

Fertilitätserhalt bei onkologischen Patientinnen: Stand und Perspektiven

Sören von Otte, Michael Friedrich, Klaus Diedrich, Markus Kupka

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Mit zunehmend erfolgreicherem onkologischen Therapien nimmt auch das Langzeitüberleben betroffener Patienten zu. Dies erfordert, die durch die Behandlung verursachten Langzeitkomplikationen verstärkt zu berücksichtigen. Hierzu zählt auch der Verlust der Ovarialfunktion beziehungsweise der Fertilität infolge zytostatikainduzierter Gonadotoxizität. **Methoden:** Diskussion ausgewählter Publikationen. **Ergebnisse:** Es gibt mehrere, teilweise experimentell einzustufende Möglichkeiten des Fertilitätserhalts. Vor einer Strahlentherapie können die Ovarien aus dem strahlentherapeutischen Feld transpositioniert werden. Oozyten, fertilisierte Eizellen und Embryonen sowie Ovarialgewebe können kryokonserviert werden. Auch GnRH-Analoga schützen möglicherweise die weiblichen Gonaden. **Diskussion:** Die Zahl der Therapieoptionen zum Fertilitätserhalt hat sich erhöht. Allerdings sind die Verfahren noch als experimentell zu betrachten. Einige Optionen wie die Kryokonservierung von Embryonen sind in Deutschland rechtlich nicht zulässig. Ungeklärt ist neben zahlreichen technischen Details auch die Kostenerstattung derartiger Maßnahmen.

Dtsch Arztebl 2006; 103(38): A 2479–83.

Schlüsselwörter: Fertilität, Krebstherapie, Kryokonservierung, künstliche Befruchtung, GnRH

SUMMARY

PRESERVING FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS

Introduction: The long-term survival of cancer patients is increasing as the efficacy of anticancer treatments rises. This increases the focus on long term complications, such as loss of ovarian function due to gonadal toxicity. **Methods:** Selective literature review. **Results:** A wide range of new fertility preservation options are available, although most are experimental. Prior to radiotherapy the ovaries can be transposed in order to avoid the radiation field. Cryopreservation of oocytes, fertilized eggs, embryos, and ovarian tissue is possible. There is some evidence that GnRH analog might protect the ovaries from chemotherapy related toxicity. **Discussion:** The number of techniques for conserving fertility has increased, but many can only be considered as experimental. Some options, such as cryopreservation of embryos, are currently illegally in Germany. Many technical issues remain unresolved, as is the question of insurance reimbursement for these procedures.

Dtsch Arztebl 2006; 103(38): A 2479–83.

Key words: fertility, cancer therapy, cryopreservation, assisted reproduction, GnRH

Die Überlebensrate von Krebspatientinnen hat sich in den vergangenen drei Dekaden durch eine stetige Optimierung der Effizienz onkologischer Therapien deutlich verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate der jährlich etwa 1 800 in Deutschland an Krebs erkrankten Kinder unter 15 Jahren beträgt zurzeit etwa 74 Prozent. Etwa 30 000 Männer und Frauen in der fertilen Lebensphase bis zum Alter von 45 Jahren erkranken an Krebs. Die Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Altersgruppen beträgt etwa 50 Prozent. Somit ist pro Jahr von circa 1 300 Überlebenden einer onkologischen Neuerkrankung bis zum Alter von 15 Jahren, von weiteren 5 000 Überlebenden bis zum Alter von 35 Jahren und von noch einmal 10 000 Überlebenden bis zum Alter von 45 Jahren in Deutschland auszugehen (1).

Während bei Kindern bis zum Alter von 14 Jahren am häufigsten Leukämien (34 Prozent), Erkrankungen des Zentralnervensystems (21 Prozent) und Lymphome (13 Prozent) diagnostiziert werden, gehören im fertilen Alter bis 45 Jahre bei den Frauen das Mammakarzinom (26 Prozent) und das Zervixkarzinom (15 Prozent) sowie bei Männern das Hodenkarzinom zu den häufigsten Tumorerkrankungen in dieser Lebensphase (18 Prozent) (1).

Aufgrund der steigenden Überlebensraten leiden immer mehr Patienten an den mit Chemo- oder Radiotherapie assoziierten Langzeitfolgen. Hierzu zählen kindliche Wachstumsstörungen, kardiovaskuläre oder neurokognitive Auffälligkeiten, das Auftreten von Zweitmalignomen sowie das vorzeitige Versagen der Gonadenfunktion mit männlicher und weiblicher Infertilität (2, 3).

Mit Chemo- und Radiotherapie assoziierte Gonadotoxizität

Bei vielen Krebsarten stellt eine Kombinationschemotherapie die Basis der modernen Behandlung dar. Die Ovarien sind ab der Geburt mit einer bestimmten und sich nicht weiter teilenden Zahl von Follikeln ausgestattet. Sie sind gegenüber zytotoxischen Chemotherapeutika und Strahlen ausgesprochen sensibel, die eine irreversible gonadale Schädigung induzieren können (5). Nach einer Chemotherapie werden steroidproduzierende Granulosa- und Thekazellen geschädigt, und Eizellen gehen irreversibel zugrunde. Abhängig von der Größe des Schadens führt dies in der Regel zu einem prämenstruellen Ovarialversagen mit vorzeitiger Menopause und einer permanenten Infertilität. Histologisch geht dies mit dem Verlust von Folli-

Klinik für
Frauenheilkunde und
Geburtshilfe,
Bereich für
Reproduktionsmedizin
und gynäkologische
Endokrinologie,
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck
(Dr. med. von Otte,
Prof. Dr. med.
Friedrich, Prof. Dr. med.
Diedrich)

Klinik für
Frauenheilkunde und
Geburtshilfe,
Ludwig-
Maximilians-Universität,
München
(PD Dr. med. Kupka)

kelstrukturen einher (6). Einige Chemotherapeutika werden häufiger mit einem Gonadalversagen assoziiert. Zu ihnen zählen beispielsweise Cyclophosphamid, Chlorambucil, Mephalan und Busulfan (*Kasten*) (4).

Cyclophosphamid ist das am häufigsten im Zusammenhang mit einem Gonadalschaden diskutierte Chemotherapeutikum. In jüngeren Untersuchungen zeigte Cyclophosphamid eine dosisabhängige, toxische Wirkung auf alle Stadien der Follikelreifung. Die Zerstörung der follikulären Speicherform des Ovars (Primordialfollikel) tritt bereits bei niedrigen Dosierungen ein. Nach einer Cyclophosphamid-Behandlung haben

Patientinnen ein relatives Risiko für ein prämaures Ovarialversagen von 4 bis 9,3 (7, 8). Das Risiko der Entwicklung eines Ovarialversagens korreliert darüber hinaus mit dem Alter der Patientin: ältere Frauen, die bereits eine physiologische Reduktion ihres Primordialfollikelpools aufweisen, haben verglichen mit jüngeren Frauen, deren Ovarien noch eine größere Zahl primordiale Follikel aufweisen, ein höheres Risiko für ein vorzeitiges Ovarialversagen. Je älter die Patientin ist, desto kleinere Dosen der eingesetzten chemotherapeutischen Substanz können ein Gonadalversagen induzieren (9). Auch wenn irreguläre menstruelle Blutungen und Amenorrhö bei vielen Patientinnen nach einer Chemotherapie auftreten und mehrere Jahre anhalten, kann sich in den folgenden Jahren wieder ein normales Menstruationsmuster entwickeln. Damit einhergehend kann ein Absinken der zunächst noch hypergonadotropen Werte in einen normogonadotropen Bereich beobachtet werden. Auch bei augenscheinlich normaler Ovarialfunktion besteht ein hohes Risiko für ein prämaures Ovarialversagen, weil

der die ovarielle Reserve bildende Primordialfollikelpool möglicherweise geschädigt wurde (10). Vor diesem Hintergrund sollte den Patientinnen nach Wiedererlangung der Konzeptionsfähigkeit empfohlen werden, sich einen bestehenden Kinderwunsch bald zu erfüllen (4).

Auch ionisierende Bestrahlung kann ein Ovarialversagen und eine permanente Infertilität induzieren. Diese entsteht einerseits durch eine direkte Exposition der Gonaden bei pelviner oder abdominaler Radiatio sowie bei indirekter Schädigung durch Streustrahlung, selbst wenn die Gonaden außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegen. Ähnlich wie die Chemotherapie wird durch die Radiatio der Primordialfollikelpool dosisabhängig reduziert (11). Die menschliche Eizelle ist extrem empfindlich gegenüber Bestrahlung: Dosierungen über 6 Gy verursachen ein sicheres irreversibles Ovarialversagen,

Dosen unterhalb von 4 Gy führen zu einer Reduktion der im Ovar gespeicherten Eizellpopulation um etwa 50 Prozent (12, 13). Wichtige Prognosefaktoren zur Einschätzung der zu erwartenden strahlenbedingten Gonadotoxizität stellen Alter zum Zeitpunkt der ovariellen Exposition, Dosis und Typ der Bestrahlung sowie deren Fraktionierung dar (14).

Zu klinischen Zeichen eines durch Chemotherapie oder durch Radiatio induzierten Ovarialversagens zählen Störungen der Pubertätsentwicklung, Menstruationsanomalien (Oligo-, Hypo- und Amenorrhö), Infertilität sowie klimakterische Symptome. Neben diesen akuten Symptomen müssen auch die Langzeitfolgen eines vorzeitigen Östrogenmangels wie genitale Atrophie, Osteoporose und Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen beachtet werden.

Möglichkeiten des Fertilitätserhalts

Chirurgie

Vor einer Strahlentherapie können die Ovarien aus dem strahlentherapeutischen Feld chirurgisch transpositioniert werden. Dieses chirurgische Konzept wurde vor bereits mehr als 30 Jahren bei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphomen etabliert, die eine pelvine oder paraaortale Lymphknotenbestrahlung erhielten (15). Die Intervention erfolgte in der Regel im Rahmen der Staging-Laparotomie. Es gibt zwei Möglichkeiten der Transposition: die laterale ovarielle Transposition (LOT) und die mediale ovarielle Transposition (MOT). Bei der LOT wird das Ovar in der parakolischen Rinne der seitlichen Beckenwand fixiert. Dazu erfolgt eine laparoskopische uterusnahe Ovarmobilisation am Ligamentum ovarium proprium. Anschließend kann das Ovar durch eine peritoneale Inzision und Untertunnelung nach lateral verlagert werden. Als Schutz vor Dislokationen wird die peritoneale Öffnung der seitlichen Beckenwand eingeeengt. Das Ovar kann zur sicheren Lokalisation vor Radiotherapie durch einen Titanclip markiert werden.

Bei der MOT werden beide Ovarien an der Uterushinterwand durch Applikation von zwei Raffnähten fixiert. Auch hier ist die Anbringung eines Titanclips indiziert. Im Rahmen einer Folgelaparoskopie können die eingebrachten nichtresorbierbaren Nähte nach Abschluss der Radiotherapie entfernt und die Ovarien wieder in ihre ursprüngliche Position gebracht werden (16). Die Erfolgsrate dieser Maßnahme, die von der applizierten Strahlendosis, der Streustrahlung sowie der Beeinträchtigung der ovariellen Gefäßversorgung und dem Alter der Patientin abhängt, wird durch Komplikationen wie Ischämien und Zystenbildung gemindert (17).

Bei frühen zervikalen Karzinomen (maximal Stadium 1B1) besteht die Möglichkeit, die Zervix zu entfernen und dabei den Uteruskorpus zu erhalten (Trachelektomie).

Assistierte Reproduktion

Kryokonservierung von Oozyten – Wenn vor einer onkologischen Therapie noch Zeit für eine ovarielle Hyperstimulation vorhanden ist, können reife Oozyten durch transvaginale Follikelaspiration geborgen werden. Anschließend können diese Oozyten durch In-vitro-Fertili-

KASTEN

Gonadotoxisches Potenzial häufig eingesetzter Zytostatika

Substanzen mit hohem Risiko für ein Ovarialversagen

- Cyclophosphamid
- Chlorambucil
- Mephalan
- Busulfan

Substanzen mit mittlerem Risiko für ein Ovarialversagen

- Cisplatin
- Adriamycin

Substanzen mit niedrigem Risiko für ein Ovarialversagen

- Methotrexat
- 5-Fluorouracil
- Vincristin
- Bleomycin
- Actinomycin D

Zusätzlich zur eingesetzten Substanz beeinflussen die Gesamtdosis und das Regime die Toxizität, (nach [4])

sation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) fertilisiert und kryokonserviert werden. Wenn die Patientin keinen Partner hat, werden die Oozyten im unfertilisierten Zustand kryokonserviert. Die erste menschliche Lebendgeburt nach oozytärer Kryokonservierung fand 1986 statt (19). In jüngster Zeit setzt sich zunehmend das schnelle Einfrieren in Sekundenbruchteilen (Vitrifikation) gegenüber den konventionellen Methoden des langsamen, das heißt in mehreren Stunden erfolgenden Einfrierens, durch (Abbildung 1). Kryokonservierte fertilisierte Oozyten weisen ähnlich wie kryokonservierte Embryonen oder Spermien eine bei Vitrifikation hohe Vitalität von circa 90 Prozent auf. Aufgrund der komplexen Struktur in der Meiose sind unfertilisierte Oozyten deutlich empfindlicher. Die durchschnittliche Überlebensrate unfertilisierter Oozyten konnte in den letzten Jahren gesteigert werden und beträgt bis zu 47 Prozent. Fertilisationsraten liegen bei etwa 52 Prozent und Schwangerschaftsraten pro aufgetauter Oozyte werden mit etwa 15 Prozent angegeben (4). Die Fertilisationsrate eingefrorener, unfertilisierter Oozyten kann durch ICSI erhöht werden, wodurch eine vermutete Verhärtung der Zona pellucida kompensiert wird. Bei denen auf diese Weise gezeugten Kindern stellte man keine Auffälligkeiten fest (20).

Eine Behandlungsalternative ist die Gewinnung und Kryokonservierung unreifer Eizellen durch transvaginale Aspiration von Oozyten aus kleinen antralen Follikeln unter Verwendung von hochauflösendem Ultraschall. Der Vorteil besteht darin, dass die Zellen keine kälteempfindlichen meiotischen Metaphasespindel aufweisen. In diesem Fall ist vor der Fertilisation der konservierten, unreifen Oozyten zunächst eine In-vitro-Reifung der Zellen (IVM) erforderlich (Abbildung 2) (21). Je nach Protokoll der Kryokonservierung werden Reifungsraten zur befruchtungsfähigen Eizelle zwischen 50 und 70 Prozent genannt.

Kryokonservierung von fertilisierten Eizellen und Embryonen – Wenn vor Beginn der onkologischen Therapie genug Zeit für eine kontrollierte, ovarielle Überstimulation bleibt und die Patientin einen festen Partner hat, kann eine IVF- oder ICSI-Behandlung erfolgen (4). In Deutschland ist bei verheirateten Paaren nur die Kryokonservierung fertilisierter Oozyten rechtlich zulässig, wohingegen im Ausland auch Embryonen kryokonserviert werden können. Meistens muss aus Zeitgründen jedoch nach Alternativen für den Fertilitäts-erhalt gesucht werden.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe – Der ovarielle Kortex gilt als Speicher der Primordialfollikel. Erste Versuche zur Kryokonservierung dieses Gewebes reichen bis in die 1950er-Jahre zurück, blieben aber bis zur Entwicklung der Kryoprotektiva enttäuschend. Donnez et al. publizierten 2004 erstmals den Fall einer spontanen Schwangerschaft und der Geburt nach orthotoper (pelvine Lokalisation des Ovars) Retransplantation von zuvor kryokonserviertem Ovarialgewebe (22). Diese Publikation ist allerdings nicht unumstritten, weil die Restovarien der 25-jährigen Hodgkin-Lymphom-Patientin nicht vollständig entfernt wurden. Neben der

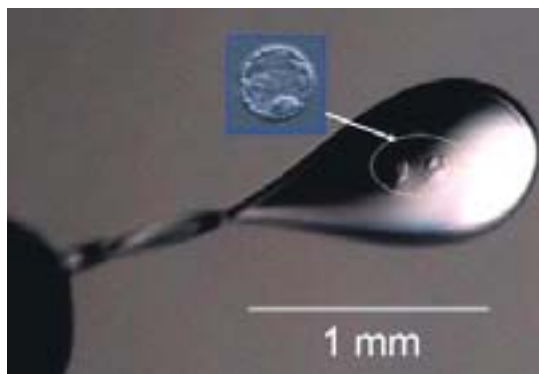


Abbildung 1: Vitrifikationsmethode: Darstellung eines Vitrifikationsloops mit darin eingeschlossener Blastozyste

orthotopen Transplantation wurde auch von einer heterotopen Transplantation von Ovarialgewebe nach Kryokonservierung, beispielsweise unter die Bauchdecke oder auf den Unterarm, berichtet (23).

Medikamentöse Maßnahmen

Eine ideale Therapieform zum Gonadenschutz wäre eine ausschließliche medikamentöse Behandlung der Ovarien. Als geeignete Substanzen wurden insbesondere GnRH-Analoga diskutiert. Das Konzept zur simultanen Behandlung mit GnRH-Analoga während der Chemotherapie beruht auf der Beobachtung, dass bei inaktiven Gonaden im präpubertären Alter die Fruchtbarkeit durch Chemotherapeutika weniger beeinträchtigt wird als in der reproduktiven Lebensphase. Hieraus folgert man, dass eine zytostatische Therapie bei simultaner gonadaler Suppression weniger gonadotoxisch sein könnte. In einigen tierexperimentellen Studien zeigten GnRH-Analoga protektive Effekte. Ataya et al. demonstrierten bei Rhesusaffen, dass der Primordialfollikelverlust durch eine Cyclophosphamid-Behandlung signifikant niedriger war, wenn parallel eine Behandlung mit GnRH-Analoga erfolgte. Bei der Kombinationsbehandlung wurde der Primordialfollikelpool um 29 Prozent reduziert, ohne GnRH-Gabe um 60 Prozent (24).

Die GnRH-Therapie ist aber umstritten. Jüngere Patientinnen haben eine größere ovarielle Reserve, ein Ovarialversagen tritt erst später ein, möglicherweise nach der Nachbeobachtungszeit. Diese Faktoren könnten vermeintliche protektive Effekte einer gonadalen Suppression erklären. Weil weder zellbiologische Grundlagenkenntnisse zu GnRH-Analogawirkungen noch prospektiv randomisierte Studien mit ausreichender Fallzahl

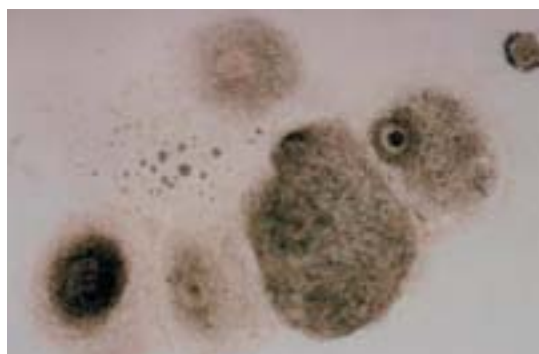


Abbildung 2: Gruppe unreifer Oozyten vor Beginn der In-vitro-Maturation. Die Zellen wurden aus kleinantralen Follikeln von 5 bis 12 mm Durchmesser aspiriert. Vergrößerung 40-fach

vorliegen, ist ein protektiver Effekt nicht nachgewiesen. Vor diesem Hintergrund findet seit Anfang 2005 in Deutschland eine von der German Breast Group (GBG) initiierte prospektiv randomisierte, multizentrische Studie zur Überprüfung der Effizienz einer simultanen Behandlung des hormonrezeptornegativen Mammakarzinoms mit Goserelin an mehr als 60 Patientinnen statt. Es ist vorgesehen, Goserelin vor Beginn der Chemotherapie in der adjuvanten oder neoadjuvanten Situation über die gesamte Dauer der Zytostase einzusetzen (25).

Besondere Zielgruppen

Fertilitätserhaltende Maßnahmen müssen auf die individuelle klinische Situation der Patientin zugeschnitten werden. Hierbei sind die verfügbare Zeit bis zum Beginn der onkologischen Therapie, das Alter, das Bestehen einer Partnerschaft, eine mögliche ovarielle Beteiligung an der Krebserkrankung sowie die eingesetzten gonadotoxischen Maßnahmen zu berücksichtigen. Grundsätzlich können diese Optionen bei allen Patientinnen in der reproduktiven Lebensphase erwogen werden. Die Vorgehensweise bei einigen Patientengruppen wird im Folgenden exemplarisch gesondert dargestellt.

Krebserkrankungen im Kindesalter

Krebserkrankungen im Kindesalter gehören zu den zweithäufigsten Todesursachen bei Kindern zwischen 1 und 14 Jahren. Zu den typischen Tumoren des Kindesalters gehören akute lymphatische Leukämien (ALL), Hodgkin-

oder Non-Hodgkin-Lymphom, Neuroblastom, Wilms-Tumor, Ewing-Sarkom, Osteosarkom oder genitales Rhabdomyosarkom. Der Fertilitätserhalt ist in diesem Lebensalter unsicher, weil ausschließlich experimentelle Ansätze wie die Kryokonservierung von ovariellem Kortex und unreifen Eizellen sowie eine die Chemotherapie begleitende GnRH-Analogatherapie verfügbar sind.

Patientinnen mit Mammakarzinom

Brustkrebs ist die häufigste maligne Neuerkrankung bei Frauen im reproduktiven Alter. Eine von 230 Frauen erkrankt vor ihrem 40. Lebensjahr an Brustkrebs; circa 15 Prozent aller Brustkrebsfälle treten vor dem 40. Lebensjahr auf. Diese Patientinnen werden mit Kombinationschemotherapien oft unter Einschluss von Cyclophosphamid behandelt. Weil die Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen durchschnittlich innerhalb von sechs Wochen nach Abschluss der chirurgischen Maßnahme initiiert wird, bleibt oft ausreichend Zeit für eine kontrollierte ovarielle Stimulation zur Oozytengewinnung. Bei konventionellen Stimulationsregimen steigen die Östradiolspiegel an. Deshalb hat man in jüngster Zeit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren erprobt, die aufgrund ihrer peripher antiöstrogenen Wirkung durch negative Rückkopplung die hypophysäre Sekretion von Gonadotropinen stimulieren. Auch bei diesen Patienten kann eine Kryokonservierung ovariellen Gewebes erfolgen, weil okkulte, ovarielle Metastasen sehr selten bei nichtmetastasiertem Brustkrebs auftreten.

TABELLE

Übersicht über etablierte und experimentelle Optionen zum Fertilitätserhalt bei Frauen, Männern und Kindern

	Frau	Mann	Kind
Etabliert	<ul style="list-style-type: none"> ● Kryokonservierung von Oozyten, fertilisierten Oozyten oder Embryonen (in Deutschland nicht möglich) mit anschließender Nutzung im Rahmen einer assistierten Reproduktion ● Spezielle Chemotherapie-Auswahl (seltene Option) ● Transplantation von Spenderovarien (Fallberichte) ● Operative Verlagerung der anatomischen Ovariallokalisation zum Schutz vor Bestrahlungsfolgen ● Spätere Teilnahme an einem Einzelspende-Programm nach onkologischer Therapie (in Deutschland nicht möglich) ● ART-Behandlung mit Surrogat-Mutterschaft bei vorausgehender Hysterektomie (in Deutschland nicht möglich) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Kryokonservierung von Ejakulatproben vor OP bzw. Chemotherapie mit anschließender Nutzung im Rahmen einer assistierten Reproduktion (ICSI) ● Kryokonservierung von Hodengewebe zur Verwendung im Rahmen einer späteren assistierten Reproduktion (ICSI) ● Spezielle Chemotherapieauswahl (seltene Option) ● Aussparung von bestimmten Bestrahlungsfeldern ● Donogene Inseminationstherapie, aber damit Verzicht auf genetisch identischen Nachwuchs 	<ul style="list-style-type: none"> ● Spezielle Chemotherapieauswahl (seltene Option)
Experimentell	<ul style="list-style-type: none"> ● Medikamentöse Protektion durch begleitende Therapie mit GnRH-Agonisten ● Kryokonservierung von Kortex-Ovarialgewebe und orthotope bzw. heterotope Reimplantation bzw. Xenotransplantation ● Gentechnologische Erzeugung haploider Gameten aus z. B. Knochenmarkzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Medikamentöse Protektion durch begleitende Therapie mit GnRH-Agonisten ● Gentechnologische Erzeugung haploider Gameten aus z. B. Knochenmarkzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Medikamentöse Protektion durch begleitende Therapie mit GnRH-Agonisten ● Kryokonservierung von Hodengewebe sowie Ovarialgewebe und orthotope bzw. heterotope Reimplantation bzw. Xenotransplantation ● Asservierung von Nabelschnurblut mit der Option der späteren Stammzellnutzung

ICSI, intrazytoplasmatische Spermiejektion; GnRH, Gonadotropin-Freisetzungshormon

Patientinnen vor pelviner Radiatio oder prophylaktischer Ovariectomie

Patientinnen, bei denen eine pelvine Radiatio geplant ist, beispielsweise bei Ewing-Sarkom, Osteosarkom, retroperitonealem Sarkom, haben verschiedene Therapieoptionen. Es kann eine ovarielle Transposition, eine ovarielle Kryokonservierung mit späterer Autotransplantation oder bei ausreichender Zeit eine ovarielle Stimulation und die transvaginale Oozytenaspiration vorgenommen werden. Patientinnen mit Mutationen in den BRCA-1- oder -2-Genen haben ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome und Ovarialmalignome. Bis zu zehn Prozent aller epithelialen Ovarialkarzinomfälle sind auf diese Mutationen zurückzuführen. Die prophylaktische Ovariectomie bei gesicherten Mutationsträgerinnen stellt eine Indikation für fertilitätserhaltende Maßnahmen dar. Hier wurden eine ovarielle Kryokonservierung und heterotope Autotransplantation, beispielsweise subkutan, vorgeschlagen. So könnte ein erheblich sicheres Monitoring des Gewebes erfolgen. Auch die Möglichkeit einer späteren In-Vitro-Maturation unreifer Oozyten (Abbildung 2) aus dem kryokonservierten Gewebe könnte infrage kommen (4).

Schlussfolgerungen

Die Zahl der Optionen zum Fertilitätserhalt hat sich erhöht und das Interesse für diese Maßnahmen ist auch durch die Publikation der ersten humanen Lebendgeburten nach Retransplantation kryokonservierten Ovargewebes gestiegen. Die Therapieoptionen sind noch als experimentell und nicht in der klinischen Routine etabliert zu betrachten. Eine Übersicht über etablierte und experimentelle Ansätze enthält die Tabelle. Die Zuweisung an Zentren, die sich mit dem Fertilitätserhalt beschäftigen, ist anzuraten. In Deutschland werden diese Maßnahmen an mehreren reproduktionsmedizinischen Zentren angeboten. Betroffene Patientinnen können dort umfassend beraten werden, um eine Entscheidung zu treffen. Die Kostenübernahme für diese größtenteils noch experimentellen Therapien ist nicht geklärt. Hier bieten sich private oder öffentliche Finanzierungsmodelle, beispielsweise durch Forschungsfonds, an.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 12. 2005, revidierte Fassung angenommen: 3. 5. 2006

LITERATUR

1. Robert-Koch-Institut: Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2004; 4. Auflage, Berlin.
2. Leung W, Hudson MM, Strickland DK et al.: Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3273–9.
3. Shusterman S und Meadows AT: Long term survivors of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 217–2.
4. Sonmezer M und Oktay K: Fertility preservation in female patients. *Human Reproduction Update* 2004; 10: 251–66.

5. Oktay K, Kan MT und Rosenwaks Z: Recent progress in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 263–8.
6. Familiari G, Caggiati A, Nottola SA et al.: Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum Reprod* 1993; 8: 2080–7.
7. Byrne J, Fears TR, Gail MH et al.: Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 788–93.
8. Meirow D, Lewis H, Nugent D, Epstein M: Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod* 1999; 14: 1903–7.
9. Rivkees SA, Crawford JD: The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 259: 2123–5.
10. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN: Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307–14.
11. Gosden RG, Wade JC, Fraser HM, Sandow J, Faddy MJ: Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. *Hum Reprod* 1997; 12: 2483–8.
12. Howell S und Shalet S: Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 927–43.
13. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW: The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117–21.
14. Meirow D, Nugent D: The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535–43.
15. Ray GR, Trueblood HW, Enright LP, Kaplan HS, Nelsen TS: Oophorectomy: a means of preserving ovarian function following pelvic megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease. *Radiology* 1970; 96: 175–80.
16. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D et al.: Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod* 1998; 13: 660–3.
17. LeFloch O, Donaldson SS, Kaplan HS: Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; 38: 2263–8.
18. von Wolff M, Esenhard S, Strowitzki T.: Ovarielle Protektion und Erhalt der Fertilität im Rahmen der Therapie gynäkologischer Malignome bei Kinderwunsch. *Gynakol Endokr* 2005; 3: 107–14.
19. Chen C: Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 19 (8486): 884–6.
20. Mikkelsen AL: Strategies in human in-vitro maturation and their clinical outcome. *Reprod Biomed Online*. 2005;10: 593–9.
21. von Otte S, Schöpfer B, Al Hasani S, Diedrich K: In-vitro-Maturation: Eine Perspektive der assistierten Reproduktion. *Der Gynäkologe* 2004; 8: 701–9.
22. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al.: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
23. Oktay K, Buyuk E, Veeck L et al.: Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837–40.
24. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R: Luteinizing hormone releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995; 52: 365–72.
25. Gerber B, Friedrich M, Maass N, Felberbaum R, von Minckwitz G, Ortman O: Ovarprotektion mit GnRH-Analoga: Bereits ein Standard? *Frauenarzt* 2005; 10: 880–5.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Sören von Otte
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
 Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
 E-Mail: svonotte@gmx.de