



## Fertilitätsprotektion

# Brustkrebs und Kinderwunsch

Neuerkrankungen mit einem Mammakarzinom betreffen bis zu 25% Patientinnen unter 45 Jahren. Rund 5% der Betroffenen sind sogar jünger als 40. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Indikation zur Beratung für einen Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen in der reproduktionsmedizinischen Sprechstunde.

**D**ie Diagnose eines Malignoms in jungen Jahren hat weitreichende Folgen für die Lebensplanung der betroffenen Frauen und schlägt sich aufgrund verschiedener Faktoren deutlich in einer im Vergleich zu gesunden Altersgenossinnen um 38% reduzierten Geburtenrate nieder. Das Mammakarzinom hat mit einem Anteil von etwa 21% den grössten Anteil an dem sogenannten Geburtendefizit bei jungen Karzinom-Überlebenden.

Auf der anderen Seite ist der Wunsch nach Gründung einer Familie jedoch für die Frauen auch Ausdruck des starken Verlangens, Autonomie und ein Stück Lebensnormalität zurückzuerlangen: 76% der unter 35-jährigen kinderlosen onkologischen Patienten wünschen sich später ein eigenes Kind. Jede siebte Patientin gibt sogar an, dafür Einbussen bei der onkologischen Sicherheit für sich in Kauf nehmen zu wollen, sollte dadurch die Realisierung des späteren Kinderwunsches erfüllt werden können.

## Auswirkungen auf die Fertilität

Eine **adjuvante endokrine** Therapie scheint im Hinblick auf die Fertilität unbedenklich zu sein. Deutlich problematischer ist jedoch die mit ihr einhergehende altersbedingte Fertilitätsabnahme im Verlauf einer fünf- bis zehnjährigen Therapie. Die weibliche Fertilität nimmt im Alter zwischen 35 und 40 um circa 50% ab, um anschliessend gen null zu tendieren (Abb. 1). Eine endokrine Therapie verhindert die Realisierung des Kinderwunsches in dieser für die Familienplanung der Frauen entscheidenden Phase.

Eine **lokoregionäre Strahlentherapie** hat keine nachgewiesenen nennenswerten Effekte auf die weibliche Fertilität.

Die negativen Effekte von **Chemotherapeutika** auf die Gonadenfunktion hingegen sind gut belegt und werden unter anderem mit einer direkten zytoplasmatischen Toxizität, der Schädigung des Erbgutes oder einer alterierten ovariellen Gefässstruktur erklärt.

Klinische Folgen beinhalten eine Störung der Pubertätsentwicklung, vorübergehende oder bleibende Zyklusstörungen (Oligo-/Amenorrhö) bis hin zur prämaturnen Ovarialinsuffizienz mit daraus resultierendem Östrogenmangel und Subfertilität. Neben klimakterischen Symptomen drohen mittelfristig eine genitale Atrophie, Osteoporose und ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil.

Das Risiko für eine prämaturne ovarielle Insuffizienz ist deutlich altersabhängig und damit bei jüngeren Frauen weniger ausgeprägt als bei älteren Patientinnen. Das Amenorrhörisiko korreliert zudem beispielsweise direkt mit der Dosis der Alkylanzien sowie negativ mit dem vor der Chemotherapie erhobenen Anti-Müller-Hormon (AMH)-Wert, welcher als gut etablierter Surrogatmarker des vorhandenen Follikelpools gilt.

## Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Dieses Verfahren wird bereits weltweit an spezialisierten Zentren erfolgreich durchgeführt. Vorteile sind, dass es nicht zu einer hormonellen Belastung kommt, und der geringere Zeitbedarf. Anders als bei bestimmten Entitäten wie Leukämien, Neuroblastom, Burkitt-Lymphom oder Ovarialtumoren scheint bei einer Replantation des konservierten Gewebes keine Gefahr für eine Übertragung maligner Zellen zu bestehen. Nachteile des Ver-

## KEYPOINTS

- Bei Erstdiagnose Mammakarzinom frühzeitige Beratung zum Fertilitätserhalt wegen optimaler zeitlicher Integration fertilitätsprotektiver Massnahmen
- Vorliegende AMH-Werte (und negatives STD-Screening) für Erstberatung hilfreich
- Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen benötigt ca. 14 bis 21 Tage und bringt substanzielles, gut kalkulierbares Sicherheitsniveau
- Ovar-Kryokonservierung nur an spezialisierten Zentren, weltweit ca. 120 Schwangerschaften
- Kostenübernahme durch die Grundversicherung: bei <40 Jahren und bei >20% Risiko für Amenorrhö
- GnRH-Agonisten bei HR+ aus onkologischer Sicht gemäss neueren Daten bereits parallel zur Chemotherapie unbedenklich
- Schwangerschaften nach Mammakarzinom verschlechtern Überleben nicht
- Timing der Schwangerschaft nach mindestens 6, besser 12 Monaten; nach Radiatio nach 12 bis 24 Monaten

fahrens sind die Notwendigkeit eines zusätzlichen operativen Eingriffes und die im Vergleich zur Oozyten-Kryokonservierung weniger exakt kalkulierbaren Erfolgsaussichten. Bei rund 90% der Betroffenen kann eine endokrine Aktivität des ovariellen Transplantats dokumentiert werden. Hierfür muss mit ungefähr vier bis fünf Monaten Latenzzeit gerechnet werden. Mehr als 120 Lebendgeburten wurden so bereits weltweit dokumentiert,

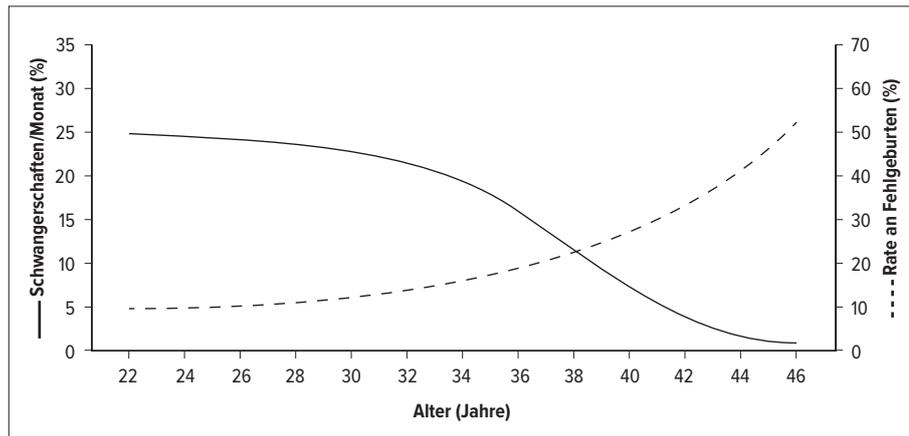


Abb. 1: Altersabhängige Fruchtbarkeit und ansteigendes Abortrisiko

0	Stimulation stets im Antagonistenprotokoll
0	Beginn im Gegensatz zur klassischen IVF jederzeit ohne Zeitverzögerung (auch luteal) möglich
0	Kostimulation mit Aromatasehemmer (Letrozol) reduziert signifikant die zirkulierenden E2-Level
0	Zeitbedarf, d. h. Verzögerung der neoadjuvanten Chemotherapie um ca. 14 bis 21 Tage, das empfohlene Intervall bis zur adjuvanten Chemotherapie kann somit i. d. R. eingehalten werden.
0	Ovulationsinduktion/Trigger durch GnRH-Agonisten (anstelle von hCG) eliminiert die OHSS-Gefahr.

Tab. 1: Prinzipien der hormonellen Stimulation beim Fertilitätsershalt/Kryokonservierung von Oozyten

0	Bei reduzierter ovarieller Reserve nach Chemotherapie ist der prognostische Wert von AMH und FSH erfahrungsgemäss eingeschränkt (insbesondere bei jüngeren Frauen häufig schwankende Parameter im Verlauf der Zeit)
0	Die Therapie richtet sich nach der Sterilitätsursache, sie unterscheidet sich grundsätzlich nicht von anderen Patienten.
0	Ausnahme HR+ •monofollikuläre Stimulation +/- IUI: o Letrozol-Monotherapie oder in Kombination mit Gonadotropinen •In-vitro-Fertilisation/ ICSI o Natural Cycle IVF ohne Stimulation o Mini-IVF z. B. Letrozol +/- low-dose Gonadotropine o klassische IVF/ICSI-Stimulation mit Gonadotropinen + Letrozol adjuvant
0	Bei prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI) oder Therapieversagen im Rahmen einer reduzierten ovariellen Reserve (DOR): Eizellspende (Ausland)

Tab. 2: Reproduktionsmedizinische Optionen bei Subfertilität nach vorangegangenem Mamma- karzinom

wobei der Schwangerschaftseintritt zum Teil spontan, zum Teil mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) erzielt wurde.

### Kryokonservierung von Oozyten

Der Gewinnung von Oozyten per ultraschallgesteuerter Follikelpunktion geht in der Regel eine hoch dosierte Hormonstimulation analog zur klassischen IVF voraus (Tab. 1). Anstelle einer Fertilisierung der somit gewonnenen Oozyten werden diese in der Folge elektiv kryokonserviert (vitrifiziert).

Im weiteren Verlauf kann das reproduktive Sicherheitsbedürfnis der Betroffenen einerseits mit der realistisch erzielbaren kumulativen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit andererseits anhand innovativer Berechnungstools abgeglichen werden. Letzteres ist stark vom Alter der Patientin beim Konservieren der Oozyten (Qualität der Eizellen) einerseits sowie von der Anzahl der gewonnenen Oozyten (Quantität) andererseits abhängig. In Absprache mit den behandelnden Onkologen kann auf Wunsch der Patientin eine zweite Stimulation infrage kommen, um durch ein gezieltes Vergrössern des Kryodepots ein individuell höheres Absicherungs-niveau anstreben zu können.

### Sicherheitsaspekte

Behandlungszyklen mit vormalig gefrorenen Gameten weisen gleiche Erfolgchancen auf wie sogenannte Frischzyklen. Auch Häufungen von geburtshilflichen Komplikationen, höhere Aneuploidieraten oder Mosaizismus auf Ebene der Präimplantationsembryonen sind ebenfalls nicht zu erwarten. Befürchtungen hinsichtlich deletärer Folgen einer Langzeitkryokonservierung auf Eizellqualität oder Erfolgchancen bestätigten sich ebenfalls nicht.

Für die betroffene Patientin ist der Eingriff zur Eizellentnahme komplikationsarm: In etwa 0,42% der Fälle kommt es zu intraabdominellen Blutungen, ausgeprägten Schmerzen oder einer Torsion des Ovars. Infektionen treten in weniger als 1% der Fälle auf und können in Risikosituation

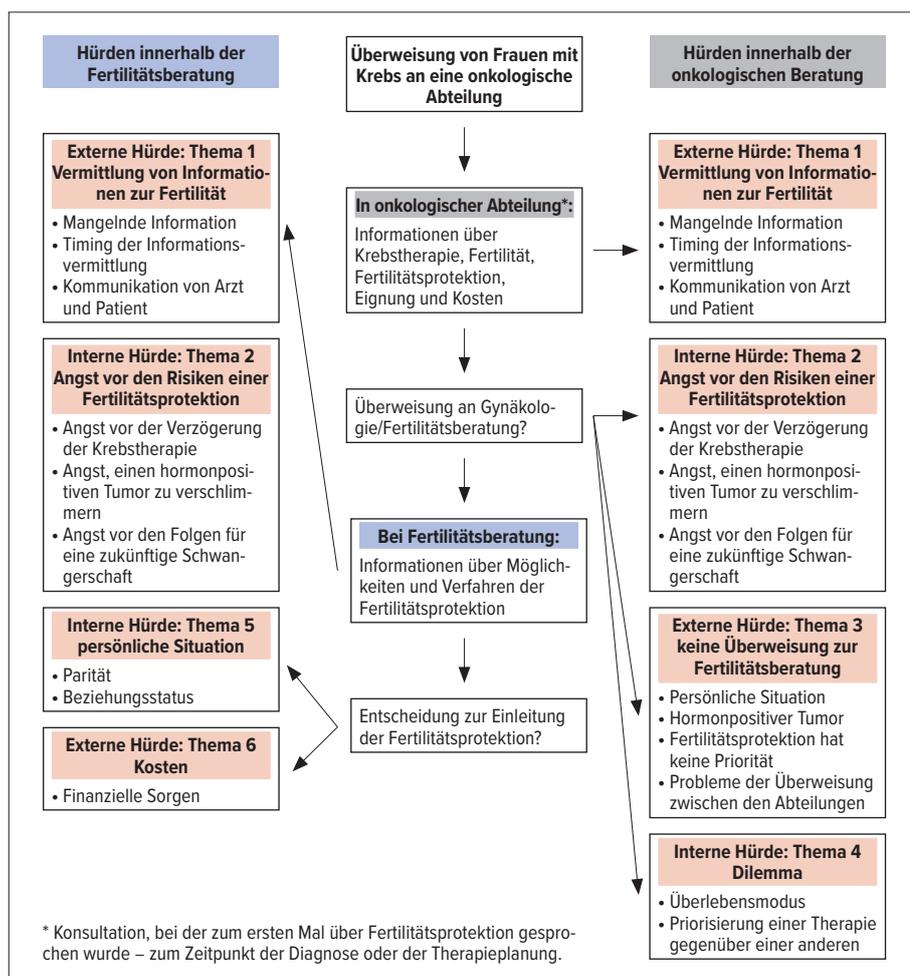


Abb. 2: Hindernisse für die Fertilitätsprotektion bei Krebs

ationen durch eine Antibiotikaphylaxe verhindert werden. Durch die routinemässige Anwendung von GnRH-Agonisten als Trigger gehören klinisch relevante ovarielle Überstimulationen (OHSS) in aller Regel der Vergangenheit an.

## GnRH-Agonisten

Frühere, auch in den S2k-Leitlinien erwähnte Empfehlungen rieten bei rezeptorpositiven Patientinnen aus onkologischen Sicherheitserwägungen dazu, auf eine Downregulation als fertilitätserhaltende Massnahme zu verzichten. Dagegen zeigen neuere Auswertungen aus der SOFT/TEXT-Studie, dass die Anwendung bei diesen Patientinnen mindestens unbedenklich ist. Sie dürfte damit in Zukunft ihren Stellenwert haben.

## Hürden und Hindernisse

In der Praxis ist es oft eine grosse Herausforderung, die Erstberatung und Ein-

leitung von fertilitätsprotektiven Massnahmen zeitlich in die intensive und emotionale Phase von chirurgischer und adjuvanter Therapie zu integrieren. Diverse externe und interne Hindernisse müssen hierbei überwunden werden (Abb. 2).

## Kostenübernahme

Seit dem 1. Juli 2019 wird der Fertilitätserhalt unter gewissen Umständen durch die Grundversicherung übernommen. Folgende Kriterien müssen dafür erfüllt sein:

- Alter der Patientin oder des Patienten <40 Jahre
- Risiko einer krebsbedingten dauerhaften Unfruchtbarkeit >20%
- Kryokonservierung von Eizellen, Spermien, Ovar-/Hodengewebe
- Teilnahme am nationalen Register/ (SGRM/Fertisave)

Nicht vergütet wird die Downregulation mit GnRH-Agonisten.

## Schwangerschaften nach Mammakarzinom: Optionen und Prognose

Tabelle 2 fasst die Therapiemöglichkeiten zum Fertilitätserhalt bei Mammakarzinompatientinnen zusammen. Eine Schwangerschaft bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Brustkrebs kann als sicher bezeichnet werden und gefährdet das Gesamtüberleben nicht. Im Gegenteil scheint gemäss einer Metaanalyse über 14 Studien aus 2010 unter Umständen sogar ein gewisser Überlebensvorteil zu bestehen. Von Bedeutung für die Prognose von Mutter und Kind ist anscheinend jedoch das Timing der Schwangerschaft nach der Erkrankung: Bei Frauen mit lokalisierter Erkrankung scheint ein Schwangerschaftseintritt mehr als sechs Monate nach Therapieende im Hinblick auf das Gesamtüberleben unbedenklich zu sein. Bei kürzeren Intervallen kann eine Risikoerhöhung derzeit nicht ausgeschlossen werden. Für die Schwangerschaft bedeutet eine Geburt innerhalb von zwölf Monaten nach Beginn der Chemotherapie ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und Neugeborene, die zu klein für ihr Gestationsalter sind (SGA-Kinder), wobei es hier ab dem zweiten Jahr zu einer Normalisierung kommt. ■

Autor:

Dr. med. Florian Götz

Facharzt Gynäkologie und Geburtshilfe, FMH

Spezielle Reproduktionsmedizin und

gynäkologische Endokrinologie (CH)

Ärztlicher Leiter

360° Kinderwunsch Zentrum Zürich

E-Mail: florian.goetze@360grad.ch

■15

## Literatur:

Anderson RA et al.: Hum Reprod 2018; 33: 1281-90  
 • Azim HA et al.: Eur J Cancer 2011; 47: 74-83 • Bodri D et al.: Reprod Biomed Online 2008; 17: 237-43 • Jones G et al.: Hum Reprod Update 2017; 23: 433-57 • Regan MM et al.: J Clin Oncol 2019; 37: 862-6 • Regan MM et al.: Ann Oncol 2017; 28: 2225-32 • S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen. Stand September 2017, AWMF-Registernummer 015/082 (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html)