

Gynäkologische Endokrinologie 2012 · 10:98–104
 DOI 10.1007/s10304-011-0456-4
 Online publiziert: 4. April 2012
 © Springer-Verlag 2012

Redaktion:
 M.v. Wolff, Bern

M.S. Kupka¹ · R. Dittrich² · F. Nawroth³ · M. von Wolff⁴

¹ Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, München

² Experimentelle Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

³ Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof, amedes, Hamburg

⁴ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital Bern, Bern

Fertilitätsprotektion bei Frauen

Techniken, Indikationen und Perspektiven

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patientinnen mit einer onkologischen Erkrankung und gleichzeitig bestehendem Wunsch nach Fertilitätserhalt entwickeln sich kontinuierlich weiter. Eine enge Kooperation zwischen Reproduktionsmedizin und Onkologie ist in der Beratungssituation unerlässlich. Hier muss sorgsam besprochen werden, welche Option sinnvoll erscheint. Die Grunderkrankung selbst, das Alter der Patientin und die onkologische Einschätzung spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Die Gewinnung und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Eizellen, die Kryokonservierung von Ovarialgewebe und der Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten zur Fertilitätsprotektion können Inhalt eines solchen Gesprächs sein.

In den vergangenen 3 Jahrzehnten gelang eine bemerkenswerte Verbesserung der Überlebensrate von Krebspatienten. Dies ist v. a. der stetigen Optimierung der Effizienz onkologischer Therapien geschuldet. Die 5-Jahresüberlebensrate der etwa 1800 Kinder <15 Jahren, die jährlich in Deutschland an Krebs erkranken, beträgt zurzeit etwa 74%. In der fertilen Lebensphase erkranken bis zum Alter von 45 Jahren zusätzlich etwa 30.000 Männer und Frauen an Krebs; die Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Altersgruppen

liegt bei etwa 50%. Somit ist in Deutschland pro Jahr von ungefähr 1300 Überlebenden einer onkologischen Neuerkrankung bis zum Alter von 15 Jahren, von etwa 5000 Überlebenden bis zum Alter von 35 Jahren und von ca. 10.000 weiteren Überlebenden bis zum Alter von 45 Jahren auszugehen [26].

Bei Kindern bis zu 14 Jahren werden am häufigsten Leukämien (34%), Erkrankungen des Zentralnervensystems (21%) und Lymphome (13%) diagnostiziert. Im fertilen Alter bis zu 45 Jahren gehören bei Frauen das Mammakarzinom (26%) und das Zervixkarzinom (15%) sowie bei Männern das Hodenkarzinom (18%) zu den häufigsten Tumorerkrankungen [26].

» Das Interesse für Langzeitfolgen der Krebstherapie ist in den letzten Jahren gestiegen

Als eine Konsequenz aus der zunehmenden Zahl an Patienten, die heutige onkologische Therapien überleben, wuchs in den letzten Jahren das Interesse für die Langzeitfolgen der Behandlung sowie deren Bedeutung für die Lebensqualität onkologischer Patientinnen [17, 33]. Langzeitnebenwirkungen wie Wachstumsstörungen bei Kindern, kardiovaskuläre oder neurokognitive Auffälligkeiten, die Induktion sekundärer Malignome und das vorzeitige Ovarialversagen mit Infertilität rücken aufgrund des chemo- oder radio-

therapieassoziierten verbesserten Überlebens stärker in den Fokus [18, 29].

In der Reproduktionsmedizin führte das wachsende Bewusstsein für die Effekte verschiedener Krebstherapien auf die Fertilität zu einer Welle von Entwicklungen; verschiedenste fertilitätserhaltende Therapiestrategien wurden erarbeitet. Dabei reicht das Angebot von gegenwärtig gut etablierten Techniken wie der Kryokonservierung von Eizellen, Spermazellen und fertilisierten Eizellen nach konventioneller assistierter Reproduktion bis zu Therapieformen wie der Kryokonservierung ovariellen Gewebes. Die Erfahrungen mit dieser Methode sind allerdings noch begrenzt [22, 31].

Im Folgenden wird eine Übersicht über das Spektrum gegenwärtig verfügbarer Techniken des Fertilitätserhalts gegeben. Darüber hinaus werden mögliche Zukunftsperspektiven diskutiert.

Gewinnung und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Eizellen

Eine ovarielle Stimulationsbehandlung zur Gewinnung von Eizellen und die Kryokonservierung befruchteter Eizellen ist im Rahmen der In-vitro-Fertilisation(IVF) ein etabliertes Routineverfahren. In spezialisierten reproduktionsmedizinischen Zentren erfolgt auch eine Kryokonservierung unbefruchteter Eizel-

len, die inzwischen dank neuer Einfrier-techniken fast so effektiv wie die von fertilisierten Oozyten ist.

Eine ovarielle Stimulation zur Gewinnung von Oozyten kann bei allen postmenarchalen Frauen bis zu einem Alter von etwa 40 Jahren durchgeführt werden. Das Zeitfenster bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie sollte jedoch mindestens 2 Wochen betragen. Alternativ kommt zumindest theoretisch eine Oozytengewinnung ohne vorherige Stimulation im Rahmen der Natural-cycle(NC)-IVF oder In-vitro-Maturation (IVM) in Frage.

Im Folgenden werden die Verfahren, die zur Oozytengewinnung angewendet werden können, näher vorgestellt.

Klassische IVF-Stimulation

Bei der klassischen IVF-Stimulation kann auf unterschiedliche Weise vorgegangen werden: Beginnt die Stimulation während der Menstruation, wird ein klassisches Antagonistenprotokoll durchgeführt, da dieses mit einem geringeren Risiko für ein ovarielles Überstimulations-syndrom (OHSS) einhergeht [1]. Bei Stimulationsbeginn in allen anderen Zyklusphasen werden sofort Antagonisten und zeitgleich rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (FSH) gegeben [35]. Droht eine OHSS, erfolgt die Ovulations-induktion mit 0,2 mg Triptorelin [4]. Bei östrogenabhängigen Tumoren kann die Stimulation mit der täglichen Gabe von 5 mg Letrozol kombiniert werden [23], das zeitgleich mit den Gonadotropinen appliziert wird.

Nach der Gewinnung der Eizellen können diese im IVF-Labor befruchtet werden. Zur Reduzierung des Risikos eines Fertilisationsversagens sollte immer – unabhängig vom Spermogramm – eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erwogen werden. Grundsätzlich ist die Kryokonservierung fertilisierter Oozyten einfacher, führt zu höheren Schwangerschaftsraten und wird im Gegensatz zur Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten auch in allen IVF-Zentren durchgeführt.

Die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten erfolgt unter Anwendung eines langsamen Einfrierverfahrens („slow freezing“) oder der Vitrifikation. Nach

derzeitiger Datenlage scheint die Vitrifikation effektiver zu sein [6]. Eine Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten per Vitrifikation sollte nur durchgeführt werden, wenn durch interne Kontrollen nachgewiesen wurde, dass die Technik beherrscht wird.

» Die Vitrifikation unfertilisierter Oozyten erscheint effektiver als das langsame Einfrieren

Zur Erhöhung der Effektivität der fertilitätsprotektiven Maßnahmen können bei einem Zeitfenster von ≥ 5 Wochen bis zum Beginn der Chemotherapie 2 Stimulationszyklen durchgeführt werden. Die zytotoxische Therapie kann 1–2 Tage nach der Follikelpunktion gestartet werden. Ein Beginn der Chemotherapie vor einer Rückbildung der Ovarien führte im Tierversuch nicht zu einer stärkeren Schädigung der Ovarien [21].

Natural-cycle-IVF

Bei der NC-IVF werden im Zyklusverlauf Follikulometrien durchgeführt, um bei Vorliegen eines ≥ 18 mm großen Follikels und ausreichend hoher Östrogenkonzentration die Ovulation mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zu induzieren. Nach Aspiration des Follikels wird die Eizelle unfertilisiert oder fertilisiert kryokonserviert.

Der Vorteil dieser Technik liegt in der Vermeidung einer ovariellen Stimulation, die sich bei einem Mammakarzinom zumindest theoretisch ungünstig auswirken könnte. Nachteilig sind die Aspiration von nur einem Follikel und die damit verbundene geringe Effektivität.

Gemäß einer Zusammenstellung der Erfolgsraten der meisten bisher publizierten Studien beträgt die Schwangerschaftsrate pro Zyklus in spezialisierten Zentren bei einem Frischtransfer nur 10–15% [36]. Zwar ist die Effektivität des Verfahrens nach mehreren konsekutiven Zyklen annähernd mit einer klassischen IVF vergleichbar, das Zeitfenster vor einer zytotoxischen Therapie ist jedoch für ein solches Vorgehen zu kurz. Des Weiteren muss bedacht werden, dass grundsätzlich nach einer Kryokonservie-

rung und insbesondere nach einer Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten die Schwangerschaftsraten noch geringer ausfallen dürften. Somit ist der Einsatz dieses Verfahrens nur in Ausnahmefällen sinnvoll.

In-vitro-Maturation

Bei der IVM werden zunächst unreife Follikel, d. h. Sekundär- oder Tertiärfollikel, aspiriert. Auf die Maturation der daraus gewonnenen Oozyten folgt ggf. die Fertilisation und – falls eine zytotoxische Therapie geplant ist – die Kryokonservierung. Dieses Verfahren bietet sich grundsätzlich besonders bei Frauen mit polyzystischen Ovarien an, da in diesen Fällen eine Vielzahl antraler Follikel punktiert werden kann.

Der Vorteil der IVM liegt wie bei der NC-IVF in der Vermeidung der ovariellen Stimulation. Nachteilig ist jedoch auch hier die geringe Effektivität. Es wird zwar in der Literatur über Schwangerschaftsraten nach einer IVM von bis zu 30% berichtet. Solche Zahlen stammen jedoch von hochspezialisierten Gruppen und sind unter den Bedingungen vor einer zytotoxischen Therapie und insbesondere nach einer Kryokonservierung vollkommen unrealistisch. Eine kürzlich publizierte Studie mit 32 Transfers nach IVM von Oozyten und Kryokonservierung von Pronuklei zeigte eine Geburtenrate pro Transfer von nur 6,3% [27]. Damit ist offensichtlich, dass auch die IVM gegenwärtig nur in Einzelfällen angewendet werden sollte.

Erfolgsrate bei einer klassischen IVF-Stimulation

Gemäß einer Studie [17] wurden bei 205 Follikelpunktionen im Durchschnitt $11,6 \pm 7,7$ Oozyten gewonnen (25%-Quartil: $n=6$; 75%-Quartil: $n=15$). Die Fertilisationsrate pro entnommene Oozyte betrug 61,3%. Die Chance auf eine Schwangerschaft nach Kryokonservierung von befruchteten Eizellen vor einer Karzinomtherapie beträgt bei Patientinnen mit 18–25 Jahren schätzungsweise 40%, mit 26–30 Jahren etwa 35%, mit 31–35 Jahren etwa 30% und mit 36–40 Jahren etwa 25% (■ Abb. 1). Bei diesen Zahlen handelt es

sich um kumulative Schwangerschaftsraten nach mehreren Auftauzyklen [34].

Bei unbefruchteten Eizellen liegt die Implantationsrate bei 6–8% pro unbefruchtete Eizelle [6] und ist damit deutlich niedriger als bei fertilisierten Oozyten.

Risiken

Relevante Risiken sind einerseits das OHSS und andererseits die Gewinnung keiner oder unreifer Oozyten. Gemäß Lawrenz et al. [17] konnten bei 205 Follikelpunktionen in 3 Fällen keine Oozyten konserviert werden, relevante Überstimulationen traten nicht auf. Komplikationen der Eizellpunktion sind mit einer Rate von 0,1% sehr selten.

Kombination mit anderen fertilitätsprotektiven Techniken

Zur Steigerung der Effektivität ist eine Kombination der ovariellen Stimulation, der Kryokonservierung von Ovargewebe und der Gabe von GnRH-Agonisten gut möglich. Huober-Zeeb et al. [14] konnten zeigen, dass eine ovarielle Stimulation direkt nach der laparoskopischen Entnahme von 50% eines Ovars durchgeführt werden kann. Die Eizellzahl und das Fertilitätspotenzial waren vergleichbar mit einem nichtoperierten Kontrollkollektiv. Depotinjektionen mit GnRH-Agonisten werden idealerweise zusätzlich bei der Ovulationsinduktion mit hCG oder einem kurz wirksamen GnRH-Antagonisten [4] appliziert.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Entnahme von ovariellen Gewebe und anschließende Kryokonservierung stellt eine vielversprechende Methode der Fertilitätsprotektion dar [20]. Die Gewinnung ovariellen Gewebes kann minimalinvasiv im Rahmen einer Laparoskopie durch unilaterale Ovarektomie oder eine partielle Ovarektomie erfolgen. Die Menge des zu entnehmenden Gewebes richtet sich dabei nach der Wahrscheinlichkeit des Verlusts aller Eizellen. Nach Entnahme wird das Gewebe wahlweise direkt eingefroren oder in speziellen Transportbehältern in ein auf die Kryokon-

Gynäkologische Endokrinologie 2012 · 10:98–104 DOI 10.1007/s10304-011-0456-4
© Springer-Verlag 2012

M.S. Kupka · R. Dittrich · F. Nawroth · M. von Wolff

Fertilitätsprotektion bei Frauen. Techniken, Indikationen und Perspektiven

Zusammenfassung

Die Verbesserung der Überlebensrate von jungen Krebspatientinnen und Krebspatienten in den letzten Jahren führt zu einer Erweiterung der Therapieplanung über den Bereich der onkologischen Betreuung hinaus. So führten die internationalen Berichte über fertilitäts-erhaltende Konzepte im Mai 2006 zur Gründung des deutschsprachigen Netzwerks FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.eu>). In Kooperation müssen Reproduktionsmediziner und Onkologen in der Beratungssituation sorgsam besprechen, welche Option sinnvoll erscheint. Hier spielen die Grunderkrankung, das Alter der Patientin und die on-

kologische Einschätzung eine entscheidende Rolle. Die Gewinnung und Kryokonservierung unfruchteter und fertilisierter Eizellen, die Kryokonservierung von Ovarialgewebe und der Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten zur Fertilitätsprotektion werden im vorliegenden Beitrag kritisch analysiert.

Schlüsselwörter

Fertilitätsprotektion · Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten · Kryokonservierung · Ovarialgewebe · Eizellen

Fertility protection for women. Techniques, indications and perspectives

Abstract

The improvement in survival of young cancer patients in recent years has led to an increasing interest for treatment aimed at increasing the quality of life during and after chemotherapy and radiotherapy. Thus new reports on the progress in fertility preservation techniques have led to the establishment of the German-speaking network FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.eu>) in 2006. Decisions on the type of fertility preservation technique offered to the patient need to be made after careful discussion by reproductive specialists and oncologists according to the cancer disease, the prognosis, the age of

the patient and the available time frame until the onset of cytotoxic therapy. The different techniques, such as ovarian stimulation followed by cryopreservation of fertilized or unfertilized oocytes, cryopreservation of ovarian tissue and the use of gonadotropin-releasing hormone agonists are critically analyzed in this paper.

Keywords

Fertility preservation · Gonadotropin-releasing hormone agonists · Cryopreservation · Ovarian tissue · Oocytes

servierung von Ovargewebe spezialisiertes Zentrum mit angeschlossener Kryobank überführt. Der Transport von der Entnahmeeinrichtung zur Gewebebank ist dabei auch möglich, wenn er längere Zeit dauert (<20 h; [8]).

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe erfolgt mithilfe von Methoden, die auch bei Geweben oder Eizellen und Embryonen Anwendung finden. Am besten geeignet für Ovarialgewebe ist bis dato das langsame Einfrieren. Hierbei wird versucht, ein Äquilibrium zwischen intrazellulärem Wasser und dem nicht gefrorenen Wasser im Gefriermedium (extrazelluläres Wasser) herzustellen und zu erhalten. Ein Anteil von >80% der so eingefrorenen Eizellen im Ovarialgewebe überlebt

die Kryokonservierung [10]. Eine weitere, neuere Technik der Kryokonservierung ist die Vitrifikation, bei der die Zellen nur für Minuten mit Kryoprotektiva in einer hohen Konzentration von etwa 60% versetzt und dann sofort in flüssigem Stickstoff eingefroren werden. Ein großer Vorteil der Vitrifikation besteht in dem geringen apparativen Aufwand und dem geringen Zeitbedarf. Neueste Ergebnisse deuten auf die Möglichkeit der Vitrifikation von Ovarialgewebe als Alternative zu anderen Verfahren der Kryokonservierung von Ovarialgewebe hin [2, 15]. Aufgrund der Datenlagen ist allerdings das langsame Einfrieren für Ovarialgewebe momentan der Vitrifikation vorzuziehen [16].

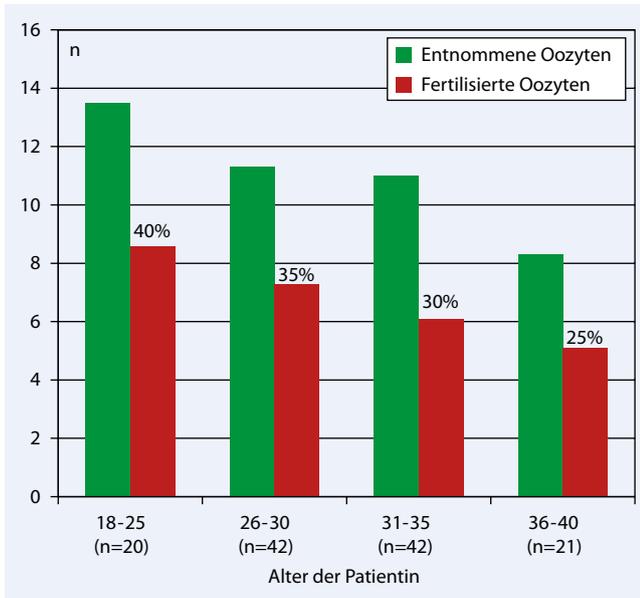


Abb. 1 ◀ Zahl gewonnener und fertilisierter Oozyten vor einer zytotoxischen Therapie. Die Prozentangaben sind die theoretisch ermittelten kumulativen Geburtenraten bei einem Kryotransfer [28]. (Adaptiert nach [17])

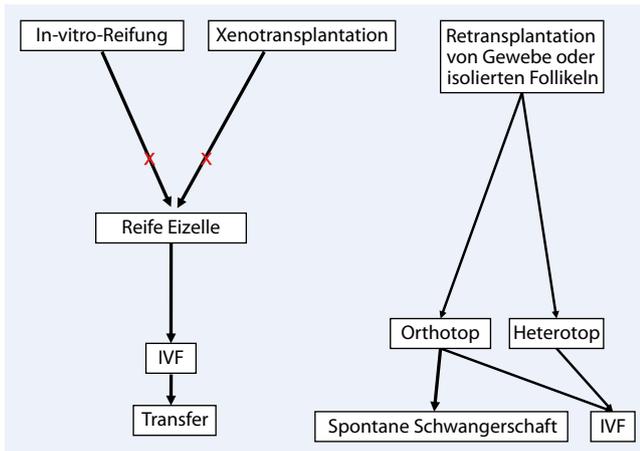


Abb. 2 ◀ Prinzipielle Möglichkeiten, eine Schwangerschaft mithilfe von kryokonserviertem Ovarialgewebe zu erzielen. Nur die Retransplantation des Gewebes ist derzeit realisierbar. *IVF* In-vitro-Fertilisation

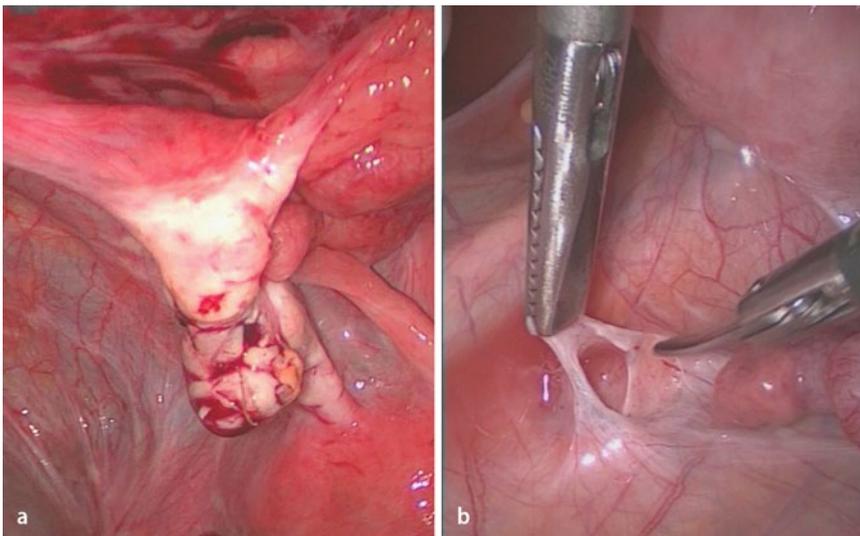


Abb. 3 ▲ Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe **a** mit Rekonstruktion des Ovars oder **b** in eine Peritonealtasche der Beckenwand

» Für Ovarialgewebe am besten geeignet ist bis dato das langsame Einfrieren

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe bietet derzeit viele Vorteile. Im Vergleich zur ovariellen Stimulation und Follikelpunktion ermöglicht sie die Gewinnung einer wesentlich größeren Zahl an Eizellen. Zudem kann sie unabhängig von der Zyklusphase erfolgen und führt somit zu keiner Verzögerung der onkologischen Therapie. In den entsprechenden Zentren, welche die Methode anwenden, kann der Eingriff bereits einen Tag nach Vorstellung der Patientin vorgenommen werden. Besonders geeignet ist die Kryokonservierung von ovariellen Gewebe für jüngere Patientinnen, da bei ihnen die Ovarien noch sehr viele Eizellen enthalten und somit die Chancen für eine erfolgreiche Transplantation größer sind. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist auch bei präpubertären Mädchen durchführbar. Als Altersobergrenze werden 35 Jahre angesehen. In Einzelfällen kann jedoch auch bei älteren Patientinnen mit entsprechender Aufklärung Ovarialgewebe kryokonserviert werden.

Verwendung des kryokonservierten Ovarialgewebes zur Erreichung einer Schwangerschaft

Prinzipielle Möglichkeiten, mit kryokonserviertem Ovarialgewebe eine Schwangerschaft zu erreichen, sind in **Abb. 2** dargestellt.

Hauptsächliches Ziel der Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist die Retransplantation des Gewebes in den Körper im Falle eines Versagens der Ovarialfunktion nach der Therapie. Die Retransplantation sollte frühestens 2 Jahre nach Behandlungsabschluss in Abstimmung mit den behandelnden Onkologen erfolgen, wenn sich das Rezidivrisiko deutlich vermindert hat. Eine Transplantation erfolgt meist in loco typico (orthotop) in eine peritoneale Tasche oder in das übrige Ovarbett, um eine Spontankonzeption zu ermöglichen (**Abb. 3**).

Auch heterotope Replantationen in die subkutane Bauchwand oder den Unterarm sind möglich, allerdings führte eine solche Transplantation bisher zu keiner Schwangerschaft, sodass davon abgeraten wird. Die erste Replantation von Ovarialgewebe in Deutschland erfolgte bereits im Jahr 2007 an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen [9].

Eine Wiederaufnahme der hormonellen Funktion des retransplantierten Gewebes wurde mittlerweile vielfach dokumentiert. Weltweit gibt es bisher 18 publizierte Geburten nach orthotoper Replantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe [12, 25, 30]. Auch in Deutschland kam es 2011 zur ersten Geburt nach Replantation von kryokonserviertem ovariellen Gewebe [8]. Bei einer 25-jährigen Patientin mit Hodgkin-Lymphomrezidiv wurde am Universitätsklinikum Dresden ovarielles Gewebe entnommen und am Universitätsklinikum Bonn kryokonserviert. Anschließend erfolgten eine Hochdosischemotherapie und eine Stammzelltransplantation. Die Patientin ist seitdem rezidivfrei. Bei bestehendem Kinderwunsch wurde nach 5 Jahren die laparoskopische Replantation des Ovarialgewebes in eine Peritonealtasche im Bereich der Fossa ovarica der rechten Beckenwand am Universitätsklinikum Erlangen durchgeführt. Die erste spontane Menstruationsblutung trat 3 Monate nach Replantation auf, es wurde eine niedrig dosierte Stimulationstherapie mit FSH durchgeführt. Bei einem dominanten Follikel im Bereich des Transplantats wurde die Ovulation mit hCG ausgelöst. Es trat eine Schwangerschaft ein, die vollkommen unauffällig verlief und am 10. Oktober 2011 zur Geburt eines gesunden Jungen führte.

» Die theoretische Möglichkeit der Replantation von Tumorzellen bleibt ein Problem

Die Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe stellt somit eine realistische Option des Fertilitätserhalts für Patientinnen vor einer zytotoxischen Behandlung dar. Jedoch sind die Erfahrungen mit dieser Technik noch begrenzt.

Zudem bleibt die theoretische Möglichkeit der Replantation von Tumorzellen ein Problem, das mit den Patientinnen diskutiert werden muss. Bisher hat sich diese Befürchtung bei Transplantationen aber nicht bestätigt. Bei der Transplantation von Ovarialgewebe von Patientinnen mit Leukämien, Borderline-Tumoren des Ovars oder bei hohem Risiko einer ovariellen Metastasierung, z. B. bei Adenokarzinomen der Zervix oder Brustkrebs in den Stadien III–IV, ist dennoch große Zurückhaltung geboten, um die Patientin nicht der Gefahr eines Rezidivs auszusetzen [11].

Zur Vermeidung einer Replantation von Tumorzellen bei systemisch metastasierenden Neoplasien oder bei Ovarialmetastasen wird die In-vitro-Kultivierung von humanem Ovarialgewebe bis zur Reifung von Graaf-Follikeln und Gewinnung reifer Eizellen von einigen Gruppen propagiert. Das gelingt beim Menschen jedoch noch nicht, da sich die Entwicklung von Primordialfollikeln im kryokonservierten Ovarialgewebe bis zur reifen Eizelle über ein halbes Jahr hinzieht. Bei den jetzt erzielten Fortschritten in diesem Sektor ist aber durchaus vorstellbar, dass in den nächsten 5–10 Jahren das Verfahren auch bei Menschen erfolgreich sein könnte [32]. Jedoch finden sich häufig auch bereits im biopsierten Ovarialgewebe immaturre Oozyten, die in vitro bis zur Metaphase II reifen und in der Folge z. B. durch die ICSI fertilisiert und kryokonserviert werden können [24].

Eine weitere theoretische Möglichkeit stellt die Xenotransplantation von humanem Ovarialgewebe dar [19]. Ovarialgewebe wird in immundefiziente Mäuse transplantiert, z. B. in Mäuse mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID), die keine Abstoßungsreaktion gegen Fremdgewebe zeigen. Dort reifen die Follikel heran und können zur Gewinnung der Oozyten punktiert werden. Dieses Verfahren ist aber rein experimentell. Ob es einer ethischen Überprüfung standhalten würde, ist eher unwahrscheinlich. Angewendet wird diese Methode allerdings, um die Vitalität des eingefrorenen Gewebes zu überprüfen und eine maligne Kontamination experimentell abzuschätzen [32].

Die Fertilitätserhaltung mithilfe der ovariellen Kryokonservierung hat mittlerweile – mit der Geburt von 18 Kindern – die Grenze von einem rein experimentellen Ansatz hin zu einer realistischen Chance für die Patientinnen, nach behandlungsbedingter Sterilität wieder fertil werden zu können, überschritten. Die ovarielle Kryokonservierung sollte daher jeder Krebspatientin nach individueller Beratung und Nutzen-Risiko-Abwägung in dafür logistisch eingerichteten Zentren (s. Beitrag „6 Jahre FertiPROTEKT“ in dieser Ausgabe) angeboten werden. Auch Patientinnen mit hämatologischen Erkrankungen und einem erhöhten Risiko für ovarielle Metastasierungen sollte die Kryokonservierung von Ovarialgewebe angeboten werden, nicht zuletzt aufgrund der zukünftig erwarteten Fortschritte auf dem Gebiet der In-vitro-Kultivierung.

GnRH-Agonisten zur Fertilitätsprotektion

Ein aktueller Review und die resultierende Metaanalyse, die 6 von 28 vorliegenden prospektiven, randomisierten Studien einschloss, zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Nichteintreten eines prämaturnen ovariellen Versagens („premature ovarian failure“; Odds Ratio: 3,46; 95%-Konfidenzintervall: 1,13–10,57) sowie das Auftreten spontaner Ovulationen (Odds Ratio: 5,7; 95%-Konfidenzintervall: 12,29–14,2; [3]). Die Inzidenz spontaner Schwangerschaften unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Möglicherweise könnte sich das nach einem längeren Follow-up ändern.

Nach Publikation dieser Metaanalyse wurden die Daten der Prevention-of-Menopause-Induced-by-Chemotherapy (PROMISE)-GIM6-Studie an einem Kollektiv von Mammakarzinompatientinnen veröffentlicht [7]. Die Autoren randomisierten 133 Patientinnen in eine Gruppe mit Chemotherapie ohne parallele Gabe eines GnRH-Agonisten und verglichen diese mit 148 Patientinnen, die diese Begleitmedikation erhielten. Ein Anteil von 25,9% der Patientinnen ohne begleitende Applikation eines GnRH-Agonisten war ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie amenorrhöisch bzw. wies postmenopausale FSH-Werte auf. In der

GnRH-Agonistengruppe war dies nur bei 8,9% der Patientinnen der Fall ($p > 0,001$).

Kritisch diskutiert wird, ob die hypophysäre Down-Regulation bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen die Ansprechbarkeit der Tumorzellen für eine Chemotherapie reduziert. Für diese Hypothese gibt es momentan weder Beweise noch lässt sie sich definitiv widerlegen, sodass auch dieser Aspekt in die individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung bei hormonabhängigen Tumoren einbezogen werden muss.

Probleme der meisten Studien zur o. g. Fragestellung sind die Heterogenität der Studienkollektive, u. a. in Bezug auf Alter, Art und Dosierung der Chemotherapie, und die Erfassung der Zyklusanamnese bzw. des frühfollikulären FSH-Spiegels, die ungeeignete Outcome-Parameter zur Einschätzung früher Veränderungen der ovariellen Reserve darstellen. Zyklusstörungen bis hin zur Amenorrhö und der FSH-Anstieg stellen keine frühen Veränderungen bei einer eingeschränkten ovariellen Reserve dar, sondern sind Ausdruck einer bereits fortgeschrittenen Beeinträchtigung. Um einen möglichen protektiven Einfluss der GnRH-Agonisten subtil beurteilen zu können, bedarf es in jedem Fall der Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH). Dieses sinkt Monate bis Jahre, bevor es zu Zyklusveränderungen bzw. zu einem messbaren frühfollikulären FSH-Anstieg kommt.

Die Gabe von GnRH-Agonisten zur passageren Down-Regulation der Hypophyse soll die Teilungsaktivität der Germinalzellen und deren Sensibilität gegenüber Chemotherapeutika senken. Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus besteht Skepsis hinsichtlich dieses erhofften Effekts. Da die Aktivierung der Primordialfollikel unabhängig von Gonadotropinen erfolgt, sollte sich die Geschwindigkeit durch die zentrale Down-Regulation nicht ändern. Außerdem ist die prämenopausale Atresierate der Primordialfollikel auch in Phasen deutlicher Gonadotropinveränderungen, z. B. in der Schwangerschaft und Stillzeit, relativ konstant [37]. Ein über diesen Weg vermittelter protektiver Einfluss erscheint damit nicht plausibel. Spekuliert wurde und wird über einen direkten Angriffspunkt der GnRH-Agonisten am Ovar, wobei humane Primor-

dialfollikel nach heutigem Kenntnisstand keine GnRH-Rezeptoren besitzen [5].

» Der AMH-Spiegel bildet nicht die Zahl der ruhenden Primordialfollikel, sondern nur die der bereits aktivierten Follikel ab

Xu et al. [37] diskutieren 2 weitere offene Fragen. Eine Frage ist, ob es zu einem Überleben der Oozyten und einer anschließenden „Selbstreparatur“ kommen kann. Da viele Chemotherapeutika unabhängig vom Zellzyklus direkt auf die DNA wirken, erreichen sie sowohl teilungsaktive somatische Zellen als auch ruhende Germinalzellen. Daher wäre es vorstellbar, dass infolge einer Therapie einerseits eine Follikelreifung/Hormonproduktion abläuft, es aber andererseits eine Beeinträchtigung der Fertilität gibt. Die zweite Frage lautet: Ist AMH als momentan besserer Parameter zur Beurteilung der ovariellen Reserve geeignet oder werden andere Indikatoren zur Einschätzung der Primordialfollikelzahl und der Qualität der in ihnen enthaltenen Oozyten benötigt? Da AMH von den Primordialfollikeln noch nicht synthetisiert wird, bildet es direkt nur die Zahl der bereits aktivierten Follikel, nicht aber die der ruhenden Primordialfollikel ab. Auch wenn in einer anderen Arbeit gezeigt werden konnte, dass der AMH-Spiegel mit der histologischen Dichte der Primordialfollikel korreliert [13], bleibt die Suche nach möglicherweise besser geeigneten Markern die Aufgabe kommender Untersuchungen.

Aus den o. g. Gründen reichen die aktuellen Daten für eine definitive Einschätzung eines möglichen protektiven Effekts der GnRH-Agonisten nicht aus. Angesichts der begrenzten Optionen zur Fertilitätsprotektion im mitunter engen Zeitfenster ist zum jetzigen Zeitpunkt die in der täglichen Beratung oft kommunizierte generelle Ablehnung der GnRH-Agonisten aber ebenso ungerechtfertigt wie deren vorbehaltlose Empfehlung ohne eine kritische Darlegung der offenen Fragen. Nach deren Diskussion empfehlen wir GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit Tumoren, die hormonunabhängig bzw. Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ sind. Bei Hormonrezeptor-

positiven Tumoren muss die Indikation individuell und ggf. zurückhaltender abgewogen werden.

Kryokonservierung unfertilisierter Eizellen bei nichtmedizinischen Indikationen

Obwohl die Fertilitätsprotektion primär die Betreuung von Patientinnen mit medizinischen Gründen für eine Kryokonservierung von Oozyten (geplante gonadotoxische Therapien, Operationen) betrifft, soll an dieser Stelle wegen zunehmender Nachfragen auch kurz auf die Kryokonservierung bei nichtmedizinischen Indikationen eingegangen werden. Zu diesen Indikationen gehören beispielsweise das aktuelle Fehlen eines Partners oder die Karriereplanung. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „social freezing“.

Aufgrund der vorliegenden Daten zu den Erfolgsaussichten in Abhängigkeit vom Alter der Frau (Überlebensrate nach Kryokonservierung: etwa 80–90%; Fertilisierungsrate nach ICSI: etwa 60–70%; Implantationsrate: etwa 10%), der zur möglichen Realisierung des Kinderwunschs erforderlichen Anzahl kryokonservierter Eizellen sowie der mit dem Lebensalter steigenden Schwangerschaftsrisiken halten wir für die individuelle Beratung und Umsetzung der Methode die folgenden Punkte für wichtig:

- Die Patientin sollte zum Zeitpunkt der Kryokonservierung volljährig und nach Möglichkeit ≤ 30 Jahre (maximal 35 Jahre) alt sein.
- Die individuellen Voraussetzungen der Patientin, z. B. aufgrund des AMH-Werts, sollten in einem oder mehreren Stimulations- und Punktionszyklen die Möglichkeit der Gewinnung von insgesamt ≥ 10 , aber besser > 15 Eizellen erwarten lassen.
- Da in der fünften und sechsten Lebensdekade die Schwangerschaftsrisiken für Mutter und Kind deutlich steigen, sollte ein Embryotransfer nach dem 45. Lebensjahr der Patientin kritisch diskutiert werden.

Die aufgeführten Bedingungen sollen eine Hilfestellung geben, um die individu-

ellen Chancen und Erwartungen der Patientinnen realistisch abzuwägen und mit höchstmöglicher Wahrscheinlichkeit die spätere Geburt eines Kindes zu erreichen. Über die aufgeführten medizinischen Zusammenhänge sollte die Patientin eingehend und differenziert beraten werden, damit sie die Chancen für einen Erfolg realistisch einschätzen kann und keinen ungerechtfertigten Erwartungen erliegt.

Basierend auf dem heutigen Kenntnisstand wäre die Berücksichtigung der genannten Empfehlungen nach unserer Ansicht eine sinnvolle Voraussetzung für die Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten aus nichtmedizinischen Gründen, die mit der Patientin kritisch diskutiert werden sollte.

Fazit für die Praxis

- In der Beratungssituation ist bei Frauen mit einer onkologischen Erkrankung und bestehendem Wunsch nach Fertilitätserhalt eine enge Kooperation zwischen Reproduktionsmedizin und Onkologie unerlässlich.
- Es muss sorgsam besprochen werden, zu welcher Option das Zeitfenster bis zu einer Chemotherapie, Radiatio oder onkologischen Operation noch Raum bietet.
- Eine Möglichkeit ist die Gewinnung und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Eizellen, die ggf. auch mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe kombiniert werden kann.
- Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann auch im Rahmen einer onkologischen Operation durchgeführt werden.
- Die wissenschaftliche Diskussion zur Wertigkeit des Einsatzes von GnRH-Agonisten zur Fertilitätsprotektion ist noch nicht abgeschlossen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.S. Kupka
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt
Maistr. 11, 80337 München
kupka@lmu.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Sämtliche Autoren gehören dem Leitungsgremium des deutschsprachigen Verbundprojekts FertiPROTEKT an (<http://www.fertiprotekt.eu>).

Literatur

1. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M (2007) Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 14:640–649
2. Amorim CA, Curaba M, Van Langendonck A et al (2011) Vitrification as an alternative means of cryopreserving ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 23:160–86
3. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N et al (2011) Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 95:906–914.e1–4
4. Bodri D, Guillén JJ, Galindo A et al (2009) 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* 91:365–371
5. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC et al (2011) AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17:46–54
6. Cobo A, Bellver J, Domingo J et al (2008) New options in assisted reproduction technology: the cryotop method of oocyte vitrification. *Reprod Biomed Online* 17:68–72
7. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A et al (2011) Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 306:269–2676
8. Dittrich R, Lotz L, Keck G et al (2012) Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 97:387–390
9. Dittrich R, Mueller A, Binder H et al (2008) First retransplantation of cryopreserved ovarian tissue following cancer therapy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105:274–278
10. Dittrich R, Mueller A, Hoffmann I et al (2007) Cryopreservation of complex systems: slow freezing has not had its day yet. *Rejuvenation Res* 10:101–102
11. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P et al (2010) Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 116:2908–2914
12. Donnez J, Dolmans MM (2011) Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol* 154:175–184
13. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB (2011) Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95:170–175
14. Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM et al (2011) Improving fertility preservation in cancer: Ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently and safely combined. *Fertil Steril* 95:342–344
15. Isachenko E, Isachenko V, Rahimi G, Nawroth F (2003) Cryopreservation of human ovarian tissue by direct plunging into liquid nitrogen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108:186–193
16. Isachenko V, Isachenko E, Weiss JM et al (2009) Cryobanking of human ovarian tissue for anti-cancer treatment: comparison of vitrification and conventional freezing. *Cryo Letters* 30:449–454
17. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M et al (2011) Fertility preservation in >1000 patients – patients characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 283:651–656
18. Leung W, Hudson MM, Strickland DK et al (2000) Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 18:3273–3279
19. Lotz L, Montag M, Ven H van der et al (2011) Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice – no evidence of malignant cell contamination. *Fertil Steril* 95:2612–2614.e1
20. Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R (2009) Review. Fertility preservation for young female cancer patients. *In Vivo* 23:123–130
21. Maman E, Prokopic K, Levron J (2009) Does controlled ovarian stimulation prior to chemotherapy increase primordial follicle loss and diminish ovarian reserve? An animal study. *Hum Reprod* 24:206–210
22. Nawroth F, Kupka MS, Isachenko E et al (2004) Möglichkeiten der Kryokonservierung zur Erhaltung der weiblichen Fertilität. *Dtsch Arztebl* 101:A-268
23. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G et al (2006) Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3885–3890
24. Revel A, Koler M, Simon A et al (2003) Oocyte collection during cryopreservation of the ovarian cortex. *Fertil Steril* 79:1237–1239
25. Revel A, Laufer N, Ben Meir A et al (2011) Micro-organ ovarian transplantation enables pregnancy: a case report. *Hum Reprod* 26:1097–1103
26. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004) 4. Aufl. Robert-Koch-Institut, Berlin
27. Roesner S, Wolff M von, Eberhardt I et al (2012) In vitro maturation: a five-year experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91:22–27
28. Schweizer IVF-Register. Jahresbericht 2008, S 17. http://www.sgrm.org/wb/pages/finvat-kommission/statistiken_reports.php
29. Shusterman S, Meadows AT (2000) Long term survivors of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol* 7:217–222
30. Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, Gosden R (2010) Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril* 94:2191–2196
31. Sonmezer M and Oktay K (2004) Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 10:251–266
32. Telfer EE, McLaughlin M (2011) In vitro development of ovarian follicles. *Semin Reprod Med* 29:15–23
33. Otte S von, Friedrich M, Diedrich K, Kupka MS (2006) Fertilitätserhalt bei onkologischen Patientinnen: Stand und Perspektiven. *Dtsch Arztebl* 103:A-2479
34. Wolff M von, Dian D (2012) Fertilitätsprotektion bei Malignomen und gonadotoxischen Therapien. *Dtsch Arztebl* (im Druck)
35. Wolff M von, Thaler CJ, Frambach T et al (2009) Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 92:1360–1365
36. Wolff M von, Nitzschke M, Santi A et al (2011) Hormon-freie und Hormon-reduzierte IVF-Techniken. *Frauenarzt* 12:1198–1203
37. Xu M, Pavone ME, Woodruff T (2011) Fruitful progress to fertility: preserving oocytes from chemodestruction. *Nat Med* 17:1562–1563