

PD Cornelia Leo
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

PD Cornelia Leo im Gespräch mit Dr. Cornelia Urech-Ruh und Dr. Mischa Schneider,
Kinderwunschzentrum Baden

Fertilitätsprotektion bei gynäkologischen Karzinomen

Der Anteil von Patientinnen mit Brustkrebs und auch anderen Malignomen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, ist in den letzten Jahren stetig am Steigen. Umso wichtiger ist es, diese Frauen vor Beginn der onkologischen Therapie bezüglich der Optionen des Fertilitätserhalts zu beraten und auf Wunsch die geeigneten Massnahmen durchzuführen.

Frauenheilkunde aktuell: Wie sieht für Euch ein Erstberatungsgespräch bei Frauen mit Brustkrebs aus, bei denen der Kinderwunsch noch nicht abgeschlossen ist?

Dr. Cornelia Urech-Ruh: Damit die Patientin kompetent beraten werden kann, erfolgt im Vorfeld des Gesprächs die interdisziplinäre Evaluation der Gesamtsituation, die Fragen zum Karzinomtyp, zum Allgemeinzustand der Patientin, zum Risiko einer Infertilität nach der onkologischen Therapie und zum Zeitfenster bis Therapiebeginn abdeckt.

Dabei gilt der Grundsatz, dass die fertilitätsprotektiven Massnahmen in keinem Fall die Prognose der Patientin beeinträchtigen dürfen. Ein Beratungsgespräch sollte bereits kurz nach Diagnosestellung in einem spezialisierten reproduktionsmedizinischen Zentrum angeboten werden. Bei uns ist das innerhalb von zwei Arbeitstagen jederzeit möglich.

Mit der Diagnose eines Malignoms bricht für die Patientin eine Welt zusammen, sie fühlt sich in ihrer ganzen Existenz bedroht. Zu den Ängsten und offenen Fragen kommt der Druck, wichtige Entscheidungen in Zeitnot treffen zu müssen. Zusätzlich belastend ist, dass die Patientin in kürzester Zeit mit bis zu dreissig bisher unbekanntem Menschen konfrontiert wird (Abb. 1); dazu gehören wir als Reproduktionsmediziner.

Ein Gespräch zum Thema Fertilitätsprotektion braucht deshalb viel Zeit und Einfühlungsvermögen, damit die Patientin in einer bedrohlichen Ausnahmesituation keine

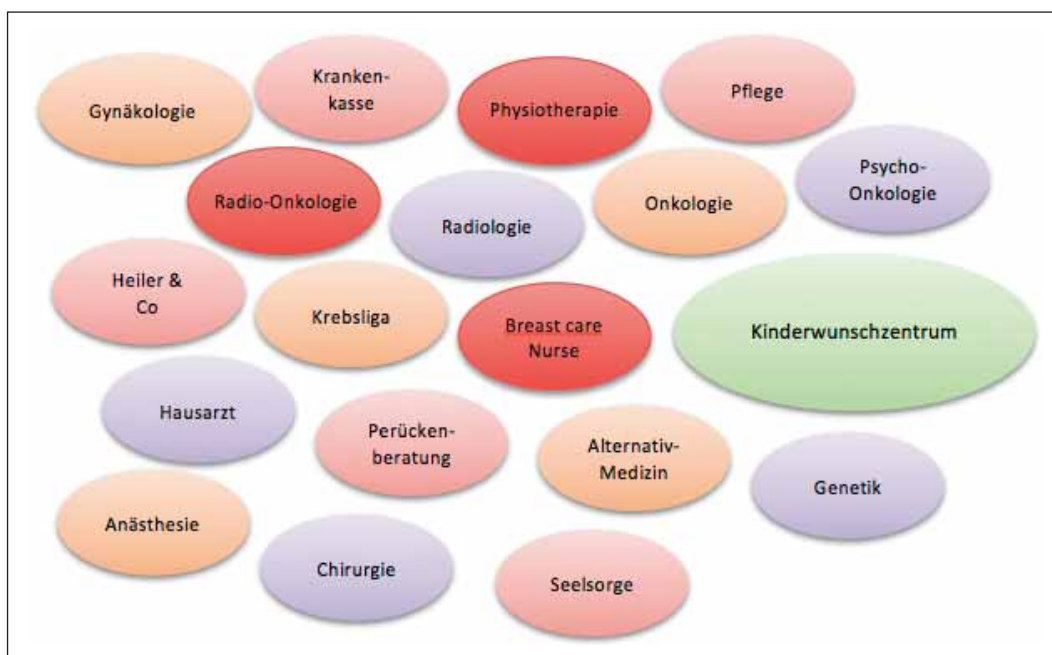


Abb. 1. Kontakte nach Krebsdiagnose

Beratung: *Checkliste des Kinderwunschzentrums Baden*

- Dringlichkeit des Kinderwunsches
- Partnerschaft, familiäre Situation, soziales Umfeld
- Anamnese: gynäkologisch und allgemein
- Antikonception
- Optionen der Fertilitätserhaltung individuell
- Erfolgchancen, abhängig von Methode und ovarieller Reserve (Alter, Antimüllerhormon, Anzahl antraler Follikel)
- Risikoabschätzung, abhängig von Methode (hormonelle Stimulation, Follikelpunktion, laparoskopische Ovarbiopsie etc.)
- Risikoabschätzung Ovarialinsuffizienz nach Therapie
- Risiko Tumorbefall Ovar
- Kombination operativer Eingriffe (Tumorchirurgie, Port-à-Cath, Ovarfreezing)
- Kosten (keine Pflichtleistung!)
- Alternativen: Adoption, Eizellspende
- Psychologische Unterstützung
- Angebot Informationsmaterial, FertiOnko-Studie

Entscheidung trifft, die sie später bereuen würde. Unsere Aufgabe ist es, den Blick auf das „Leben nach dem Krebs“ zu lenken mit der Hoffnung auf eigene Kinder.

Unsere Beratungsgespräche führen wir anhand der oben stehenden Checkliste.

Frauenheilkunde aktuell: Welche Optionen des Fertilitätserhalts sollten mit der Patientin besprochen werden?

Dr. Mischa Schneider: Das Angebot hängt in erster Linie von der Diagnose und vom Zeitfenster bis zur geplanten Therapie ab. So bleibt beispielsweise bei Patientinnen mit einer Diagnose aus dem rheumatologischen

Vor Menarche:

- Kryokonservierung von Ovargewebe

Nach Menarche:

- Kryokonservierung von Oozyten oder Zygoten (Vitrifikation)
- Kryokonservierung von Ovargewebe
- GnRh-Analoga
- (Transposition der Ovarien vor Radiotherapie)
- Kombination verschiedener Methoden

Abb. 2. Optionen der Fertilitätsprotektion bei der Frau

Formenkreis vor einer gonadotoxischen Therapie Zeit für wiederholte Stimulationen und damit für die Anlage eines grosszügigen Kryodepots. Man rechnet damit, dass bei Patientinnen unter 36 Jahren ca. 12–14 Eizellen für die spätere Geburt eines Kindes benötigt werden, bei Patientinnen im Alter von 37–39 mehr als das Doppelte.

Unter Zeitdruck, beispielsweise bei Kompression der Trachea durch ein Lymphom, ist die Kryokonservierung von Ovargewebe erste Wahl. Das gleiche gilt für ganz junge, sexuell noch nicht aktive Frauen, bei denen Eizellen nicht transvaginal entnommen werden können.

Möglich sind auch Kombinationen (Abb. 2) von verschiedenen Methoden. So kann bei ausreichendem Zeitfenster vor Therapiebeginn bereits zwei Tage nach einer Kryokonservierung von Ovargewebe mit der hormonellen Stimulation für eine Vitrifikation von Oozyten begonnen werden. Diese Möglichkeit kann auch mit Mammakarzinom-Patientinnen diskutiert werden (z.B. Entnahme des Ovargewebes gleichzeitig mit Port-a-Cath-Einlage mit anschliessender Stimulation).

Zusätzlich zu allen anderen Optionen sollten GnRh-Analoga während der Chemotherapie eingesetzt werden.

Damit werden die Gonadotropine auf ein präpubertäres Niveau gesenkt und die utero-ovarielle Perfusion vermindert. Das Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz kann so um 50% reduziert werden.

Frauenheilkunde aktuell: Wie sehen die Möglichkeiten für Patientinnen aus, die in keiner festen Partnerschaft sind?

Dr. Cornelia Urech-Ruh: Die Frage möchte ich eher umgekehrt stellen: Sollten Patientinnen in einer Partnerschaft anders beraten werden als alleinstehende Frauen?

Grundsätzlich können ja Patientinnen, die in einer festen Partnerschaft leben, Zygoten oder Embryonen an Stelle von Oozyten tiefgefrieren. Dank der Vitrifikationsmethode liegt die Überlebensrate einer Eizelle bei ca. 95%, weshalb wir zur Kryokonservierung von Oozyten raten. Damit behält die Patientin ihre reproduktive Autonomie.

Frauenheilkunde aktuell: Wie ist die Erfolgsrate bei der Kryokonservierung von Ovarialgewebe? Habt Ihr da bereits eigene Erfahrungen?

Dr. Cornelia Urech-Ruh: Inzwischen hat die Kryokonservierung von Ovargewebe das experimentelle Stadium verlassen. Eine erste Schwangerschaft publizierte Donnez bereits 2004. Das erste Schweizer Baby nach Replantation von Ovargewebe durch das Team des Kinderwunschzentrums Baden wurde im Jahre 2011 geboren. In einer retrospektiven Analyse des FertiPROTECT Netzwerks 2015 wurden 21 Schwangerschaften nach 95 Transplantationen erfasst. Eine Erfolgsrate von ca. 20% ist somit realistisch.

Frauenheilkunde aktuell: Gibt es Unterschiede in den Stimulationsprotokollen, wenn Frauen vor einer Chemotherapie für den Brustkrebs noch einen IVF-Zyklus durchführen lassen? Erhöht die hormonelle Stimulation das Rezidivrisiko?

Dr. Mischa Schneider: Theoretisch könnten hormonrezeptorpositive Tumorzellen durch eine hochdosierte Gonadotropinstimulation zur Gewinnung von Eizellen proliferieren. Beweise für oder gegen dieses Postulat gibt es nicht. Aus mehreren Gründen ist ein solcher Effekt aber sehr unwahrscheinlich: Nur während ca. einer Woche steigen die Oestrogenwerte bei einer Stimulation in den supraphysiologischen Bereich. Mit der gleichzeitigen Gabe eines Aromatasehemmers wird zudem die Oestrogenkonzentration auf die Hälfte reduziert. Zu bedenken ist auch, dass aus onkologischer Sicht ein Zeitraum von mehreren Wochen bis zur Chemotherapie – bei intaktem Menstruationszyklus mit entsprechender Oestrogenproduktion – als unbedenklich bezüglich des Rezidivrisikos gilt.

Frauenheilkunde aktuell: Neben dem Mammakarzinom, mit welchen onkologischen Patientinnen sollten aus Eurer Erfahrung heraus auch fertilitätserhaltende Massnahmen besprochen werden?

Dr. Cornelia Urech-Ruh: Alle Tumorpatienten – männlich oder weiblich – sollten einer Beratung in einem spezialisierten, reproduktionsmedizinischen Zentrum zugeführt werden. Eine versäumte Information kann auch haftpflichtrechtliche Konsequenzen haben. Die „Beratungsdisziplin“ bei Tumorpatienten ist inzwischen ausgezeichnet. Schlechter sieht es aus bei Patientinnen mit benignen Erkrankungen, bei denen mit einer eingeschränkten ovariellen Reserve gerechnet werden muss, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen oder einer schweren Endometriose (Abb. 3).

Bei jungen Frauen, die im Kindesalter eine Krebserkrankung durchgemacht haben, muss in der Tumornachsorge oder durch die Gynäkologin unbedingt daran gedacht werden, dass auch bei niedrigem oder mittlerem zytotoxischen Risiko mit einer bis zu zehn Jahren verkürzten fertilen Lebensphase zu rechnen ist.

Knochenmarkstransplantationen

- Sichelzellanämie
- Thalassaemia major
- Aplastische Anämie
- Autoimmunerkrankungen ohne Ansprechen auf immunsuppressive Therapie

Autoimmunerkrankungen, die zytotoxisch therapiert werden müssen

- Systemischer Lupus erythematodes
- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Behçet
- Morbus Wegener
- Multiple Sklerose

Ovarpathologie

- Endometriose Stadium III-IV
- Status nach Ovariectomie (z.B. Borderline-Tumor, Teratom, Ovar torsion)

Endokrine oder genetische Pathologie

- Turner-Mosaik
- Familiäre Häufung von frühzeitiger Ovarialinsuffizienz

Abb. 3. Fertilitätsprotektion bei benignen Erkrankungen

Eine Beratung im jungen Erwachsenenalter ist deshalb nötig mit dem Angebot, Oozyten als Fertilitätsreserve zu vitrifizieren.

Frauenheilkunde aktuell: Wie viel Zeit muss man einplanen vor einer Chemotherapie, um die Stimulation durchzuführen?

Dr. Mischa Schneider: Für eine Stimulation muss ein Zeitfenster von ca. zwei Wochen eingeplant werden. Möglich ist ein Start zu jedem Zeitpunkt im Zyklus. Bei einem Start in der Lutealphase sind auch Doppelstimulationen möglich, um eine grössere Anzahl Eizellen vitrifizieren zu können.

Ebenso ist eine Kryokonservierung von Ovargewebe in Kombination mit einer Stimulation und Vitrifikation von Eizellen möglich.

Frauenheilkunde aktuell: Bei den jüngeren Patientinnen finden sich ja häufiger auch BRCA-Mutationen. Haben Brustkrebspatientinnen mit einer BRCA-Mutation dieselben Optionen?

Dr. Cornelia Urech-Ruh: Da Frauen mit einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen ein Risiko von 15–56% haben im Laufe ihres Lebens ein Ovarialkarzinom zu entwickeln, ist die Vitrifikation von Eizellen sicher erste Wahl. Interessant ist in diesem Zusammenhang natürlich auch die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik mit Transfer von Embryonen, die von der Mutation nicht betroffen sind. Der Verdacht, dass bei Genträgerinnen grundsätzlich weniger Eizellen gewonnen werden, hat sich nicht bestätigt.

Frauenheilkunde aktuell: Beteiligen sich die Krankenkassen an den Kosten?

Dr. Mischa Schneider: Leider beteiligen sich die Krankenkassen nicht an fertilitätsprotektiven Massnahmen. Für eine hormonelle Stimulation mit Vitrifikation von Eizellen entstehen Kosten von ca. 3000–5000 Franken. Die Kosten variieren von Zentrum zu Zentrum zum Teil beträchtlich. Eine Pharmafirma stellt in der Schweiz Medikamente kostengünstig zur Verfügung. In unserem Zentrum haben wir zudem die Möglichkeit, bedürftige Patienten aus einem Fond zu unterstützen. Die Krebsliga wurde meines Wissens bisher nicht, oder erfolglos angefragt. Da bestünde eventuell noch Potential.

Frauenheilkunde aktuell: Vielen Dank für dieses spannende Interview!