

Kommission Leitlinien

S2k-Leitlinie zu Fertilitäts-erhalt bei onkologischen Erkrankungen

Derzeit sind Delegierte der DGIM-Kommission „Leitlinien“ an über 80 Leitlinien der internistischen Schwerpunktgesellschaften beteiligt. Bei der Überarbeitung der S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ war Professorin Dr. med. Nicole Reisch-Pawlu, Leiterin des Bereichs Endokrinologie am LMU-Klinikum München, Mandatsträgerin der DGIM. Gemeinsam mit ihrer Mitarbeiterin Orsela Dervishi fasst sie die Keyfacts zusammen.

Ziel fertilitätserhaltender Maßnahmen ist es, die Chance auf eine spätere Schwangerschaft oder Vaterschaft zu sichern, ohne die Wirksamkeit der onkologischen Therapie zu beeinträchtigen. 88 % der Patienten fühlen sich über das Thema Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen unzureichend informiert. Ohne spezielle Schulung sprechen nur 6,7 % der Ärztinnen das Thema an, mit Schulung steigt dieser Anteil auf 46 %.

Die praxisnah angelegte Leitlinie bietet einen Überblick über die bestehenden Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Frauen und Männern sowie über das Vorgehen bei ausgewählten Tumor-entitäten.



▲ Prof. Dr. Nicole Reisch-Pawlu



▲ Orsela Dervishi

Ursachen und Zeichen der Fertilitätsstörung durch onkologische Therapie

Die onkologischen Therapien führen häufig zu einer partiellen oder kompletten Schädigung der Gonadenfunktion bei beiden Geschlechtern mit dem möglichen Einhergehen eines Verlustes der Keimzellen. Das Ausmaß der gonadalen Schädigung hängt dabei vor allem vom Alter der Patienten, sowie von der Art, der Dosis und der Dauer der medikamentösen Therapie und der Strahlentherapie ab. Zu den gonadotoxischen onkologischen Therapien zählen:

- operative Therapie
- **Chemotherapie**
 - Schädigung der ovariellen Gefäße und Gewebes, Follikel und Oozyten bei Frauen
 - reversible oder irreversible Azoospermie bei Männern
 - **Siehe ■ Tab. 1 und 2 für eine orientierende Darstellung der ovaritoxischen Wirkung aufgrund verschiedener Chemotherapeutika.**
- zielgerichtete Therapien/Immuntherapien (Datenlage schwach bzw. fehlt gänzlich)
- endokrine Therapien
 - Tamoxifen, ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM)
 - Aromataseinhibitoren, die Östrogenspiegel im Serum und Gewebe senken
- Gonadotoxizität durch Strahlentherapie
 - bei Frauen an Ovar, Tuben, Uterus und hypothalamisch-hypophysäre Achse
 - bei Männern am Hoden und an der hypothalamisch-hypophysären Achse

Zu klinischen Zeichen der durch Chemotherapie oder Radiatio induzierten Gonadotoxizität zählen:

- Störungen der Pubertätsentwicklung
- Menstruationsanomalien (Oligo-, Hypo- und Amenorrhoe)
- **vorzeitiges Erliegen der ovariellen Reserve (POI)**
- Schädigung der Spermatogenese (passagere Azoospermie/passagere Reduktion der Spermienzahlen, **dauerhafte Azoospermie**)
- Infertilität
- klimakterische Symptome

Neben diesen akuten Symptomen müssen auch die Langzeitfolgen eines vorzeitigen Östrogen-/Testosteronmangels beachtet werden, wie **genitale Atrophie, Osteoporose, Gynäkomastie, viszerale Fettleibigkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen.**

Methoden der Fertilitätsprotektion bei Mädchen und Frauen

Aufgrund der Fortschritte in der Reproduktionsmedizin stehen inzwischen gut evaluierte fertilitätsprotektive Techniken zur Verfügung. Eine Schwangerschaft nach behandelter Krebserkrankung geht selbst bei hormonabhängigen Tumoren nicht mit einer schlechteren Prognose einher. Im Folgenden werden die verfügbaren Techniken des Fertilitätserhaltes bei der Frau dargestellt:

169 **Tab. 1** Orientierende Darstellung der ovarotoxischen Wirkung verschiedener Chemotherapeutika und Chemotherapie-Protokolle (hier nur
170 die mit mittlerem bis hohem Risiko dargestellt)

171 Chemotherapeutika	Hohes Risiko (>80 %)	Mittleres Risiko (20–80 %)	Niedriges Risiko (<20 %)	Unbekanntes Risiko
173 Alkylantien				
174 Cyclophosphamid	X			
175 Carmustin	X			
176 Ifosfamid	X			
177 Busulfan	X			
178 Chlorambucil	X			
179 Melphalan	X			
180 Procarbacin	X			
181 Nitrogenmustard	X			
182 Antimetabolite				
183 Cytarabin		X	X	
184 Antimitotika				
185 Vinblastin		X	X	
186 Taxane		X		
187 Antitumor-Antibiotika				
188 Doxorubicin		X	X	
189 Topoisomerase-Inhibitoren				
190 Etoposid		X		
191 Irinotecan				X
192 Platin-haltige Substanzen				
193 Cisplatin	X (>600 mg/m ²)	X (<600 mg/m ²)		
194 Carboplatin		X	X	
195 Oxaliplatin		X		X
196 Kombinationen				
197 CMF (6 Zyklen)	X (>40 J)	X (30–39 J)	X (<30 J)	
198 AC, EC (4 Zyklen)		X (>40 J)	X (<40 J)	
199 TAC		X		
200 BEACOPP		X		
201 FOLFOX		X		
202 EURAMOS	X	X		
203 EuroEWING 12	X			

- 211
- 212 – organerhaltende Operationsverfahren je nach Tumorentität:
- 213 • **Borderlinetumore:** Zystektomie anstatt Ovarektomie sowie
- 214 fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-
- 215 Oophorektomie sind mit höheren Rezidivraten assoziiert.
- 216 • **Ovarial-/Tubenkarzinom:** Bei unilateralem Tumor im Stadi-
- 217 um FIGO I kann ein fertilitätserhaltendes operatives Vorge-
- 218 hen gewählt werden.
- 219 • **Zervixkarzinom:** siehe S3-Leitlinie
- 220 • **Endometriumkarzinom:** siehe S3-Leitlinie
- 221 – **Ovaropexie und Gonadenschutz** bei Bestrahlung:
- 222 • Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld
- 223 • Bei einer Ovaropexie kann eine gleichzeitige Entnahme von
- 224 Ovarialgewebe zur Kryokonservierung erfolgen.

- GnRH-Agonisten (kritisch hinterfragen)
- Kryokonservierung von (un-)fertilisierten Oozyten, Vorkernsta-
- dien, Embryonen und Ovarialgewebe
- Kombination fertilitätsprotektiver Maßnahmen

Methoden der Fertilitätsprotektion bei Jungen und Männern

Die Beratung onkologisch erkrankter Patienten zur Kryokonservierung von Spermien als Fertilitätsreserve ist oft unzureichend. Eine Aufklärung über fertilitätserhaltende Optionen sollte fester Bestandteil der Therapieplanung sein, wenn eine gonadotoxische

Tab. 2 Systematische Reviews und Metaanalysen zum Risiko einer Infertilität bei Frauen und Männern aufgrund eines gonadotoxischen Effektes einer Chemotherapie, abrufbar über www.fertitox.com.

Erkrankung/Therapie	Anzahl analysierter Studien (Studientyp)	Publizierte Prävalenz einer anzunehmenden Infertilität (FSH-Konz. erhöht, AMH-Konz. nicht nachweisbar etc.)
Mammakarzinom	10 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 53 % (AMH <0.5 ng/ml)
Hodgkin-Lymphom	47 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 21 %, Männer: 49 %
Non-Hodgkin-Lymphom	51 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 23 %, Männer: 35 %
Osteosarkom	190 Frauen, 46 Männer (Review)	Frauen: 5 %, Männer: 52 %
Ewing-Sarkom	138 Frauen, 38 Männer (Review)	Frauen: 13 %, Männer: 89 %
Weichteil-Sarkome	28 Frauen, 63 Männer (Review)	Frauen: 71 %, Männer: 60 %
Zerebrale Tumoren	29 Studien (Metaanalyse)	Frauen und Männer zusammenausgewertet: 20 %
Kolorektale Karzinome	22 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 27 %, Männer: 18 %
Knochenmarktransplantation	68 Studien (Metaanalyse)	Benigne Erkrankungen: Frauen: 61 %, Männer: 31 % Maligne Erkrankungen: Frauen: 65 %, Männer: 41 %

Behandlung oder fertilitätsgefährdende Operation geplant ist. Zu den Möglichkeiten zählen:

- Kryokonservierung von Spermien im Ejakulat:
 - ist ein etabliertes und akzeptiertes Standardverfahren
 - soll vor Beginn der Therapie erfolgen
 - kann im Fall einer Azoospermie durch eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) erfolgen.
- Kryokonservierung von Hodengewebe:
 - Multilokulär in Standardtechnik oder
 - in mikrochirurgischer Technik
- Gonadenschutz bei Bestrahlung
- Experimentelle Ansätze wie die Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen

Stop & Think
Welche der Methoden wird zur Kryokonservierung von Hodengewebe empfohlen?

A) Entnahme in mikrochirurgischer bzw. mikroskopisch assistierter Technik (Mikro-TESE, mTESE)

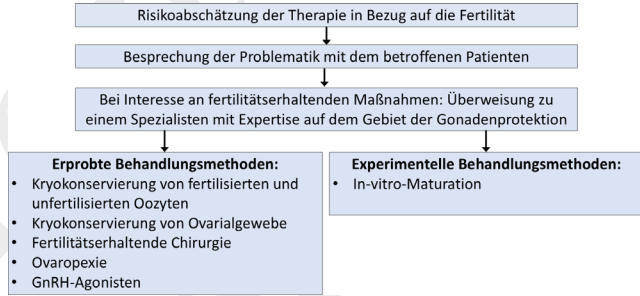
B) Feinnadelpunktion

A) Richtig. Die Gewebeentnahme zur Gewinnung von testikulären Spermien soll im Optimalfall in mikrochirurgischer Technik erfolgen.

B) Falsch. Die Feinnadelpunktion ist der offenen Hodengewebesenntnahme im Hinblick auf Spermienausbeute und postoperative Narbenbildung unterlegen und nicht mehr empfohlen.

Das Wichtigste auf einen Blick

- 88 % der Patientinnen und Patienten geben an, dass sie sich bezüglich ihrer Fertilität, eines drohenden Fertilitätsverlusts und der Möglichkeiten für einen Erhalt der Fertilität nicht genügend informiert fühlen. Die Aufklärung über die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion soll zum Standard der präinterventionellen Therapieplanung und -beratung für Betroffene gehören.



▲ Flussdiagramm zum allgemeinen Vorgehen bei Fertilitätsprotektion vor einer gonadotoxischen Therapie bei postmenarchalen Mädchen und Frauen

- Das Ausmaß der gonadalen Schädigung durch onkologische Therapien hängt vor allem vom Alter der Patientinnen und Patienten sowie von der Art, der Dosis und der Dauer der medikamentösen Therapie und der Strahlentherapie ab.
- Aufgrund der Fortschritte in der Reproduktionsmedizin stehen inzwischen gut evaluierte fertilitätsprotektive Techniken zur Verfügung.

Die vollständige Leitlinie ist im AWMF-Leitlinien-Register unter der Nummer 015/082 zu finden.

Internistische Keyfacts von Leitlinien

NEU

- aus allen internistischen Fachbereichen
- das Wichtigste auf einen Blick
- von der Kommission Leitlinien der DGIM

Jetzt informieren: DGIM-eAkademie.de