

Fruchtbarkeitserhaltung bei Krebspatientinnen

Festlegungen der neuen AWMF-Leitlinie

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich, Erlangen
(Leiter IVF- und Endokrinologisches Labor, Frauenklinik,
Universitätsklinikum Erlangen und Koordinator der AWMF-Leitlinie)

Moderne Behandlungen von onkologischen Erkrankungen haben die Überlebensrate von Krebspatienten deutlich erhöht, führen jedoch häufig zu einer Sterilität. Daher ist es wichtig, Patienten, die einer gonadotoxischen Therapie bedürfen, hinsichtlich eines Erhalts ihrer Fertilität zu beraten. Aufgrund der Fortschritte in der Reproduktionsmedizin stehen inzwischen zahlreiche und zum Teil auch gut evaluierte fertilitätsprotektive Techniken zur Verfügung. Die fertilitätserhaltenden Maßnahmen müssen dabei auf die individuelle klinische Situation der Patientin zugeschnitten werden. Die verfügbare Zeit bis zum Beginn der onkologischen Therapie, das Alter, das Bestehen einer Partnerschaft, eine mögliche ovarielle Beteiligung an der Krebserkrankung sowie die eingesetzten gonadotoxischen Maßnahmen müssen dabei berücksichtigt werden und erfordern eine frühzeitige, intensive interdisziplinäre Kommunikation u.a. von Onkologen, Strahlentherapeuten und Reproduktionsmedizinern. Immer noch werden nicht alle Patientinnen und Patienten über fertilitätserhaltende Möglichkeiten aufgeklärt, hier besteht noch Handlungsbedarf.

Die fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei der Frau werden unterteilt in präventive Maßnahmen, die die natürliche Fertilität erhalten - Transposition der Ovarien bei Radiatio im Beckenbereich sowie GnRH-Analoga - und keimzellkonservierende Maßnahmen, bei denen Oozyten oder Ovarialgewebe für eine spätere Verwendung gewonnen und konserviert werden.

Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes bei der Frau:

- Transposition der Ovarien (Ovariopexie)

Bei Patientinnen, die einer Strahlentherapie im Becken bedürfen, können die Ovarien aus dem strahlentherapeutischen Feld operativ heraus verlagert werden. Gemäß publizierter Literatur beträgt die Rate an Patientinnen mit regulär ovulatorischen Zyklen bei dieser Technik und bei Patientinnen unter 40 Jahren nach einer Radiatio bis zu 85%.

- Medikamentöser Ovarschutz durch GnRH-Analoga

Mit Hilfe von GnRH-Agonisten wird die FSH-Ausschüttung postpubertärer Frauen gehemmt, wodurch ein passagerer hypogonadotroper Hypogonadismus induziert wird und die Ovarien in einen „ruhenden“ Zustand versetzt werden. GnRH-Agonisten können als fertilitätsprotektive Maßnahme nach ausführlicher Aufklärung in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorentität angeboten werden. Der Nutzen einer GnRH Agonisten Gabe kann jedoch derzeit aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht abschließend beurteilt werden.

- Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) sind etablierte assistierte Reproduktionstechniken, die bei Patientinnen vor einer zytotoxischen Therapie angewendet werden können. Im Durchschnitt können vor zytotoxischen Therapien bei 31-35-jährigen Patientinnen ca. 13 Oozyten gewonnen werden, die Anzahl gewonnener Eizellen nimmt jedoch im Alter > 35 Jahre deutlich ab. Die Schwangerschaftsrate pro Transfer von ca. 2 kryokonservierten fertilisierten Oozyten liegt gemäß des Deutschen IVF-Registers durchschnittlich bei knapp 20% und nach dem Transfer aller, bei einer Follikelpunktion gewonnenen kryokonservierten fertilisierten Oozyten kann derzeit von einer kumulativen Schwangerschaftsrate von durchschnittlich ca. 40% bei 18–25-jährigen Frauen und 25 % bei 36- bis 40-jährigen Frauen ausgegangen werden. Lebt die Patientin in keiner festen Partnerschaft, können die Oozyten auch im unfertilisierten Zustand kryokonserviert werden, wobei Implantations- und Schwangerschaftsraten erreicht werden, die den Zahlen der Kryokonservierung fertilisierter Eizellen nahekommen. Mit Hilfe neuer Stimulationsprotokolle kann eine Stimulierung jederzeit unabhängig vom Zyklustag der Patientin erfolgen, so dass das Zeitfenster bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie nur noch zwei Wochen beträgt. Die Risiken für eine ovarielle Stimulation sind gering.

- Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Kryokonservierung von ovariellem Gewebe mit anschließender Transplantation ist eine Methode des Fertilitätserhaltes, die sehr kurzfristig vor einer zytotoxischen Therapie durchgeführt werden kann. Sie kann unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt somit zu keiner Verzögerung der onkologischen Therapie. Die Methode eignet sich besonders für junge Patientinnen, da bei diesen Patientinnen die Ovarien noch sehr viele Eizellen enthalten und somit die Chancen für eine erfolgreiche Transplantation größer sind. Auch bei präpubertären Mädchen ist die Methode durchführbar und stellt in dieser Altersgruppe die einzige Option zum Erhalt der Fertilität dar. Die Gewinnung ovariellen Gewebes kann minimalinvasiv im Rahmen einer Laparoskopie durch unilaterale Ovariectomie oder eine partielle Ovariectomie erfolgen. Dies ermöglicht im Vergleich zur ovariellen Stimulation und Follikelpunktion die Gewinnung wesentlich größerer Zahlen an Eizellen, die zwar nicht ausgereift sind, aber eine geringere Kryosensitivität als reife Eizellen haben. Nach Entnahme kann das Gewebe direkt weiter bearbeitet werden oder auch mit speziellen Transportbehältern zu einem auf die Kryokonservierung von Ovargewebe spezialisierten Zentrum mit angeschlossener Kryobank überführt werden. Für das Einfrieren von Ovarialgewebe eignet sich am besten das „langsame“ Einfrierverfahren.

Die erste Retransplantation von Ovarialgewebe in Deutschland erfolgte bereits im Jahr 2007 an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen. Eine Wiederaufnahme der hormonellen Funktion des retransplantierten Gewebes wurde mittlerweile vielfach dokumentiert und weltweit wurden über 60 Geburten nach orthotoper Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe veröffentlicht. Die Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe stellt somit ebenfalls eine etablierte Methode des Fertilitätserhaltes für Patientinnen vor einer zytotoxischen Behandlung dar.

Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes beim Mann:

Die Kryokonservierung von Spermien ist die etablierte Methode der Wahl. Sie ist relativ einfach, da Millionen von Keimzellen im Ejakulat vorhanden sind und Spermien verhältnismäßig kryoresistent sind. Die Überlebensrate nach dem Auftauen ist hoch, und viele Schwangerschaften wurden mit Hilfe dieser Methode bereits erreicht. Bei Azoospermie besteht auch die Möglichkeit, Hodengewebe einzufrieren, ebenso bei präpubertären Patienten.

An der Frauenklinik in Erlangen werden alle hier vorgestellten fertilitätserhaltenden Maßnahmen angeboten. Das Universitätszentrum für Fortpflanzungsmedizin Franken (www.kinderwunsch-nach-krebserkrankung.de) ist Gründungsmitglied des 1996 gestarteten Deutschen Netzwerks für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie (FertiPROTEKT). Das inzwischen auf den gesamten deutschsprachigen Raum ausgeweitete Netzwerk soll Frauen und Männern vor und nach einer Chemo- oder Strahlentherapie die Möglichkeit geben, sich nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen beraten und ggf. auch Maßnahmen zum Schutz ihrer Fruchtbarkeit durchführen zu lassen. Handlungsempfehlungen für die Beratung und den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei präpubertären Mädchen und Jungen sowie für Patienten/-innen im reproduktiven Alter bietet auch zukünftig die neu erstellte **S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen (AWMF-Register Nr. 015/082)**, die Anfang Dezember 2017 auf der AWMF-Homepage veröffentlicht wird. Die praxisnah angelegte Leitlinie soll es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten im klinischen Alltag ermöglichen, die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitäts-erhalts mit den Patientinnen und Patienten fundiert zu besprechen.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich
Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 / 85-33553
ralf.dittrich@uk-erlangen.de