

Kinderwunsch trotz Krebs

Fertilitätskonservierende Massnahmen entsprechen verbreitetem Wunsch

Chemotherapien und Bestrahlungen des kleinen Beckens resultieren häufig in einer reduzierten Fertilität. Patientinnen mit einer Krebserkrankung sollten deswegen über die Möglichkeiten fertilitätskonservierender Massnahmen beraten werden. Diese haben sich gegenüber früher deutlich verbessert.

Die Zahl der Beratungen hat sich in den letzten 5 Jahren mehr als verdoppelt, aber nur ein sehr geringer Prozentsatz dieser Frauen wird durch Spezialisten beraten. So erhielten die Frauen inadäquate Informationen, oder sie erhielten sie zum falschen Zeitpunkt, sagte Dr. med. Monika Fäh (Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern). «Deshalb lautet unsere Empfehlung, dass alle Frauen bis 40 Jahre, die sich einer gonadotoxischen Therapie unterziehen müssen, eine Beratung und gegebenenfalls Therapie durch einen Fertilitätsmediziner erhalten sollen.»

Beratung durch Fertilitätsspezialisten soll allen jungen Krebspatientinnen angeboten werden

Sie berichtete über eine prospektive Multizenterstudie (4 FertiPROTEKT-Zentren in Deutschland sowie die Kinderwunsch-Klinik in Bern). 146 Frauen im Durchschnittsalter von 30 Jahren mit der Erstdiagnose einer Krebserkrankung erhielten zum

Zeitpunkt des ersten Beratungsgesprächs einen Fragebogen. 93 Prozent der Patientinnen wurden durch Onkologen zugewiesen. Die Mehrheit der Patientinnen beurteilte die Beratungsqualität als sehr gut (62%) oder gut (35%). Zudem würden 94 Prozent die Beratung weiterempfehlen. Zwei Drittel (67%) waren direkt nach dem Gespräch imstande, eine Entscheidung bezüglich der Therapieoptionen zu fällen. Die Auswertung zeigte, dass die Beratung auch dann als positiv bewertet wurde, wenn keine fertilitätsprotektive Therapie im Anschluss durchgeführt wurde. Unverheiratete Frauen bevorzugten invasivere Methoden wie das Einfrieren von Gewebe oder Oozyten respektive Zygoten (Kasten 1). Patientinnen mit Brustkrebs bevorzugten die Oozyten/Zygoten-Kryokonservierung, Lymphompatientinnen eher das Einfrieren von Eierstockgewebe. In der Befragung liessen sich keine spezifischen Patientinnencharakteristika als prognostischer Faktor für die Therapiewahl eruieren. Eine Beratung hinsichtlich fertilitätserhaltender Massnahmen vor zytotoxischen Therapien

Kasten 1:

Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung bei zytotoxischen Therapien

	Bemerkungen
etabliert:	
Oozyten-Kryokonservierung	Vorteile: kein aktueller Partner notwendig; weniger ethische Probleme als bei Embryonen- oder Präembryonen-Kryokonservierung Nachteil: Zeitverlust von 2 bis 3 Wochen wegen Ovarstimulation und Oozytenaspiration
Zygoten-Kryokonservierung	Vorteile: höhere Schwangerschaftsraten, gute Datenlage Nachteile: Partner notwendig, Präembryo gehört auch Partner, Zeitverlust von 2 bis 3 Wochen wegen Ovarstimulation und Oozytenaspiration
Embryonen-Kryokonservierung	in der Schweiz nicht erlaubt
experimentell:	
In-vitro-Maturation (IVM)	Vorteil: keine Ovarstimulation notwendig, da Oozytenentnahme zwischen dem 8. und 10. Zyklustag mit anschliessender In-vitro-Reifung im Labor Nachteile: tiefe Fertilisierungsrate, vermehrte Fehlgeburten, generell geringere Schwangerschaftsraten
Ovargewebe-Kryokonservierung und Replantation	indiziert, wenn eine Ovarstimulation (z.B. wegen neoadjuvanter Chemotherapie) nicht möglich ist Voraussetzungen: vorgesehene Chemotherapie führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu vorzeitiger Menopause, Alter < 35 Jahre, ovarielle Mikrometastasen ausgeschlossen Nachteile: bis jetzt erst sehr wenige Erfahrungen, Erfolgsrate ungewiss und von den technischen Voraussetzungen des Zentrums abhängig
GnRH-Analoga	mögliche Wirkungsmechanismen: verminderte FSH-Spiegel reduzieren Follikelrekrutierung, direkter Effekt auf GnRH-Rezeptoren mit reduzierter zelluläre Apoptose, geringere Durchblutung von Uterus und Ovarien Probleme: unklare Datenlage, wird von Fachgremien abgelehnt Cave: GnRH-Agonisten sind zur Verhütung einer vorzeitigen Menopause nur bei rezeptornegativen Brustkrebspatientinnen einsetzbar

werde grundsätzlich sehr geschätzt, resümierte Fäh. Da dies auch für Frauen gilt, die fertilitätskonservierende Massnahmen nach dem Gespräch ablehnen, sollte eine Beratung junger Frauen ein integraler Bestandteil bei der Vorbereitung vor einer gonadotoxischen Therapie sein.

Der Kinderwunsch bleibt häufig unerfüllt

Die Onkologie hat grosse Fortschritte gemacht, sodass heute viel mehr Tumorpatientinnen erfolgreich behandelt werden können, und parallel dazu hat auch die Reproduktionsmedizin immer neue Möglichkeiten erschlossen, sodass jeder Onkologe die Frage der Fertilitätserhaltung gemäss Richtlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit seiner Patientin möglichst rasch ansprechen und auch möglichst bald eine Überweisung zum Reproduktionsmediziner veranlassen muss, dies bekräftigte auch Privatdozentin Dr. med. Dorothea Wunder. Studien haben gezeigt, dass junge Frauen mit Status nach Krebsbehandlung in 76 Prozent einen Kinderwunsch hatten und in 30 Prozent weitere Kinder wünschten (1) und dass die Krebsdiagnose den Wunsch nach Kindern bei 78 Prozent der Befragten nicht verminderte (2). In einer neueren Studie bei jungen Brustkrebspatientinnen äusserten 48 Prozent den Wunsch nach einem Kind, aber nur 4 Prozent hatten sich einer fertilitätserhaltenden Massnahme unterzogen (3). Eine prospektive Studie bei 620 Brustkrebspatientinnen unter 40 Jahren, von den 76 Prozent verheiratet waren und 66 Prozent Kinder hatten, zeigte das Ausmass der psychischen Belastung durch die Gefährdung der Fertilität (4). Fragen der Fruchtbarkeitserhaltung waren mit 68 Prozent diskutiert worden. 37 Prozent äusserten den Wunsch nach einem ersten oder einem zusätzlichen Kind. 38 Prozent zeigten sich sehr besorgt über die Fertilitätserhaltung, aber nur zehn Prozent erhielten die Fruchtbarkeit erhaltende Massnahmen. Der Kinderwunsch hatte auch Auswirkungen auf die Therapiewahl des Mammakarzinoms. So entschieden sich 1 Prozent, keine Chemotherapie und 3 Prozent, keine endokrine Therapie zu erhalten. 11 Prozent zogen in Betracht, die endokrine Therapie weniger als fünf Jahre zu nehmen. Kinderwunsch und Realität klaffen weit auseinander. Während 30 bis 50 Prozent der Frauen, die an Brustkrebs erkrankt waren, ein Kind möchten, erleben nur 4 bis 7 Prozent auch wirklich eine Schwangerschaft (5).

Das Spektrum fertilitätskonservierender Methoden ist gewachsen

Zunächst muss das Risiko einer zukünftigen Infertilität abgeschätzt werden. Dann müssen die verschiedenen Möglichkeiten mit der Patientin diskutiert werden, das heisst Methoden, Chancen, Risiken und Kosten angesprochen werden. Für die Patientin kommt sehr viel auf einmal zusammen, zuerst die niederschmetternde Krebsdiagnose, dann all die Informationen zur Therapie und die Aufforderung, sich über die Fertilität Gedanken zu machen. Eine psychologische Beratung ist angesichts der Angst vor der Krankheit und vor der Last der Therapie sehr hilfreich.

Einerseits stehen die etablierten Methoden der In-vitro-Fertilisation (IVF) mit Oozytenkryopräservierung oder imprägnierten Eizellen (Embryonen dürfen in der Schweiz nicht eingefroren werden) zur Verfügung, andererseits experimentellere Methoden wie die In-vitro-Maturation, die Ovartransplantation oder die Analoga von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH-Agonisten) (Kasten 1). Von praktischer Bedeutung sind die gesetzlichen Grundlagen in der Schweiz (Kasten 2). Das Gesetz ist so zu interpretieren, dass mindestens eine Überle-

bensdauer von 18 Jahren zu fordern ist. Bei einer Krebserkrankung ist die Fünfjahresgrenze der Aufbewahrung kryokonservierter Eizellen aufgehoben, nicht jedoch bei imprägnierten Eizellen, wie Wunder präziserte.

Die Kryopräservierung von unbefruchteten Eizellen hat gewisse Vorteile. Sie ist auch möglich, wenn kein Partner vorhanden ist, und sie stellt weniger ethische Probleme als die Kryopräservierung von Embryonen oder Präembryonen. Allerdings braucht es 2 bis 3 Wochen Zeit bis zur Entnahme der Oozyten, heute sind die Erfolgsraten mit der Methode der Vitrifikation besser. An sehr erfahrenen Zentren bestehen pro Eizelle 6 bis 7 Prozent Chance auf eine Schwangerschaft. Bei Präembryonen und Embryonen sind die Schwangerschaftschancen höher, sie setzen aber einen Partner voraus, zudem gehört der Embryo oder Präembryo beiden Partnern. Trennt sich das Paar, darf eine IVF nicht mehr durchgeführt werden. Auch hier sind 2 bis 3 Wochen zur Eizellgewinnung notwendig.

In der Schweiz wird die IVF von den Krankenkassen nicht bezahlt, auch nicht, wenn sie im Rahmen einer Fertilitätserhaltung bei Krebserkrankung erfolgt. Die ovarielle Stimulation ist sehr teuer und kann je nach Zentrum und Art der Medikamente zwischen 4000 und 8000 Franken kosten. Ein Auftauzyklus kostet weitere 1000 bis 2000 Franken. Manche Zentren verrechnen das Einfrieren separat, meistens wird auch die Aufbewahrung zusätzlich mit 50 bis 200 Franken pro Jahr in Rechnung gestellt.

Kasten 2:

Gesetzliche Grundlagen der Fertilitätserhaltung in der Schweiz

Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizinengesetz, FMedG) vom 18. Dezember 1998

...

2. Kapitel: Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung

1. Abschnitt: Grundsätze

Art. 3 Kindeswohl

¹Fortpflanzungsverfahren dürfen nur angewendet werden, wenn das Kindeswohl gewährleistet ist.

²Sie dürfen nur bei Paaren angewendet werden:

- zu denen ein Kindesverhältnis im Sinne der Artikel 252–263 des Zivilgesetzbuchs¹ (ZGB) begründet werden kann; und
- die auf Grund ihres Alters und ihrer persönlichen Verhältnisse voraussichtlich bis zur Volljährigkeit des Kindes für dessen Pflege und Erziehung sorgen können.

...

4. Keimzellen oder imprägnierte Eizellen dürfen nach dem Tod der Person, von der sie stammen, nicht mehr verwendet werden.

...

3. Abschnitt: Umgang mit Keimgut

Art. 15 Konservierung von Keimzellen

¹Keimzellen dürfen nur mit schriftlicher Einwilligung der Person, von der sie stammen, und während höchstens fünf Jahren konserviert werden.

²Eine längere Konservierungsdauer kann vereinbart werden mit Personen, die im Hinblick auf die Erzeugung eigener Nachkommen ihre Keimzellen konservieren lassen, weil eine ärztliche Behandlung, der sie sich unterziehen, oder eine Tätigkeit, die sie ausüben, zur Unfruchtbarkeit oder zu einer Schädigung des Erbgutes führen kann.

³Die Person, von der die Keimzellen stammen, kann ihre Einwilligung in die Konservierung und Verwendung jederzeit schriftlich widerrufen.

⁴Bei Widerruf der Einwilligung oder bei Ablauf der Konservierungsdauer sind die Keimzellen sofort zu vernichten.

Zur Frage der Sicherheit der Ovarstimulation gibt es sehr wenige Daten. Zwei Studien sahen bei Brustkrebspatientinnen kein erhöhtes Rezidivrisiko (6) beziehungsweise keine Beeinträchtigung der Überlebenschancen (7). Wenn die Chemotherapie nicht rechtzeitig begonnen werden kann, wird die Überlebenschance der Frau bei hormonresistenten Mammakarzinomen kompromittiert (8), dann kann ein Zeitkonflikt bestehen.

Besteht die Möglichkeit einer Ovarstimulation nicht, kann die Kryopräservierung von Eierstockgewebe eine Option sein. Voraussetzungen sind eine hohe Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Menopause nach der vorgesehenen Chemotherapie, ein Alter unter 35 Jahren sowie der Ausschluss von Mikrometastasen. Die Chance einer Replantation muss gegenüber den Aussichten auf eine Spontanschwangerschaft nach Erholung der Ovarfunktion abgewogen werden. Bisher wurde das Verfahren nur in wenigen Fällen durchgeführt, weshalb Aussagen zu den Chancen auf schwachen Füßen stehen. Bis Mai 2013 wurde über 24 nach diesem Verfahren geborene Kinder berichtet, wie oft eine Kryokonservierung und Replantation von ovariellen Gewebe weltweit vorgenommen wurde, ist aber nicht bekannt. Klar ist, dass Indikationsstellung und technische Aspekte der Methodik für die Erfolgsraten wichtig sind. Die In-vitro-Maturation (IVM) hat den Vorteil, dass keine ovarielle Stimulation notwendig ist, da die Eizellentnahme am 8. bis 10. Tag des Zyklus erfolgt und die Eizellen danach im Labor in vitro «gereift» werden. Dem stehen Nachteile wie tiefere Fertilisierungsrate, gehäufte Fehlgeburten, allgemein tiefere Schwangerschaftsraten und potenzielle Probleme bei der epigenetischen Prägung gegenüber.

Datenlage zu GnRH-Analoga bleibt kontrovers

Beim Einsatz von GnRH-Agonisten in Kombination mit einer Chemotherapie zum Schutz vor vorzeitiger Menopause ist die Datenlage methodologisch sehr uneinheitlich, oft besaßen die Studien zu wenig statistische Power oder untersuchten nur die Amenorrhöfrequenz, nicht aber Schwangerschaftsoutcomes. Die ASCO und die europäische Brustkrebsgesellschaft EUSOMA betrachten GnRH-Agonisten als nicht effektiv. Eine Metaanalyse von wenigen randomisierten, kontrollierten Studien fand für GnRH-Agonisten zwar eine signifikante Senkung der Rate primärer vorzeitiger Amenorrhöen, aber keine signifi-

kant höhere Spontanschwangerschaftsrate (9). Eine Anwendung kommt nur bei hormonrezeptornegativen Brustkrebsformen infrage. Eben wurde eine erste grosse Studie (POEMS) zur Schwangerschaftsrate bei rund 200 Frauen mit rezeptornegativem Brustkrebs am diesjährigen ASCO-Meeting publik, in der unter Chemotherapie plus Goserelin (Zoladex®) im Vergleich zu Chemotherapie allein nach zwei Jahren eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate und auch eine höhere Rate beim krankheitsfreien Überleben beobachtet wurden. «Die Bücher sind sicher noch nicht geschlossen, dazu muss noch mehr geforscht werden», erklärte Wunder.

Für Brustkrebspatientinnen, die Trägerin einer BRCA-Mutation sind, stellen sich besondere Probleme. Einerseits scheinen die Ovarien eine geringere Ansprechrate zu haben, andererseits darf bei ihnen keine Kryopräservierung von Ovarialgewebe erfolgen, da sie ein erhöhtes Ovarialkrebsrisiko haben. Zu Schwangerschaften bei Brustkrebspatientinnen mit BRCA-Mutation gibt es bis anhin keine spezifischen Studien. Ob eine Unterbrechung einer adjuvanten Hormonbehandlung, um eine Schwangerschaft zu ermöglichen, sicher ist, wird in einer laufenden Studie untersucht. Zurzeit kann diese Frage somit noch nicht beantwortet werden.

Halid Bas

Referenzen:

1. Schover LR. Et al. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (2): 281–284.
2. Zanagnolo V et al. Preservation of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123 (2): 235–2343.
3. Letourneau JM et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer* 2012; 118 (18): 4579–4588.
4. Ruddy KJ et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (11): 1151–1156.
5. Litton JK. Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13 (2): 137–145.
6. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 3858–3859.
7. Azim AA et al. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (16): 2630–2635.
8. Colleoni M et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 584–590.
9. Yang B et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2013; 22 (2): 150–157.

Quellen:

1. Poster IV/45: «Beratung junger Frauen vor gonadotoxischen Therapien über fertilitätskonservierende Massnahmen – belastend oder entlastend?» Dr. med. Monika Fäh et al. (Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern). Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), 25. bis 27. Juni 2014 in Interlaken.
2. Vortrag «Fertilitätserhalt beim Mammakarzinom der jungen Frau» PD Dr. med. Dorothea Wunder (Unité de Médecine de Reproduction, CHUV Lausanne) im Rahmen des 3. Hauptthemas «Mammakarzinom – spezielle Situationen». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), 25. bis 27. Juni 2014 in Interlaken.

Take Home Messages

- Gemäss einer prospektiven Multizenterstudie in Deutschland und der Schweiz wird eine Beratung über fertilitätserhaltende Massnahmen von jungen Patientinnen mit Erstdiagnose einer Krebserkrankung sehr geschätzt.
- Da dies auch für Frauen gilt, die fertilitätskonservierende Massnahmen nach dem Gespräch ablehnen, sollte eine Beratung junger Frauen ein integraler Bestandteil bei der Vorbereitung vor einer gonadotoxischen Therapie sein.
- Die Frage der Fertilitätserhaltung muss immer multidisziplinär angegangen werden.
- Dabei werden Tumorstadium, biologisches Alter und genereller Gesundheitszustand, Infertilitätsrisiko bei der vorgesehenen Therapie sowie Beginn einer Chemotherapie berücksichtigt, und es erfolgt eine Evaluation der verschiedenen fertilitätskonservierenden Massnahmen.
- Es gilt der Grundsatz, dass ein Versuch zur Fertilitätserhaltung die Prognose der Patientin weder verschlechtern noch gefährden darf.