

Expertenbrief No. 59

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Fertilitätserhaltung bei Frauen und Männern im postpubertären Alter

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

EINLEITUNG

Chemo- und Radiotherapien bei Krebspatientinnen und -patienten gehen oft mit einer reduzierten Fertilität einher. Da die Überlebensraten von Krebspatientinnen und -patienten gestiegen sind, ist die Fertilität für viele Betroffene im reproduktiven Alter zu einer wichtigen Frage der Lebensqualität geworden.

Falls die Krebstherapie Infertilität zur Folge haben kann oder sich der Zeitpunkt einer möglichen Elternschaft verzögert, sollte mit den Patientinnen und Patienten im reproduktiven Alter das Risiko der Infertilität und mögliche fertilitätserhaltende Massnahmen vor dem Beginn der Behandlung besprochen werden. Betroffene, die sich für fertilitätserhaltende Massnahmen interessieren oder weitere Informationen wünschen, sollten an einen Facharzt / eine Fachärztin für Reproduktionsmedizin überwiesen werden. Die Auswirkungen der Krebstherapien auf die Fertilität sollte schon früh angesprochen und der Patient idealerweise schon vor Therapiestart überwiesen werden. Die Frage der Fertilitätserhaltung kann bei einer ganzen Reihe von malignen Erkrankungen thematisiert werden. Jedoch sind Frauen mit den Diagnosen Brustkrebs, Lymphom, Leukämie oder einer gynäkologischen Malignität die Hauptkandidatinnen für fertilitätserhaltende Massnahmen. Fertilitätserhaltende Möglichkeiten sollten auch bei Frauen mit nicht-onkologischen Erkrankungen, die Einfluss auf ihre Fertilität haben können (z. B. bei systemischen Autoimmunerkrankungen, schwerwiegender Hämoglobinopathie oder vorzeitiger Ovarialinsuffizienz), sorgfältig und nicht unter Zeitdruck besprochen werden.

DIE AUSWIRKUNG VON KREBSTHERAPIEN 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, nichtbehebaren DNA-Brüchen, die eine Apoptose der Oozyten im wachsenden Follikel auslösen. Ausserdem führt die Abnahme von hemmenden Faktoren zu einer steigenden Anzahl wachsender Follikel, die anschliessend in Apoptose gehen. Dieser «Burn-out»-Effekt führt zu einem beschleunigten Eizellenverlust. Die klinischen Manifestationen von Follikelverlust reichen von reduzierter ovarieller Reserve bei einem regelmässigen oder unregelmässigen Zyklus bis zu vorzeitiger Ovarialinsuffizienz und unterschiedlich stark ausgeprägter Infertilität. Die Auswirkungen von zytotoxischen Behandlungen sind abhängig vom verwendeten Chemotherapeutikum, der Dosis, dem Alter der Patientin und ihrer ovariellen Reserve zu Beginn der Behandlung. Alkylierende Wirkstoffe wie Cyclophosphamid haben sehr schädigende Auswirkungen und sind für die höchsten Ovarialinsuffizienzraten verantwortlich. Platinbasierte Wirkstoffe bergen ein mittleres Risiko einer Amenorrhoe, während Anthracycline oxidativen Stress auslösen und mit einem mittleren bis kleinen Risiko einer Amenorrhoe verbunden sind. Oft wird eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika eingesetzt, was die Wirksamkeit erhöht, aber auch die Toxizität.

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

Evidenz-
level

III
III

III

Radiotherapie

Gonaden reagieren sehr sensitiv auf Radiotherapien: Eine Hodenbestrahlung von >2.5 Gy bei erwachsenen Männern ist mit einem hohen Risiko einer Azoospermie verbunden; bei erwachsenen Frauen sind Bestrahlungen im Abdominal- oder Beckenbereich mit einem hohen Risiko einer Amenorrhoe verbunden. Die geschätzte Dosis mit nachfolgender Sterilität ist altersabhängig: mit 20 Jahren 16.5 Gy, mit 30 Jahren 14.3 Gy, mit 40 Jahren 6.0 Gy. Kleinere Dosen sind bei beiden Geschlechtern mit einem intermediären Risiko verbunden. Eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) bei Knochenmark- oder Stammzellentransplantationen birgt ein hohes Risiko einer Azoospermie bzw. einer Amenorrhoe.

Zielgerichtete biologische Therapien

Zielgerichtete, biologische Therapien, meist mit humanisierten Antikörpern, sind dazu gemacht, mit spezifischen Molekülen, die auf der Zelloberfläche des Tumors exprimiert sind, zu interferieren (Trastuzumab mit HER2 bei Brustkrebs; Rituximab mit dem Oberflächenantigen CD20 bei Lymphomzellen). Es liegen begrenzt Daten zum Fertilitätsrisiko mit diesen Wirkstoffen vor. Das Risiko wird gering eingeschätzt, da diese nur auf spezielle Zellen abzielen. Allerdings ist bei einem anderen monoklonalen Antikörper, Bevacizumab, einem antiangiogenen Wirkstoff, Vorsicht geboten, da er das Follikelwachstum beeinträchtigen könnte. Tamoxifen, ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, wird als adjuvante Therapie bei Brustkrebs für die Dauer von 5-10 Jahren verabreicht, und durch diese Verzögerung wird sich wahrscheinlich aufgrund des Aufschubs der Maternität die Fertilität verringern.

la
la

METHODEN ZUM FERTILITÄTSERHALT BEI PATIENTINNEN

Ovarielle Stimulation mit Kryokonservierung von Oozyten bzw. 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 Krebsarten (Anwendung von Aromatasehemmer) und die Behandlungszeit (beliebiger Beginn der Stimulation, unabhängig von der Phase im Menstruationszyklus) minimiert werden.

la

Die Kryokonservierung von Oozyten ist die bevorzugte Methode bei Frauen ohne einen männlichen Partner 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 namens Vitrifikation kryokonserviert. Dieses Verfahren verhindert im Gegensatz zum langsamen Einfrieren die Bildung von Eiskristallen und somit deren schädigende Wirkung auf die Eizelle. Studien, in denen die Verwendung von frischen mit der von vitrifizierten Oozyten verglichen wurde, haben ähnliche Schwangerschaftsraten gezeigt. Es liegen weiterhin nur begrenzt Daten zu Schwangerschaftsraten bei Krebspatientinnen nach der Verwendung von vitrifizierten Oozyten vor. Dieses Verfahren gilt mittlerweile als etabliert und nicht mehr als experimentell.

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 zur Erhaltung der Fertilität. Gemäss Schweizer Gesetz werden Embryonen, die nach IVF erzeugt werden, als gemeinsames Eigentum beider Partner angesehen.

Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe

Zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe gehört die chirurgische Entnahme (mittels Laparoskopie, seltener Laparotomie) und das Einfrieren von Ovarialstreifen / der Hälfte eines Eierstocks (in seltenen Fällen wird bei sehr hohem Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz ein ganzer Eierstock entnommen), wodurch eine Konservierung von Oozyten in Primordiafollikeln möglich ist. Dieses Gewebe wird später im Fall von vorzeitiger Ovarialinsuffizienz zur Wiederherstellung der Fertilität reimplantiert. Diese Möglichkeit wird dann 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 bei präpubertären Mädchen. Bis jetzt wurde erst von einer einzigen Schwangerschaft nach Reimplantation von konserviertem Ovarialgewebe, das vor der Pubertät entnommen wurde, berichtet.

la

Ein Problem bei der Gewebeimplantation ist das Wiedereinführen von bösartigen Zellen zum Zeitpunkt der Transplantation. Folgende Risikokategorien wurden erarbeitet: Brustkrebs (Stadium I-II), Plattenepithelkarzinome, Hodgkin-Lymphom, osteogene Karzinome und Wilms-Tumor werden als mit geringem Risiko verbunden angesehen. Ein moderates Risiko liegt bei Brustkrebs (Stadium IV) und invasives lobuläres Mammakarzinom, kolorektale Karzinome, Gebärmutterhalskrebs, Non-Hodgkin-Lymphom, Ewing-Sarkom vor, und ein hohes Risiko findet sich bei Leukämie, Neuroblastom, Burkitt-Lymphom und Ovarialkarzinom. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe in der Hochrisikogruppe wird als experimentell eingestuft. Patientinnen sollten demnach darüber informiert werden, dass die Möglichkeit besteht, dass das Gewebe nicht transplantiert werden kann. Die einzige andere Möglichkeit wäre stattdessen die In-vitro-Maturation von Follikeln aus dem Ovarialkortex, einem Verfahren, das noch nicht realisierbar ist.

la

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 rezeptornegativem Brustkrebs hat die Anwendung von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie das Risiko von Ovarialinsuffizienz in der GnRH-Agonisten-Gruppe signifikant im Vergleich zur Gruppe mit Chemotherapie alleine reduziert, wobei in der GnRH-Agonisten-Gruppe mehr Schwangerschaften zu beobachten und das krankheitsfreie Überleben verbessert war. 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 als in der Gruppe mit Chemotherapie alleine, wobei kein Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsrate vorlag. Die Wirkung der Anwendung von GnRH-Agonisten auf die Ovarialfunktion und Fertilität bei Frauen mit Lymphom wurde in einer prospektiven randomisierten Studie nach 2, 3, 4 und 5 bis 7 Jahren Follow-up untersucht. In dieser Langzeitstudie wurde nicht gezeigt, dass GnRH-Agonisten eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz 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 Krebsart und den verfügbaren Daten ab. Diese Behandlung sollte nicht nur als Möglichkeit zur Erhaltung der Fertilität angesehen werden.

METHODEN ZUR ERHALTUNG DER FERTILITÄT BEI MÄNNERN

Kryokonservierung von Sperma

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

Bei bösartigen Erkrankungen sollte die Spermengewinnung idealerweise 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.

Innerhalb weniger Tage verschlechtert die Chemotherapie die Spermienqualität und nach einigen Monaten wird die Involution des Hodens nach und nach zu einer Azoospermie führen. Darüber hinaus induziert die Chemotherapie schnell Apoptose in den Hodenkanälchen, die DNA-Brüche und chromosomale Aneuploidie bei den restlichen Gameten verursacht. Daher eignet sich die Spermengewinnung nach Beginn der Chemotherapie nicht zur Erhaltung 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. Es ist wichtig, den Patienten darüber zu informieren, dass die Wiederherstellung der Spermienproduktion bis zu mehrere Jahre nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie andauern kann.

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

Sonstige Verfahren

Andere Verfahren wie die Kryokonservierung und die 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 zur Erhaltung der Fertilität

Die Erhaltung der Fertilität kann für die folgenden Indikationen in Betracht gezogen werden:

1. Bei bösartigen und nicht bösartigen Erkrankungen, wenn eine Therapie (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie, Arzneimitteltherapie) oder die Erkrankung selbst (z. B. Autoimmunerkrankung) Infertilität verursachen kann, reduziert sie die ovarielle Reserve oder verzögert die Zeit bis zur Schwangerschaft.
2. Als individuelle Entscheidung bei Frauen, welche die Elternschaft bis in ihr spätes Reproduktionsalter verschieben und eine altersbedingte Infertilität riskieren könnten.

Voraussetzungen und Einschränkungen

1. Die obere Altersgrenze für die Erhaltung der Fertilität hängt von dem verwendeten Verfahren und der ovariellen Reserve ab. Aufgrund schlechter Ergebnisse wird eine Fertilitäts-erhaltung bei Frauen über 40 Jahren nicht empfohlen. Eine obere Altersgrenze bei Männern kann medizinisch nicht festgelegt werden.
2. Zur Erhaltung der Fertilität bei bösartigen und nicht bösartigen medizinischen Indikationen:
 - 2.1. Patientinnen sollten eine angemessene Heilungschance haben und die Möglichkeit, eine Schwangerschaft auszutragen.
 - 2.2. 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.
 - 2.3. Für Patientinnen und Patienten sollte aufgrund der erwarteten Therapie ein erhebliches Infertilitätsrisiko bestehen. Allerdings ist es oftmals schwierig, das Risiko genau zu bestimmen, für welche Patientinnen und Patienten eine Beratung zur Erhaltung der Fertilität in Frage kommt, da es äusserst subjektiv ist, welches Risiko als relevant angesehen wird.
 - 2.4. Die Gesundheitsrisiken durch fertilitätserhaltende Verfahren müssen sehr gering sein und das Aufschieben der onkologischen Behandlung sollte deren Wirksamkeit nicht beeinträchtigen.

BERATUNG IM ZUGE DER ERHALTUNG DER FERTILITÄT

Folgende Punkte 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), Art der Chemotherapie

<p>und Kombination von Chemotherapeutika abhängen. Manchmal sind die Daten nicht ausreichend für eine genaue Bewertung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlungsmöglichkeiten müssen nach den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen, insbesondere in Bezug auf die individuelle Situation (Alter, ovarielle Reserve, Spermienqualität u.a.) eingehend besprochen werden. • Es sollten auch andere Familiengründungsmöglichkeiten (Adoption, Keimzellspende) angesprochen werden, von denen einige in der Schweiz derzeit nicht legal/verfügbar sind. 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 für die 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). • Die Zeitspanne vor der Schwangerschaft und die Tatsache, dass dies von der vollständigen Genesung von der Krebserkrankung abhängt, müssen ebenfalls besprochen werden. Zusätzliche spezifische psychologische Beratung und/oder rechtzeitige psychologische Unterstützung in diesem schwierigen Entscheidungsprozess unter Zeitdruck und in Zeiten grösster Verletzlichkeit sind/ist hilfreich und sollte/n ebenfalls berücksichtigt werden. 	
--	--

Datum: 29.8.2018

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	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)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	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)
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

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

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

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der grösstmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.