Gynäkologe 2009 · 42:535–541
DOI 10.1007/s00129-009-2401-3
Online publiziert: 26. Juni 2009
© Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion
D. Berg, Amberg
R. Kreienberg, Ulm
T. Strowitzki, Heidelberg
K. Vetter, Berlin

R. Popovici[1] · M. von Wolff[2] · T. Strowitzki[3]
[1] Frauenklinik und Poliklinik, Technische Universität München, München
[2] Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik - Inselspital, Bern
[3] Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universität Heidelberg, Heidelberg

Fertilitätserhalt bei Krebs

Zusammenfassung
Die Überlebensrate von Krebspatientinnen nimmt erfreulicherweise stetig zu. Die behandelnden Ärzte werden daher in zunehmendem Maße auch mit den Langzeitfolgen der Chemotherapie und Bestrahlung auf die Fertilität von jungen Frauen konfrontiert. Die vorzeitige ovarielle Insuffizienz bei einer Frau mit Kinderwunsch ist sowohl für die Betroffene wie für ihren Partner und häufig auch für ihre Angehörigen eine sehr belastende Situation. Im Falle einer vorhersehbaren iatrogen hervorgerufenen Entstehung ist zumindest ein beratendes Gespräch vor der geplanten zytotoxischen Therapie empfehlenswert. Als reproduktionsmedizinische Techniken kommen neben der konventionellen assistierten Reproduktion die Gabe von GnRH-Analoga die Oozytenkryokonservierung und die Kryokonservierung von Ovarialgewebe in Betracht. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist im Hinblick auf die Techniken mit zum Teil noch experimentellen Charakter zwingend, und kann nur im ausführlichen interdisziplinären Dialog sowie im Gespräch mit der Patientin entschieden werden.

Schlüsselwörter
Fertilität · Kinderwunsch · Ovar · Eizellen

Fertility preservation in cancer patients

Abstract
Survival rates of female cancer patients are improving steadily. Clinicians are increasingly confronted with the long-term effects of chemotherapy and radiotherapy on the fertility of young women. Premature ovarian failure in women who wish to become pregnant is devastating both for the patient and her partner. In the case of predictable loss of gonadal function due to a planned cancer treatment fertility preservation options should be offered to the patient. Current methods of fertility preservation include conventional reproductive techniques as well as GnRH analogue treatment, cryopreservation of oocytes and cryopreservation of ovarian tissue. Most of these techniques are still experimental and should only be decided after individual and patient-specific informed consent as well as interdisciplinary counselling.

Keywords
Fertility · Desire to have children · Ovary · Oocytes

CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte
Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung
Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität
Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:
Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

source: https://doi.org/10.48350/32113 | downloaded: 12.10.2024

Durch die steigende Überlebensrate junger Patientinnen mit Krebs und den folglich entstehenden Langzeitfolgen für die Fertilität rücken die Möglichkeiten des Fertilitätserhalts zunehmend in das Bewusstsein der Patientinnen wie auch der behandelnden Ärzte. Die Beratung von Krebspatientinnen für eine spätere Familienplanung muss möglichst zeitnah zur Diagnosestellung des Krebsleidens erfolgen, um eine patientenspezifische Option des Fertilitätserhalts durchführen zu können. Im Folgenden werden sowohl die etablierten als auch die (noch) experimentellen Methoden zum Fertilitätserhalt bei malignen Erkrankungen dargestellt, um eine individuelle Beratung zu ermöglichen.

Die Fünfjahresüberlebensrate bei Brustkrebs beträgt 88%

Viele verschiedene Krebsarten betreffen gerade junge Frauen, darunter Zervixkarzinome, Melanome und Leukämien, die häufigsten Krebsleiden sind jedoch Mammakarzinome und Lymphome. Brustkrebs tritt in 10% der Fälle bei Frauen in fortpflanzungsfähigem Alter auf, die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 88% [1]. Nach Hodgkin-Lymphomen in der Kindheit und Jugend beträgt die Langzeitüberlebensrate 80–90% [2]. Viele dieser jungen Frauen wünschen sich Kinder oder sind zum Diagnosezeitpunkt sogar in der Planungsphase. Mit den meisten dieser Frauen können verschiedene ► **Optionen des Fertilitätserhalts** erwogen werden. Die für die Beratung und Entscheidungsfindung wichtigsten Parameter sind: Alter der Patientin, Art und Stadium der Grunderkrankung, geplante Behandlung (d. h. Art und Dosis der Chemotherapie bzw. der Radiatio), die Zeit, die verbleibt bis zum Beginn der zytotoxischen Behandlung, ohne die onkologische Therapie zu beeinflussen, sowie der individuelle Wunsch der Patientin.

► **Optionen des Fertilitätserhalts**

In einer Studie an Patienten mit M. Hodgkin wurde die Chance auf eine spätere Schwangerschaft untersucht. Die Wahrscheinlichkeit, in einem Zeitraum von 10 Jahren schwanger zu werden bzw. eine Schwangerschaft zu zeugen, wurde mit 59 bzw. 56% berechnet. Das Alter der Frauen bei Diagnosestellung ist der entscheidende prognostische Faktor. Die Zehnjahreswahrscheinlichkeit schwanger zu werden lag in der Gruppe der Frauen, die bei Diagnosestellung 30–40 Jahre alt waren, bei 18%, in der Altersgruppe 20–30 Jahre lag sie bei 77% [3]. Jedoch sieht man auch bei Kindern, die eine zytotoxische Therapie erhalten, dass ein vierfach erhöhtes Risiko für ein ► **POF („premature ovarian failure")-Syndrom** besteht [4]. Als weitere wesentliche prognostische Faktoren fanden sich die alleinige Radiotherapie mit einer Zehnjahreswahrscheinlichkeit von 82% und die Intensität der Chemotherapie. Für Hochdosischemotherapie lagen die entsprechenden Werte bei 27%, für mittlere Intensität bei 51% und für eine als niedrigtoxisch eingestufte Chemotherapie bei 55% [3].

► **POF („premature ovarian failure")-Syndrom**

Radiatio und weibliche Fertilität

Die Dosis, die zum Ovarialversagen führt, korreliert mit dem Oozytenpool

Die Bestrahlung der Ovarien kann abhängig von der Dosis zu einem sofortigen Ovarialversagen führen. Die Dosis korreliert mit dem Alter der Patientin, also direkt mit dem zur Verfügung stehenden Oozytenpool. Die Dosis, die 50% der Oozyten zerstört, wurde von Wallace et al. [5] auf 2 Gy geschätzt. Wallace et al. [6] entwickelten im Jahr 2005 ein theoretisches Kalkulationsmodell, mit dem der Zeitpunkt eines drohenden Ovarialversagens in Abhängigkeit von der applizierten Dosis und dem Lebensalter dargestellt werden kann. Die Radiosensitivität für die einzelne Oozyte in einem Primordialfollikel wird mit <2 Gy angegeben. Die Dosis, die z. B. bei 30-jährigen Frauen zu einem sofortigen Ovarialversagen führt, liegt bei 14,3 Gy. Diese Kalkulation zeigt eindeutig die Faktoren Alter und Dosis als entscheidend für das Ausmaß der Ovarschädigung an. Die Tabellen können gut als Beratungsgrundlage eingesetzt werden.

Alter und Dosis sind entscheidend für das Ausmaß der Ovarschädigung

Bezüglich der Schwangerschaftschance darf allerdings die Auswirkung der Radiatio auf den Uterus und die folgenden Beeinflussung der ► **embryonalen Implantation**, wie auch des daraufhin erhöhten Risikos für fetale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit nicht außer Acht gelassen werden.

► **Embryonale Implantation**

Chemotherapie und weibliche Fertilität

Vor allem die Alkylanzien- und die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation sind hoch zytotoxisch

Auch die gonadotoxische Wirkung einer Chemotherapie hängt erheblich vom Alter der Patientin ab. Hier kommt als prognostischer Faktor außer der Dosis auch die Art der Chemotherapie zum Tragen. Chemotherapien werden deshalb in drei Gruppen der Gonadotoxizität eingestuft: hohe, mittlere und niedrige Gonadotoxizität (◘ **Tab. 1**). Hier steht weniger die akut einsetzende Gonadenschädigung als vielmehr die Langzeitauswirkung mit der Ausbildung eines POF-Syndroms im Vordergrund. Vor allem die Alkylanzientherapie und die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplan-

Tab. 1 Gonadotoxizität chemotherapeutischer Substanzen. (Mod. nach [23])

Risiko		
Hoch	**Mittel**	**Niedrig**
Cyclophosphamid	Cisplatin	Methotrexat
Chlorambucil	Adriamycin	5-Fluorouracil
Melphalan	Taxane (?)	Vincristin
Busulfan		Bleomycin
Nitrogen Mustard		Actinomycin D
Procarbazin		

tation zeichnen sich durch hohe Zytotoxizität aus. Die häufig eingesetzten Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika erhöhen das Risiko weiter. In einer prospektiv randomisierten Studie zeigten erste Daten eine erhöhte ►**Amenorrhörate** bei Kombination der Chemotherapie mit Taxanen [8]. In einer weiteren Studie an 191 Brustkrebspatientinnen wurde der zusätzliche Effekt von Taxanen nach Chemotherapie mit Doxirubicin und Cyclophosphamid untersucht. Die Odds Ratio (OR) betrug zu Lasten der zusätzlichen Taxangabe 1,9 bei einer direkt nach Chemotherapie einsetzenden Amenorrhörate von 64% mit Taxantherapie und 55% ohne Taxane [7]. Nach sechsmonatiger Amenorrhö betrug die Wahrscheinlichkeit, wieder ein Zyklusgeschehen zu entwickeln unabhängig von der Taxangabe 40%. Diese widersprüchlichen Beobachtungen stellen die Komplexität der Veränderungen auf ovariellem Niveau dar und weisen darauf hin, dass die Amenorrhörate nach Chemotherapie ein wenig aussagekräftiger Parameter ist, da er für die Langzeitbewertung der Ovarialfunktion und der Fertilität unzureichend ist.

►**Amenorrhörate**

Die Amenorrhörate nach Chemotherapie ist für die Langzeitbewertung von Ovarialfunktion und Fertilität unzureichend

In einer epidemiologischen Studie haben Petrek et al. [8] die Zyklen von 672 Frauen nach Mammakarzinom prospektiv ausgewertet. Zu Beginn der Chemotherapie kam es bei allen Protokollen zu einer dramatischen Abnahme menstrueller Blutungen, bei 40% der Frauen war es 12 Monate nach Ende der Chemotherapie zu einer Erholung gekommen, bei 55% nach 18 Monaten. In der Langzeitbeobachtung (bis zu 5 Jahre) fiel der Anteil der Frauen mit regelmäßiger Blutung wieder auf 35% mit eindeutigen Altersunterschieden und Unterschieden je nach Art des ►**Chemotherapieprotokolls**. Dies belegt eindeutig, dass zur Abschätzung der Ovartoxizität wesentlich subtilere Parameter herangezogen werden müssen.

►**Chemotherapieprotokoll**

Biomarker als Prognosefaktoren

Biomarker werden in der Reproduktionsmedizin eingesetzt, um die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung mit Verfahren der assistierten Reproduktion besser abschätzen zu können. Da die alleinige Beurteilung des Zyklusgeschehens keine prospektive Aussage zulässt, sollen Biomarker helfen, die ovarielle Reserve bzw. den Grad der ovariellen Alterung bewerten zu können. Deshalb werden diese Tests auch zunehmend für die Bewertung des Grades der ovariellen Schädigung durch gonadotoxische Therapien verwendet. Dabei werden vor allem das follikelstimulierende Hormon (FSH) in Kombination mit dem Östradiolwert, das Anti-Müller-Hormon (AMH) und Inhibin B herangezogen. Als weniger kostspielig, aber in Einzelfällen auch weniger aussagekräftig, gilt die sonographische Beurteilung der antralen Follikel und des Ovarvolumens. Um eine ausreichende Erholung der Ovarien sicherzustellen, sollten diese Marker erst mindestens 12 Monate nach Therapieende zur Prognosebeurteilung bestimmt werden.

Biomarker können die Beurteilung der ovariellen Reserve bzw. der ovariellen Alterung unterstützen

Zur Prognosebeurteilung sollten die Marker frühestens 12 Monate nach Therapieende bestimmt werden

Fertilitätserhalt bei Frauen

Zu den derzeit verwendeten Maßnahmen des Fertilitätserhalts zählen die Therapie mit GnRH-Analoga, die Kryokonservierung von Ovarialgewebe, die ovarielle Stimulation mit Kryokonservierung von befruchteten Eizellen oder von unbefruchteten Eizellen. Bis auf die herkömmliche künstliche Befruchtung mit Kryokonservierung befruchteter Eizellen gelten alle diese Verfahren als experimentell. Exakte prospektive Studien zur Bewertung dieser Methoden fehlen bislang.

GnRH-Analoga

Eine medikamentöse Ovarprotektion unter Chemotherapie wäre zweifellos die ideale Art der Fertilitätsprotektion. Erste Studien an Rhesusaffen zeigten einen protektiven Effekt der GnRH-Analoga unter Chemotherapie [9]. Die Hypothese ist, dass die Schädigung des hormonell inaktiven Ovars geringer sein könnte. Seitdem Blumenfeld 1996 seine erste Studiengruppe mit einem retrospektiven Kontrollkollektiv verglich und einen positiven Effekt der GnRH-Analoga darstellte, reißt die internationa-

Tierexperimentelle Studien zeigten einen protektiven Effekt der GnRH-Analoga unter Chemotherapie

Theoretisch könnte die Schädigung des hormonell inaktiven Ovars geringer sein

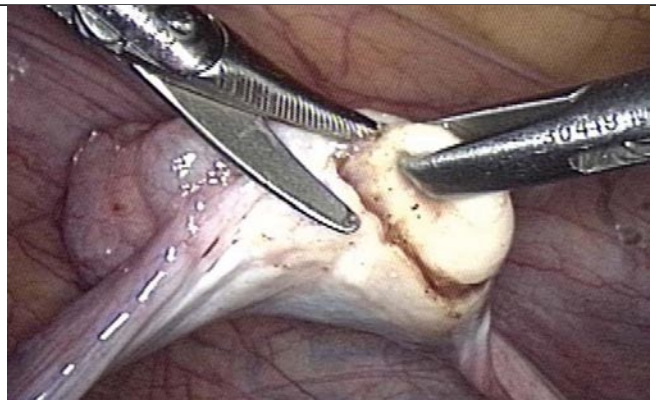

Abb. 1 ◄ Laparoskopische Ovargewebeentnahme

In Beobachtungsstudien zeigte sich ein protektiver Effekt durch GnRH-Analoga während einer Chemotherapie

le Diskussion über die Effektivität dieser Behandlung nicht ab. Hauptkritikpunkt der ersten Blumenfeld-Studie waren die unterschiedlichen Follow-up-Zeiten: 1,7 Jahren für die Gruppe unter GnRH-Analoga, 7 Jahre für die Kontrollgruppe. Seither wurden in einer Metaanalyse 8 Beobachtungsstudien identifiziert, die einen protektiven Effekt auf die ovarielle Funktion zeigen, wenn GnRH-Analoga gleichzeitig mit der Chemotherapie verabreicht wurden [10]. Die Schwäche dieser Studien liegt in einer meist sehr niedrigen Fallzahl, häufig sind es nichtrandomisierte Studien oder die Kontrollgruppe und die GnRH-Behandlungsgruppe unterscheiden sich in wichtigen Charakteristika [11].

In der derzeit einzigen prospektiv randomisierten Studie wurden 80 Brustkrebspatientinnen randomisiert: Eine Gruppe erhielt GnRH-Analoga gleichzeitig zur Chemotherapie, die andere Gruppe erhielt nur die Chemotherapie. In der GnRH-Analoga-Gruppe menstruierten nach 8 Monaten 89,6% wieder regelmäßig, in der Kontrollgruppe 33,3%. Eine spontane Ovulation wiesen 69,2% der Behandlungsgruppe (vs. 25,6% der Kontrollgruppe). Auch eine signifikant erniedrigte ► **FSH- und LH-Konzentration** 6 Monate nach der Beendigung der Therapie wird in der Behandlungsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe beschrieben [12]. Eine Bestätigung dieser Daten ist erforderlich.

► **FSH- und LH-Konzentration**

Kryokonservierung von Ovargewebe und Replantation

Die Kryokonservierung von ovariellem Gewebe mit Replantation (◘ **Abb. 1, 2**) wird seit über einem Jahrzehnt als Methode zum Fertilitätserhalt untersucht.

Erstmals erfolgte eine Kryokonservierung humanen Ovargewebes durch Hovatta et al. 1996 [13]. Eine erste Transplantation von kryokonserviertem Ovargewebe beim Menschen wurde von Oktay u. Karlikaya 2000 [14] vorgenommen. Die Konservierung von Ovarialgewebe nach einer Chemotherapie mit anschließender Replantation ist dann in den Fokus des öffentlichen Interesses durch die Arbeiten von Oktay et al. 2004 [15] und Donnez et al. 2004 [16] gerückt. Oktay et al. [15] transplantierten zuvor kryokonserviertes Ovarialgewebe auf den Unterarm einer Patientin und konnten nach der Punktion der Follikel erstmals erfolgreich eine Oozyte fertilisieren. Donnez et al. [16] transplantierten zuvor kryokonserviertes Ovarialgewebe in die Fossa ovarica. Die Patientin konzipierte spontan, ein gesundes Kind wurde geboren. Mittlerweile sind weitere Schwangerschaften berichtet worden. Es sind bislang weltweit 6 Geburten und 4 Aborte nach bisher 30 publizierten Replantationen von kryokonserviertem Ovargewebe beschrieben, 3 nach Spontankonzeption und 3 nach IVF [17]; mindestens 2 weitere Schwangerschaften sind nach Replantation von Ovargewebe derzeit bekannt.

Beschrieben sind mehrere Schwangerschaften nach Replantationen von kryokonserviertem Ovargewebe

Technisch gesehen, ist die ► **Ovargewinnung** ein einfaches Verfahren. Laparoskopisch wird eine unilaterale Ovarektomie oder eine partielle Ovarektomie durchgeführt. Eine Replantation erfolgt meist in loco typico in eine peritoneale Tasche oder in das restliche Ovarbett. Auch Replantationen in die subkutane Bauchwand sind beschrieben [18]. Die Gewinnung von Ovargewebe hat im Vergleich zur hormonellen Stimulation Vorteile. Sie ist zeitlich zyklusunabhängig und führt somit zu keiner Verzögerung der onkologischen Therapie. Mögliche negative Einflüsse der hormonellen Stimulation werden vermieden. Ein möglicher Nachteil liegt in der Invasivität der Methode, auch wenn der Eingriff eine komplikationsarme, ambulante Operation ist. Auch wird immer noch diskutiert, ob durch die Replantation potenzielles Tumorgewebe wieder zurückgeführt werden könnte.

► **Ovargewinnung**

Die Gewinnung von Ovargewebe ist zeitlich zyklusunabhängig, führt also nicht zu einer Verzögerung der onkologischen Therapie

Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten

Lebt die Patientin nicht in einer festen Partnerschaft, so ist neben der Kryokonservierung von Ovarialgewebe auch die Kryokonservierung unfertilisierter Eizellen ein wichtiges Instrument fertilitäts-

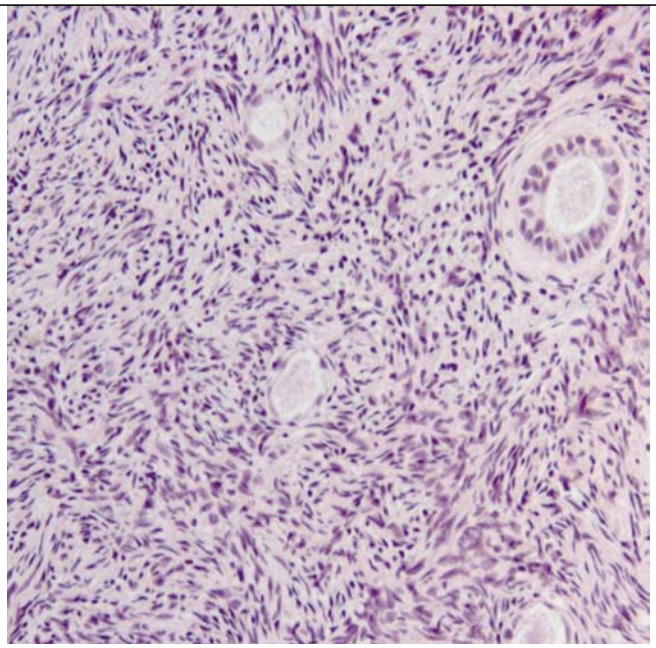

Abb. 2 ► Ovargewebe nach Transportinkubation. (Bildautor: PD Markus Montag, mit freundl. Genehmigung)

protektiver Maßnahmen. Der Einsatz bei hormonabhängigen Tumoren ist wegen der benötigten ovariellen Stimulation meist kontraindiziert, die benötigte Zeitspanne von mindestens 12 Tagen vor Beginn der zytotoxischen Therapie ist oft zusätzlich ein limitierender Faktor.

Ein hormonabhängiger Tumor kann eine Kontraindikation für die Kryokonservierung nichtbefruchteter Oozyten sein

Die erste Schwangerschaft nach der Befruchtung kryokonservierter Oozyten wurde in den 1980er-Jahren publiziert [19]. Allerdings führte erst die Verbesserung der Labortechniken, insbesondere die Einführung von hochkonzentrierter ► **Sucroselösung** als Kryoprotektivum zu Schwangerschaftsraten, die den Einsatz dieses Verfahrens bei speziellen Indikationen zunehmend ermöglichen, sodass mittlerweile Ergebnisse erreicht werden, die den Zahlen der Kryokonservierung fertilisierter Eizellen nahekommen [20, 21]. Die Ergebnisse lassen sich aus den Zahlen großer italienischer Zentren ablesen, die diese Technik aufgrund der strikten italienischen Gesetzgebung standardmäßig in der Kinderwunschbehandlung einsetzen. So berichteten Borini et al. [22] von 680 Embryotransferzyklen mit frischen Embryonen, resultierend in 257 Schwangerschaften. Die überzähligen reifen Eizellen wurden in einem ► **Slow-freezing-Programm** konserviert. Aus 660 gestarteten Transferzyklen mit kryokonservierten Oozyten konnten 590 Embryotransfers durchgeführt werden mit 88 resultierenden Schwangerschaften. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 17,2% pro Embryotransfer aus kryokonservierten Eizellen. Dazu mussten allerdings 3238 Eizellen aufgetaut werden. Somit sind die Ergebnisse derzeit mit einer Implantationsrate pro Eizelle von 6,7% zwar noch deutlich limitiert, verglichen dazu lag die Implantationsrate in den Händen der gleichen Forschergruppe noch vor 3 Jahren jedoch bei 2,7% pro Eizelle. Eine intensivierte Forschung auf dem Gebiet der Kryokonservierung lässt auf weiter verbesserte Implantationsraten in Zukunft hoffen.

► **Sucroselösung**

► **Slow-freezing-Programm**

Kryokonservierung von befruchteten Oozyten

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) sind im klinischen Alltag etablierte Methoden und können für die Fertilitätsprotektion eingesetzt werden. Voraussetzung ist zum einen eine stabile Partnerschaft, zum anderen eine Zeitspanne von mindestens 12 Tagen bis zum Beginn der gonadotoxischen Therapie. Auch hier ist bei hormonabhängigen Tumoren der Einsatz dieser Methode aufgrund der unzureichenden Datenlage hinsichtlich des kurzzeitigen erhöhten hormonellen Einflusses auf den Tumor limitiert. Daten von Oktay et al. [14] zeigen eine deutlich niedrigere Östradiolkonzentration bei Stimulation mit FSH in Kombination mit ► **Letrozol**, verglichen mit der alleinigen FSH-Stimulation. Letrozol wurde in einer Dosierung von 5 mg täglich begonnen, 2 Tage später setzte die zusätzliche Stimulation mit 150–300 IE FSH ein. Bei 42 Patientinnen konnte eine Follikelpunktion vorgenommen werden. Wie erwartet war der maximale Östradiolwert mit 483 pg/ml signifikant niedriger als nach konventioneller Stimulation mit 1464 pg/ml. Die Zahl reifer Oozyten, die Fertilisationsrate und die Stimulationsrate unterschieden sich aber nicht signifikant. Die fertilisierten Eizellen bei den Mammakarzinompatientinnen wurden alle kryokonserviert. Bis zum Zeitpunkt der Publikation waren 3 Embryotransfers durchgeführt wor-

► **Letrozol**

Die zusätzliche Stimulation mit Letrozol zur Erzielung niedrigerer Östradiolspiegel muss als experimentell angesehen werden

den, die zu einer Lebendgeburt, allerdings bei Transfer in eine Leihmutter, geführt hatten. Außerhalb dieser Studie berichteten die Autoren über 2 weitere erfolgreich verlaufende Schwangerschaften nach FSH + Letrozol-Stimulationsprotokoll. Die zusätzliche Stimulation mit Letrozol muss als experimentell angesehen werden

Fazit für die Praxis

Die Therapie eines Krebsleiden wirkt sich häufig negativ auf die Fertilität aus. Der Fertilitätserhalt bekommt für Frauen, die während der fortpflanzungsfähigen Jahre an einer Krebserkrankung leiden und sich einer Chemo- oder Strahlentherapie unterziehen, große Bedeutung, da ihre Überlebenschancen zunehmend steigen. Die Kryokonservierung von befruchteten Eizellen ist ein erfolgreiches Standardverfahren in der Reproduktionsmedizin und wird zunehmend bei Patientinnen vor einer gonadotoxischen Therapie zur Fertilitätsprotektion angewandt. Allerdings müssen neuere Techniken noch weiter evaluiert und die Indikationsbereiche besser definiert werden. Aufgrund dessen sollten fertilitätsprotektive Maßnahmen nur unter kontrollierten Bedingungen und somit nur von Zentren des Netzwerks FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.de) durchgeführt werden.

Korrespondierender Autor

PD Dr. R. Popovici
Frauenklinik und Poliklinik, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Roxana.Popovici@lrz.tu-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al (2008) Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 58(2):71–96
2. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR et al (2009) Longterm survivors of childhood cancers in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev
3. Kiserud CE, Fosså A, Holte H, Fosså SD (2007) Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. Br J Cancer 96(9):1442–1449
4. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K et al (2003) Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 88(11):5307–5314
5. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW (2003) The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 18(1):117–121
6. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW (2005) Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(3):738–744
7. Tham YL, Sexton K, Weiss H et al (2007) The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. Am J Clin Oncol 30(2):126–132
8. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD et al (2006) Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: A prospective study. J Clin Oncol 24(7):1045–1051
9. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R (1995) Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. Biol Reprod 52(2):365–372
10. Blumenfeld Z, von Wolff M (2008) GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. Hum Reprod Update 14(6):543–552. Review
11. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E (2008) GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: A review of the clinical data. Hum Reprod Update14(6):553–561. Epub 2008 Sep 26. Review
12. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M (2009) Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Prospective randomized study. Fertil Steril 91(3):694–697. Epub 2008 Aug 3
13. Hovatta O, Silye R, Krausz T et al (1996) Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. Hum Reprod 11(6):1268–1272
14. Oktay K, Karlikaya GG, Aydin BA (2000) Ovarian cryopreservation and transplantation: basic aspects. Mol Cell Endocrinol 169(1–2):105–108. Review
15. Oktay K, Buyuk E, Veeck L et al (2004) Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 363(9412):837–840
16. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 364(9443):1405–1410
17. Wolff von M, Donnez J, Hovatta O et al (2009) Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy - A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. Eur J Cancer. doi:10.1016/j.ejca.2009.01.029
18. Demeestere I, Simon P, Buxant F et al (2006) Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: Case report. Hum Reprod 21(8):2010–2014
19. Chen C (1986) Pregnancy after human oocyte cryopreservation. Lancet 1:884–886
20. Porcu E, Fabbri R, Maria Ciotti P et al (2002) Oocytes or embryo storage? Fertil Steril 78(Suppl 1)
21. Yang D, Winslow KL, Blohm PL et al (2002) Oocyte donation using cryopreserved donor oocytes. Fertil Steril 78(Suppl 1)
22. Borini A, Bianchi V, Bonu MA et al (2007) Evidence-based clinical outcome of oocyte slow-freezing. Reprod Biomed Ondine 15:175–181
23. Sonmezer M, Oktay K (2004) Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update10(3):251–266. Review

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:
- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich
Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Wie hoch ist die Fünfjahresüberlebensrate bei Brustkrebs derzeit?
- ☐ 20%.
- ☐ 44%.
- ☐ 62%.
- ☐ 88%.
- ☐ 100%.

Welcher Parameter ist *nicht* entscheidend für die Beratung über eine Fertilitätsprotektion?
- ☐ Alter der Patientin.
- ☐ Art und Dosis der Chemotherapie.
- ☐ Zeitspanne bis zum Beginn der Chemotherapie.
- ☐ Wunsch der Frau.
- ☐ Entfernung des Wohnorts der Patientin zur Klinik.

Die Zehnjahreswahrscheinlichkeit schwanger zu werden liegt bei Patientinnen mit M. Hodgkin, die bei Diagnosestellung zwischen 30 und 40 Jahre alt sind, bei...
- ☐ 10%.
- ☐ 18%.
- ☐ 30%.
- ☐ 45%.
- ☐ 58%.

Eine Chemotherapie mittlerer Intensität reduziert die Zehnjahreswahrscheinlichkeit schwanger zu werden auf...
- ☐ 51%.
- ☐ 15%.
- ☐ 83%.
- ☐ 12%.
- ☐ 66%.

Wie hoch wird die Strahlendosis, bei der 50% der Oozyten zerstört werden, geschätzt?
- ☐ 0,5 Gy.
- ☐ 1 Gy.
- ☐ 2 Gy.
- ☐ 4 Gy.
- ☐ 14,3 Gy.

Nach welcher Zeit nach Beendigung der Chemotherapie wird laut epidemiologischen Studien die höchste Erholungsrate der Ovarien gesehen?
- ☐ 3 Monate.
- ☐ 6 Monate.
- ☐ 12 Monate.
- ☐ 18 Monate.
- ☐ 24 Monate.

Wie hoch ist die Implantationsrate bezogen auf eine unbefruchtete kryokonservierte Eizelle?
- ☐ Gleich hoch wie die einer befruchteten Eizelle.
- ☐ Deutlich höher als die einer befruchteten Eizelle.
- ☐ Nur wenig niedriger als die einer befruchteten Eizelle.
- ☐ Deutlich niedriger als die einer befruchteten Eizelle.
- ☐ Nur wenig höher als die einer befruchteten Eizelle.

Welche der folgenden Chemotherapeutika gehören zu der Gruppe mit einem hohen Risiko für eine ovarielle Schädigung?
- ☐ Methotrexat.
- ☐ Vincristin.
- ☐ Bleomycin.
- ☐ Cisplatin.
- ☐ Cyclophosphamid.

Welches Medikament gehört *nicht* zu den Standardmedikamenten in der Reproduktionsmedizin?
- ☐ FSH.
- ☐ GnRH-Analoga.
- ☐ HCG zur Ovulationsinduktion.
- ☐ Letrozol.
- ☐ GnRH-Antagonisten.

Welcher prognostische Parameter ist derzeit der aussagekräftigste?
- ☐ Die sonographische Bestimmung der antralen Follikel.
- ☐ Das Alter der Patientin.
- ☐ Der FSH-Wert.
- ☐ Der Inhibinwert.
- ☐ Das Östradiol.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter CME.springer.de