

Expertenbrief Nr. 59

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbekgynécologie
suisseSociété Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia**Fertilitätserhalt bei Frauen und Männern
im postpubertären Alter**

Chemo- und Radiotherapien bei Krebspatientinnen und -patienten gehen oft mit einer reduzierten Fertilität einher. Da die Überlebensraten bei malignen Tumoren gestiegen sind, ist die Fertilität für viele Betroffene im reproduktiven Alter zu einer wichtigen Frage der Lebensqualität geworden. Auswirkungen der Therapie bei Krebs wie auch bei schweren Fertilitäts-beeinflussenden Erkrankungen und mögliche Massnahmen zum Erhalt der Fertilität sollten mit einem Facharzt/einer Fachärztin für Reproduktionsmedizin vor Therapiebeginn besprochen werden.

I. Streuli, M. von Wolff, R. Stiller, N. Vulliemoz,
D. Wunder, J. Benard, L. Perey, A. Ahler, A. Santi,
M. Xie (FertiSave Netzwerk)

Krebspatientinnen und -patienten im reproduktiven Alter sollten frühzeitig über das Risiko der Infertilität als Folge ihrer onkologischen Behandlung aufgeklärt werden; dabei sollten mögliche fertilitätserhaltende Massnahmen vor Beginn der Behandlung besprochen werden. Bei Interesse der Patientin (des Patienten) ist es sinnvoll, dazu an einen Facharzt/eine Fachärztin für Reproduktionsmedizin zu überweisen.

Jüngere Frauen mit den Diagnosen Brustkrebs, Lymphom, Leukämie oder einer gynäkologischen Malignität sind Hauptkandidatinnen für fertilitätserhaltende Massnahmen. Gehäuft sind diese ebenfalls bei Frauen mit schweren Erkrankungen, beispielsweise systemische Autoimmunerkrankungen, schwerwiegende Hämoglobinopathie und vorzeitige Ovarialinsuffizienz, indiziert. Die sorgfältige Aufklärung sollte nicht unter Zeitdruck erfolgen.

**Auswirkungen der Krebstherapie
auf die Fertilität**

Krebsbehandlungen bei jungen Erwachsenen erfordern meist eine Chemo- und/oder Radiotherapie, die sich nachteilig auf die endokrine und reproduktive Funktion der Gonaden auswirken.

Chemotherapie

Bei Frauen führt die Chemotherapie zu dauerhaften, nicht behebbaren DNA-Brüchen, die eine Apoptose der Oozyten im wachsenden Follikel auslösen. Ausserdem führt die Abnahme von tumorhemmenden Faktoren zu einer steigenden Anzahl wachsender Follikel, die anschliessend in die Apoptose übergehen. Dieser «Burn-out-Effekt» führt zu einem beschleunigten Eizellenverlust. Die klinischen Manifestationen des Follikelverlusts reichen von Reduktion der ovariellen Reserve (bei regel-

mässigem oder unregelmässigem Zyklus) bis zu vorzeitiger Ovarialinsuffizienz und stark ausgeprägter Infertilität.

Die Folgen der zytotoxischen Behandlungen hängen vom Chemotherapeutikum, der Dosis, dem Alter der Patientin und ihrer ovariellen Reserve zu Beginn der Behandlung ab. Alkylierende Wirkstoffe wie Cyclophosphamid haben sehr schädigende Auswirkungen und sind für die höchsten Raten an Ovarialinsuffizienz verantwortlich. Platinbasierte Wirkstoffe sind mit einem mittelgradigen Risiko für Amenorrhö assoziiert, Anthrazycline lösen oxidativen Stress aus und sind mit mittelgradigem bis geringem Risiko für Amenorrhö verbunden. Oft wird eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika eingesetzt, womit die Wirksamkeit, aber auch die Toxizität erhöht ist.

Bei Männern kann die Chemotherapie zu einer reduzierten Spermienzahl oder einer Azoospermie führen. Viele Alkylanzien sowie Cisplatin führen in der DNA zu Intra- und Interstrang-Quervernetzungen und verursachen eine langfristige oder dauerhafte Azoospermie.

Radiotherapie

Gonaden reagieren sehr empfindlich auf Radiotherapien: Eine Hodenbestrahlung von > 2,5 Gy bei erwachsenen Männern ist mit einem hohen Risiko für Azoospermie verbunden; bei erwachsenen Frauen führen Bestrahlungen im Abdominal- oder Beckenbereich zu einem hohen Amenorrhörisiko.

Die geschätzte Dosis mit nachfolgender Sterilität ist altersabhängig: Im Alter von 20 Jahren sind dies 16,5 Gy, im Alter von 30 Jahren 14,3 Gy und mit 40 Jahren 6,0 Gy. Kleinere Dosen sind bei beiden Geschlechtern mit intermediärem Risiko verbunden. Eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) bei Knochenmark- oder Stammzellentransplantationen birgt ein hohes Risiko für Azoospermie respektive Amenorrhö.

Zielgerichtete biologische Therapien

Zielgerichtete biologische Therapien (meist humanisierte Antikörper) sind konzipiert, um mit spezifischen Molekülen,

die auf der Zelloberfläche des Tumors exprimiert sind, zu interferieren (Beispiele: Trastuzumab mit HER2 bei Brustkrebs; Rituximab mit dem Oberflächenantigen CD20 bei Lymphomzellen). Daten zum Fertilitätsrisiko mit diesen Wirkstoffen liegen in begrenztem Umfang vor; es wird insgesamt als gering eingeschätzt, da diese Substanzen nur spezielle Zellen angreifen.

Bei dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab, einem antiangiogenen Wirkstoff, ist aber besondere Vorsicht geboten, da er das Follikelwachstum beeinträchtigen kann. Bei Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators Tamoxifen, der als adjuvante Therapie bei Brustkrebs für die Dauer von 5 bis 10 Jahren verabreicht wird, ist zu beachten, dass eine solche lange Behandlungszeit bei jüngeren Frauen in der Familienbildungsphase vermutlich eine Verringerung der Fertilität zur Folge hat.

Methoden zum Fertilitätserhalt bei Frauen unter Krebstherapie

Ovarielle Stimulation mit Kryokonservierung von Oozyten respektive Embryonen

Diese Methode wird empfohlen, wenn:

1. die ovarielle Reserve ausreichend ist, um eine genügende Anzahl von Oozyten entnehmen zu können
2. der Gesundheitszustand der Patientin eine gefahrlose Stimulation und Oozytenentnahme erlaubt
3. genügend Zeit für die Stimulation zur Verfügung steht (2 Wochen).

Die Stimulationsprotokolle sollten an die spezielle onkologische Situation angepasst werden, damit das Risiko eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (Verwendung des Antagonistenprotokolls, Auslösen mit GnRH-Agonisten) die Belastung durch hohe Östrogenspiegel bei hormonabhängigen Malignomen und die Behandlungszeit minimiert werden. Die Kryokonservierung von Oozyten ist die bevorzugte Methode bei Frauen, die keinen Partner haben oder bei jenen, die Gameten konservieren wollen, um diese mit dem Partner ihrer Wahl nach der Genesung zu verwenden. Reife Oozyten werden nach der Ovarialstimulation entnommen und unverzüglich mittels einer Technik («Vitrifikation») kryokonserviert. Dieses Verfahren verhindert – im Gegensatz zum langsamen Einfrieren – die Bildung von Eiskristallen und somit deren schädigende Wirkung auf die Eizelle. Einzelne Studien, in denen die Verwendung von frischen mit denen von vitrifizierten Oozyten verglichen wurde, haben ähnliche Schwangerschaftsraten gezeigt, auch wenn die Studiendaten noch begrenzt sind. Die Vitrifikation gilt mittlerweile als etabliertes Verfahren in der Reproduktionsmedizin.

Die Kryokonservierung von Embryonen – entweder im Stadium der Zygote oder der Blastozyste, wie sie routinemässig für die IVF durchgeführt wird – ist derzeit das bewährte Verfahren zum Fertilitätserhalt. Gemäss Schweizer Gesetz werden Embryonen, die nach IVF erzeugt werden, als gemeinsames Eigentum beider Partner betrachtet.

Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe

Zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe gehört die chirurgische Entnahme (mittels Laparoskopie, selten Laparotomie) und

das Einfrieren von Ovarialstreifen oder der Hälfte eines Eierstocks, wodurch eine Konservierung von Oozyten in Primordialfollikeln möglich ist. Bei sehr hohem Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz wird sogar ein ganzer Eierstock entnommen. Dieses Gewebe wird später (im Fall vorzeitiger Ovarialinsuffizienz) zur Wiederherstellung der Fertilität re-implantiert. Diese Massnahme wird bevorzugt, wenn die Zeit für die Durchführung einer Ovarialstimulation nicht ausreicht oder wenn eine Ovarialstimulation überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist die einzige Möglichkeit des Fertilitätsershalts bei präpubertären Mädchen. Bis jetzt wurde allerdings erst von einer einzigen Schwangerschaft nach Re-Implantation von konserviertem Ovarialgewebe, das vor der Pubertät entnommen wurde, berichtet.

Ein Problem bei der Gewebeimplantation ist das Wiedereinführen von malignen Zellen zum Zeitpunkt der Transplantation. Folgende Risikokategorien wurde erstellt:

- **Risikokategorie «gering»:** Brustkrebs im Stadium I und II, Plattenepithelkarzinome, Hodgkin-Lymphom, osteogene Karzinome und Wilms-Tumor
- **Risikokategorie «mittelgradig»:** Brustkrebs im Stadium IV und invasives lobuläres Mammakarzinom, Kolorektalkarzinom, Gebärmutterhalskrebs, Non-Hodgkin-Lymphom, Ewing-Sarkom
- **Risikokategorie «hoch»:** Leukämie, Neuroblastom, Burkitt-Lymphom, Ovarialkarzinom.

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe in der Hochrisikogruppe wird als experimentell eingestuft. Patientinnen sollten entsprechend informiert werden, dass das Gewebe möglicherweise nicht transplantiert werden kann. Als einzige Alternative wird die In-vitro-Maturation von Follikeln aus dem Ovarialkortex gesehen (ein Verfahren, das derzeit noch nicht realisierbar ist).

Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Agonisten

Die Rolle von GnRH-Agonisten beim Schutz der Ovarialfunktion während der Chemotherapie ist nach wie vor umstritten. Aktuelle Daten bei Brustkrebs- und Lymphompatienten haben jedoch neue Hinweise zur Wirkung von GnRH-Agonisten auf die Ovarialfunktion erbracht.

In einer randomisierten Studie mit 257 prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptornegativem Brustkrebs hat die Anwendung von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie das Risiko von Ovarialinsuffizienz in der GnRH-Agonisten-Gruppe signifikant reduziert gegenüber der Gruppe, die alleine Chemotherapie erhielt. Dabei entstanden in der GnRH-Agonisten-Gruppe mehr Schwangerschaften bei gleichzeitig besserem krankheitsfreiem Überleben. In einer weiteren randomisierten Studie mit 281 prämenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem oder -negativem Brustkrebs war die Anwendung von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Wiederherstellung der Ovarialfunktion verbunden verglichen mit der Gruppe, die Chemotherapie allein erhielt – hier zeigte sich aber kein Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsrate.

Die Wirkung der Anwendung von GnRH-Agonisten auf die Ovarialfunktion und Fertilität bei Lymphompatientinnen wurde in einer prospektiven randomisierten Studie nach 2, 3, 4 und 5

bis 7 Jahren Follow-up untersucht. Diese Langzeitstudie konnte nicht nachweisen, dass GnRH-Agonisten eine vorzeitige Ovarialsuffizienz verhindern und die Schwangerschaftsrate verbessern konnten, selbst wenn ein Nutzen der Anwendung von GnRH-Agonisten in Bezug auf die Ovarialreserve nach einem Jahr Follow-up nachgewiesen werden konnte. Eine weitere mögliche Funktion von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie bei Frauen mit hämatologischen Malignomen besteht darin, schwere/unregelmässige Menstruationsblutungen zu verhindern. Die Indikation für GnRH-Agonisten während der Chemotherapie zum Schutz der Ovarialfunktion hängt von der Tumorentität ab unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten. Diese Behandlung sollte nicht nur als Möglichkeit zur Erhaltung der Fertilität angesehen werden.

Methoden zum Fertilitätserhalt bei Männern unter Krebstherapie

Kryokonservierung von Sperma

Die Entnahme und Kryokonservierung von Sperma ist die am leichtesten zugängliche, kostengünstigste und sicherste Methode zum Erhalt der Fertilität bei postpubertären und erwachsenen Patienten, die einer gonadotoxischen Behandlung ausgesetzt sind. Schnelles Einfrieren von Sperma unter Verwendung verschiedener Substanzen wird seit Jahrzehnten ohne offensichtlich negative Auswirkungen auf die Nachkommenschaft durchgeführt. Daher sollte die Kryokonservierung von Sperma allen postpubertären und erwachsenen Patienten angeboten werden, bevor eine gonadotoxische Behandlung eingeleitet wird.

Bei malignen Erkrankungen sollte die Spermengewinnung so schnell wie möglich nach der Diagnose vorgenommen werden. Zudem kann bei Azoospermie eine Hodenbiopsie durchgeführt werden, um Hodenspermatozoen zu entnehmen.

Vor der Kryokonservierung sollten die Patienten darüber informiert werden, dass die Verwendung der kryokonservierten Spermien eine Form der assistierten Reproduktionstechnologie (In-vitro-Fertilisation, intrauterine Insemination) erfordert, um eine Schwangerschaft herbeizuführen. Selbst bei einer sehr begrenzten Anzahl von Spermien kann die Befruchtung durch den Einsatz von Methoden wie der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) ermöglicht werden.

In wenigen Tagen nach Therapiebeginn verschlechtert eine Chemotherapie die Spermienqualität, und nach einigen Monaten führt die Involution des Hodens nach und nach zu einer Azoospermie. Darüber hinaus induziert die Chemotherapie schnell Apoptose in den Hodenkanälchen, welche DNA-Brüche und chromosomale Aneuploidie bei den restlichen Gameten verursacht. Daher eignet sich die Spermengewinnung nach Beginn der Chemotherapie nicht zum Erhalt der Fertilität.

Die Erholung von einer Oligo- oder Azoospermie verläuft unterschiedlich und hängt vom Ausmass der Abtötung von Stammzellen und der Beeinträchtigung der somatischen Umgebung ab, die normalerweise die Differenzierung von Stammzellen unterstützt. Wichtig ist, den Patienten zu informieren, dass die Wiederherstellung der Spermienproduktion mehrere Jahre nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie andauern kann.

Obwohl DNA-Schäden in Spermien nachweislich etwa 2 Jahre nach der Krebsbehandlung fortbestehen, scheint diese Auswirkung im Allgemeinen vorübergehend und ohne dauerhafte Schädigung der spermatogonialen Stammzellen zu sein. Bezüglich Antikonception besteht unter Experten zwar keine Einigkeit hinsichtlich ihrer optimalen Dauer nach Beendigung der Chemotherapie, generell wird aber eine Dauer von mindestens 6 Monaten empfohlen.

Sonstige Verfahren

Andere Verfahren als Kryokonservierung und Transplantation von Hodengewebe sind experimentell und sollten nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Hormonelle Gonadenprotektion ist bei Männern nicht wirksam und daher nicht empfehlenswert.

Indikationen zum Erhalt der Fertilität

Der Erhalt der Fertilität kann für die folgenden Indikationen in Betracht gezogen werden:

- Bei malignen und nicht malignen Erkrankungen, wenn eine Therapie oder die Erkrankung selbst (ausser Krebs z.B. auch Autoimmunerkrankung) Infertilität verursachen kann. Dabei wird die ovarielle Reserve reduziert respektive die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt verzögert.
- Als individuelle Entscheidung bei Frauen, welche die Mutterschaft bis in ihr spätes Reproduktionsalter verschieben und eine altersbedingte Infertilität vermeiden möchten.

Voraussetzungen und Einschränkungen

- Die obere Altersgrenze für den Erhalt der Fertilität hängt von dem verwendeten Verfahren und der ovariellen Reserve ab. Aufgrund schlechter Ergebnisse wird ein Fertilitätserhalt bei Frauen über 40 Jahren nicht empfohlen. Eine obere Altersgrenze bei Männern kann medizinisch nicht festgelegt werden.
- Zum Erhalt der Fertilität bei malignen und nicht malignen medizinischen Indikationen:
 - Patientinnen sollten eine angemessene Heilungschance haben und die Möglichkeit, eine Schwangerschaft auszutragen.
 - Die onkologische Behandlung und der damit verbundene Gesundheitszustand müssen mit einer späteren Schwangerschaft vereinbar sein. Bei einer Bestrahlung der Gebärmutter mit > 25 Gy im *Kindesalter* und mit > 45 Gy im *Erwachsenenalter* ist die Erhaltung der Fertilität nicht ratsam.
 - Für Patientinnen und Patienten sollte aufgrund der erwarteten Therapie ein erhebliches Infertilitätsrisiko bestehen. Allerdings ist es oftmals schwierig, genau zu bestimmen, für welche Patientinnen und Patienten eine Beratung zum Fertilitätserhalt infrage kommt.
 - Die Gesundheitsrisiken durch fertilitätserhaltende Verfahren müssen sehr gering sein, und das Aufschieben der onkologischen Behandlung sollte deren Wirksamkeit nicht beeinträchtigen.

Beratung im Rahmen des Fertilitätsersatzs

Folgende Aspekte sollten mit einem Facharzt/einer Fachärztin für Reproduktionsmedizin diskutiert werden:

- Die Auswirkungen der Behandlung auf die Fertilität sind manchmal schwer zu beurteilen, da sie von individuellen Situationen (Alter, ovarielle Reserve, Spermienqualität u.a.), Art der Chemotherapie und deren Kombinationen abhängen. Manchmal sind die mitgeteilten Daten nicht ausreichend für eine genaue Risikobewertung.
- Die Behandlungsmöglichkeiten müssen nach den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen in Bezug auf die individuelle Situation eingehend besprochen werden.
- Auch andere Möglichkeiten der Familiengründung (Adoption, Keimzellspende) sollten angesprochen werden (einige sind in der Schweiz derzeit nicht legal/verfügbar). Da sich jedoch Gesetze ändern und Betroffene anderenorts leben könnten, sollten alle Optionen unabhängig von der aktuellen Kostenerstattung oder den gesetzlichen Bestimmungen besprochen werden.
- Behandlungskosten: Die Patientinnen und Patienten sollten über die Kosten der Behandlung und Lagerung kryokonservierter Gameten/Embryonen/Gewebe und über den fehlenden Versicherungsschutz bestimmter Behandlungen informiert werden. Bei einer assistierten Reproduktionstherapie zu einem späteren Zeitpunkt muss das Paar auch die Befruchtung mittels ICSI und/oder Embryotransfer bezahlen.

- Komplikationen der Behandlung (ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Blutungen, Infektionen usw.) und die Tatsache, dass der erfolgreiche Abschluss der assistierten Reproduktionstherapie nicht garantiert werden kann (unzureichende Reaktionen der Eierstöcke und Spermienqualität) sollten angesprochen werden.
- Die Zeitspanne vor Eintritt einer Schwangerschaft und die Tatsache, dass eine solche von der völligen Genesung abhängt, muss thematisiert werden. Psychologische Beratung und/oder zusätzliche Unterstützung in diesem schwierigen Entscheidungsprozess unter Zeitdruck und in Zeiten grösster Verletzlichkeit sollte/n ebenfalls berücksichtigt werden.

Datum: 29.8.2018

Referenzen: Bei den Autoren.

Deklaration von Interessenkonflikten:

Streuli I: Vorstandsmitglied «réseau romand de cancer et fertilité», Beratendes Mitglied des Human Swissmedic Expert Committee, HMEC.

von Wolf M: Vorstandsmitglied von FertiProtekt Netzwerk e.V., der Special Interest Group «Fertility Preservation», ESHRE und von International Society for Fertility Preservation, ISFP. Mitglied des Human Swissmedic Expert Committee, HMEC.

Stiller R: Kein Interessenkonflikt zu deklarieren.

Vulliemoz N: Vorstandsmitglied von «réseau romand de cancer et fertilité».

Wunder D: Keine.

Benard J: Keine.

Perey L: Vorstandsmitglied von «réseau romand de cancer et fertilité».

Ahler A: Keine.

Santi A: Keine.

Xie M: Keine.

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- A** Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- ☒ **Good-Practice-Punkt**
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)