

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Fertilitätsprotektion bei onkologischen Erkrankungen der Frau

von Wolff M, Strowitzki T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (2), 52-57

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Fertilitätsprotektion bei onkologischen Erkrankungen der Frau

M. von Wolff¹, T. Strowitzki²

Die steigenden Überlebensraten und die zunehmende Bedeutung der Lebensqualität nach einer Krebserkrankung haben den Fertilitätserhalt bei zytotoxischen Therapien in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. Fortschritte in der Reproduktionsmedizin und die Bildung von regionalen, nationalen und internationalen interdisziplinären Netzwerkstrukturen ermöglichen inzwischen auch bei Frauen die effektive Durchführung von fertilitätsprotektiven Techniken. Angeboten werden einzeln oder in Kombination die ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von unfertilisierten und fertilisierten Oozyten, die Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe und die Gabe von GnRH-Analoga. Die Wahl der Methode muss jedoch insbesondere bei Frauen interdisziplinär und ausschließlich auf dem Boden einer großen reproduktionsmedizinischen Erfahrung gestellt werden. Das Netzwerk FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.de>) umfasst spezialisierte Zentren und bietet Unterstützung bei der Beratung der Patienten, der Auswahl, Evaluation und Optimierung der z. T. noch nicht voll etablierten Techniken.

Schlüsselwörter: Fertilitätsprotektion, Krebs, Chemotherapie, Infertilität, Ovargewebe, Oocyte, GnRH-Analoga

Fertility Protection of Women in Cancer. Increasing survival rates in cancer and the growing interest in life quality after cancer therapy have put fertility protection into the focus of attention. Progress in reproductive medicine and the establishment of local, national and international interdisciplinary networks have formed the basis for efficient fertility preservation in women. Patients can be offered separately or in combination cryopreservation of unfertilized and fertilized oocytes, extraction and cryopreservation of ovarian tissue and injection of GnRH analogues. The ideal technique must be chosen by an experienced specialist in reproductive medicine in an interdisciplinary setting. The network FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.eu>) supports the involved centres in the counselling of the patients and in the choice, evaluation and optimisation of the different techniques. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (2): 52–7.**

Key words: fertility preservation, cancer, chemotherapy, infertility, ovarian tissue, oocyte, GnRH analogous

■ Einleitung

Pro Jahr erkranken in westlichen Ländern ca. 100 von 1 Million Frauen unter 40 Jahren an einer Krebserkrankung. Dies entspricht in Deutschland ca. 8000 Frauen unter 40 Jahren pro Jahr. Werden bei Mädchen bis zum Alter von 14 Jahren am häufigsten Leukämien (34 %), Erkrankungen des Zentralnervensystems (20 %) und Lymphome (13 %) diagnostiziert, so nehmen mit zunehmendem Alter bis 45 Jahre bei den Frauen das Mammakarzinom (26 %) und das Zervixkarzinom (15 %) an Bedeutung zu [1].

Die Überlebensrate maligner Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren deutlich gebessert. So stieg z. B. in Deutschland die 5-Jahres-Überlebensrate der jährlich 1800 an Krebs erkrankten Kinder unter 15 Jahren auf derzeit 74 % an [1].

Folglich steigt die Zahl von Frauen und Männern, die in ihrer Kindheit oder in

ihren fortpflanzungsfähigen Jahren eine Krebserkrankung überleben. Entsprechend kommt der Lebensqualität und damit auch der Fertilität nach einer onkologischen Therapie eine zunehmende Bedeutung zu. Gemäß einer Studie von Schover et al. [2] wünschen sich 76 % der Frauen und Männer, die eine Krebserkrankung überleben, später ein Kind.

Allerdings ist einer Vielzahl dieser Frauen die Möglichkeit zur Zeugung eines Kindes aufgrund der Schädigung der Gonaden durch eine Chemo- und/oder Strahlentherapie verwehrt. So führt die zytotoxische Therapie häufig zu einem sofortigen Verlust der Ovarfunktion oder zu einer später eintretenden prä-maturen Ovarialinsuffizienz (POF).

Die rasanten Fortschritte in der Reproduktionsmedizin der vergangenen Jahre und die aktuelle Entwicklung neuer Techniken zum Erhalt der Fertilität eröffnen jedoch neue Chancen für den Fertilitätserhalt bei Patientinnen, die

sich einer zytotoxischen Therapie unterziehen müssen (Abb. 1).

Im folgenden Beitrag sollen in Anlehnung an das Netzwerk FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.de>) [3] neben allgemeinen Aspekten zunächst das Risiko einer Ovarschädigung kurz dargestellt und anschließend die möglichen therapeutischen Optionen zur Fertilitätsprotektion diskutiert werden.

■ Schädigung der Ovarien durch zytotoxische Therapien

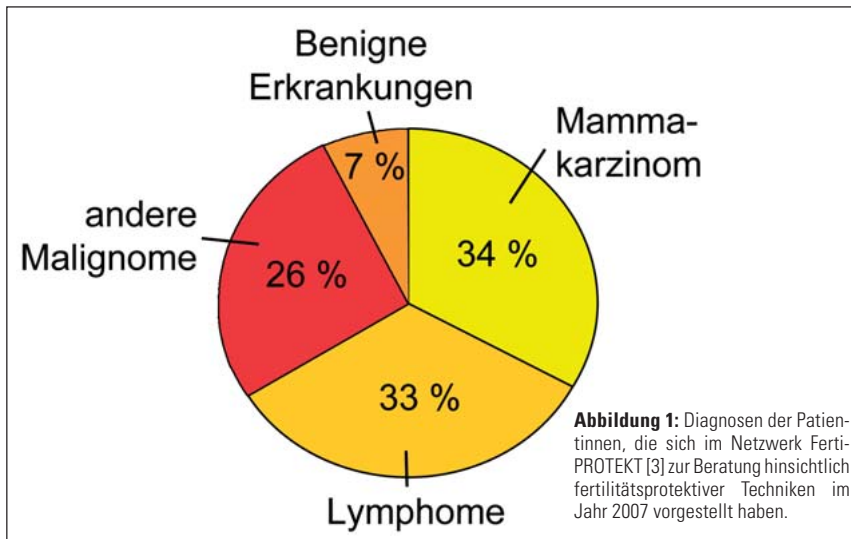
Strahlentherapie

Die Schädigung der Ovarien durch eine Bestrahlung scheint streng dosisabhängig zu sein. Selbst eine Bestrahlungsdosis von nur 2 Gray (Gy) führt zu einem Verlust von 50 % der Oozyten [4]. Nach einer Bestrahlung mit 10 Gy entwickelt sich meistens ein kompletter Funktionsverlust der Ovarien mit einer sekundären Amenorrhö.

Eingegangen: 24.11.2008; akzeptiert nach Revision: 23.02.2009

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern, Schweiz, und der ²Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsfrauenklinik Heidelberg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Michael von Wolff, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern, CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102; E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch



Der Uterus und das Endometrium sind wesentlich weniger strahlensensibel als die Oozyten. Aufgrund dessen ist eine Schwangerschaft auch nach einer Bestrahlung des Uterus möglich. Eine Bestrahlungsdosis unter 10 Gy führte bei 5 Patientinnen nach einer Chemotherapie und einer Ganzkörperbestrahlung zu keiner Fehlgeburt [5]. Nach einer Bestrahlung mit 10–14 Gy wurde jedoch bei 6 von 16 Schwangerschaften (38 %) und nach einer Bestrahlung mit 20–35 Gy wegen eines Wilms-Tumors bei 9 von 40 Schwangerschaften (22 %) ein Abort dokumentiert [6]. Auch das Risiko einer Frühgeburt ist nach einer Bestrahlung erhöht. Fünf von 8 Schwangerschaften wurden nach einer Chemotherapie und einer Ganzkörperbestrahlung vorzeitig beendet [5]. In Folge einer Bestrahlung wegen eines Wilms-Tumors war das Gewicht der Kinder im Durchschnitt 300 g geringer als bei unbestrahlten Kontrollen [6]. Als Ursache für die Fehl- und Frühgeburten werden eine reduzierte Elastizität der Uterus aufgrund einer strahleninduzierten Fibrose und eine uterine Gefäßschädigung angesehen.

Chemotherapie

Eindeutig belegt ist die Altersabhängigkeit der ovarialtoxischen Wirkung der Chemotherapeutika. Ab einem Alter von 35 Jahren sind der Pool von Primordialfollikeln sowie die Oozytenqualität soweit reduziert, dass bereits geringe ovarialtoxische Effekte faktisch zu einem vorzeitigen Ende der Reproduktionsfähigkeit führen können.

Entwickelt die Patientin direkt nach der zytotoxischen Therapie noch keine

Amenorrhö, so kann dennoch der Pool an Primordialfollikeln so weit reduziert sein, dass sich einige Jahre nach Abschluss der Therapie ein prämaures Ovarialversagen ausbildet. Insbesondere bei sehr jungen Frauen ist dieses Risiko von erheblicher Bedeutung, da in der Regel bis zur Realisierung des Kinderwunsches viele Jahre vergehen. Allerdings ist eine individuelle Abschätzung des Risikos kaum möglich. Es gibt zwar Schätzungen, dass das Risiko für ein prämaures Ovarialversagen, das in der Gesamtbevölkerung bei ca. 2 % der Frauen vor dem 40. Lebensjahr auftritt, durch die Behandlung junger Frauen mit Alkylantien um den Faktor 9 und durch eine Kombination einer Alkylantienhaltigen Chemotherapie und einer Bestrahlung um den Faktor 27 erhöht ist [7]. Diese Zahlen sind jedoch nur grobe Schätzungen und für eine individuelle Risikoabschätzung nicht zu verwenden.

■ Kryokonservierung von Ovargewebe

Die Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe ist eine Technik, die kurzfristig vor einer zytotoxischen Therapie durchgeführt werden kann (Tab. 1; Abb. 2).

Soll eine Konservierung von Ovargewebe erfolgen, so wird entweder laparoskopisch das ganze Ovar entnommen oder es werden 50 % des Ovarkortex eines Ovars reseziert, präpariert und unter Verwendung von Kryoprotektiva konserviert. Nach jüngsten Beobachtungen scheint es von Vorteil zu sein, zu-

mindest ein Restovar zu belassen, um später ein optimales Bett für eine Transplantation zu haben.

Sollte später nach einem ausreichend langen rezidivfreien Intervall Kinderwunsch bei hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz bestehen, so kann dann das Gewebe in der Regel orthotop transplantiert werden [8–10].

Mittlerweile wurden mehrere Schwangerschaften und 6 Geburten nach einer Transplantation publiziert. FertiPROTEKT favorisiert in der Regel die laparoskopische Entnahme nur eines Teils des Ovarkortex. Dieser Eingriff kann meistens ambulant durchgeführt werden, sodass die Patientin wenig belastet wird. Besonders geeignet ist die Kryokonservierung von Ovargewebe für jüngere Patientinnen, da zum einen deren Ovarialreserve und somit die Follikeldichte sehr hoch sind und zum anderen bei diesen Patientinnen noch mehrere Jahre bis zur Transplantation vergehen dürften und sie somit noch von den Fortschritten in der Transplantation des Ovargewebes profitieren können.

Auch ist diese Technik geeignet, wenn nur ca. ½ Woche Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie verbleibt und somit eine ovarielle Stimulationsbehandlung mit Entnahme von Oozyten, die etwa 2 Wochen dauert, nicht mehr möglich ist. Zu bedenken ist jedoch, dass die Erfahrungen mit dieser Technik noch begrenzt sind und dass bei der Re-Transplantation des Gewebes theoretisch maligne Zellen re-transplantiert werden könnten. Entsprechend sollte das Gewebe nur von spezialisierten Zentren kryokonserviert und vor einer Re-Transplantation sorgfältig untersucht werden.

■ GnRH-Analoga

Trotz der ermutigenden Fortschritte bei der Kryokonservierung von Oozyten und von Ovargewebe wäre zweifellos eine effektive medikamentöse Ovarialprotektion unter der Chemotherapie eine ideale Form des Fertilitätserschutzes (Tab. 1; Abb. 2).

Die frühere Gabe hochdosierter Gestagene wurde durch GnRH-Analoga abgelöst, die im Tiermodell und zwischenzeitlich auch beim Menschen ermutigende Effekte aufgezeigt haben. Die Grund-

Tabelle 1: Indikationen und Kriterien für die Anwendung der verschiedenen fertilitätsprotektiven Techniken

Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten

- Mindestalter der Patientin: ca. 14–18 Jahre
- Maximales Alter der Patientin: 40 Jahre
- Erforderliches Zeitfenster: 2 Wochen
- Nicht einsetzbar bei rezeptorpositivem Mammakarzinom mit Tumorrestgewebe oder Metastasen
- Voll etablierte Technik (Kryokonservierung fertilisierter Oozyten)

Kryokonservierung von Ovargewebe

- Mindestalter der Patientin: keine Untergrenze
- Maximales Alter der Patientin: 35 (–37) Jahre
- Erforderliches Zeitfenster: 1/2 Woche
- Vollnarkose erforderlich
- Nicht einsetzbar bei Patientinnen mit einem hohen Narkoserisiko, z. B. bei einem großen mediastinalen Tumor
- Re-Transplantation des Gewebes noch experimentell

GnRH-Analoga (GnRH-a)

- Mindestalter der Patientin: 12–14 Jahre (Menarche)
- Maximales Alter der Patientin: keine Obergrenze
- Erforderliches Zeitfenster: 1 Woche
- Wirksamkeit noch nicht eindeutig bewiesen

den Patientinnen ist aber die nicht eindeutige Datenlage zu besprechen.

Werden GnRH-Analoga während einer Chemotherapie appliziert, so sollte die Gabe idealerweise 1–2 Wochen vor dem Beginn der Chemotherapie verabreicht werden, da die initiale FSH-Freisetzung („flare up“) zu einer ungewünschten ovariellen Stimulation führt. Ist das Zeitfenster bis zum Beginn der Chemotherapie deutlich kürzer als eine Woche, so besteht ggf. die Möglichkeit, die GnRH-Analoga versuchsweise mit GnRH-Antagonisten zu kombinieren, um den „flare up“ zu supprimieren oder die erste Gabe des GnRH-Agonisten erst 1–2 Wochen nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie zu applizieren.

Zu empfehlen sind monatlich oder 3-monatlich zu applizierende Depotpräparate. Das letzte Depot sollte nicht früher als 2 Wochen vor der letzten Chemotherapie appliziert werden.

■ Kryokonservierung 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 (Tab. 1; Abb. 2). Nach einer ovariellen Stimulation werden transvaginal Oozyten entnommen und fertilisiert. Die Kryokonservierung der Oozyten erfolgt im Pronukleusstadium, d. h. kurz vor der Verschmelzung von weiblichem und männlichem Vorkern. Der Vorteil dieser Behandlungen liegt in den hohen Schwangerschaftsraten, die mit kryokonservierten, fertilisierten Oozyten erreicht werden können. Im Netzwerk FertiPROTEKT wurden gemäß des FertiPROTEKT-Registers durchschnittlich 12,2 Oozyten gewonnen. Allerdings darf diese Zahl nicht darüber hinwegtäuschen, dass bei 25 % der Patientinnen die Zahl der gewonnenen Oozyten mit $\leq 4,1$ sehr gering war. Aufgrund dessen ist insbesondere in diesen Fällen die unten diskutierte Kombination mit anderen Techniken zu erwägen.

Allerdings weisen diese etablierten assistierten Reproduktionstechniken auch Besonderheiten auf, die bei der Verwen-

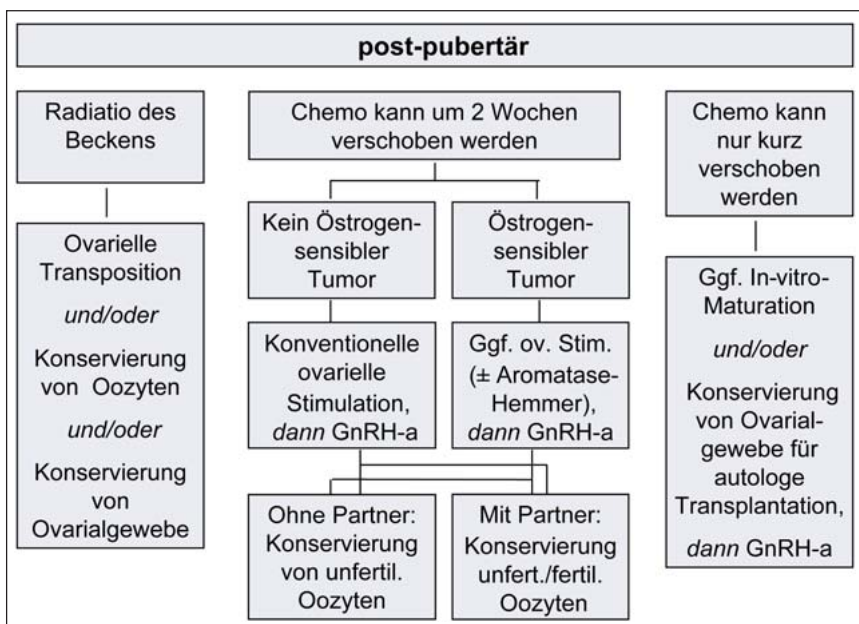


Abbildung 2: Flussdiagramm für die Behandlung postpubertärer Frauen vor einer zytotoxischen Therapie

lage einer solchen Therapie ist die wesentlich geringere Schädigung des Ovars durch eine Chemotherapie bei präpubertären Mädchen. Da ruhende Ovarien, d. h. Ovarien ohne FSH-Stimulation, weniger empfänglich für toxische Chemotherapien sind, wird die FSH-Ausschüttung postpubertärer Frauen mit Hilfe von GnRH-Analoga gehemmt.

Allerdings ist die Wirkung der GnRH-Analoga weiterhin noch nicht eindeutig

erwiesen, obwohl bisher 9 kontrollierte Studien publiziert wurden, die alle einen protektiven Effekt auf die Ovarien gezeigt haben [11].

Aufgrund der beschriebenen Datenlage zur Wirksamkeit von GnRH-Analoga als Ovarialprotektivum kann diese Medikation jungen, chemotherapeutisch behandelten Frauen, insbesondere bei fehlenden therapeutischen Alternativen zum Fertilitätsersatz, appliziert werden. Mit

derung als fertilitätsprotektive Maßnahmen berücksichtigt werden müssen.

Zum einen erfordert die ovarielle Stimulation ein Zeitfenster von klassischerweise 2–5 Wochen, währenddessen keine zytotoxische Therapie durchgeführt werden kann. Im Rahmen von FertiPROTEKT wurden jedoch unten genannte modifizierte Stimulationsschemata getestet, die grundsätzlich nur noch ein Zeitfenster von 2 Wochen erfordern. Ein Zeitfenster von 2 Wochen ist bei einer frühzeitigen Vorstellung der Patienten in einem erfahrenen Zentrum bei der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms oder des Mammakarzinoms häufig gegeben.

Zum anderen muss bei einem hormonabhängigen Tumor wie z. B. dem Mammakarzinom, welches bei ca. 50 % junger Frauen rezeptorpositiv (ER/PR) ist, die hormonelle Stimulation ausführlich diskutiert werden. So ist theoretisch ein beschleunigtes Tumorzellwachstum unter einer ovariellen Stimulation möglich, wodurch sich die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöhen könnte. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass die junge Patientin auch ohne Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen einen Menstruationszyklus bis zur Chemotherapie behält und somit hohe endogene Östrogenspiegel aufweist. Es ist unwahrscheinlich, dass eine kurzfristige Steigerung dieser Östrogenspiegel – wie unter einer ovariellen Stimulation – zu einer relevanten Beschleunigung des Tumorzellwachstums führt. Allerdings kann diese Annahme nicht mit wissenschaftlichen Daten gestützt werden.

Eine Lösung dieses Dilemmas könnte die Verwendung von Aromatasehemmern anbieten. Werden zeitgleich Aromatasehemmer mit den Gonadotropinen verabreicht, so steigt die periphere Östrogenkonzentration nur auf das Niveau an, das bei der physiologischen Follikulogenese von ca. 2 Follikeln gefunden wird, ohne zu einer niedrigeren Rate fertilisierbarer Oozyten zu führen [12].

■ Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten

Lebt die Patientin nicht in einer festen Partnerschaft, so wäre die Fertilisierung der Oozyten zum Zeitpunkt der Oozy-

tenentnahme lediglich mit Fremdsperma möglich. Dieses Vorgehen ist für die meisten Patientinnen nicht akzeptabel und in Deutschland bei Unverheirateten nicht durchführbar. Fortschritte bei der Konservierung unfertilisierter Oozyten bieten hier neue Perspektiven (Tab. 1; Abb. 2).

Die Überlebensrate nach dem Auftauen, die Implantations- und Schwangerschaftsrate sowie die Geburtenrate sind inzwischen bei kryokonservierten Oozyten und kryokonservierten Embryonen in versierten Zentren vergleichbar.

Zunehmend wird das Verfahren der Vitrifikation zur Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten genutzt. Dabei werden die Zellen in speziellen Einfrierbehältern und kleinen Volumina hochmolarer kryoprotektiver Lösungen direkt in den flüssigen Stickstoff eingetaucht, sodass ultraschnell und ohne Kristallisation konserviert wird. Diese Technik verspricht derzeit noch höhere Überlebensraten als die bisherigen konventionellen Einfrierprotokolle [13].

■ Ovulationsinduktion nach ovarieller Stimulation

Sollen Oozyten für eine Kryokonservierung gewonnen werden, so ist zum einen eine hochdosierte ovarielle Stimulation erforderlich, um möglichst viele Eizellen zu gewinnen. Zum anderen darf die Patientin kein ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) entwickeln, das zu einer Verschiebung der zytotoxischen Therapie führen könnte. Das Komplikationsregister des Netzwerks FertiPROTEKT [3] dokumentierte 2007 zwar nur bei einer von 54 Patientinnen ein hochgradiges Überstimulationssyndrom nach einer konventionellen ovariellen Stimulation. Allerdings wurden viele Patientinnen aus Sorge vor einem OHSS mit verhältnismäßig geringen Gonadotropindosen stimuliert.

Eine Lösung dieses scheinbaren Widerspruchs aus einer hochdosierten Stimulation zur Gewinnung vieler Oozyten bei einem minimalen Risiko eines OHSS scheint sich durch die Entwicklung spezieller Stimulationsschemata abzuzeichnen. Bodri et al. [14] führten in 2077 Stimulationszyklen im Rahmen von Eizellspendeprogrammen eine hochdo-

sierte Gonadotropinstimulation durch, um möglichst viele Eizellen zu gewinnen. Die Patientinnen erhielten rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (FSH) und die Hypophyse wurde mit GnRH-Antagonisten supprimiert (Antagonistenprotokoll). Ca. 36 Stunden vor der Eizellentnahme erhielten die Patientinnen zur Ovulationsinduktion statt Choriongonadotropin einen kurz wirkenden GnRH-Agonisten (Triptorelin 0,2 mg). Der sofort einsetzende Flare-up-Effekt führte zu einer Ausschüttung von Luteinisierendem Hormon (LH) und somit zu einer Ovulationsinduktion. Da der Flare-up-Effekt bei dieser Medikation nur sehr kurz ist, ist das Risiko für ein OHSS deutlich geringer. Die Effektivität dieser Technik und die Vermeidung eines OHSS wurden von Griesinger et al. [15] bestätigt.

■ Lutealphasen-Stimulation

Die ovarielle Stimulation erfordert üblicherweise ein Zeitfenster von 2–5 Wochen, da die Gonadotropine erst bei dem Eintritt der Menstruation gegeben werden. Allerdings ist eine Verzögerung der Chemotherapie von 5 Wochen in der Regel nicht möglich. Im Rahmen des Netzwerks FertiPROTEKT wurden neue Stimulationsprotokolle entwickelt, die nur noch eine Wartezeit von 2 Wochen bis zur Chemotherapie erfordern [16]. Da eine Wartezeit von 2 Wochen bei vielen Erkrankungen wie dem Mammakarzinom und dem Hodgkin-Lymphom meistens gegeben ist, erlauben die Stimulationsprotokolle eine Gewinnung von Eizellen bei einem Großteil der Patientinnen in diesem Zeitfenster.

Stellt sich die Patientin während der Menstruation bzw. auch danach in der frühen Follikelphase vor, so wird ein konventionelles Flare-up-Protokoll angewandt. Befindet sie sich jedoch bereits in der späten Follikelphase oder in der Lutealphase, so erhält sie GnRH-Antagonisten, die entweder das weitere Follikelwachstum verhindern oder eine Luteolyse hervorrufen. Zeitgleich mit den GnRH-Antagonisten wird rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (FSH) verabreicht, um somit eine neue Follikelkohorte zu stimulieren. Die Zahl der gewonnenen Eizellen betrug bei einem Stimulationsbeginn in der Lutealphase 10,0 mit einer Fertilisationsrate von 76 % [16]. Somit war – zumindest

was die Parameter Eizellzahl und Fertilitationspotenzial betrifft – dieses Protokoll mit den konventionellen Protokollen gleichwertig.

In-vitro-Maturation

Von einigen Autoren wurde die In-vitro-Maturation (IVM) für die Gewinnung von Oozyten vorgeschlagen und befürwortet [17].

Bei der IVM werden die Follikel abpunktiert, sobald der Leitfollikel eine Größe von max. 12–14 mm erreicht hat. Ggf. erhalten die Patientinnen zuvor eine dreitägige FSH-Stimulation und/oder eine Ovulationsinduktion mit HCG. Die Zahl der gewonnenen Oozyten hängt entscheidend von der Zahl sonographisch sichtbarer Sekundär- und Tertiärfollikel ab. Entsprechend können bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ca. 13,6 Oozyten gewonnen werden. Da durch den Maturationsprozess etwa 50 % der Oozyten verloren gehen, beträgt die Zahl fertilisierter Oozyten bei Frauen mit polyzystischen Ovarien nur 5,1 [18]. Werden die geringen Implantationsraten bei einer IVM von 6,9 % [17], die hohen Verluste an Eizellen bei der Kryokonservierung und dem Auftauprozess sowie die höhere Abortrate von ca. 25 % nach einer In-vitro-Maturation mit berücksichtigt, so wird offensichtlich, dass die Effektivität dieser Technik zu relativieren ist. Deshalb sollte diese Technik – insbesondere vor zytotoxischen Therapien – nur von hochspezialisierten Zentren und in Kombination mit anderen Techniken – z. B. der Kryokonservierung von Ovargewebe – angeboten werden.

Kombination der verschiedenen Techniken (Abb. 3)

Die Chance, mit kryokonservierten fertilisierten oder unfertilisierten Oozyten eine Schwangerschaft herbeizuführen, ist begrenzt. Zum einen ist vor einer zytotoxischen Therapie in der Regel nur ein IVF-Zyklus durchführbar und zum anderen können bei einer Vielzahl von Patientinnen verhältnismäßig wenige Oozyten gewonnen werden. Deshalb sollte zur Steigerung der Effektivität der fertilitätsprotektiven Maßnahmen eine Kombination mit anderen fertilitätsprotektiven Techniken erwogen werden.

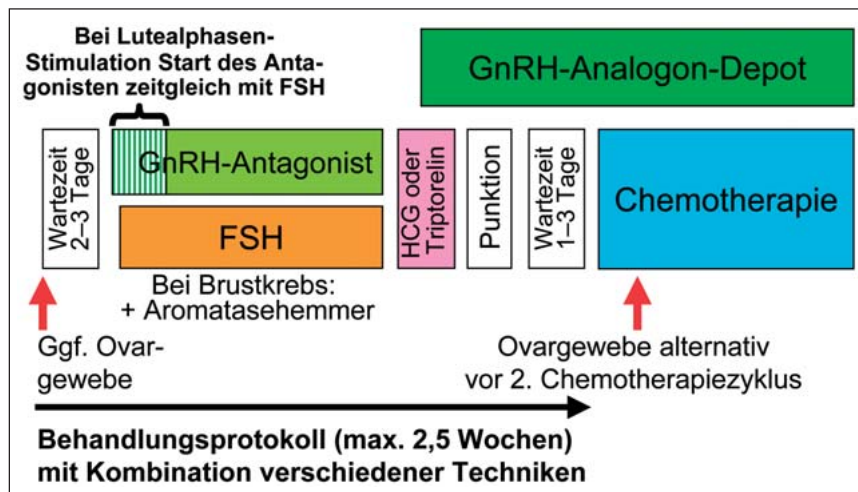


Abbildung 3: Protokoll der Behandlung postpubertärer Frauen vor einer zytotoxischen Therapie. Das Protokoll stellt eine Kombination der drei wichtigsten fertilitätsprotektiven Techniken dar. Kombiniert werden die ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter oder fertilisierter Oozyten, die Kryokonservierung von Ovargewebe und die Applikation von GnRH-Analoga. Das dargestellte Stimulationsprotokoll erlaubt eine ovarielle Stimulation in jeder Zyklusphase.

Für eine Kombination der Oozyten-gewinnung mit der Kryokonservierung von Ovargewebe bieten sich 2–3 Vorgehensweisen an, deren Effektivität jedoch noch in größeren Studien bestätigt werden muss.

Zum einen kann 3–4 Wochen nach der Follikelpunktion, d. h. 2–3 Wochen nach dem ersten und kurz vor dem zweiten Chemotherapiezyklus, Ovargewebe entnommen werden. Zu diesem Zeitpunkt haben sich die Follikel zurückgebildet und die Blutgerinnungswerte der Patientin wieder normalisiert, sodass eine Gewebeentnahme risikoarm möglich ist.

Zum anderen besteht die Möglichkeit, zunächst Ovargewebe laparoskopisch zu entnehmen und einige Tage später eine Gonadotropinstimulation einzuleiten. Diese Technik wurde, wie auch das zuvor genannte Verfahren, bereits in den Universitäts-Frauenkliniken in Tübingen und Heidelberg durchgeführt. Bei 10 Patientinnen konnten über 10 Oozyten pro Patientin entnommen werden, sodass die Zahl der Oozyten gleich hoch zu sein scheint wie ohne vorherige Entnahme von Ovargewebe. Eine detaillierte Auswertung dieser neuen Technik liegt seit Januar 2009 vor. Komplikationen wie z. B. eine ovarielle Blutung traten nicht auf. Daten zur Schwangerschaftsrate nach dem Transfer dieser Embryonen liegen jedoch noch nicht vor.

Von einigen Zentren wurde eine dritte Option, die Gewebeentnahme zum Zeit-

punkt der Follikelpunktion, vorgeschlagen. Allerdings ist das Ovargewebe zu diesem Zeitpunkt sehr dünn ausgezogen und somit nur bedingt zu verwenden. Des Weiteren besteht ein erhebliches Blutungsrisiko aus den stimulierten Ovarien.

Perspektive

Mit den steigenden Überlebensraten bei Krebserkrankungen kommt dem Erhalt der Fertilität eine zunehmende Bedeutung zu. Eine effektive Umsetzung von fertilitätsprotektiven Techniken erfordert jedoch intensive interdisziplinäre wissenschaftliche und klinische Initiativen.

Zum einen müssen die verfügbaren Techniken optimiert und deren Effektivität durch die Dokumentation in Registern belegt werden, zum anderen ist eine flächendeckende, dezentrale Versorgung durch hochspezialisierte Zentren erforderlich.

Erfolgreiche nationale und internationale Initiativen zeigen bereits auf, dass diese Ziele erreichbar sind. Zum einen steigt die Effizienz der einzelnen fertilitätsprotektiven Techniken an, sodass bei einem individualisierten und optimierten Einsatz einzelner oder auch ggf. kombinierter Techniken eine Schwangerschaftschance von 50 % bei dem Verlust der Ovarfunktion realistisch erscheint. Zum anderen verdeutlichen nationale Strukturen wie beispielhaft

das Netzwerk FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.de>), dass eine flächendeckende und effiziente Versorgung durch hochspezialisierte Zentren möglich ist.

■ Relevanz für die Praxis

Die Fortschritte der Reproduktionsmedizin ermöglichen zunehmend die Durchführung effektiver fertilitätsprotektiver Maßnahmen. Diese sind jedoch sehr komplex, z. T. noch experimentell und müssen individuell auf die Patientin zugeschnitten werden. Eine Beratung und Therapie sollte ausschließlich in einem versierten Zentrum, z. B. im Rahmen des Netzwerks FertiPROTEKT, erfolgen. Da für die Durchführung fertilitätsprotektiver Techniken bis zu 2,5 Wochen erforderlich sind, ist eine unverzügliche Überweisung nach der Diagnosestellung unabdingbar.

Literatur:

1. Krebs in Deutschland, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. hrsg. von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Robert-Koch-Institut, Saarbrücken, 2002.
2. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86: 697–709.
3. FertiPROTEKT. Website of the "Network for fertility preservation in radio- and chemotherapy", www.fertiprotekt.eu. Responsible webmaster: von Wolff, M. Installed 01' 2007, most recent update 09' 2008.
4. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117–21.
5. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045–52.
6. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer* 1989; 43: 399–402.
7. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307–14.
8. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
9. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318–21.
10. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Andersen AN, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266–72.
11. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 543–52.
12. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Saforo B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885–90.
13. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 70–80.
14. Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2009; 91: 365–71.
15. Griesinger G, von Otte S, Schroer A, Ludwig AK, Diedrich K, Al-Hasani S, Schultze-Mosgau A. Elective cryopreservation of all pronuclear oocytes after GnRH agonist triggering of final oocyte maturation in patients at risk of developing OHSS: a prospective, observational proof-of-concept study. *Hum Reprod* 2007; 22: 1348–52.
16. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2008 [Epub ahead of print].
17. von Wolff M, Strowitzki T, van der Ven H, Montag M. In vitro maturation is an efficient technique to generate oocytes and should be considered in combination with cryopreservation of ovarian tissue for preservation of fertility in women. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5336–7.
18. Cha KY, Han SY, Chung HM, Choi DH, Lim JM, Lee WS, Ko JJ, Yoon TK. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 978–83.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)