

Fertilitätserhaltung

Eine Herausforderung bei jungen onkologischen Patienten

Die Behandlung von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist eine Erfolgsgeschichte: Die Überlebenschancen haben sich in den letzten Jahrzehnten enorm verbessert, sodass der Grossteil der Betroffenen geheilt werden kann und das Erwachsenenalter erreicht. Eine der ernstesten Langzeit-Nebenwirkungen kann im Verlust der endokrinen Funktion des Ovars bestehen, mit Auswirkungen auf die Pubertätsentwicklung und die Fertilität. Das Gespräch über Sexualität und Fertilität bietet gerade auch onkologisch erkrankten Jugendlichen die Chance, den Blick wieder in die Zukunft, auf die Zeit nach der Therapie, zu lenken und die Hoffnung auf Heilung zu stärken.

Auswirkungen auf Pubertät und Fertilität

Die Schädigung der Keimdrüsen durch die onkologische Therapie ist von verschiedenen Faktoren abhängig: vom Alter der Patientin (je älter die Patientin, desto höher ist das Risiko für Ovarialinsuffizienz), von der Tumorart (z.B. Hodg-

Durch die gonadotoxische Behandlung werden wegen der engen Koppelung der Granulosazellen und Eizellen sowohl die endokrine Funktion (Östradiolproduktion) als auch die Fertilität beeinträchtigt oder zerstört. Im Gespräch sollten das Mädchen und die Eltern auf folgende mögliche Nebenwirkungen hingewiesen werden.

- Nebenwirkungen und Risiken allfälliger fertilitätsprotektiver Massnahmen

Beim Knaben ist auch das präpubertäre Keimepithel sehr empfindlich hinsichtlich gonadotoxischer Schädigung. Das Keimepithel und somit die Spermatogenese werden häufig irreversibel geschädigt mit der Folge der Azoospermie. Die endokrine Funktion der Hoden hingegen, die Testosteronproduktion, wird selten beeinträchtigt.



R. Draths, Luzern: „Die Schädigung der Keimdrüsen bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen zählt zu den ersten Langzeit-Nebenwirkungen onkologischer Therapien. Bei Kindern und Jugendlichen stehen die hämatologischen Erkrankungen im Vordergrund, bei denen oft nur ein kurzes Zeitfenster für Beratung und allenfalls Einleitung einer fertilitätserhaltenden Therapie bleibt.“

Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung

Die heute zur Verfügung stehenden fertilitätserhaltenden Möglichkeiten bei der erwachsenen Frau können nicht direkt auf eine Jugendliche übertragen werden. Zudem stellen sich weitere ethische, psychologische und rechtliche Fragen, da jeweils die Interessen der minderjährigen Patientin sowie der Eltern zu berücksichtigen sind. In jedem Fall hat die onkologische Behandlung den Vorrang, es darf nicht zu einer zeitlichen Verzögerung der überlebenswichtigen Therapie kommen. Bei Kindern und Jugendlichen stehen die hämatologischen Erkrankungen im Vordergrund, bei denen oft nur ein kurzes

kin-Lymphom) und von der gewählten Behandlung (alkylierende Substanzen, Kombination Beckenbestrahlung und Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie, KM-Transplantation).

Das Ovar ist präpubertär weniger empfindlich für chemo- und radiotherapeutische Schädigungen als postpubertär. Damit ist die Chance auf Erhalt der Fertilität bei jüngeren Patientinnen höher.

Mögliche Auswirkungen der onkologischen Therapie auf die reproduktive Gesundheit beim Mädchen:

- Pubertätsverzögerung oder Pubertätsstillstand
- Primäre oder sekundäre Amenorrhö
- Notwendigkeit einer passageren oder bleibenden Hormonsubstitution
- Eingeschränkte Fertilitätschancen

Zeitfenster für Beratung und allenfalls Einleiten der fertilitätserschützenden Therapie bleibt (Tab.).

Fertilitätsprotektive Möglichkeiten beim Knaben

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein etabliertes, nicht invasives Verfahren, das ohne Zeitverzögerung angewendet werden kann. Daher wird diese Methode oft als selbstverständlich angesehen. Bei Jugendlichen muss die enge Koppelung von Samengewinnung und Sexualität berücksichtigt und in einem feinfühligem Gespräch zuerst der Wissensstand und die körperliche Reife erfragt werden. Um diesen intimen Bereich zu thematisieren und konkret über Masturbation und Ejakulation zu sprechen, empfiehlt sich, auch bei jüngeren, 13- oder 14-jährigen Knaben, ein Gespräch ohne Beisein der Eltern. Bei jüngeren Knaben kann alternativ die Möglichkeit der elektrostimulierten Ejakulation oder die Kryokonservierung von testikulären oder epidymalen Spermien angesprochen werden, die nach Literatur bereits bei einem Hodenvolumen von >4ml/10ml bzw. Tannerstadium ≥ 2 erwogen werden kann. Rechtliche und finanzielle Fragen sowie das schriftliche Einverständnis des Betroffenen und der Eltern müssen vorher besprochen und geklärt sein. Der Entscheid über eine allfällige Verwendung der Spermien darf ausschliesslich durch den Jugendlichen getroffen werden, die Kryokonservierung wird im Todesfall beendet. Für präpubertäre Knaben steht bis heute nur die Kryokonservierung von Testesgewebe zur Verfügung, die aber noch als experimentell einzustufen ist.

Wichtig zu wissen:

- Knaben soll der Unterschied von Fertilität und Sexualfunktion (Potentia coeundi und Potentia generandi) erklärt werden
- Jugendliche und Kinder begrüssen die Besprechung der Fertilität vor Beginn der Chemotherapie
- Die Aufklärung des Knaben soll einfühlsam und taktvoll erfolgen, evtl. in Abwesenheit der Eltern
- Bei Hodgkin-Lymphom und Hodenkrebs liegt oft eine schlechte Spermi-

Übersicht fertilitätsprotektiver Möglichkeiten

Beim Knaben:			
Methode	Zeitpunkt	Erfahrung	Zeitfenster
Kryokonservierung von Spermien	pubertär	etabliert	keines
Kryokonservierung von Testesgewebe	präpubertär	experimentell	keines
Beim Mädchen:			
Transposition der Ovarien	vor Radiatio des kleinen Beckens	ausreichende Erfahrung	keines
Kryokonservierung fertilisierter Oozyten	postpubertär, in fester Partnerschaft	etabliert	zwei Wochen
Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten	postpubertär	experimentell, mit neuen Verfahren gute Ergebnisse	zwei Wochen
Kryokonservierung von Ovargewebe	pubertär	experimentell, erste Schwangerschaften	keines
Suppression der Ovaraktivität durch GnRH-Agonisten	pubertär	ausreichende Erfahrung, aber Effektivität umstritten	eine Woche

Tab.

- enqualität bzw. Azoospermie vor
- Die Einwilligung in die Lagerung hat durch den entscheidungskompetenten Knaben und seine Eltern zu erfolgen und beinhaltet auch die vertragliche Regelung für den Todesfall

Fertilitätsprotektive Möglichkeiten beim Mädchen

- Die Bestrahlung des kleinen Beckens kann sowohl am Ovar als auch am Uterus zu Schädigungen führen. Es besteht die Möglichkeit der laparoskopischen Transposition der Ovarien, womit diese aus dem Bestrahlungsfeld transponiert werden. Bei Indikation kann in der gleichen Sitzung Ovargewebe zur Kryokonservierung entnommen werden. Die Chancen zur Wiedererlangung ovulatorischer Zyklen nach abgeschlossener Radiatio sind hoch (bis 85%). Mit dem Eingriff sind Risiken verbunden: Entwicklung von Ovarialzysten (25%), ovarielle Ischämie (4%), Notwendigkeit der Tubendurchtrennung (mit späterer IVF-Notwendigkeit) und in ca. 18% postoperative Schmerzen und nachfolgende Revision. Der Uterus kann vor den Folgen der Bestrahlung nicht geschützt werden.
- Die etablierte Methode der Kryokonservierung fertilisierter Oozyten kommt bei Jugendlichen kaum infrage, da sie eine feste Partnerschaft mit Kinderwunsch voraussetzt. Hin-

gegen besteht in der Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten eine partnerunabhängige Alternative, die aber ebenfalls eine Stimulation der Ovarien und ein entsprechendes Zeitfenster (zwei Wochen) erfordert sowie den Eingriff zur Entnahme der Oozyten. Die Implantationsrate ist mit konventioneller Kryokonservierung niedrig, konnte aber durch neuere Verfahren (Vitrifikation) deutlich verbessert werden.

- Für jüngere Patientinnen steht als weitere Möglichkeit die Kryokonservierung von Ovargewebe mit Replantation nach abgeschlossener Therapie zur Verfügung, welche in den letzten Jahren zu mehreren Schwangerschaften und Geburten gesunder Kinder geführt hat. Dabei wird Ovargewebe (Teil eines Ovars oder ganzes Ovar) laparoskopisch entnommen und in einem speziellen Verfahren kryokonserviert, was nur in spezialisierten Zentren möglich ist. Medizinische (z.B. Transplantation von Mikrometastasen), rechtliche und ethische Bedenken sind sorgfältig abzuwägen, da erst begrenzte Erfahrungen mit dieser Technik bestehen.
- Seit längerem wird die medikamentöse Suppression der Ovaraktivität durch GnRH-Agonisten (GnRHa) zur Ovarprotektion kontrovers diskutiert. Ziel ist, einen passageren Hypogonadismus hervorzurufen, um die Ovarien



© iStockphoto.com

– ähnlich der präpubertären Situation – vor der gonadotoxischen Wirkung der Chemotherapie zu schützen. Ein protektiver Effekt wird durch mehrere Studien gezeigt, ist jedoch noch nicht eindeutig belegt. Häufig wird die Methode mit anderen fertilitätsprotektiven Techniken kombiniert. Zur genügenden Suppression ist ein Zeitfenster von einer Woche vor Therapiebeginn nötig, bei kürzerem Zeitfenster können GnRH-Antagonisten zur Anwendung kommen.

Integration verschiedener Techniken

Um bei einer Patientin die Fertilität bestmöglich zu erhalten, ist es oft sinnvoll, verschiedene Techniken zu kombinieren:

Die Transposition der Ovarien (falls indiziert) kombiniert mit:

- Kryokonservierung von Ovargewebe
- GnRH-Antagonisten, evtl. -Agonisten

- bei älteren Jugendlichen allenfalls Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten
- bei bestehender Partnerschaft evtl. Kryokonservierung fertilisierter Oozyten und Ovarialgewebe

Schlussfolgerung

Präpuberale Kinder sollen vor der Anwendung nicht wirksamer oder nicht etablierter Methoden geschützt werden, womit die meisten fertilitätserhaltenden Techniken wegfallen. Besteht ein hohes gonadotoxisches Risiko, kann nach eingehender Beratung durch den Spezialisten bei präpuberalen Knaben die Kryokonservierung von Hodengewebe (im Rahmen von Studien) erwogen werden. Rahmenbedingungen, ethische Überlegungen und Kosten sind vorher genau zu besprechen.

Für Jugendliche ist es wichtig, dass sie vor gonadotoxischer Therapie über mögliche Spätwirkungen aufgeklärt und über fertilitätserhaltende Massnahmen bera-

ten werden. Für Knaben soll die Spermienservierung angeboten werden, für Mädchen vor Beckenbestrahlung die laparoskopische Transposition der Ovarien, eventuell in Kombination mit Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe. Bei systemischer Therapie mit hohem gonadotoxischem Risiko sind die Kryokonservierung von Ovargewebe und/oder die Ovarsuppression mit GnRH-Analoga zu erwägen. Für die optimale Beratung und rechtzeitige Therapieeinleitung ist eine enge Zusammenarbeit der betreuenden Fachpersonen (Kinderonkologen, Jugendgynäkologen, Psychoonkologen und Reproduktionsmediziner) mit spezialisierten Zentren, am besten in einem Netzwerk, nötig.

Literatur:

- Anderson RA, Wallace WH: Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum Reprod* 2008 Oct; 23(10): 2246-51
- Cohen CB: Ethical issues regarding fertility preservation in adolescents and children. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Aug; 53(2): 249-53
- Dudzinski D: Ethical Issues in Fertility Preservation for Adolescent Cancer Survivors: Oocyte and Ovarian Tissue Cryopreservation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 97-102
- Schover I: Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2): 281-4
- Fallat ME, Hutter J: American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology: Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008 May; 121(5): e1461-9
- Glaser AW, Phelan L: Fertility preservation in adolescent males with cancer in the United Kingdom: A survey of practice. *Arch Dis Child* 2004; 89(8): 736-7
- Green DM, Sklar CA: Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2374-81
- Hart R: Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. *BMJ* 2008; 337: 1045-1048
- Schmidt KT: Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG* 2010; 117: 163-174

Netzwerke in der Schweiz:

- www.grssgo.ch (Groupement Romand de la Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique)
- www.fertiprotekt.ch/www.fertiprotekt.de (Schweizer/Deutsches Netzwerk für fertilitätsprotektive Massnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie)

Autorin:

Dr. med. Ruth Draths
 Leiterin Kinder- und Jugendgynäkologie
 und firstlove-Projekt
 Neue Frauenklinik Luzern und Kinderspital
 Kantonsspital Luzern
 E-Mail: ruth.draths@ksl.ch
 LOonk100200