döntések meghozatalában a képalkotó vizsgálatok nem játszanak meghatározó szerepet, így az irányelv nem tartalmaz képalkotó vizsgálatokról szóló fejezetet.
Andrológiai ***UH-vizsgálat indokolt***, ***ha a fertilitási prezerváció során a férfimeddőség irányában indul kivizsgálás***.

11. Fertilitásmegőrzés gyermek- és serdülőkorban, onkológiai betegségek esetén

11.1. Bevezetés

A gyermekkori és serdülőkori rosszindulatú megbetegedések kezelése mára egyre eredményesebb: a hosszú távú túlélés aránya 80% körüli. Ennek köszönhetően egyre nagyobb figyelmet kell fordítani a késői szövődményekre, különösen a fertilitási károsodásra, amely jelentősen befolyásolhatja a felnőttkori életminőséget. A kezelések – mint a kemoterápia, a radioterápia és a sebészi beavatkozások – a here spermatogenetikus apparátusára toxikus hatással bírhatnak, akár irreverzibilis károsodást is okozhatnak.
A fertilitási prezervációs lehetőségek megismertetése, felajánlása és – ha lehetséges – kivitelezése a gyermekkori onkológiai betegek ellátásának szerves része kell, hogy legyen. Az egyénre szabott megközelítés és az onkofertilitási programokba való integráció kulcsfontosságú.

11.2. A fertilitási károsodás kockázata és mechanizmusai

11.2.1. Kemoterápia

A gonadotoxikus kemoterápiás szerek, különösen az alkiláló ágensek (busulfan, cyclophosphamid, prokarbazin), DNS-szintézis-gátló szerek (citarabin, fludarabin) és platinaalapú vegyületek (ifosfamid) a spermatogoniumok osztódását károsítják. Gyermekkorban ezek a sejtek különösen érzékenyek, és a károsodás akár visszafordíthatatlan is lehet.

11.2.2. Irradiáció

A herebesugárzás már 0,1–1,2 Gy dózis esetén oligo- vagy azoospermiát okozhat. 2–3 Gy felett a spermatogén sejtvonal (SSc) károsodása, 6 Gy felett irreverzibilis azoospermia, 10–12 Gy felett pedig hypogonadizmus alakulhat ki. A cranialis irradiáció (35–45 Gy) szintén hypogonadizmust okozhat.

11.2.3. Sebészi beavatkozások

A hereeltávolítás és a gonadális területeket érintő műtétek is jelentős fertilitásvesztést eredményezhetnek.

11.2.4. Egyéb kezelések

Új típusú „target" terápiák közül egyesek bizonyítottan gonadotoxikusak, míg mások kevésbé, vagy nem rendelkeznek ilyen hatással.

11.3. Fertilitásmegőrzési lehetőségek

11.3.1. Standard módszerek

Ajánlás23
Spermium-mélyfagyasztás (cryopreservatio): adoleszcens korban – 12 éves kortól – a maszturbációval nyert spermaminták fagyasztása lenne az elsődleges módszer (természetesen az életkori törvényi rendelkezések figyelembevételével). Elektrostimuláció vagy vibrostimuláció is alkalmazható, ha a mintagyűjtés nehézségekbe ütközik. (I., C)
Gonadális árnyékolás és frakcionált kezelés: radioterápia során a here védelme (shielding), illetve a dózisok szétosztása (frakcionálás) csökkentheti a károsodást. (III., B)

11.3.2. Kísérleti / innovatív lehetőségek

– Spermatogenetikus őssejt (SSC) nyerése és tárolása: gyermekkorban, amikor a spermatogenezis még nem indult el, a sebészi spermiumnyerés által nyert SSC-ket fagyasztják. Ezek a sejtek in vitro tenyészthetők, vagy később autotranszplantációval visszaültethetők. Bár 2019-re világszerte már több mint 1000 ilyen minta bankolásra került, a klinikai alkalmazás még kísérleti.
– ***Gyógyszeres védelem***: immunmodulánsok, antioxidánsok és hormonális védelem (GnRH agonista/antagonista) fiúknál nem bizonyított hatásosságú, ezért **jelenleg nem javasolt.**

11.4. Nem malignus betegségek és fertilitásmegőrzés

Nemcsak malignus betegségek esetén, hanem bizonyos nem malignus állapotok (például sarlósejtes anaemia, thalassaemia, csontvelő-elégtelenség, Klinefelter-szindróma) kezelése is gonadotoxikus lehet. Különösen:

– Klinefelter-szindróma: a germinális sejtek korai elvesztése miatt SSC-nyerés vagy TESE csak gondosan megválasztott esetekben, gyermekvállalási szándék mellett, korai felnőttkorban mérlegelendő.

11.5. A betegút és a tájékoztatás szerepe

Ajánlás24

A fertilitásmegőrzés legfontosabb eleme a korai, részletes tájékoztatás. A kezelések várható gonadotoxikus hatásáról minden érintett fiatalt és családját tájékoztatni kell, amint a diagnózis megszületik, és a kezelési terv körvonalazódik. A gonadotoxikus kezelést megelőzően a fertilitásmegőrzés lehetőségeiről tájékoztatni kell a betegeket. A tájékoztatás és annak megtörténtét rögzítő, aláírással ellátott dokumentációja a terápiás tervet felállító onkológus, illetve a fertilitást potenciálisan befolyásoló kezelést indító szakorvos feladata. Az onkofertilitási szakemberrel való konzultáció és a személyre szabott prezervációs stratégia kialakítása (például EESZT dokumentáció) kiemelten fontos. (V., A)

11.6. Összefoglalás

3. táblázat: Módszerek, indikációk, ajánlások összefoglalása [saját szerkesztés]

Fertilitásmegőrzési módszer	Indikáció / Megjegyzés	Evidenciaszint/ Ajánlás rangsor
Spermium-mélyfagyasztás	Adoleszcens korban (≥12 év), ejakuláció lehetséges	I., C Lehetőség szerint ajánlott
Gonadális árnyékolás, frakcionált kezelés	Radioterápia során	III., B Általánosan ajánlott
SSC fagyasztás (kísérleti)	Prepubertáskorú fiúk, malignus vagy nem malignus gonadotoxikus kezelés előtt	Klinika alkalmazás kísérleti
Gyógyszeres védelem	GnRH-analóg / antioxidáns terápia	Jelenleg nem javasolt fiúknál
Tájékoztatás	Minden érintett gyermek és szülő / gondviselő számára	V., A Erősen ajánlott
Onkofertilitási team / stratégia	Minden gonadotoxikus kezelés előtt	V., A Erősen ajánlott

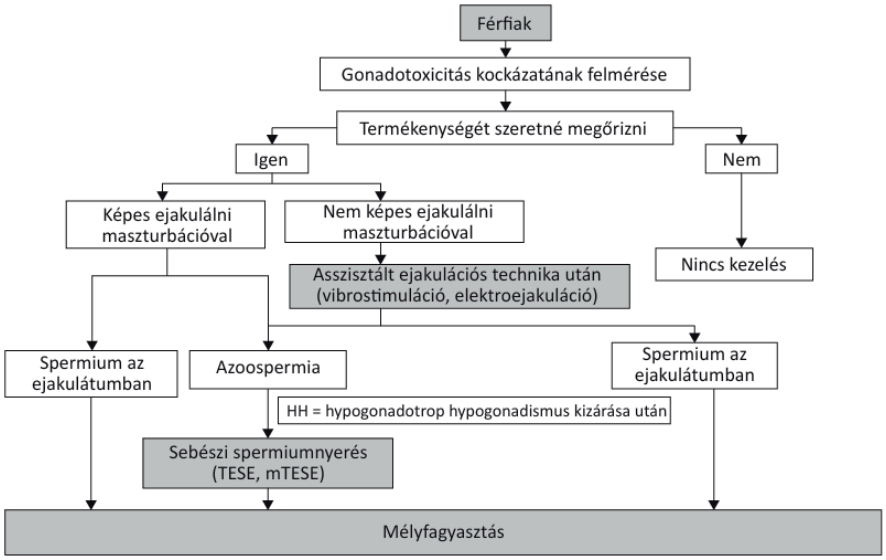
Záró megjegyzés

A fertilitási prezerváció a gyermekkori malignus (és egyes nem malignus) betegségek kezelése során a későbbi életminőség kulcsa. A célzott, időben történő tájékoztatás, a beteg és családjának bevonása, valamint az elérhető (vagy kísérleti) módszerek egyéni mérlegelése alapvető része a modern onkofertilitási szemléletnek.

12. Fertilitásmegőrzés gyermek- és serdülőkorban, onkológiai betegségek esetén – Fertilitási prezervációs eljárások

Fertilis korú férfiak számára évtizedek óta elérhetőek olyan korszerű eljárások, amik a termékenység megőrzését szolgálják. A reproduktív sejtek és szövetek mélyfagyasztása képezi a fertilitási prezervációs eljárások alapját.
Az ESMO (European Society for Medical Oncology) fertilitási prezervációs folyamatábrája szemlélteti a férfi páciensek termékenységmegőrzési eljárásait. [1]

1.ábra: A férfi páciensek termékenységmegőrzési eljárásai [1]



A spermiumok krioprezerválása széles körben elérhető, általános módszer a reprodukciós potenciál megőrzésére. Adoleszcens és pubertáskorú férfiaknál a fertilitás megőrzésének leghatékonyabb módja az ejakulátum mélyfagyasztása az onkológiai kezelést megelőzően. Ejakulációs képtelenség esetén javasolt olyan asszisztált technikák használata, mint a vibrostimuláció vagy az elektroejakuláció. Ha az asszisztált ejakuláció nem lehetséges, vagy nehézségekbe ütközik, valamint azoospermia esetén, műtéti úton nyert hímivarsejtek vagy spermatogenetikus őssejtek krioprezervációja végezhető. [30] Súlyosabb fertilitási zavar esetén, műtéti eljárásként a testicularis spermium extractio (TESE)-val szemben a jobb eredményesség és optimálisabb szövődményarány érdekében elsősorban mikrosebészeti (mTESE) műtét javasolt. [31] Prae- és peripubertáskorban (ejakuláció hiányában) a hereszövet, illetve a spermatogenetikus őssejtek krioprezervációja sebészi hereszövetnyerés útján történik. Ilyenkor elegendő az egyik oldali konvencionális TESE elvégzése. A spermatogenetikus őssejtek vonatkozásában a későbbi felhasználás lehetőségei jelenleg experimentális jellegűek. [3, 32] Az éretlen hereszövet mélyfagyasztása speciális technikával történik. [33]
A kiskorú betegek esetén a tájékoztatás a szülő, illetve gyám vagy gondviselő jelenlétében történjen. A beleegyező nyilatkozatnak ki kell térnie a beavatkozás típusára és annak esetleges szövődményeire, valamint a tárolással kapcsolatos további teendőikre.
Bár emberi spermatogoniális őssejtekből érlelt, funkcionális spermiumok létrehozásáról szóló tanulmányok nem állnak rendelkezésre [34], dokumentálásra került humán hereszövetminták beültetése esetén haploid csírasejtek létrejötte, nagyon alacsony hatékonysággal. [35]
Az intracitoplazmatikus spermiuminjekció (ICSI) bevezetése óta már kevés érett spermiumot tartalmazó minta lefagyasztása is elegendő lehet a jövőbeli apaság eléréséhez. Krioprezervált hímivarsejtek felhasználásával az érintettek 49%-a válik apává. [30] A krioprezervált spermiumok hosszú távú tárolása nem korrelál negatívan az kiolvasztott minta minőségével és a felhasználás eredményével. [36]

Ajánlás25
Adoleszcens és pubertáskorban a fertilitás megőrzésének leghatékonyabb módja az ejakulátum mélyfagyasztása az onkológiai kezelést megelőzően, az életkorra vonatkozó törvényi előírások

figyelembevételével. Ejakulációs képtelenség esetén, javasolt olyan asszisztált technikák használata, mint a vibrostimuláció vagy az elektroejakuláció. (I., B)

Ajánlás26
Ha az asszisztált ejakuláció nem lehetséges, vagy nehézségekbe ütközik, valamint azoospermia esetén műtéti úton nyert hímivarsejtek vagy spermatogenetikus őssejtek (experimentális) krioprezervációja végezhető. [30] Súlyosabb fertilitási zavar esetén, műtéti eljárásként a testicularis spermium extractio (TESE)-val szemben a jobb eredményesség és optimálisabb szövődményarány érdekében elsősorban mikrosebészeti (mTESE) műtét javasolt. (II., C)

Krioprezerváció

Ajánlás27
A hereszövet feldolgozásának mechanikai és kémiai módszere ismeretes. A finom tűkkel, ollókkal vagy üveglapokkal való zúzás, aprítás, pépesítés bizonyult a leghatékonyabb eljárásnak. A heretubulusok tartalmának hajlított tű, üveglap segítségével történő kipréselése majd – későbbi felhasználás során – sűrűség-gradiens centrifugálási módszerrel történő ülepítése a legjobb módszer a tiszta spermiumfrakció izolálására. Kémiai emésztés során a kollagenáz IV bizonyult a leghatékonyabbnak. (I., B) [31]

Ajánlás28
A spermiumokat tartalmazó biológiai minta fagyasztására számos protokoll létezik. A krioprezerváció módszere lehet gépi lassú, vagy manuális gyorsfagyasztás. A sejtvédő funkciót betöltő krioprotektáns oldat számos fajtája ismeretes, javasoljuk a CE jelzett, MEA-tesztelt oldat használatát. A minta tárolása elfogadható szalmában vagy ampullában. Minden eljárás steril körülmények között, class II-es fülkében történjen. A minta tárolása folyékony nitrogénben, vagy annak gőzében lehetséges. (I., C) [17]

A biológiai minta fagyasztása és tárolása képzett szakembereket és speciális eszközökkel rendelkező, erre a célra kialakított laboratóriumot igényel, ahol a minta tárolása a későbbi felhasználásig az ehhez szükséges szabályozások mellett megoldható. Az ivarsejtek és gonadális szövetek mélyfagyasztását és tárolását sejt- és szövetbanki tevékenységre felhatalmazó működési engedély birtokában, minőségbiztosítási rendszerben való részvétellel bíró laboratóriumokban végezhető. A vonatkozó törvényi előírás szerint a tárolásnak meg kell felelnie a szakmai, nyilvántartási és nyomonkövetési előírásoknak.

Eltávolított szerv, szövet, sejt csak az érintett előzetes, megfelelő tájékoztatáson alapuló írásbeli beleegyezésével használható fel. **A mélyfagyasztott minták feletti rendelkezést az 1997. évi CLIV. törvény (Eütv.) szabályozza. A törvény rendelkezik a reprodukciós célra történő felhasználásról is. Ugyanez a törvény írja elő a halál esetén történő lépéseket, akár megsemmisítés, akár kutatási célra történő adományozás esetén.** Ki kell hangsúlyozni, hogy az Eütv. 202–203. § szerint az emberi sejt nem örökölhető, nem válik hagyaték részévé, örökös vagy házastárs nem szerez automatikus döntési jogot. **A 30/1998. NM rendelet a minták megsemmisítésének feltételeit határozza meg és rendelkezik az adományozásról is. Ugyanez a törvény írja elő a halál esetén történő lépéseket, akár megsemmisítés, akár kutatási célra történő adományozás esetén.**

Ajánlás29
Javasoljuk egységes feliratozás kialakítását: név, születési dátum, tajszám, fagyasztási kód, fagyasztás dátuma, minta típusa, mintavételi oldal (szövet esetén). Minden esetben annak a hordozónak a feliratozása szükséges, ami a mintát közvetlenül tartalmazza. Fontos az egységes leletközlés és dokumentáció kialakítása, a minták tárolásának és felhasználásának naprakész papíralapú és elektronikus dokumentálása, a tárolt mennyiség nyilvántartása. (I., A) [17]

Ajánlás30
A biológiai minták tárolására folyamatos folyékonynitrogén-ellátást kell biztosítani, olyan karbantartott berendezésekkel, amelyek alkalmassága erre a felhasználásra javasolt. Biztosítani kell a nitrogén elszigetelésének és elvezetésének megfelelő rendszerét. Felügyeleti rendszer alkalmazásával monitorizálni

kell a mintatárolók nitrogénszintjét és hőmérsékletét, biztosítva a telefonos riasztás lehetőségét. Oxigénszenzorok és személyi védőfelszerelés használata javasolt. (I. B.) [37]
A biológiai minták szállítását megfelelő engedélyekkel rendelkező szállítócég nitrogénnel töltött, úgynevezett „dry-shipper"-ek használatával végezheti.

13. Daganatos férfiak gyógyszeres fertilitásmegőrzése

Bizonyos farmakológiai ágensek citotoxikus kezelésekkel egyidejű alkalmazása képes lehet teoretikusan csökkenteni a herékben a germinális sejtek károsodását, ezáltal hozzájárulhat a spermatogenezis és az endokrin funkció megőrzéséhez. Mindez a fertilitásmegőrzés nem-invazív, preventív stratégiája lehetne. [38]

13.1. Immunmodulánsok

E csoportba azok a vegyületek tartoznak, melyek az immunrendszer működésén keresztül hatva fejtik ki védőhatásukat a férfiak nemzőképességére. Befolyásuk több ponton keresztül érvényesülhet, anti-inflammatorikus, anti-apoptotikus, antioxidáns védelmet nyújthatnak, a vér-here gát integritásának megőrzése mellett.

13.2. Glia-sejt eredetű neurotróf faktor (GDNF)

A GDNF a TGF-β szupercsalád tagja, és azáltal, hogy az spermatogonialis őssejtek (SCC) receptorához kötődik, szabályozza a túlélésüket és differenciálódásukat. [5] A GDNF expressziós szintje csökken az öregedéssel, és növekedhet az őssejtek pusztulásával, de állományuk helyreállításában is szerepe lehet.

13.3. Antioxidánsok

A kemoterápiás szerek alkalmazása során fokozott oxidatív stressz alakulhat ki a herékben, elsősorban a reaktív oxigéngyökök (ROS) túlzott képződése révén. Ez az oxidatív stressz károsíthatja a spermatogenezist, valamint rontja a spermiumok morfológiáját, mozgékonyságát és DNS-integritását, így jelentős mértékben hozzájárulhat a férfi infertilitás kialakulásának kockázatához. Vannak biztató vizsgálati eredmények, de embereken még nem bizonyított a hatékonyságuk. [39]

13.4. Antiapoptotikus szerek

A spermatogenezis során az érésben lévő csírasejtek számos differenciálódási és proliferációs folyamaton mennek keresztül, míg végül érett spermiumokká fejlődnek. A számbeli változásuk szigorú apoptotikus mechanizmusokon keresztül vezérelt, hogy arányuk megfeleljen a nem proliferáló Sertolli-sejtek kapacitásának. [6] Ez a fiziológiás csírasejtpusztulás a normális spermatogenezis előfeltétele, így amennyiben ezen folyamatok külső behatásra következik be spermatogén leállás, infertilitás következhet be. Alkalmazásukhoz további vizsgálatok szükségesek. [40]

13.5. Hormonális prezerváció

A gonadotropin-felszabadító hormon (GnRH) analógjait – agonisták és antagonisták formájában – több alkalommal vizsgálták citotoxikus onkológiai kezelések során a a spermatogenezis védelmének potenciális eszközeként. Alkalmazásuk célja a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely farmakológiai elnyomására irányul a citotoxikus onkológiai kezelések időtartama alatt, annak érdekében, hogy protektív hatást fejtsenek ki a csírahámra. [41]

Ajánlás31
A daganatos férfiak fertilitásának megőrzésére irányuló gyógyszeres terápiák közül egyelőre nem áll rendelkezésre széles körben alkalmazott, szakirodalmi adatokkal megalapozott módszer, így a mindennapi klinikai gyakorlatban való használatuk nem ajánlott. (I., D) [41]

14. Daganatos férfiak fertilitásmegőrzése – Pszichológiai tanácsadás

Ajánlás32

A fertilitási prezerváció (például ondóminta krioprezervációja) során a páciensek számára biztosítani kell a pszichológiai tanácsadást a prezervációval kapcsolatos tájékozott döntéshozatal támogatása, és a betegséghez kötődő élethelyzet okozta pszichés következmények felmérése, valamint kezelése céljából. (III., C) [42,43]

Alapvetően minden beteg számára biztosítani kell egy pszichológiai tájékoztatást – edukációt, distressz-szűrést, szükség esetén döntéstámogató konzultációt, krízisintervenciót, valamint a partner vagy család bevonásának lehetőségét is. A szakpszichológiai támogatásnak nemcsak a döntési helyzetben, hanem mindenképpen a kezelés alatt és javasoltan az utánkövetési (gondozási) időszakban is elérhetőnek kell lennie, az érzelmi és életvezetési kihívások feldolgozása céljából.

Az onkológiai betegségek a legtöbb – különösen fiatal – érintettnél összetett krízist idéznek elő az élet-, valamint a nemzőképesség együttes fenyegetettsége következtében. ***Férfiaknál fertilitási prezerváció esetén a pszichológiai tanácsadást legalább egy ülésben és – párkapcsolat esetén – a partnerrel együtt javasolt megvalósítani.*** A daganatos betegségekkel élőknél kiemelt figyelmet szükséges fordítani az érzelmi-hangulati problémákra (például depresszív- és szorongásos tünetek), az életminőség romlására (például fáradékonyság, alvászavar, szexuális zavar), a csökkent önbecsülésre és a betegség kiújulására vonatkozó félelemre. Ennek mentén a fertilitási prezerváció folyamatában érintett férfiak pszichológiai állapotának felmérése (különös tekintettel a pszichopatológiai tünetekre) megkerülhetetlen. A pszichológiai szűréshez minden olyan mérőeszköz alkalmazható, amelyet a Belügyminisztérium Egészségügyi Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégiumának onkopszichológiai ellátásról szóló szakmai irányelve is magában foglal. [43] A fertilitási prezerváció során a pácienseket támogatni szükséges a tájékozott döntéshozatalban a krioprezerváció lehetőségeinek és kockázatainak ismertetésével, a gyermekvállalás alternatív módozatainak (például asszisztált reprodukciós eljárások, ivarsejt donáció), valamint a fagyasztott ivarsejtek tárolásához kapcsolódó kérdések áttekintésével. Mindezt a pszichológiai és az andrológiai szempontok figyelembevételével szükséges megvalósítani. Mindezek mellett a tanácsadás folyamán fontos figyelembe venni a partner, valamint a családtagok érzelmi reakcióit és mentális állapotát, továbbá az onkológiai betegség kiújulásának esetleges rizikóját. A 18 évnél fiatalabb fiúknál fertilitási prezerváció esetén specifikus tanácsadási szempontok mentén, a korcsoport specifikumaiban és a témában egyaránt jártas szakember által kell megvalósítani a pszichológiai tanácsadást.

15. A háziorvosok szerepe a daganatos betegek fertilitási prezervációjában

Ajánlás33

Amennyiben az onkológiai irányú vizsgálatokat, illetve kezelést a háziorvos indítja el, feladata a fertilitási prezerváció lehetőségéről történő tájékoztatás és megtörténtének rögzítése az EESZT-ben. (V.A.)

16. Ajánlások összefoglalása

Ajánlás1

Minden reproduktív korú pácienssel egyénre szabottan ismertetni kell a tervezett onkológiai kezelés termékenységet érintő, várhatóan káros következményeit. A fertilitási prezervációnak a korai stádiumú betegségben van realitása, de megfelelő onkofertilitási tanácsadásra minden betegnek szüksége van, függetlenül a daganat típusától és stádiumától és a páciens családi állapotától. (III., A) [1]

Ajánlás2

Figyelembe kell venni a tájékoztatás során a páciens életkorát, klinikai állapotát, valamint az onkológiai kezelés típusát (V., A). A pácienst közvetlenül be kell vonni a döntéshozatali folyamatba, ki kell térni a kezelés alatt szükséges esetleges kontracepció szükségességére és a jövőbeni fertilitási esélyekre. A tanácsadás és annak dokumentációja a terápiás tervet felállító onkológus, ill. a fertilitást potenciálisan befolyásoló kezelést indító szakorvos feladata. Ennek során a pácienst is tájékoztatni kell a fertilitás prezerváció lehetőségeiről, a tájékoztatás megtörténtét és tartalmát dokumentálni kell. A tájékoztatás

online elérhető információs anyaghoz történő hozzáférés biztosításával is történhet. Az online információs anyaghoz való hozzáférés módjáról történő tájékoztatást dokumentálni kell, és a betegnek alá kell írnia, hogy elfogadja az online formában történő tájékoztatást. Az online tájékoztató anyaga meg kell, egyezzen a tájékoztató dokumentum tartalmával. (V., A) [1]

Ajánlás3
Az onkológiai kezelés minden esetben prioritás, ezért a fertilitási prezerváció sok esetben nem történhet részletes andrológiai diagnosztika mellett, ha a diagnózis és az onkológiai kezelés kezdete között szűk az időkorlát. (III., A). Azonban minden olyan pácienst, aki termékenységét szeretné megőrizni, haladéktalanul a témában jártas meddőségi szakemberhez/centrumba szükséges irányítani. (III., A) [1]

Ajánlás4
A termékenység megőrzését célzó eljárásokkal nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk és a gyógyulást követően esélyt kaphatnak a családalapításra. (III., A) [1]

Ajánlás5
A fertilitás elvesztésének veszélye a fiatalok többsége számára komoly lelki megterheléssel jár. Javasolt a páciensek mentális támogatása, a pszicho-szociális segítségnyújtás megszervezése. (V., A) [1]

Ajánlás6
Az elsődlegesen ajánlott fertilitási prezervációs módszer az ejakulátumban található spermiumok mélyfagyasztása, amely eredményes, non-invazív és költséghatékony módszer. Ennek sikertelensége esetén sebészi spermiumnyerés végezhető, a kinyert hímivarsejtek, illetve hereszövet cryopreservatiójával. (I., A) [2]

Ajánlás7
Heretumor és azoospermia, illetve súlyos (krioprezervációra alkalmatlan) oligozoospermia, cryptozoospermia, vagy ejakulációs zavar esetén sebészi spermiumnyerés végezhető, a megfelelő tájékoztatás után és a beteg igénye szerint. A beavatkozás a semicastratioval egy ülésben végzendő, melynek során a már eltávolított heréből és az ellenoldali heréből végzünk sebészi spermiumnyerést, mélyfagyasztásos háttérrel. A mikrosebészeti módszer előnyösebb az eredményesség és a szövődmények vonatkozásában. (II., C) [2]

Ajánlás8
A felsorolt, nem malignus betegségek esetén is fertilitási tájékoztatás javasolt, és a malignus betegségekhez hasonló módon kell a termékenységmegőrzés vonatkozásában eljárni. (III., C) [14, 15]

Ajánlás9
A fertilitási prezervációhoz szükséges spermaanalízist külső minőségbiztosítási rendszerben részt vevő laboratóriumokban, szigorúan az érvényes WHO-ajánlások betartásával kell elvégezni. (I., A) [16, 17]

Ajánlás10
Ejakulációs képtelenség esetén asszisztált ejakulációs módszerek végzése szóba jöhet (vibrostimuláció, elektroejakuláció), az andológiai szakmai irányelvek alapján. (III., C) [18]

Ajánlás11
Ejakulációs képtelenség esetén sebészi spermiumnyerés is végezhető, figyelembe véve a fenti szakmai előírásokat. (I., A) [8, 18]

Ajánlás12
A hormonvizsgálatokat a fertilitási prezervációs tanácsadás részeként, (lehetőleg) andrológus szakorvos irányításával kell végezni. Az eredmények figyelembevételével kell dönteni, például az esetleges spermiumnyerés módjáról és időzítéséről, valamint a hormonterápia szükségességéről. (IV., C) [24]

Ajánlás13

Az onkológiai terápia sürgőssége miatt sok esetben nincs lehetőség hosszabb andrológiai kezelésre, azonban hypogonadotrop hypogonadismus esetén – ha az onkológiai protokoll engedi – szóba jöhet hormonkezelés az onkológiai terápiát megelőzően is. (III., B) [25]

Ajánlás14

Örökletes genetikai eltérések gyanúja esetén genetikai tanácsadás kötelező, a beteget klinikai genetikushoz kell irányítani a preteszt tanácsadás és a szükséges és megfelelő genetikai kivizsgálás elvégzése érdekében. (II., A) [8, 26, 44]

Citogenetikai vizsgálat rutinszerű végzése nem javasolt. (II., B) [8, 26] **Citogenetikai vizsgálat végzése javasolt 10 M/ml spermiumkoncentráció alatt (II., A), vagy a családban előforduló genetikai eltérés, vagy társult fejlődési rendellenesség miatt, visszatérő vetélés vagy legalább két sikertelen IVF/ICSI után. (I., A)** [8, 26]

Csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél a citogenetikai vizsgálat szájnyálkahártyából vett mintából végzendő. (V., szakértői vélemény) [8]

Ondóvezeték fejlődési rendellenessége esetén CFTRm-vizsgálatot végzünk, ennek során javasolt a teljes gén vizsgálata, valamint multigénes génpanel alkalmazása (139 gén). (II., B) [8, 26]

CFTRm-hordozás esetén a partner genetikai vizsgálata, valamint genetikai tanácsadás kötelező. (II, A) [8]

Primer ciliaris dysknesia betegség gyanúja esetén célzott genetikai vizsgálat elvégzése célszerű – amennyiben az elérhető. (V., szakértői vélemény) [8]

Ajánlás15

Orgazmus utáni vizeletvizsgálat indikációi:

Ejakulátum hiánya, illetve alacsony ejakulátum-térfogat (<1,0 ml), miután kizártuk a hipogonadizmust, a veleszületett kétoldali ondóvezeték-hiányt (CBAVD), illetve a mintavétel hiányosságait (például rövid önmegtartóztatás). (II., B) [8]

Aspermia, retrográd ejakulációra utaló anamnézis. (II., B) [8]

Urológiai beavatkozások utáni húgyúti obstrukciós állapotok. (II., B) [88]

Ajánlás16

Retrográd ejakuláció esetén a vizelet lúgosítása étrendi módosítással vagy nátrium-hidrogénkarbonát bevitelével segíthet a spermiumok motilitásának megőrzésében. (III., B) [8]

Ajánlás17

Retrográd ejakuláció esetén a vizeletből kinyert spermiumok felhasználhatók asszisztált reprodukciós eljárások (ART) és mélyfagyasztás céljára. 28 tanulmány [8] **alapján a ciklusonkénti terhességi arány 20–50%. (II., A)** [8]

Ajánlás18

Retrográd ejakuláció esetén, amennyiben a vizeletből kinyert spermiumok felhasználására nincs lehetőség, sebészi spermiumnyerés végezhető, mélyfagyasztásos háttérrel. (I., A) [8]

Ajánlás19

Mérsékelt jelentőséget tulajdonítunk az ASA-vizsgálatoknak. Válogatott esetekben – különösen idiopátiás meddőség, illetve normozoospermia mellett – javasoljuk a vizsgálatot (II., B) [17]

Ajánlás20

A magasabb spermium DNS-fragmentáció (SDF) a termékenységet csökkentheti, és összefüggést mutathat ismétlődő vetélésekkel ésszülési károsodásokkal. A vizsgálati módszerek közé tartozik a TUNEL, COMET (direkt módszerek), valamint az SCSA és SCD (indirekt módszerek). A rutinszerű vizsgálatot azonban a jelenlegi bizonyítékok nem támasztják alá (II., B,); csak az alábbi speciális esetekben indokolt:

- **ismétlődő vetélések után,**
- **szülési károsodások esetén,**
- **daganatellenes kezelés után,**
- **több sikertelen ART-kezelés után,**

– **cukorbetegség esetén,**
– **genitális fertőzések után,**
– **varikokele esetén,**
– **toxikus anyagok expozíciója esetén,**
– **megfontolandó ART-eljárás előtti kivizsgálás során az ART módjának megválasztásához. (I., A.)**

A jelenlegi bizonyítékok alapján nem javasolt a spermium DNS-integritásának rutinszerű vizsgálata a meddő párok férfi partnereinél. (II., A) [8]

Speciális esetekben (ismétlődő vetélés, szülési károsodás, daganatellenes kezelés, varikokele, cukorbetegség, genitális infekciók után, toxikus expozíció esetén, több sikertelen ART után, illetve ART előtt) mérlegelendő ez a vizsgálat. (I., A) [8]

Ajánlás21

Nem javasoljuk a ROS/OS rutinszerű vizsgálatát a férfimeddőség diagnosztikájában. (II., B) [8]

Ajánlás22

Spermiumtenyésztés és antibiotikum-érzékenységi vizsgálat elvégzése ajánlott csökkent nemzőképességű férfiaknál, ha fertőzés gyanúja merül fel (pozitív peroxidáz-teszt). (V., szakértői vélemény) [8]

Chlamydia trachomatis és Mycoplasma spp. kimutatása ajánlott NAAT-alapú módszerrel urethralis kenetből vagy vizeletből. (II., A) [8] **Amennyiben a mikrobiológiai szolgáltató multiplex NAAT-alapú módszerrel végzi a vizsgálatot, akkor a további kórokozókról (például *N. gonorrhoeae*) is információt lehet kapni.**

A női partner mikrobiológiai kivizsgálása indokolt igazolt férfi bakteriális fertőzés esetén. (V., szakértői vélemény)

HPV DNS-vizsgálat javasolt asthenozoospermiás férfiaknál, egyéb fertőzés kizárása után. (III., A) [27]

Ajánlás23

Spermium mélyfagyasztás (cryopreservatio): Adoleszcens korban – 12 éves kortól – a maszturbációval nyert spermaminták fagyasztása lenne az elsődleges módszer (természetesen az életkori törvényi rendelkezések figyelembevételével). Elektrostimuláció vagy vibrostimuláció is alkalmazható, ha a mintagyűjtés nehézségekbe ütközik. (I., C)

Gonadális árnyékolás és frakcionált kezelés: Radioterápia során a here védelme (shielding), illetve a dózisok szétosztása (frakcionálás) csökkentheti a károsodást. (III., B)

Ajánlás24

A fertilitásmegőrzés legfontosabb eleme a korai, részletes tájékoztatás. A kezelések várható gonadotoxikus hatásáról minden érintett fiatalt és családját tájékoztatni kell, amint a diagnózis megszületik, és a kezelési terv körvonalazódik. A gonadotoxikus kezelést megelőzően a fertilitásmegőrzés lehetőségeiről tájékoztatni kell a betegeket. A tájékoztatás és annak megtörténtét rögzítő, aláírással ellátott dokumentációja a terápiás tervet felállító onkológus, illetve a fertilitást potenciálisan befolyásoló kezelést indító szakorvos feladata. Az onkofertilitási szakemberrel való konzultáció és a személyre szabott prezervációs stratégia kialakítása (például EESZT dokumentáció) kiemelten fontos. (V., A)

Ajánlás25

Adoleszcens és pubertáskorban a fertilitás megőrzésének leghatékonyabb módja az ejakulátum mélyfagyasztása az onkológiai kezelést megelőzően, az életkorra vonatkozó törvényi előírások figyelembevételével. Ejakulációs képtelenség esetén, javasolt olyan asszisztált technikák használata, mint a vibrostimuláció vagy az elektroejakuláció. (I., B)

Ajánlás26

Ha az asszisztált ejakuláció nem lehetséges, vagy nehézségekbe ütközik, valamint azoospermia esetén műtéti úton nyert hímivarsejtek vagy spermatogenetikus őssejtek (experimentális) krioprezervációja végezhető. [30] Súlyosabb fertilitási zavar esetén, műtéti eljárásként a testicularis spermium extractio (TESE)-val szemben a jobb eredményesség és optimálisabb szövődményarány érdekében elsősorban mikrosebészeti (mTESE) műtét javasolt. (II., C)

Ajánlás27

A hereszövet feldolgozásának mechanikai és kémiai módszere ismeretes. A finom tűkkel, ollókkal vagy üveglapokkal való zúzás, aprítás, pépesítés bizonyult a leghatékonyabb eljárásnak. A heretubulusok tartalmának hajlított tű, üveglap segítségével történő kipréselése, majd – későbbi felhasználás során – sűrűség-gradiens centrifugálási módszerrel történő ülepítése a legjobb módszer a tiszta spermiumfrakció izolálására. Kémiai emésztés során a kollagenáz IV bizonyult a leghatékonyabbnak. (I., B) [31]

Ajánlás28

A spermiumokat tartalmazó biológiai minta fagyasztására számos protokoll létezik. A krioprezerváció módszere lehet gépi lassú, vagy manuális gyorsfagyasztás. A sejtvédő funkciót betöltő krioprotektáns oldat számos fajtája ismeretes, javasoljuk a CE jelzett, MEA-tesztelt oldat használatát. A minta tárolása elfogadható szalmában, vagy ampullában. Minden eljárás steril körülmények között, class II-es fülkében történjen. A minta tárolása folyékony nitrogénban, vagy annak gőzében lehetséges. (I., C) [17]

Ajánlás29

Javasoljuk egységes feliratozás kialakítását: név, születési dátum, tajszám, fagyasztási kód, fagyasztás dátuma, minta típusa, mintavételi oldal (szövet esetén). Minden esetben annak a hordozónak a feliratozása szükséges, ami a mintát közvetlenül tartalmazza. Fontos az egységes leletközlés és dokumentáció kialakítása, a minták tárolásának és felhasználásának naprakész papíralapú és elektronikus dokumentálása, a tárolt mennyiség nyilvántartása. (I., A) [17]

Ajánlás30

A biológiai minták tárolására folyamatos folyékonynitrogén-ellátást kell biztosítani, olyan karban tartott berendezésekkel, amelyek alkalmassága erre a felhasználásra javasolt. Biztosítani kell a nitrogén elszigetelésének és elvezetésének megfelelő rendszerét. Felügyeleti rendszer alkalmazásával monitorizálni kell a mintatárolók nitrogénszintjét és hőmérsékletét, biztosítva a telefonos riasztás lehetőségét. Oxigénszenzorok és személyi védőfelszerelés használata javasolt. (I., B.) [37]

Ajánlás31

A daganatos férfiak fertilitásának megőrzésére irányuló gyógyszeres terápiák közül egyelőre nem áll rendelkezésre széles körben alkalmazott, szakirodalmi adatokkal megalapozott módszer, így a mindennapi klinikai gyakorlatban való használatuk nem ajánlott. (I., D) [41]

Ajánlás32

A fertilitási prezerváció (például ondóminta krioprezervációja) során a páciensek számára biztosítani kell a pszichológiai tanácsadást a prezervációval kapcsolatos tájékozott döntéshozatal támogatása, és a betegséghez kötődő élethelyzet okozta pszichés következmények felmérése, valamint kezelése céljából. (III., C) [42, 43]

Ajánlás33

Amennyiben az onkológiai irányú vizsgálatokat, illetve kezelést a háziorvos indítja el, feladata a fertilitási prezerváció lehetőségéről történő tájékoztatás és megtörténtének rögzítése az EESZT-ben. (V.A.)

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licensze, akkreditáció stb.), kapacitása

A daganatos férfibetegek fertilitásának megőrzését szolgáló ellátást az alapbetegséget kezelő szakorvos indikálja. A fertilitási prezervációt, amennyiben az időkorlátok ezt megengedik, andrológiai szakorvosi/andrológiai licenszvizsgával rendelkező szakorvosi vizsgálat előzze meg. Amennyiben a fertilitási prezerváció során súlyos nemzőképességi eltérésre derül fény, andrológiai szakorvosi vizsgálatra van szükség. Az onkológiai ellátás prioritást jelent.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A magas szintű ellátás egy országos, fertilitási prezervációs hálózat mentén biztosítható, mely egy úgynevezett multidiszciplináris csoportokban történő együttműködést feltételez. Az onkológusok irányítják a pácienseket a témában jártas meddőségi szakemberekhez. Az egyenlő hozzáférés az eljárások közfinanszírozásba vételével biztosítható. Célszerű – az egészségügyi szakmai irányelv szerint – az andrológiai és onkológiai team szoros együttműködésén alapuló fertilitási prezervációs rendszer kialakítása, amelyhez a megfelelő hely biztosítása, a humánerőforrás képzése mellett az infrastrukturális, finanszírozási és jogi környezet megteremtése is szükséges.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A fertilitási prezerváció akkor a leghatékonyabb, ha a férfibetegek megfelelő időben pontos, érthető és motiváló tájékoztatást kapnak. A betegnek tudnia kell, hogy a daganat típusa és a tervezett kezelések milyen mértékben és mennyire visszafordíthatóan befolyásolhatják a nemzőképességet. Pontos tájékoztatást kell adni az onkológiai kezelés megkezdésének sürgősségéről, a prezervációhoz rendelkezésre álló időről. Tájékoztatni kell a pácienst a prezervációs folyamat mikéntjéről, a mintaadásról, az ismétlés(ek) lehetőségéről, a tárolás lehetséges időtartamáról, jogi kérdéseiről és esetleges költségéről. Amennyiben a rendelkezésre álló idő ezt lehetővé teszi, célszerű rövid, célzott pszichoedukáció az információk korrektebb feldolgozásához, az együttműködés növeléséhez. Életkor, ill. a beteg kérése esetén a folyamatba a közvetlen család is bevonható.

A tájékoztatásnak ki kell térnie arra is, hogy a spermaanalízis során kapott fertilitási eredmények enyhébb fokú eltérései esetén is érdemes prezerválni, súlyos eltérések esetén andrológus szakorvos/andrológiai klinikai licenszvizsgával rendelkező urológus szakorvos adjon tájékoztatást a prezerváció alternatív lehetőségeiről. Sürgős esetekben a regionális meddőségi/andrológiai központok tudnak akut segítséget biztosítani.

A beteg a prezervációval kapcsolatos dokumentációt meg kell őrizze, az előírt kontrollok megtartása fontos, a mélyfagyasztást végző intézettel az időszakos kontroll-kapcsolatfelvétel javasolt.

Különböző szociális vagy kulturális jellemzők hátráltathatják a sikerességet, az alacsony iskolázottság és az alacsony egészségértés nehezíthetik a betegség, a kezelés, az időkorlátok és prezerváció összefüggéseinek megértését. Anyagi nehézségek merülhetnek fel esetenként a mintaadáshoz történő utazás, a minta esetleges feldolgozási és tárolási díjának vonatkozásában. Vallási vagy kulturális aggályok lehetnek a mintaadással vagy a tárolással kapcsolatban. Csökkentheti az együttműködést az egészségügyi rendszerrel szembeni bizalmatlanság, az alapbetegség által kiváltott kilátástalanság. Szerepet játszik a folyamatban az adott, egyéni pszichés állapot: stressz, szorongás, depresszív reakciók. Ezekben az esetekben is segítség lehet a pszichológiai támogatás.

1.4. Egyéb feltételek

Nem készültek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: Onkológiai kezeléssel kapcsolatos azoospermia és az infertilitás kockázata férfi betegekben [1]

2. táblázat: Másodvonalbeli vizsgálatokra vonatkozó ajánlások rövid, áttekintő táblázata [saját szerkesztés]

3. táblázat: Módszerek, indikációk, ajánlások összefoglalása [saját szerkesztés]

2.4. Algoritmusok

1. ábra: A férfi páciensek termékenységmegőrzési eljárásai [1]

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

Ajánlás1

Minden reproduktív korú pácienssel egyénre szabottan ismertetni kell a tervezett onkológiai kezelés termékenységet érintő káros következményeit. Bár a fertilitási prezervációnak a korai stádiumú

betegségben van realitása, de a nemzetközi ajánlások szerint megfelelő onkofertilitási tanácsadásra minden betegnek szüksége van, függetlenül a daganat típusától és stádiumától, a páciens családi állapotától. (III., A)
Indikátor
A vizsgált esetek hány százalékában történt onkofertilitási tanácsadás függetlenül a daganat típusától és stádiumától, valamint a páciens családi állapotától.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata 3 év múlva tervezett. A várható felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt kb. fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Urológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoport-tagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat.
Soron kívüli felülvizsgálat: amennyiben a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomonkövetése során a bizonyítékokban, vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezi az egészségügyi szakmai irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

[1.] Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2020; 31: 1664–1678.

[2.] Vesztergom D, Takács T, Bíró K, Polgár Cs, Krádi A, Varga S, Novák N et al. Gyermek- és felnőttkorú daganatos férfiak nemzőképességének megőrzése, Orvosi hetilap, 2023; 164/51: 2016-2023.

[3.] National Cancer Registry. [Nemzeti Rákregiszter.] Available from: https://stat.nrr.hu/ [accessed: April 3, 2023]. [Hungarian]

[4.] Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy, Hum Reproduc Update 2001; 7: 363–369.

[5.] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006; 24: 2917–2931.

[6.] Kenney LB, Antal Z, Ginsberg JP, et al. Improving male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancer: progress and future directions for survivorship research. J Clin Oncol. 2018; 36: 2160–2168.

[7.] Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis: the role of testicular immunology. Int J Mol Sci. 2019; 20: 957.

[8.] Salonia A, Boeri L, Corona G, Dinkelman-Smith, M, Falcone M, Gül M et al.: EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2025 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5

[9.] Sewaralthahab, S., et al., Effects of hydroxyurea on fertility in male and female sickle cell disease patients. A systemic review and meta-analysis. PLoS One, 2024. 19(6): p. e0304241.

[10.] Nickel, R.S., et al., Fertility after Curative Therapy for Sickle Cell Disease: A Comprehensive Review to Guide Care. J Clin Med, 2022. 11(9).

[11.] Elchuri, S.V., et al., Longitudinal Description of Gonadal Function in Sickle-cell Patients Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplant Using Alkylator-based Conditioning Regimens. J Pediatr Hematol Oncol, 2020. 42(7): p. e575-e582.

[12.] Chen, M.J., et al., Effect of iron overload on impaired fertility in male patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. Pediatr Res, 2018. 83(3): p. 655-661.

[13.] Passweg, J.R. and A. Tichelli, Immunosuppressive treatment for aplastic anemia: are we hitting the ceiling? Haematologica, 2009. 94(3): p. 310-2.

[14] Ly A, Sermondade N, Brioude F, Berthaut I, Bachelot A, Hamid RH, Khattabi LE, Prades M, Lévy R, Dupont C., Klinefelter: Fertility preservation in young men with Klinefelter syndrome: A systematic review. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Nov;50(9):102177. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102177.

[15] Hmaidan S, Van Heertum K, Bhatia S, Domm J, McManus M, Carroll C, Stults A, Bruce K, Evans M, Frangoul H. Safety and Feasibility of Fertility Preservation and Fertility Outcomes in Patients with Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent Beta Thalassemia Undergoing Gene Therapy. Transplant Cell Ther. 2025 Aug 6:S2666-6367(25)01364-8. doi: 10.1016/j.jtct.2025.08.004. Online ahead of print.

[16] Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2017;23(6):660–680.

[17.] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO; 2021.

[18.] M K Ramirez-Fort, M Kardoust-Parizi, RFlannigan, P Bach, N Koch, C Gilman, P et al.: Preservation of male fertility in patients undergoing pelvic irradiation. Rep Pract Oncol Radiother. 2024 Feb 16;28(6):835-845. doi: 10.5603/rpor.98731. eCollection 2023.

[19.] A Anazodo, L Ataman-Millhouse, Y Jayasinghe, TK Woodruff: Oncofertility-An emerging discipline rather than a special consideration, Pediatr Blood Cancer. 2018 Nov;65(11):e27297. doi: 10.1002/pbc.27297. Epub 2018 Jul 3.

[20.] A Colao: The prolactinoma Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 23, Issue 5,2009,Pages 575-596,ISSN 1521-690X, doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.003.

[21.] LA Brinton, TJ Key, LN Kolonel, KB Michels, HD Sesso, G Ursin et al.: Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk, J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2041-50. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1602. Epub 2015 May 11.

[22.] A Handke, MG von Bargen, A Isgandarov, MAl Nader, U Krafft, C Darr et al.: The effect of chemotherapy regimens in male germ cell tumors on the development of primary hypogonadism, Sci Rep. 2024 Nov 15;14(1):28141. doi: 10.1038/s41598-024-78765-w.

[23.] D Meirow, J G Schenker: Cancer and male infertility, Hum Reprod. 1995 Aug;10(8):2017-22. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136228.

[24.] S Barak: Fertility preservation in male patients with cancer Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019 Feb:55:59-66. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.004. Epub 2018 Dec 20.

[25.] G Rastrelli, G Corona, E Mannucci, M Maggi: Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study, Andrology. 2014 Nov;2(6):794-808. doi: 10.1111/andr.262. Epub 2014 Oct 1.

[26.] G. M. Colpi, S. Francavilla, G. Haidl, K. Link, H. M. Behre D. G. Goulis, et al.: Management of oligo-astheno-teratozoospermia Andrology, 2018, 6, 513-524

[27.] Caponecchia L, Poverini R, Meacci E, et al. Human papillomavirus and male infertility: update and future challenges. World J Mens Health. 2022;40(1):1–13.

[28.] Lotti F, Frizza F, Balercia G, et al. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: An overview on male genital tract ultrasound reference ranges. Andrology. 2022;10(Suppl. 2): 118–132.

[29.] Ming-Li Hsieh, Shih-Tsung Huang, Hsin-Chieh Huang, Yu Chen, Yu-Chao Hsu: The reliability of ultrasonographic measurements for testicular volume assessment: comparison of three common formulas with true testicular volume. Asian Journal of Andrology (2009) 11: 261–265. doi: 10.1038/aja.2008.48; published online 19 January 2009Lambertini M,

[30.] Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, Busnelli A, Vegetti W, Somigliana E. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2016 Jul;33(1):29-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.002. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27156003.

[31.] Achermann APP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. Int Urol Nephrol. 2021 Nov;53(11):2193-2210. doi: 10.1007/s11255-021-02979-4. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34410586.

[32.] Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S et al.: ESHRE Task Force On Fertility Preservation In Severe Diseases. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Hum Reprod. 2015 Nov;30(11):2463-75. doi: 10.1093/humrep/dev190. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358785.

[33.] Dhonnabhain BN , Getreu N . Freezing protocols for the cryopreservation of immature testicular tissue - a systematic review. Cryo Letters. 2021 Jul-Aug;42(4):188-201. PMID: 35363838.

[34.] de Michele F, Poels J, Weerens L, Petit C, Evrard Z, Ambroise J et al.: Preserved seminiferous tubule integrity with spermatogonial survival and induction of Sertoli and Leydig cell maturation after long-term organotypic culture of prepubertal human testicular tissue. Hum Reprod. 2017 Jan;32(1):32-45. doi: 10.1093/humrep/dew300. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27927847.

[35.] de Michele F, Poels J, Vermeulen M, Ambroise J, Gruson D, Guiot Y et al.: Haploid Germ Cells Generated in Organotypic Culture of Testicular Tissue From Prepubertal Boys. Front Physiol. 2018 Oct 9;9:1413. doi: 10.3389/fphys.2018.01413. PMID: 30356879; PMCID: PMC6190924.

[36.] Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. Fertil Steril. 2008 Sep;90(3):557-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.002. Epub 2008 Aug 9. PMID: 18692822.

[37.] 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 Apr;31(4):685-6. doi: 10.1093/humrep/dew016. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26908842.

[38.] Ntemou, E.; Alexandri, C.; Lybaert, P.; Goossens, E.; Demeestere, I. Oncofertility: Pharmacological Protection and Immature Testicular Tissue (ITT)-Based Strategies for Prepubertal and Adolescent Male Cancer Patients. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5223. https://doi.org/10.3390/ijms20205223

[39.] Elena Eugeni, Iva Arato, Rachele Del Sordo, Angelo Sidoni , Andrea Garolla et al.: Fertility Preservation and Restoration Options for Pre-Pubertal Male Cancer Patients: Current ApproachesEndocrinol., 16 June 2022, Sec. Cancer Endocrinology,Volume 13 - 2022 |

[40.] Xie R, Chen L, Wu H, Chen T, Wang F, Chen X et al.: GnRH Antagonist Improves Pubertal Cyclophosphamide-Induced Long-Term Testicular Injury in Adult Rats. Int J Endocrinol. 2018 Jun 10;2018:4272575. doi: 10.1155/2018/4272575. PMID: 29983710; PMCID: PMC6015689.Gunapala Shetty, Marvin L. Meistrich, Hormonal Approaches to Preservation and Restoration of Male Fertility After Cancer Treatment, JNCI Monographs, Volume 2005, Issue 34, March 2005, Pages 36–39

[41.] Gunapala Shetty, Marvin L. Meistrich: Hormonal Approaches to Preservation and Restoration of Male Fertility After Cancer Treatment, JNCI Monographs, Volume 2005, Issue 34, March 2005, Pages 36–39

[42.] Crawshaw M, Hunt J, Monach J, Pike S. British Infertility Counselling Association – Guidelines for Good Practice in Infertility Counselling. 3rd ed. Human Fertil. 2013 Mar;16(1):73–88.

[43.] Egészségügyi szakmai irányelv – Az onkopszichológiai ellátásról. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyi Szakmai Kollégium. 2021. Elérhető: https://kollegium.okfo.gov.hu

[44.] A humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló 2008. évi XXI. törvény

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Humánreprodukciós Tagozat kezdeményezte a jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztését, az Urológia tagozat társfejlesztőként történő bevonásával. A Tagozatok elnökei meghatározták az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésben részt vevőket. A fejlesztőcsoport tagjai meghatározták a feladatokat, a prioritásokat, a konzultációs időpontokat és a fejlesztés pontos menetét. Ennek megfelelően a tagok egyéni munka során, de egymással rendszeresen konzultálva alkották meg a magyar viszonyokra adaptált, nemzetközi irányelveken alapuló a témakörben a hazai egészségügyi szakmai irányelvet.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az egészségügyi szakmai irányelv szisztematikus irodalomfeldolgozás módszertanával készült, az ajánlások az elérhető legmagasabb evidenciaszintű ismeretekre alapozottak, figyelembe véve több, az idei évben megjelent nemzetközi szakmai irányelv megfelelő evidenciával bíró ajánlásait, támaszkodva a hazai klinikai tapasztalatokra, és természetesen a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságaira is.

Az irodalomfeldolgozás során a MEDLINE, Cochrane és EMBASE adatbázisok kerültek felhasználásra a következő keresőszavakkal, azok különböző változataival és kombinációival történt: infertility, Sexual and Reproductive-Health, Fertility preservation stb.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlásmátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a külföldi irányelvek adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása az ESMO irányelv bizonyíték besorolási rendszerének adaptációjával történt. A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyítékerősségi szinteket a fejlesztőcsoport elfogadta.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a külföldi irányelvek adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az egészségügyi ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak véleményezésre. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került az egészségügyi szakmai irányelv, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

A független szakértő tanácskozási joggal vett részt a fejlesztésben.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Onkológiai kezeléssel kapcsolatos azoospermia és az infertilitás kockázata férfi betegekben [1]

A kockázat mértéke	A kezelés típusa/terápiás protokollok	Megjegyzések
Nagy kockázat	Radioterápia	
	Teljes test Testicularis: csírasejtek >20 Gy szomatikus sejtek >30 Gy *Kemoterápia/alkilálószerek* (ciklofoszfamid, ifoszfamid, prokarbazin, ciszplatin, klórambucil, karmusztin, lomusztin, melfalán, tiotepa, buszulfán, meklóretamin) *CED-del >5 g/m^2 csírasejtek esetében* *Kondicionáló kemoterápia csontvelő-transzplantációhoz* (buszulfán és ciklofoszfamid, fludarabin és melfalán)	

A kockázat mértéke	A kezelés típusa/terápiás protokollok	Megjegyzések
Közepes kockázat	*Alkilálószerek* (tiotepa, ciszplatin <0,6 g/m^2, oxaliplatin, karboplatin, dakarbazin) *Antraciklinek* (doxorubicin, idarubicin, daunorubicin) *Mitoxantron* *Antimetabolitok* (citarabin, gemcitabin)	
Kis kockázat	*Antimetabolitok* (merkaptopurin, metotrexát, fludarabin) *Tubulinkötő szerek/Vinca-alkaloidok* (vinkrisztin, vinblasztin) *Topoizomeráz-gátlók* (etopozid) *Daganatellenes antibiotikumok* (bleomicin, daktinomicin, mitomicin C)	
Bizonytalan kockázat	*Antimetabolitok* (fluorouracil, tioguanin) *Taxánok* (paklitaxel, docetaxel) *Topoizomeráz-gátlók* (irinotekán, topotekán, tenipozid) *Immunterápia, Célzott terápiák* (monoklonális antitestek és kismolekulák)	*Taxánok* esetében rövid távú vizsgálat a kombinált kemoterápia befejezését követően (<6 hónap): az FSH emelkedik, csökkent inhibin-B- és testicularis volumen. *Korlátozott evidencia* az imatinibre vonatkozóan (átmenetileg csökkent spermaparaméterek). *Károsító hatásról nincs bizonyíték*: nilotinib, entrectinib, larotrectinib, selumetinib, avelumab, nivolumab, rituximab, dinutuximab, blinatumomab, pembrolizumab, ipilimumab, tisagenlecleucel, tagraxofusp.

2. táblázat: Másodvonalbeli vizsgálatokra vonatkozó ajánlások rövid, áttekintő táblázata [saját szerkesztés]

Vizsgálat / Terület	Indikáció / Megjegyzés	Evidenciaszint/ Ajánlás rangsor
Orgazmus utáni vizeletvizsgálat	Alacsony ejakulátumtérfogat (<1,0 ml), aspermia, retrográd ejakuláció gyanúja	II., B Általánosan ajánlott
Vizelet lúgosítása	A vizeletmintában lévő spermiumok motilitásának megőrzéséhez, ART céljára történő kinyeréshez, kiegészítő beavatkozás	III., B Általánosan ajánlott
Spermiumellenes antitestek (ASA)	Normozoospermia melletti idiopátiás meddőség, válogatott esetek/Mérlegelendő	II., B Általánosan ajánlott
Spermium DNS-integritás vizsgálata	Ismétlődő vetélések, szülési károsodás, varikokele, toxikus expozíció, daganatellenes kezelés utáni állapotok/Csak speciális esetekben	II., A Erősen ajánlott
Oxidatív stressz / ROS	Bár káros hatással van a spermiumokra, de nincs validált mérési módszer/Nem javasolt rutinszerűen	II, B Általánosan ajánlott
Spermiumtenyésztés, antibiotikum-érzékenység	Férfi genitális traktus fertőzésének gyanúja esetén	Javasolt (szakértői vélemény)
Chlamydia / Mycoplasma NAAT	Urethralis kenetből vagy vizeletből, ha fertőzés gyanúja merül fel	II., A Erősen ajánlott

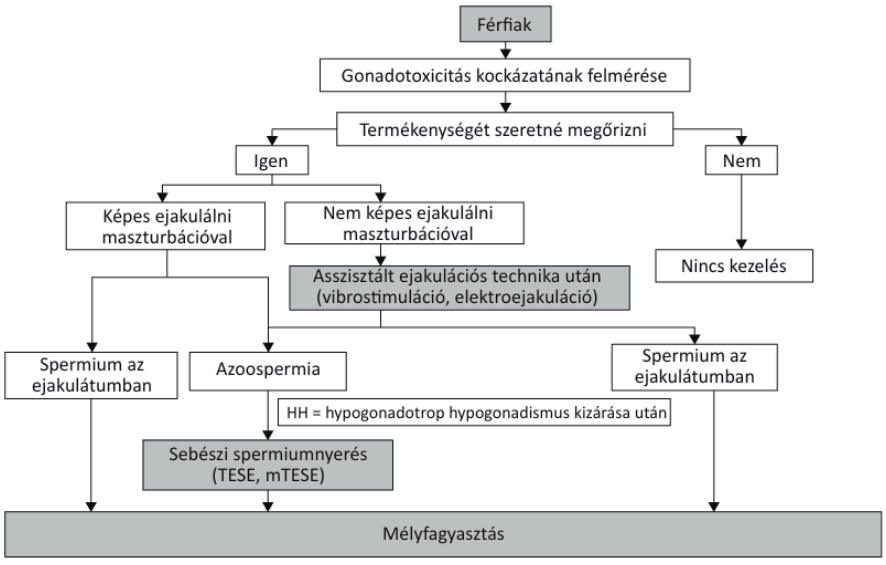
Vizsgálat / Terület	Indikáció / Megjegyzés	Evidenciaszint/ Ajánlás rangsor
HPV DNS-vizsgálat	Aszthenozoospermia fennállása esetén, más fertőzés kizárása után	III., A Erősen ajánlott
Női partner mikrobiológiai kivizsgálása	Igazolt férfi genitális fertőzés esetén	Javasolt (szakértői vélemény)

3. táblázat: Módszerek, indikációk, ajánlások összefoglalása [saját szerkesztés]

Fertilitásmegőrzési módszer	Indikáció / Megjegyzés	Evidenciaszint/ Ajánlás rangsor
Spermium-mélyfagyasztás	Adoleszcens korban (≥12 év), ejakuláció lehetséges	I., C. Lehetőség szerint ajánlott
Gonadális árnyékolás, frakcionált kezelés	Radioterápia során	III., B Általánosan ajánlott
SSC fagyasztás (kísérleti)	Prepubertáskorú fiúk, malignus vagy nem malignus gonadotoxikus kezelés előtt	Klinika alkalmazás kísérleti
Gyógyszeres védelem	GnRH-analóg / antioxidáns terápia	Jelenleg nem javasolt fiúknál
Tájékoztatás	Minden érintett gyermek és szülő / gondviselő számára	V., A Erősen ajánlott
Onkofertilitási team / stratégia	Minden gonadotoxikus kezelés előtt	V., A Erősen ajánlott

1.4. Algoritmusok

1. ábra: A férfi páciensek termékenységmegőrzési eljárásai [1]



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.