

FERTILITÄTSERHALT

Update – weibliche Fertilitätsprotektion

Erfahrungen aus einem großen nichtuniversitären Zentrum

Markus S. Kupka

Der Schutz und die Bewahrung der weiblichen Fertilität werden im Allgemeinen in einen „medizinischen“ und einen „nicht medizinischen“ Bereich unterteilt. Die medizinische Indikationsstellung konzentriert sich in der Regel auf den Themenkomplex „Krebs und Kinderwunsch“. Es werden aber auch nicht onkologische Erkrankungen eingeschlossen, die beispielsweise eine Chemotherapie erfordern. Seit etwas mehr als zehn Jahren schärfen hierzu medizinische Fach-Veröffentlichungen die Wahrnehmung innerhalb der Gynäkologie, aber auch im Bereich der Pädiatrie und internistischen Onkologie (1, 2).

Im deutschsprachigen Raum ist hierbei das Netzwerk *FertiPROTEKT* (www.fertiprotekt.com) aktiv, das etwa 100 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz umfasst. Die Europäische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) hat eine eigene Arbeitsgemeinschaft dazu ins Leben gerufen (Special Interest Group Fertility Pre-

servation, www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Fertility-Preservation.aspx). Darüber hinaus wurde auch eine internationale Gesellschaft zum Thema gegründet (International Society for Fertility Preservation, ISFP, www.isfp-fertility.org).

Einen sehr guten Überblick über die weltweiten Aktivitäten bietet die Geneva Foundation for Medical Educa-

tion and Research (www.gfmer.ch/Guidelines/Infertility_miscarriage_ectopic_pregnancy/Fertility_preservation.htm).

Die einzelnen Strategien des Fertilitätserhalts wurden bereits in zahlreichen Publikationen dargestellt. In diesem Beitrag geht es daher eher um das praktische Vorgehen in einem großen, nichtuniversitären, reproduktionsmedizinischen Zentrum.

Bei der post-pubertären Patientin ist hierbei die entscheidende Frage, wie viel Zeit beispielsweise bis zur geplanten Chemotherapie noch einge-räumt werden kann (Abb. 1). Beträgt diese mindestens etwa zwei Wochen, ist mit der Patientin in Abhängigkeit von der onkologischen Entität darüber zu beraten, dass eine Eizellge-winnung möglich ist. Diese wird in der Regel 14 bis 16 Tage in Anspruch nehmen. Die Eizellgewinnung wird wie auch bei der konventionellen Reagenzglasbefruchtung üblicherweise in Narkose durchgeführt. Hat die Patientin einen festen Partner, ist die Befruchtung der Eizellen mit anschließender Kryokonservierung mög-lich. Es gibt jedoch häufig die Situa-tion, dass die Patientin noch nicht in einer stabilen Partnerschaft lebt bzw. unsicher ist, ob die Partnerschaft nach Überwindung der akuten, onko-logischen Situation noch fortbestehen wird. Hier hat es sich in der klinischen Praxis bewährt, der Patientin anzubieten, gegebenenfalls nur einen Teil der Eizellen zu befruchten und einen anderen Teil unbefruchtet ein-frieren zu lassen. Die bisherigen Erfah-rungen zeigen, dass ein Stimula-tionsbeginn auch mitt-zyklisch oder in der Lutealphase durchführbar ist.

Fertilitätsprotektion vor Chemotherapie

Die weitaus häufigere Situation ist jedoch, dass eine Patientin zur Bera-tung kommt, bei der bereits in den nächsten Tagen eine Chemotherapie beginnen soll. Hier ist gegebenenfalls über die Ovar-Gewebe-Entnahme per

Modell zur Fertilitätsprotektion bei post-pubertären Frauen

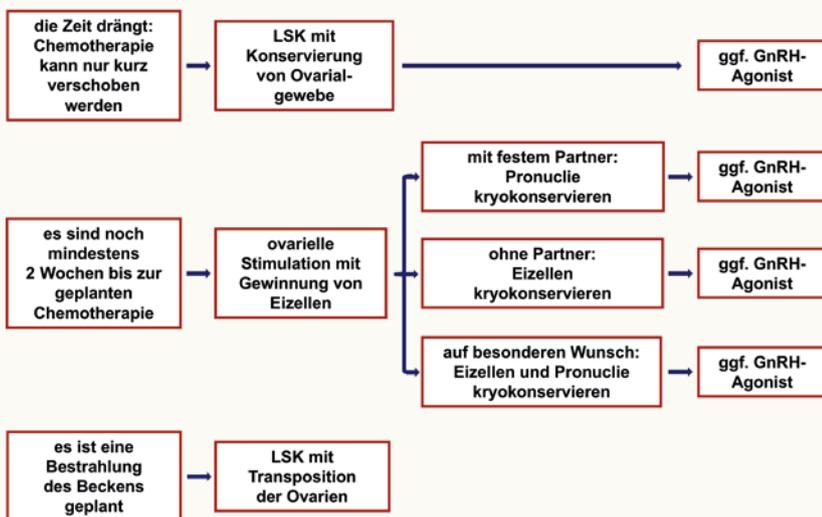


Abb. 1: Behandlungsstrategien zur Fertilitätsprotektion bei der post-pubertären Patientin (medizinische Indikation)

Laparoskopie zu beraten. Im Idealfall ist eine enge Kooperation zu operativ tätigen Gynäkologen gegeben, wie beispielsweise im Gynaecologicum Hamburg, so dass die kurzfristige Planung gegebenenfalls sogar mit gleichzeitiger Anlage eines Ports zur weiteren onkologischen Therapie zeitnah realisierbar ist. In der Regel wird Ovarialgewebe beidseits entnommen. Durchschnittlich werden jeweils etwa 50 % des Ovargewebes gewonnen. Es muss dabei gewährleistet sein, dass die Verarbeitung des Gewebes in einem entsprechend ausgerüsteten Labor erfolgt und dann kryokonserviert werden kann.

Eine Alternative dazu ist der Versand des Gewebes an entsprechend spezialisierte Labore, wie beispielsweise an den Universitätsfrauenkliniken Bonn, Erlangen und Düsseldorf. Hierbei ist jedoch zu bewerkstelligen, dass die Transportbehälter mit der entsprechenden Kühlfunktion und Trackingfunktion für den Transportweg rechtzeitig angefordert werden. Der Vorteil

der spezialisierten Kryobanken besteht darin, dass das entnommene Gewebe auf Tumorzellen hin untersucht werden kann, verschiedene Vitalitätsmarker bestimmt werden können und wissenschaftliche Fragestellungen bearbeitet werden. Die Schwangerschaftsraten sind gemäß einer Auswertung von 95 Retransplantationen im deutschsprachigen Raum vielversprechend (3).

Ist eine Bestrahlung im Beckenbereich geplant, ist gegebenenfalls die Transposition der Ovarien mit der Patientin zu besprechen. Das ist per Laparoskopie relativ leicht möglich, muss jedoch in der Hand eines geübten Operateurs liegen, denn es kommt darauf an, dass die Blutversorgung so optimal wie möglich erhalten bleibt und die Ovarien in der Regel mit einem Metallclip markiert werden, so dass auch bei radiologischen Kontrollen die Position schnell erkennbar wird. Erfahrungsgemäß ist eine Rückverlagerung im späteren Verlauf nicht sinnvoll, sondern bei Ausbleiben

einer spontanen Konzeption eine ovarielle Stimulation mit Eizellgewinnung durch eine erneute Laparoskopie zu besprechen.

Ein weiterer Schutzmechanismus kann die Applikation von GnRH-Agonisten sein. Hierbei hat sich die Applikation von intramuskulären Präparaten bewährt, die bei einer einzelnen Injektion über einen Zeitraum von drei Monaten wirken. Wichtig ist, dass diese Präparate mindestens 4 bis 5 Tage vor Beginn der Chemotherapie appliziert werden, so dass ein ausreichender Wirkungsgrad bereits vorliegt. Dies sollte in Abstimmung mit dem betreuenden Onkologen erfolgen, besonders, wenn es um die Betreuung von Mammakarzinom-Patientinnen geht (4).

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren bereits zahlreiche Guidelines und Therapieempfehlungen (Tab. 1).

Aus der täglichen praktischen Erfahrung heraus ist es für die Betreuung von onkologischen Patientinnen mit dem Wunsch nach Fertilitätserhalt besonders wichtig, dass es zu einer schnellen Terminvergabe zur Beratung in einem reproduktionsmedizinischen Zentrum kommt. Weiterhin sollten der Patientin unbedingt alle relevanten Unterlagen mitgegeben werden, so dass zum Zeitpunkt der Beratung bereits ein guter Überblick über das onkologische Therapiekonzept besteht. Es hat sich bewährt, während der Beratung im reproduktionsmedizinischen Zentrum den onkologischen Kollegen anzurufen, um die möglichen Therapieoptionen abzustimmen.

Bewährt hat es sich beispielsweise, die internistischen Onkologen, die im Umkreis arbeiten, über die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion durch Rundbriefe bzw. Vorträge zu informieren. Es hat sich weiterhin gezeigt, dass persönliche Kontakte, die zuvor gebahnt wurden, eine Kooperation deutlich erleichtern. Es sei jedoch an dieser Stelle auch darauf

Guidelines und Therapieempfehlungen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Fertilitätserhaltung bei onkologischen Therapien Registernummer 015-082 Klassifikation S2k http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-082.html
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Oktay K et al: J Clin Oncol. Apr 2018
European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)	Female fertility preservation Special Interest Group Fertility Preservation Current status: Proposal approved Feb 2017
Cochrane Database of Systematic Reviews	Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women first published: 9. November 2011 Editorial Group: Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group
International Society for Fertility Preservation	Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation – ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives Martinez F: Fertility and Sterility 108, 3. September 2017, 0015-0282

Tab. 1: Guidelines und Therapieempfehlungen zur Fertilitätsprotektion bei medizinischer Indikation

hingewiesen, dass die kurzfristige Terminfindung durchaus nicht immer einfach zu realisieren ist, da die Beratungsgespräche zeitaufwändig und im Vorfeld schlecht planbar sind. In einem großen reproduktionsmedizinischen Zentrum, in dem mehrere Kollegen über genügend Erfahrung verfügen, ist dies in der Regel jedoch gut umsetzbar.

Weiterhin hat sich gezeigt, dass es sehr hilfreich ist, wenn Angehörige die onkologische Patientin begleiten. In der Regel sind die Patientinnen durch die onkologische Diagnose und die bevorstehenden Therapieschritte sehr belastet, so dass die zusätzliche Thematik der Fertilitätsprotektion die Grundsituation häufig noch dramatischer erscheinen lässt. Hier ist eine einführende und geduldige Beratungssituation ganz entscheidend. In vielen Fällen gelingt es, durch das Aufzeigen der bestehenden Optionen die persönliche Belastung zu lindern. Der Ausblick auf eine Zukunftsperspektive jenseits der onkologischen Erkrankung kann hier durchaus synergistisch wirken und die bevorstehende onkologische Therapie „erträglicher“ gestalten. Deswegen sollte auch der Hinweis auf Therapiestrategien nicht fehlen, die beispielsweise Behandlungskonzepte beinhalten, bei denen eine Schwangerschaft auch ohne eigene Gameten möglich ist (Tab. 2). Die Eizellspende wie auch die Leihmutterschaft ist in Deutschland nicht erlaubt, die Embryonenspende ist jedoch möglich (www.netzwerk-embryonenspende.de).

Die Uterustransplantation ist in diesem Zusammenhang sicher noch als experimentell zu werten und spielt in unserem Zentrum in der Beratungssituation momentan noch keine Rolle. Auch bezüglich der Ovar-Gewebe-Entnahme muss auf den immer noch experimentellen Charakter hingewiesen werden, auch wenn eine umfangreiche Untersuchung in Deutschland dazu gute Schwangerschaftsraten zeigen konnte (3). Ein aktueller Überblick hierzu zeigt, dass im euro-

päischen Vergleich Deutschland neben Frankreich die meisten Behandlungen durchführt (5). In einigen Ländern – beispielsweise Israel – sind die Erfahrungen so positiv, dass das Verfahren schon als Routine-Behandlung gewertet wird (6).

In der Beratung ist der Hinweis auf das Netzwerk *FertiPROTEKT* ebenso hilfreich wie auf die Informationsbroschüre „Krebs und Kinderwunsch“ von der Deutschen Krebshilfe (www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/049_0046.pdf).

Es hat sich auch bewährt, der betroffenen Patientin einen zeitnahen Folgetermin zur Beratung anzubieten, da die Informationen in der Regel zunächst einmal verarbeitet werden müssen, um eine klare Entscheidung reifen lassen zu können. Schließlich ist auch der finanzielle Aspekt häufig nicht zu unterschätzen, denn eine ovarielle Stimulation mit dem Ziel der Eizellentnahme wird in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen nicht finanziert und stellt für viele betroffene Frauen somit leider keine Therapieoption dar. Die Kosten für die Stimulationsmedikamente, die Eizellentnahme und das Kryokonservieren können sich durchaus auf 3.500 bis 4.000 Euro belaufen. In einigen Fällen ist hier die Ovar-Gewebe-Entnahme leichter zu realisie-

ren. Dies zeigen auch nicht zuletzt die Zahlen aus dem Netzwerk *FertiPROTEKT* (Abb. 2 s. S. 552).

Nach der primären Beratung sollte der Patientin auf jeden Fall direkt ein Arztbrief ausgehändigt werden, in dem die möglichen fertilitätserhaltenden Therapiestrategien aufgezählt und gegebenenfalls schon die von der Patientin favorisierten Schritte festgehalten werden.

Wie in jedem medizinisch relativ neuen Bereich gibt es Dinge, die sich erst im Verlauf der Zeit klären. So befindet sich beispielsweise der Umgang mit Patientinnen mit einer BRCA-Mutation und der Frage der Fertilitätsprotektion noch im Diskurs. In einem kürzlich erschienenen Bericht wird sehr vorsichtig formuliert, dass eine Stimulationstherapie zu diskutieren sei. Eine genauere Festlegung oder Empfehlung erfolgt hier nicht (7). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass eine Präimplantationsdiagnostik möglich wäre, um Embryonen zu erkennen, die diese Gen-Mutation beinhalten. Nach allgemeinem Prozedere der in Deutschland arbeitenden PID-Kommissionen ist eher nicht zu erwarten, dass dies genehmigt wird, da es sich in der allgemeinen Auffassung um eine spät manifestierende Erkrankung handelt und somit im Erwachsenenleben Behandlungsoptionen bestehen.

Vorbereitung für ein Beratungsgespräch

- frühzeitig an die Optionen denken – nicht erst 2 Tage vor Chemo-Beginn
- Beratungstermin vereinbaren – am besten in Begleitung Angehöriger
- Folge-Beratungstermin einige Tage später ist sinnvoll
- onkologische Unterlagen mitgeben mit Telefonnummer der betreuenden Kollegen
- während des Beratungsgesprächs ist die Kontaktaufnahme zum onkologischen Fachkollegen sehr hilfreich
- Wechseljahr-Spritze (GnRH-Agonisten)
- Eierstock-Gewebe einfrieren
- Eizellen einfrieren (befruchtet/unbefruchtet)
- Eizell-Spende (nicht in Deutschland möglich)
- Embryonenspende (in Deutschland möglich)
- Leihmutterschaft (nicht in Deutschland möglich)

Tab. 2: Woran sollten Sie bereits vor dem Beratungsgespräch denken?

Durchgeführte Therapien

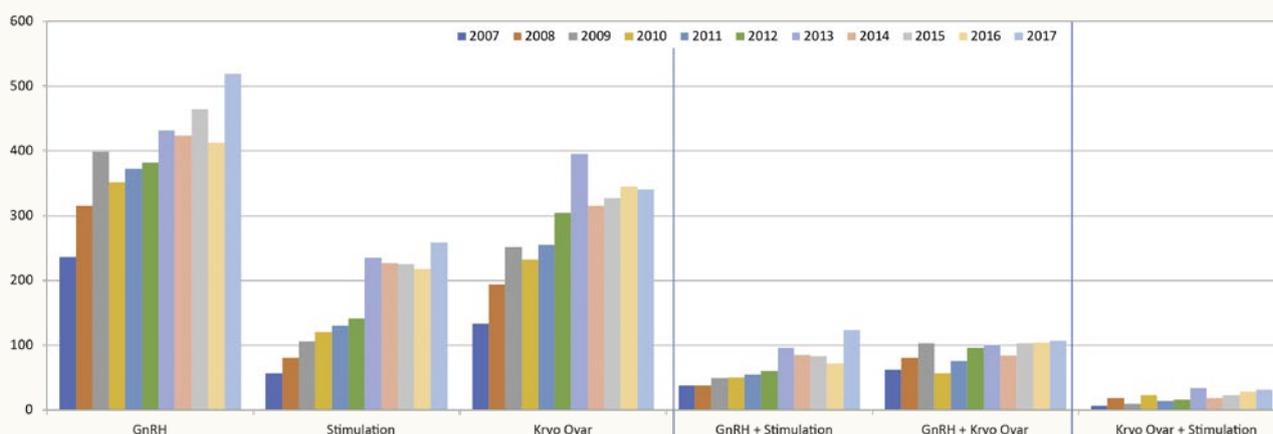


Abb. 2: Spektrum der durchgeführten Therapien aus dem FertiPROTEKT-Register, www.fertiprotekt.com/fertiprotekt-register

Neben den Feinheiten der aktuell schon etablierten Verfahren der Fertilitätsprotektion wird schon über Zukunftstrategien wie das künstliche Ovar oder die Gentherapie diskutiert, die onkologische Erkrankungen gar nicht erst entstehen lässt (11). Dies sind jedoch Aspekte, die noch in weiter Ferne liegen.

Social freezing

Neben dem „medizinischen“ Aspekt gehört zur weiblichen Fertilitätspro-

tektion auch eine sogenannte „nicht medizinische Indikation“ bzw. das „Social freezing“. Hier geht es um die kontrollierte, ovarielle Stimulation und Gewinnung von Oozyten, die dann kryokonserviert werden. Dieses ist ein bereits gut etabliertes Verfahren, das im Rahmen der konventionellen IVF/ICSI-Therapie bestens etabliert ist. Doch auch hier gibt es noch bisher ungeklärte Fragen wie beispielsweise, welche Anzahl von Eizellen zu empfehlen ist, um eine vertretbare gute Schwangerschafts-

wahrscheinlichkeit beim späteren Auftauen und der Rückgabe der Embryonen zu gewährleisten. Weiterhin ist die Frage offen, ob es ein Alterslimit bei der Eizellgewinnung und beim Transfer der eigenen Embryonen geben sollte. So ist beispielsweise in Dänemark festgelegt, dass die maximale Zeit der Einlagerung von Eizellen und Embryonen 5 Jahre beträgt. Ein Embryotransfer ist bis maximal zum 46. Geburtstag der Frau erlaubt (8 und persönliche Mitteilung).

Die Erfahrung zeigt, dass es in der Regel gut informierte, bereits gut verdienende Frauen Mitte 30 sind, die sich beraten lassen (9, 10). Eine Stimulationsbehandlung mit Kryokonservierung kostet etwa 3.500–4.000 Euro. In den meisten Fällen werden zwei Stimulationszyklen erforderlich, um eine ausreichende Anzahl reifer Oozyten zur Kryokonservierung zu erhalten. Dies stellt häufig schon einen limitierenden Faktor dar.

Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die enge Kooperation zu örtlich arbeitenden internistischen und pädiatrischen Onkologen die Basis für eine patientenorientierte Beratung zum Themenkomplex des Schutzes und der Bewahrung der weiblichen Fertilität darstellt (Abb. 3). In der

Fertilitätsprotektion – eine interdisziplinäre Aufgabe

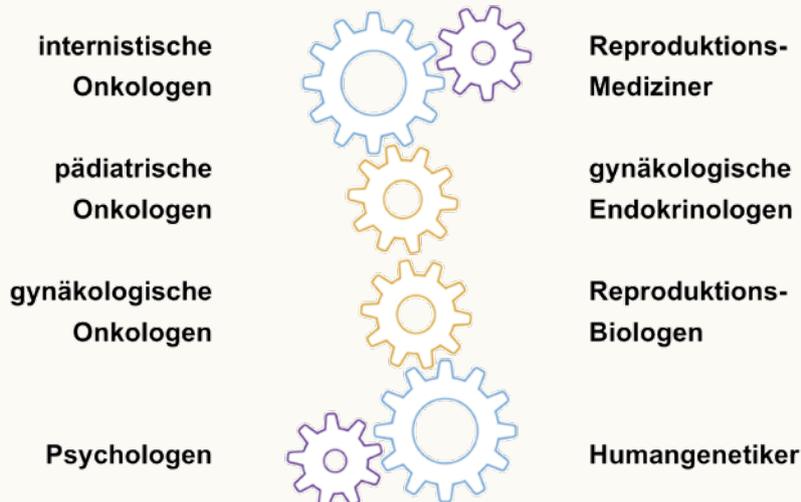


Abb. 3: Eine enge Kooperation verschiedener Fachrichtungen sollte Grundlage einer patientenorientierten Beratung sein.

situationsbedingten Belastungssituation ist mit ausreichender Zeit und Empathie über die medizinischen und auch finanziellen Aspekte aufzuklären. Die häufigsten Therapiestrategien sind die Anwendung von GnRH-Agonisten und die Ovar-Gewebe-Entnahme.

Beim Social freezing ist es wichtig, eine realistische Einschätzung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten dazustellen und dieses „Versprechen für die Zukunft“ realistisch zu beraten.

Literatur

1. von Otte S, Friedrich M, Diedrich K, Kupka MS: Fertilitätserhalt bei onkologischen Patientinnen: Stand und Perspektiven. Dtsch Arztebl 2006; 103(38) A-2479
2. Nawroth F, Kupka MS, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P: Möglichkeiten der Kryokonservierung zur Erhaltung der weiblichen Fertilität. Dtsch Arztebl 2004; 101(5) A-268
3. van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, Frambach T, Kupka MS, Hohl MH, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M, von Wolff M, Dittrich R: Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates on behalf of the FertiPROTEKT network. Hum Reprod. Sep 2016; 31(9):2031-41
4. Shenfield F, de Mouzon J, Scaravelli J, Kupka MS, Ferraretti AP, Prados FJ, Goossens V: Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. The ESHRE Working Group on Oocyte Cryopreservation in Europe. Hum Reprod Open 2017, Issue 1, 29 March, 1-9
5. Chen H, Li J, Cui T, Hu L: Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2011 Nov 9(11)CD008018
6. Meirou D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, Amariglio N, Schiff E, Orvieto R, Dor J: Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. Fertil Steril 2016 Aug; 106(2):467-74
7. Daum H, Peretz T, Laufer N: BRCA mutations and reproduction. Fertility and Sterility Jan 2018, 109 No 1 0015-0282
8. Lallemand C, Vassard D, Nyboe Andersen A, Schmidt L, Macklon N: Medical and social egg freezing: internet-based survey of knowledge and attitudes among women in Denmark and the UK. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95(12):1402-1410
9. Hammarberg K, Kirkman M, Pritchard N, Hickey M, Peate M, McBain J, Agresta F,

Bayly C, Fisher J: Reproductive experience of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons. Hum Reprod 2017, Mar 1 32(3):575-581

10. Hickman LC, Fortin C, Goodman L, Liu X, Flyckt R: Fertility and fertility preservation: knowledge, awareness and attitudes of female graduate students. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2018, Apr 18:1-9
11. Fisch B, Abir R: Female fertility preservation: past, present and future. Reproduction. 2018 Mar 26. REP-17-0483



Autor

**Prof. Dr. med.
Markus S. Kupka**
Kinderwunschzentrum
Altonaer Strasse
im Gynaekologikum Hamburg
Medizinisches Versorgungszentrum GbR
Altonaer Str. 59
20357 Hamburg
mail@prof-kupka.de