



# Fertilitätsprotektion bei Frauen

**Priv.-Doz. Dr. med. Monika WÖLFLE**

Medizinische Universität Graz, Abteilung für Geburtshilfe  
Schwerpunkt Gyn. Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

# Themen - Übersicht

- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

- ▶▶ **Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)**
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

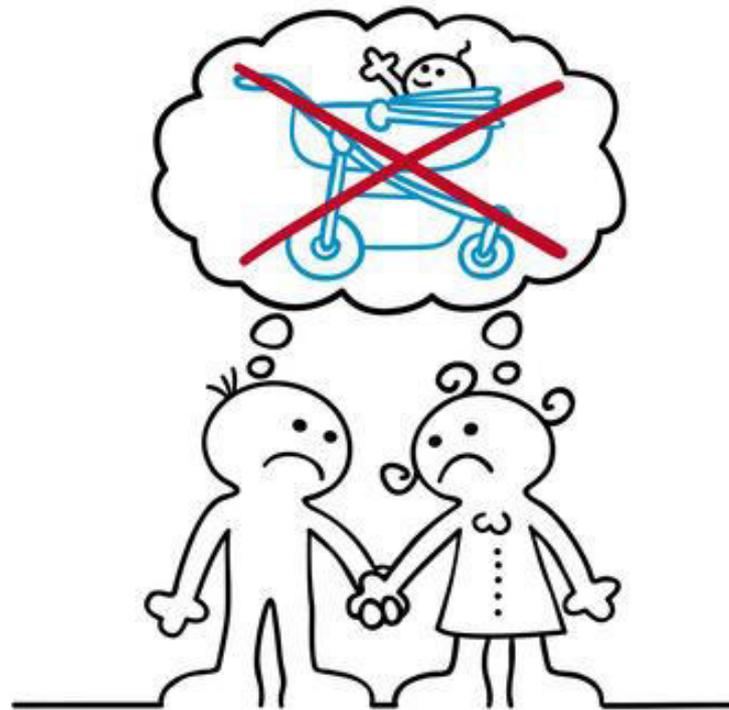


PERSCHEID

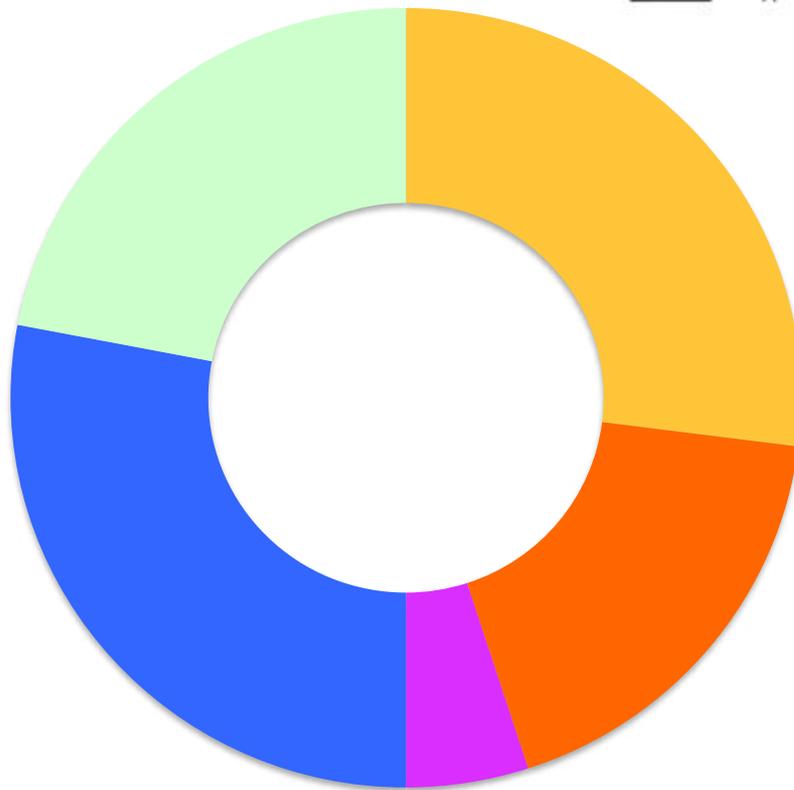
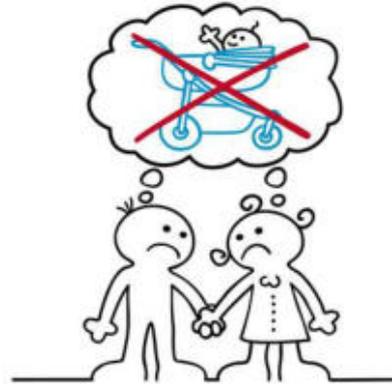


MIT SCHRECKEN WURDE SICH SCHWESTER HILDE DER TATSACHE BEWUßT, DAB SIE SICH AUF DER SÄUGLINGSSTATION ANGESTECKT HATTE.

- ▶▶ Jedes 6. Paar ist von ungewollter Kinderlosigkeit betroffen



# Sterilitätsursachen



■ ovulatorische Störungen

■ Tubenfaktor

■ uteriner Faktor

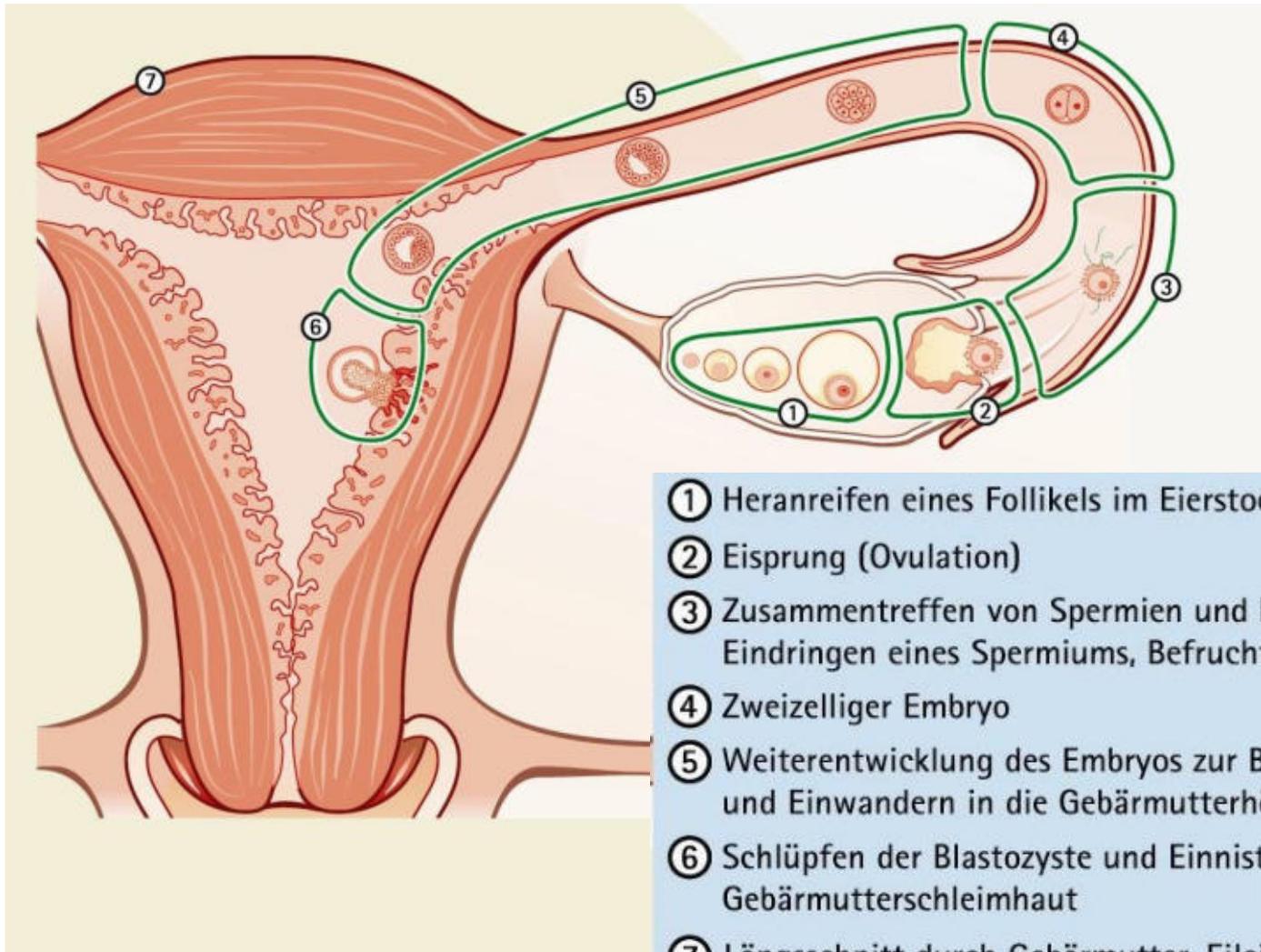
■ männlicher Faktor

■ idiopathisch

# Entstehung einer Schwangerschaft



Medizinische Universität Graz



- ① Heranreifen eines Follikels im Eierstock
- ② Eisprung (Ovulation)
- ③ Zusammentreffen von Spermien und Eizelle, Eindringen eines Spermiums, Befruchtung
- ④ Zweizelliger Embryo
- ⑤ Weiterentwicklung des Embryos zur Blastozyste und Einwandern in die Gebärmutterhöhle
- ⑥ Schlüpfen der Blastozyste und Einnisten in die Gebärmutterschleimhaut
- ⑦ Längsschnitt durch Gebärmutter, Eileiter und Eierstock

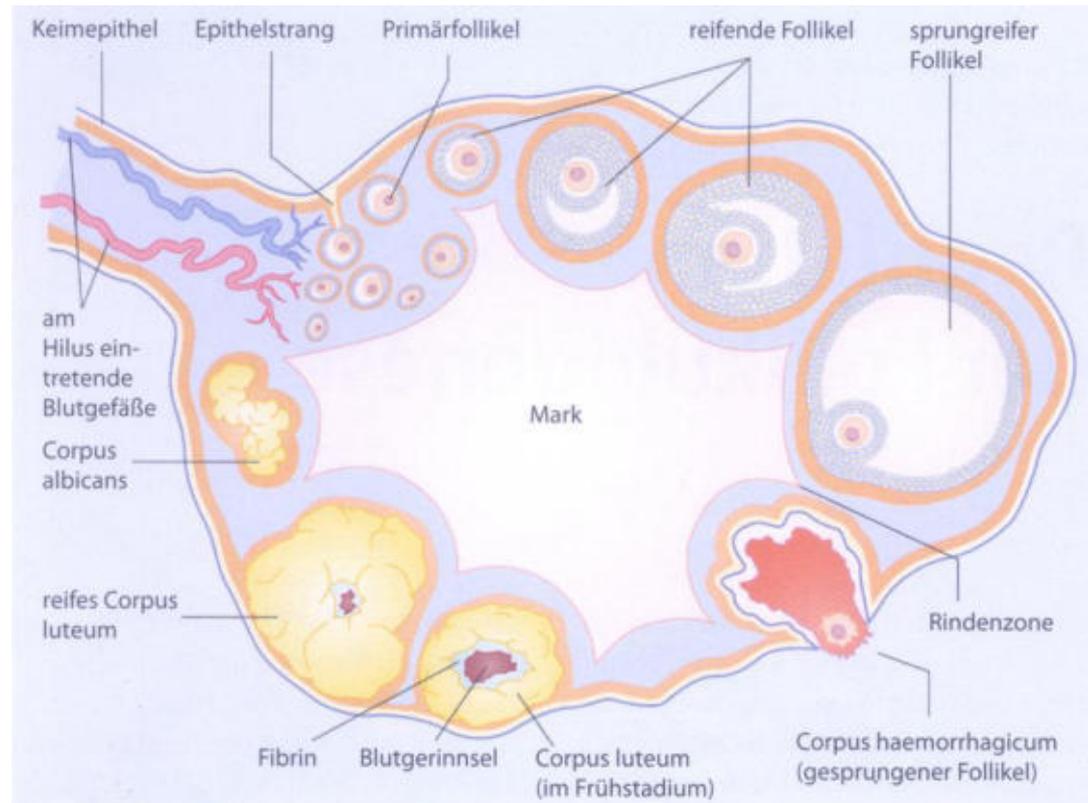
# Organischen Voraussetzungen



Medizinische Universität Graz

## ► Ovar

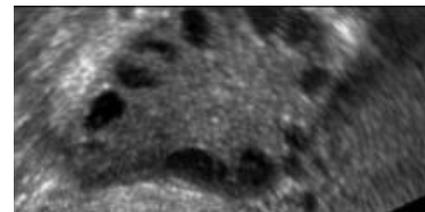
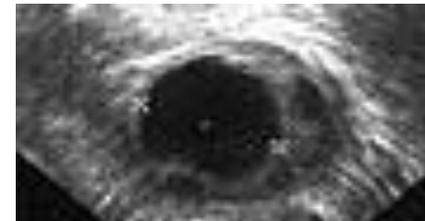
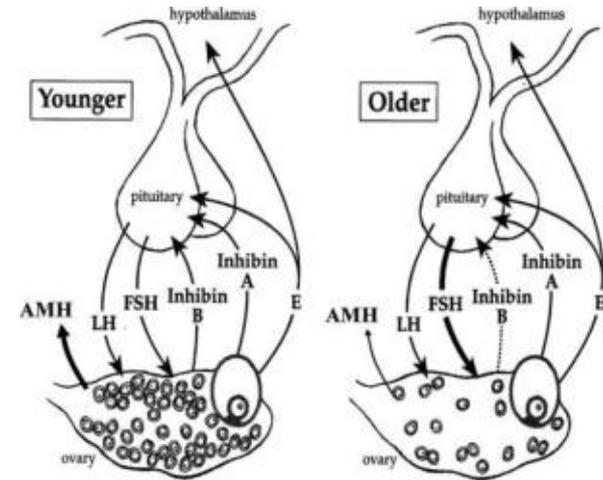
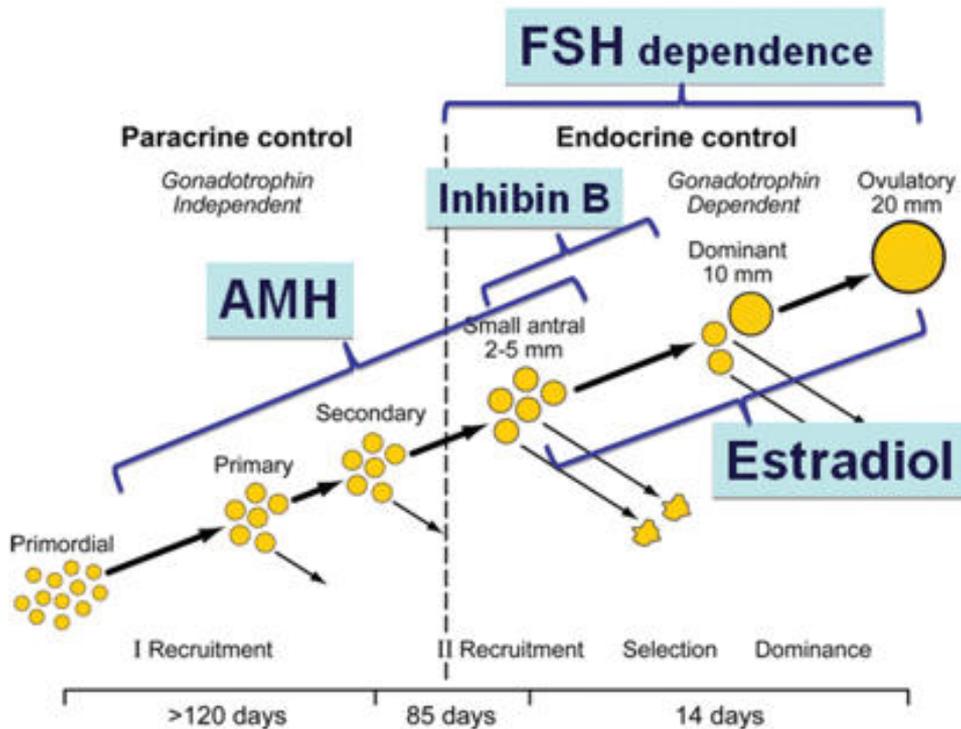
- Ovulatorische Zyklen
- ausreichende Eizell-Reserve



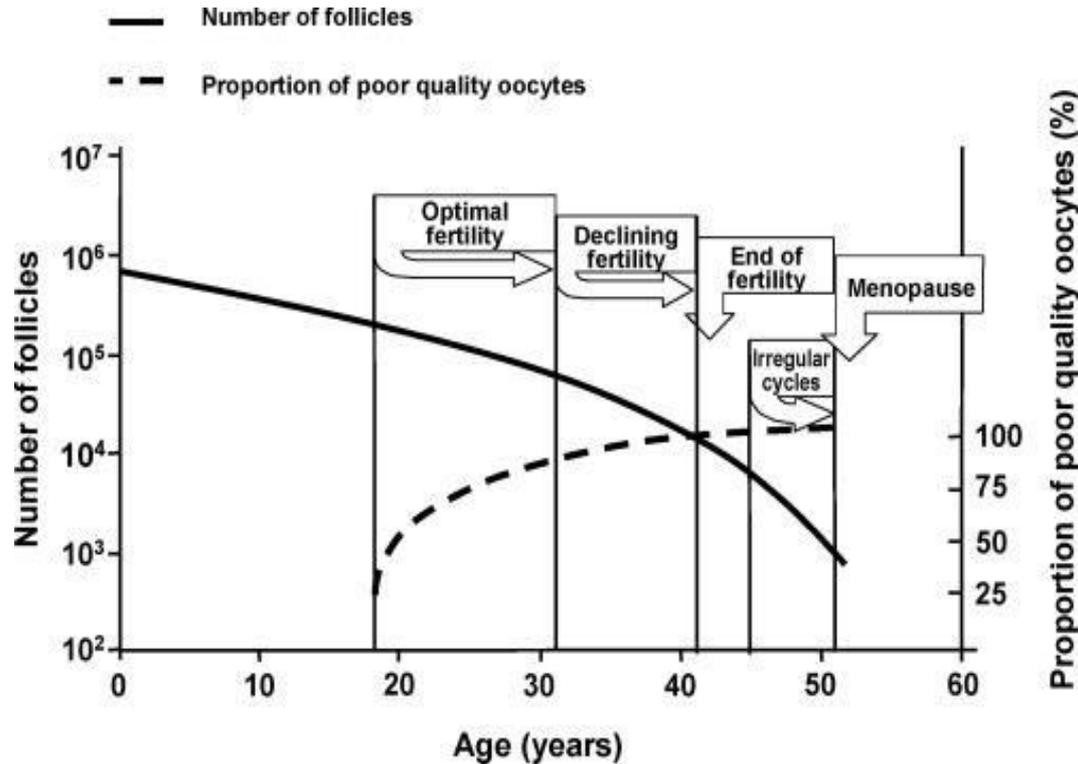
**Abb. 1 ▲** Menschliches Ovar mit Follikelreifung, Ovulation und Entwicklung des Corpus luteum. (Aus: [26], S 329, Abb. 14.1)

# Ovarialfunktion - Ovarielle Reserve

- Anti-Müller-Hormon (AMH)
  - Anzahl antraler Follikel (AFC)
- stehen in direktem Zusammenhang



# Warum das Alter der Frau eine Rolle spielt



**Tab. 1** Veränderung der Oozytenzahl im Laufe des Lebens der Frau

Oozyten	Zeitpunkt
7 Mio.	7. Fetalmonat (noch in utero)
1-2 Mio.	Geburt
400.000	14. Lebensjahr
? (individuell verschieden)	35. Lebensjahr
0-1000	Menopause

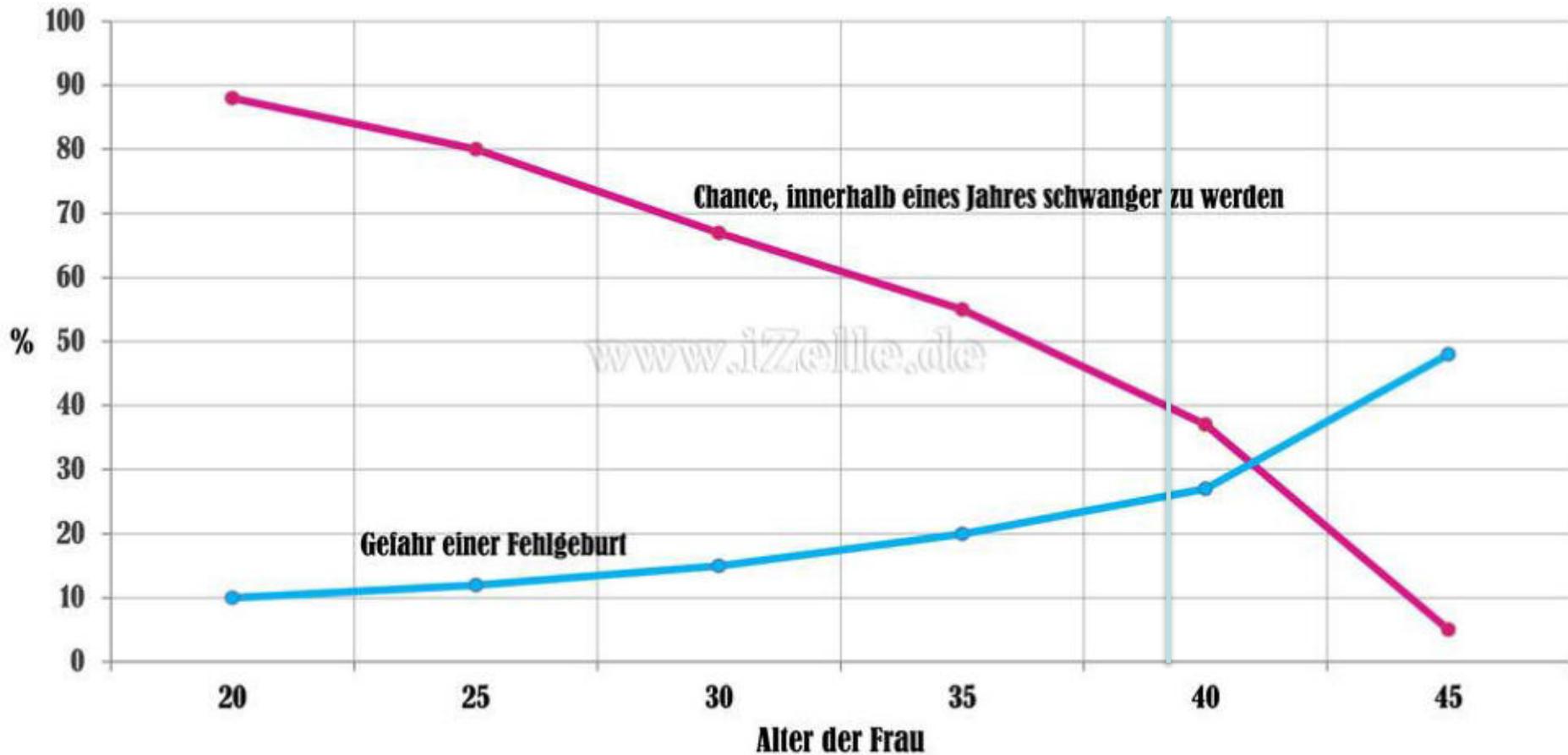
- ▶ Fekundabilität = Wahrscheinlichkeit pro Zyklus für eine Schwangerschaft

**Tab. 2** Rein altersabhängige Fekundabilität und Sterilität der Frau

	Fekundabilität	Sterilität
20-30 Jahre	30%	<5%
40 Jahre	5-7%	>65%



## Abhängigkeit der Fruchtbarkeit vom Alter



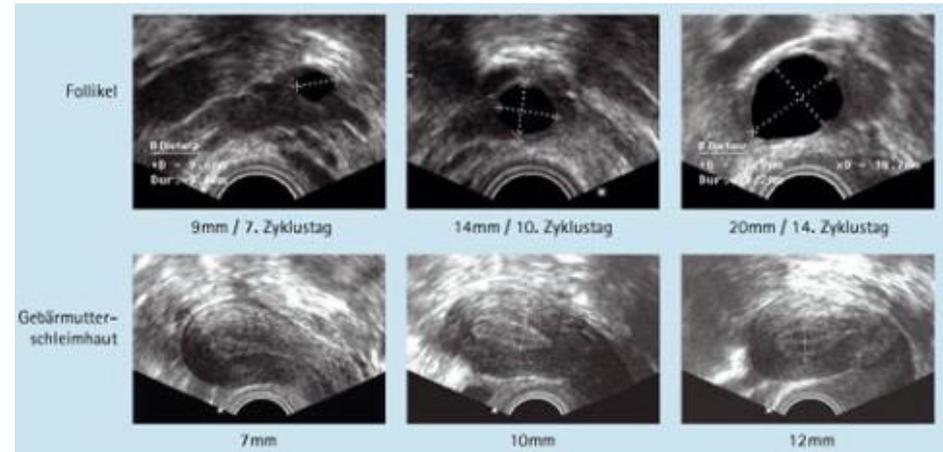


Die natürliche Fruchtbarkeit wird  
deutlich überschätzt

# Assistierte Reproduktion (= ART) Konservative Maßnahmen

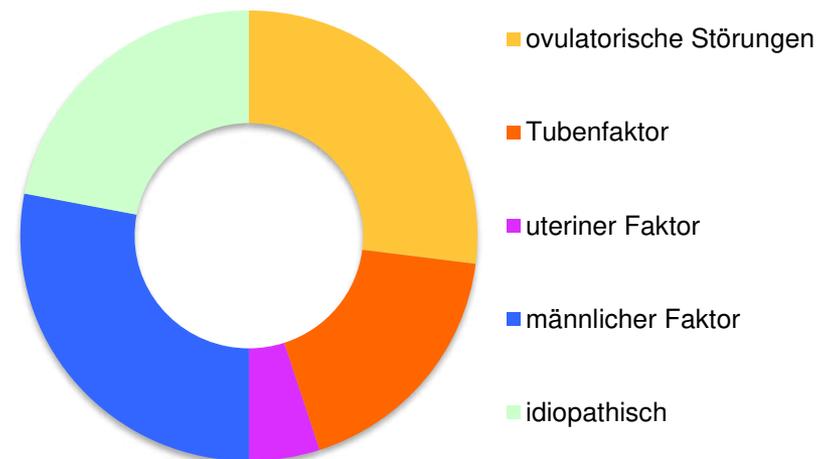
## ▶▶ Zyklusoptimierung

- Ultraschall-Untersuchungen
- Ovulationsinduktion
- Geschlechtsverkehr zum optimierten Zeitpunkt



## ▶▶ Hormonelle Stimulationsbehandlung

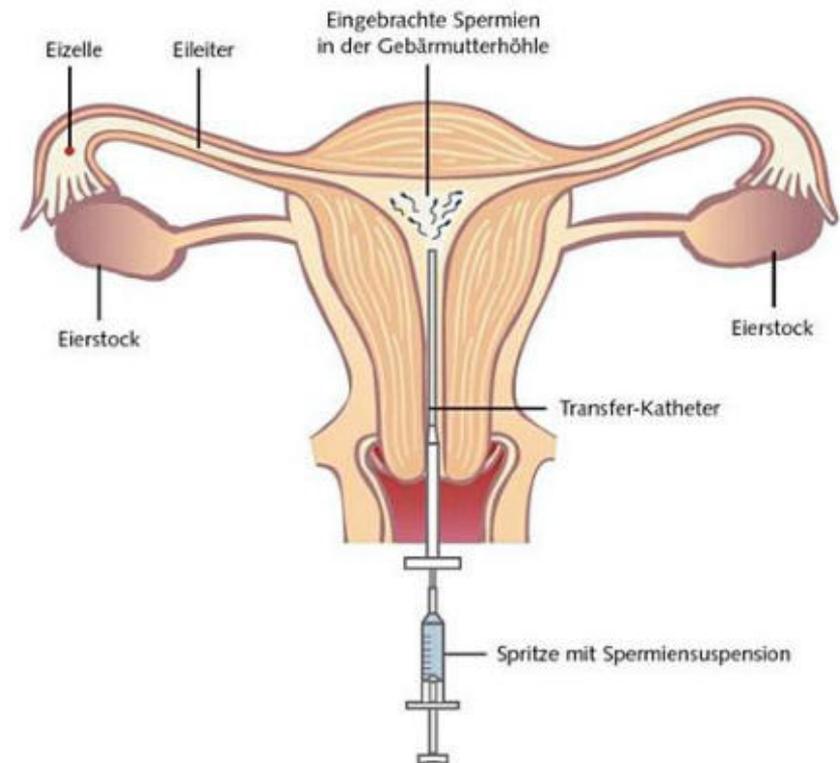
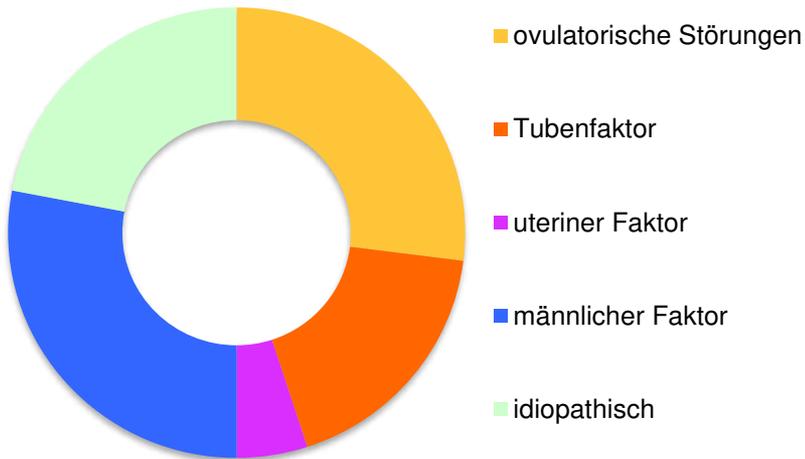
- Hormongabe in niedriger Dosis (Clomifen, Letrozol, rFSH, HMG)
- Ovulationsinduktion
- Geschlechtsverkehr zum optimierten Zeitpunkt



# Assistierte Reproduktion (= ART)

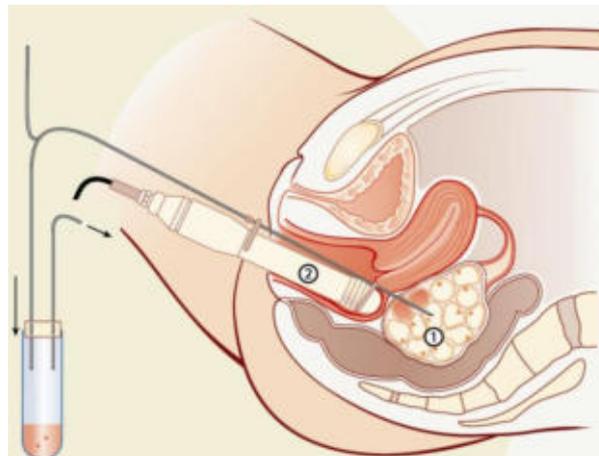
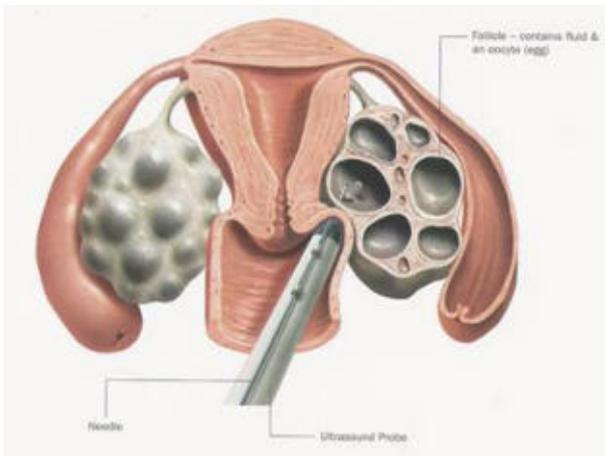
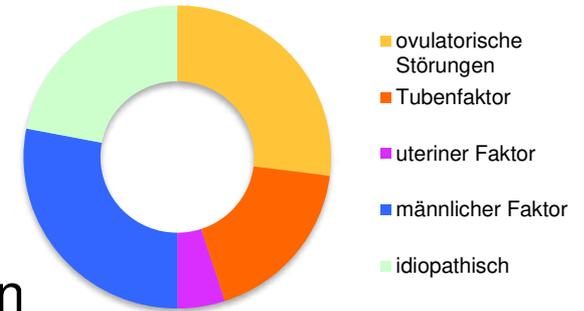
## ▶▶ Intrauterine Insemination

- Zyklusbeobachtung mit/ohne hormoneller Stimulation
- Ovulationsinduktion



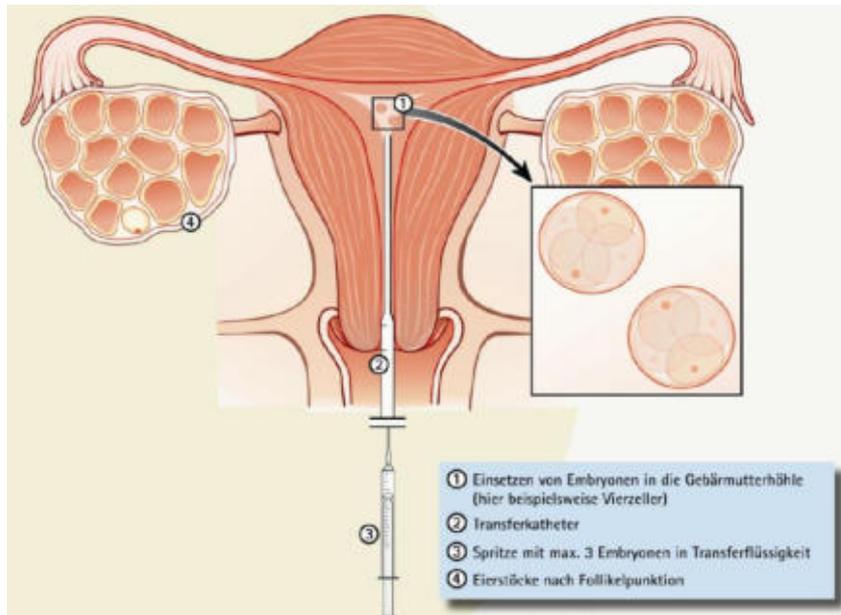
## ▶ In-Vitro-Fertilisation (IVF) und ggf. intra-cytoplasmatische Spermien-Injektion (ICSI)

- Hormonelle Stimulationsbehandlung
- finale Reifung der Eizellen
- Entnahme der Eizellen (= Follikelpunktion)
- (A) Insemination (in vitro)
- (B) intra-cytoplasmatische Spermien-Injektion



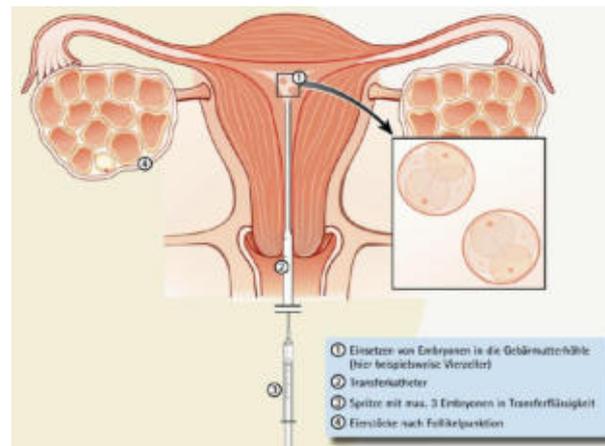
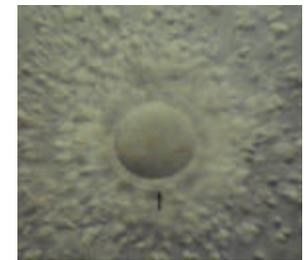
# Kultivierung der Embryonen

- ▶ Beobachtung der Entwicklung der Embryonen
- ▶ Einsetzen des Embryos in utero am Tag 2,3 oder 5
- ▶ Kryokonservierung von überzähligen Embryonen



# Erweiterte Behandlungsmöglichkeiten

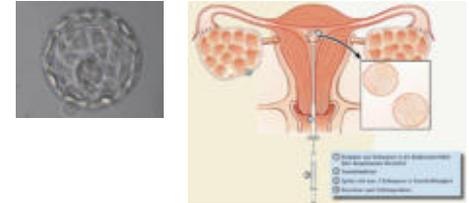
- ▶▶ Verwendung von Fremdsamen (Samenspende)
  - heterologe Insemination
  - heterologe IVF/ICSI
  
- ▶▶ Verwendung von Fremd-Eizellen (Eizellspende)
  
- ▶▶ Embryonenspende



# Erweiterte Behandlungsoptionen

## ▶▶ Leihmutterschaft (gestational surrogacy)

- In D-A-CH nicht erlaubt, innerhalb der EU z.B. in Griechenland und Belgien, NL, Dänemark (altruistic surrogacy) möglich



## ▶▶ Uterustransplantation (experimentell)

### THE LANCET

Volume 385, Issue 9968, 14–20 February 2015, Pages 607–616



#### Articles

### Livebirth after uterus transplantation

Prof Mats Brännström MD <sup>a, e, g, h, i, j</sup>, Liza Johannesson MD <sup>a, e</sup>, Hans Bokström MD <sup>a</sup>, Niclas Kvarnström MD <sup>b</sup>, Johan Mölne MD <sup>c</sup>, Pernilla Dahm-Kähler MD <sup>a, e</sup>, Anders Enskog MD <sup>d</sup>, Milan Milenkovic MD <sup>a, e</sup>, Jana Ekberg MD <sup>b</sup>, Cesar Diaz-Garcia MD <sup>f</sup>, Markus Gäbel MD <sup>b</sup>, Ash Hanafy MD <sup>g</sup>, Prof Henrik Hagberg MD <sup>a, h, i</sup>, Prof Michael Olausson MD <sup>b</sup>, Lars Nilsson MD <sup>a, e</sup>

### Fertility and Sterility

Volume 106, Issue 2, August 2016, Pages 261–266



#### Seminal contribution

### One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation

Mats Brännström M.D., Ph.D. <sup>a, b, g, h, i, j</sup>, Hans Bokström M.D., Ph.D. <sup>a</sup>, Pernilla Dahm-Kähler M.D., Ph.D. <sup>a</sup>, Cesar Diaz-Garcia M.D., Ph.D. <sup>c</sup>, Jana Ekberg M.D., Ph.D. <sup>d</sup>, Anders Enskog M.D., Ph.D. <sup>e</sup>, Henrik Hagberg M.D., Ph.D. <sup>a, f</sup>, Liza Johannesson M.D., Ph.D. <sup>a</sup>, Niclas Kvarnström M.D. <sup>d</sup>, Johan Mölne M.D., Ph.D. <sup>g</sup>, Michael Olausson M.D., Ph.D. <sup>d</sup>, Jan I. Olofsson M.D., Ph.D. <sup>h, i</sup>, Kenny Rodriguez-Wallberg M.D., Ph.D. <sup>h, j</sup>

# Themen - Übersicht

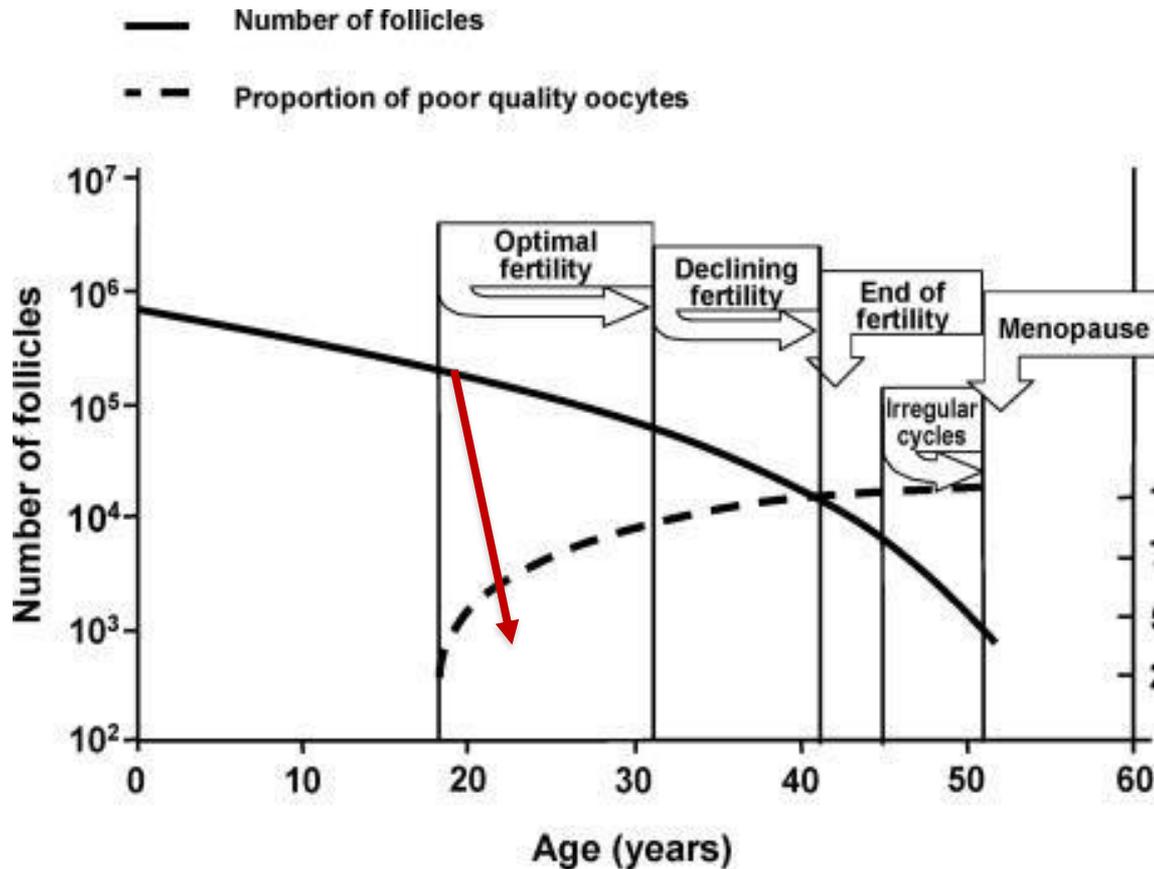
- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

# Themen - Übersicht



- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ **Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität**
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

# Wann sollten Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen erwogen werden?



Tab. 1 Veränderung der Oozytenzahl im Laufe des Lebens der Frau

Oozyten	Zeitpunkt
7 Mio.	7. Fetalmonat (noch in utero)
1–2 Mio.	Geburt
400.000	14. Lebensjahr
? (individuell verschieden)	35. Lebensjahr
0–1000	Menopause

# Risiko für prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

- ▶▶ Lebensalter der Frau
- ▶▶ Ovarielle Reserve (AMH-Wert)
  
- ▶▶ Chemotherapie
  - Substanz und Dosis
  - Monotherapie oder Kombinationstherapie
  - Anzahl der Zyklen
  
- ▶▶ Bestrahlung
  - Strahlendosis
  - Bestrahlungsfeld

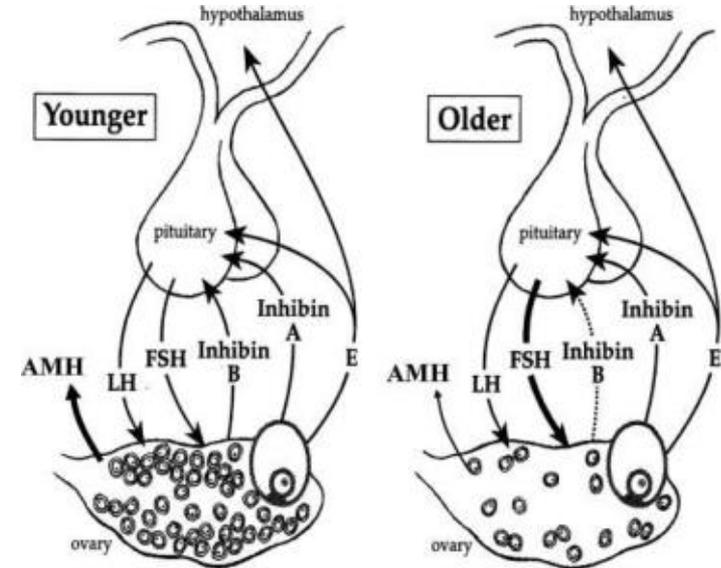
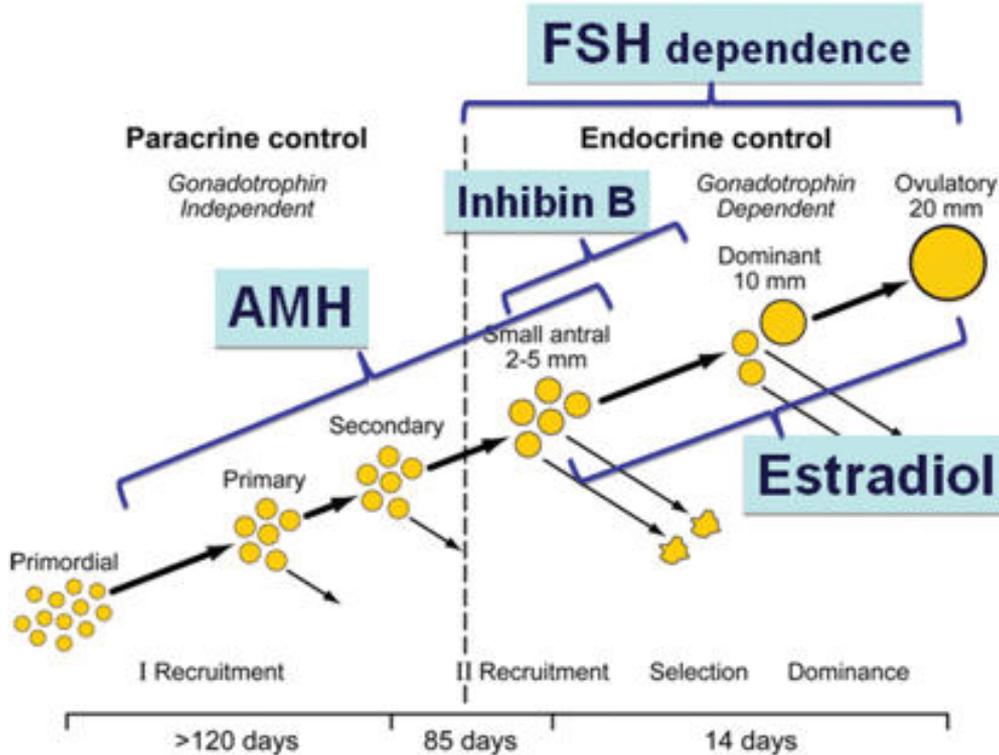
Ovarielle Dosis (Gy)	Sterilität
0,6	Kein Effekt
1,5	Geringes Risiko
2,5–5 (15–40 Lj)	60 %
5–8	70 %
> 8	100 %
2,5–5 (> 40 Lj)	100 %

# Sterilität durch Ovarialinsuffizienz



Chemotherapie

⚡ Bestrahlung ⚡



# Ursachen für Ovarialinsuffizienz



Medizinische Universität Graz

Verlust von Primordialfollikel durch vermehrte Apoptose [2]

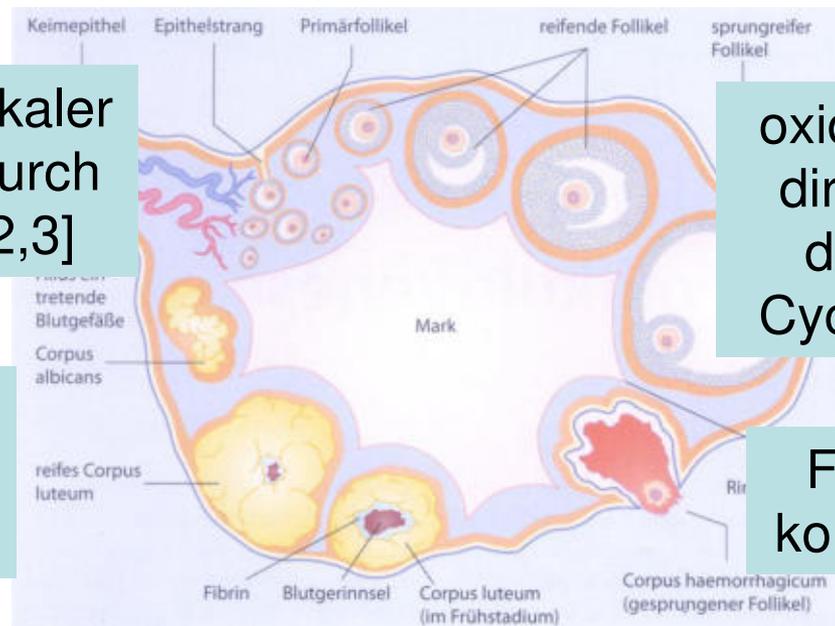
Abnahme der Follikelpools durch Effekt auf die DNA, z.B. durch Alkylanzien [3]

Schädigung kortikaler Kapillaren u.a. durch Anthrazykline [2,3]

oxidativer Stress und direkte Schädigung der Follikel durch Cyclophosphamid [4]

Schädigung des Zytoskeletts, z.B. durch Taxane [1]

Fibrosierungen im kortikalen Stroma [5]



1. Meiorow D, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Human reproduction (Oxford, England) 2007; 22: 1626-1633
2. Chow AY, et al. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006; 24: 925-928
3. Bar-Joseph H, Stemmer SM, Tsarfaty I, Shalgi R, Ben-Aharon I. Chemotherapy-induced vascular toxicity--real-time in vivo imaging of vessel impairment. Journal of Visualized Experiments 2015, DOI: 10.3791/51650: e51650
4. Devine PJ, et al. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. Biology of Reproduction 2012; 86: 27-29
5. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? Reproduction 2012; 144: 153-163

# Risiko Ovarialinsuffizienz nach Substanzen

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko
Cyclophosphamid	Cisplatin	Methotrexat	Taxane
Chlorambucil	Adriamycin	5-Fluoruracil	Oxaliplatin
Melphalan	Epirubicin	Vincristin	Irinotecan
Busulfan		Vinblastin	Monoklonale AK
Procarbazine		Bleomycin	Thyrosinkinase-Inhibitoren
Nitrourea		Actinomycin	
Stickstoff-Lost			
Mustin			
Cytosinarabinosid			
Ifosophamid			

# Risiko Ovarialinsuffizienz - Chemotherapie

**Tabelle 1: Ovarioxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (nach Lit. 1, 2 und 3)**

Risiko	Regime/Substanz
<b>Hohes Risiko (&gt; 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre</li><li>- Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan)</li><li>- BEACOPP x 6-8 bei Frauen &gt; 35 Jahre</li></ul>
<b>Intermediäres Risiko (40-60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen 30–39 Jahre</li><li>- AC x 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre</li><li>- AC oder EC x 4 → Taxan</li><li>- BEACOPP x 6-8 bei Frauen 25-35 Jahre</li><li>- CHOP x 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre</li><li>- Knochen- und Weichteilsarkom-typische Therapie</li></ul>

# Risiko Ovarialinsuffizienz - Chemotherapie

<b>Niedriges Risiko (<math>&lt; 20\%</math>iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen <math>\leq 30</math> Jahre</li><li>- AC x 4 bei Frauen <math>\leq 40</math> Jahre</li><li>- BEACOPP x 6-8 bei Frauen <math>&lt; 25</math> Jahre</li><li>- ABVD x 2-4</li><li>- CHOP x 6 bei Frauen <math>&lt; 35</math> Jahre</li><li>- CVP</li><li>- AML-typische Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin)</li><li>- ALL-typische Therapie (multi-agent)</li><li>- FOLFOX bei Frauen <math>\leq 40</math> Jahre</li></ul>
<b>Sehr niedriges oder kein Risiko für eine permanente Amenorrhoe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Methotrexate</li><li>- Fluorouracil</li><li>- Vincristin</li></ul>

# Empfehlung bei Chemotherapie



Medizinische Universität Graz

## Konsensbasiertes Statement 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen, die Chemotherapeutika mit potentiell gonadotoxischer Dosis erhalten, sollen über das Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.

## Konsensbasiertes Statement 2.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

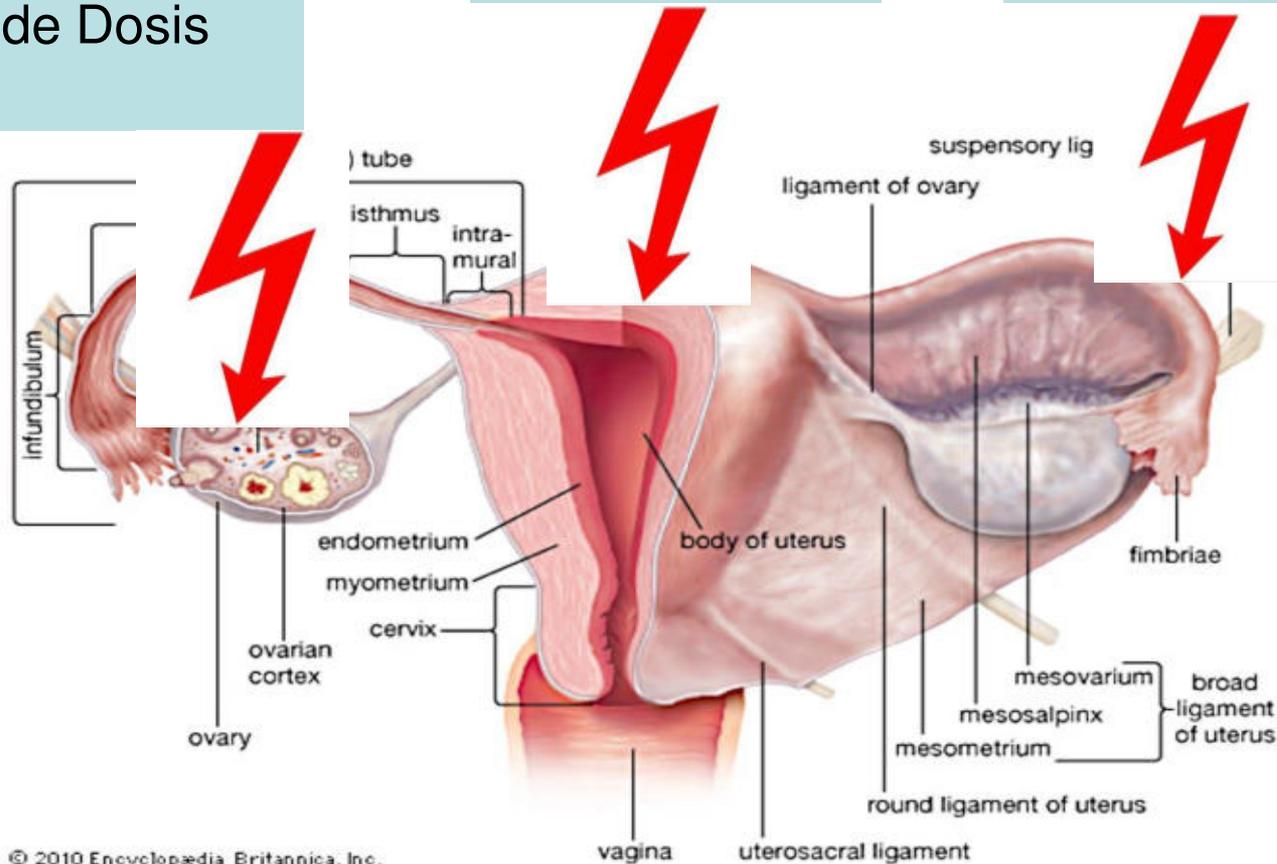
Die negative Auswirkung der Gonadentoxizität von Chemotherapien steigt mit dem Alter der Patientin an. Nicht alle Patienten einer Altersgruppe mit einem definierten Therapieschema entwickeln die gleiche Fertilitätsstörung.

# Effekte der Strahlentherapie

Schädigung des Ovars durch die effektiv sterilisierende Dosis (ESD)

Schädigung des Uterus

Schädigung der Tuben





# Effekt der Strahlentherapie

Tabelle 10: Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (modifiziert nach [28])

Effektive sterilisierende Dosis (ESD)	Ovarielle Strahlendosis (Gy)
Keine relevanten Effekt	0,6
Keine relevanten Effekte mit <40 Jahren	1,5
0 Jahre	20,3
10 Jahre	18,4
20 Jahre	16,5
30 Jahre	14,3
40 Jahre	6

Ovarielle Dosis (Gy)	Sterilität
0,6	Kein Effekt
1,5	Geringes Risiko
2,5–5 (15–40 Lj)	60 %
5–8	70 %
> 8	100 %
2,5–5 (> 40 Lj)	100 %

**Schädigung der Hormonproduktion:** Ab einer Dosis von 4 Gy am Ovar kommt es zu einer Beeinträchtigung der Hormonbildung, oberhalb einer Dosis von 20 Gy (auch wieder altersabhängig) wird diese irreversibel geschädigt. Sind beide Ovarien betroffen, kann es bei jungen Mädchen zu einer primären Amenorrhoe und fehlenden pubertären Reifung kommen. Bei Frauen und Mädchen nach der Pubertät wird die Menopause mit allen klinischen Folgen ausgelöst.

# Empfehlung bei Strahlentherapie

## Konsensbasiertes Statement 2.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen können abhängig von Strahlendosis, Alter bei Exposition und bestrahltem Volumen der Ovarien eine Ovarialinsuffizienz erleiden.

## Konsensbasierte Empfehlung 2.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit einer Strahlentherapie unter Einschluss der anatomischen Lage der Ovarien sollen über das Risiko der Ovarialschädigung aufgeklärt und auf die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen hingewiesen werden.

# Immuntherapien und zielgerichtete Therapien

## ► Unklares Risiko hinsichtlich Gonadotoxizität

<b>Konsensbasierte Empfehlung 2.E2</b>	
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Konsensusstärke +++</b>
Patientinnen, die Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien erhalten, sollten über das unklare Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.	

1. Lodish MB. Kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 98: 1333-1342
2. Zamah AM, et al. Will imatinib compromise reproductive capacity? Oncologist 2011; 16: 1422- 1427

## Konsensbasiertes Statement 2.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der wichtigste fertilitätsmindernde Einfluss einer endokrinen Therapie beim Mammakarzinom besteht in der Dauer der Behandlung, welche die Erfüllung des Kinderwunsches in eine Lebensphase mit reduzierter ovarieller Reserve verschiebt.

## Konsensbasierte Empfehlung 2.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei einer alleinigen endokrinen Therapie (5-10 Jahre) des Mammakarzinoms sollten fertilitätsprotektive Maßnahmen wie Kryokonservierung von fertilisierten und/oder unfertilisierten Oozyten bzw. Ovargewebe diskutiert werden.

# Themen - Übersicht

- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

# Themen - Übersicht



- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ **Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick**
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

# Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

*Kutluk Oktay, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Hugh S. Taylor, W. Hamish Wallace, Erica T. Wang, and Alison W. Loren*

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Published at [jco.org](http://jco.org) on April 5, 2018.

K.O. and A.W.L. were Expert Panel co-chairs and contributed equally to this work.

Clinical Practice Guideline Committee approved: January 25, 2018

Editor's note: This American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline provides recommendations, with comprehensive review and analyses of the relevant literature for each recommendation. Additional information, including an abbreviated Data Supplement with new studies, a Methodology Supplement, slide sets, clinical tools and resources, and links to patient information at [www.cancer.net](http://www.cancer.net), is available at [www.asco.org/survivorship-guidelines](http://www.asco.org/survivorship-guidelines).

Reprint Requests: 2318 Mill Rd, Suite 800, Alexandria, VA 22314; [guidelines@asco.org](mailto:guidelines@asco.org).

Corresponding Author: American Society of Clinical Oncology, 2318 Mill Rd, Suite 800, Alexandria, VA 22314; e-mail: [guidelines@asco.org](mailto:guidelines@asco.org).

© 2018 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/18/3619w-1994w/\$20.00

## A B S T R A C T

### **Purpose**

To provide current recommendations about fertility preservation for adults and children with cancer.

### **Methods**

A systematic review of the literature published from January 2013 to March 2017 was completed using PubMed and the Cochrane Library. An Update Panel reviewed the identified publications.

### **Results**

There were 61 publications identified and reviewed. None of these publications prompted a significant change in the 2013 recommendations.

### **Recommendations**

Health care providers should initiate the discussion on the possibility of infertility with patients with cancer treated during their reproductive years or with parents/guardians of children as early as possible. Providers should be prepared to discuss fertility preservation options and/or to refer all potential patients to appropriate reproductive specialists. Although patients may be focused initially on their cancer diagnosis, providers should advise patients regarding potential threats to fertility as early as possible in the treatment process so as to allow for the widest array of options for fertility preservation. The discussion should be documented. Sperm, oocyte, and embryo cryopreservation are considered standard practice and are widely available. There is conflicting evidence to recommend gonadotrophin-releasing hormone agonists (GnRHa) and other means of ovarian suppression for fertility preservation. The Panel recognizes that, when proven fertility preservation methods are not feasible, and in the setting of young women with breast cancer, GnRHa may be offered to patients in the hope of reducing the likelihood of chemotherapy-induced ovarian insufficiency. GnRHa should not be used in place of proven fertility preservation methods. The panel notes that the field of ovarian tissue cryopreservation is advancing quickly and may evolve to become standard therapy in the future. Additional information is available at [www.asco.org/survivorship-guidelines](http://www.asco.org/survivorship-guidelines).

REVIEW ARTICLE

Edward W. Campion, M.D., *Editor*

## Fertility Preservation in Women

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., and Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.

**I**N RECENT YEARS, THE DEMAND FOR FERTILITY PRESERVATION FOR ONCOlogic and nononcologic reasons, as well as personal reasons, has increased dramatically,<sup>1</sup> and meeting this demand will prove a major challenge in the coming years.<sup>1</sup> Currently, embryo cryopreservation and mature-oocyte cryopreservation after ovarian stimulation are the only methods of fertility preservation endorsed by the American Society for Reproductive Medicine.<sup>2</sup> However, many experts believe that there is now enough evidence to support the use of ovarian-tissue cryopreservation as a valid and effective technique rather than as an experimental approach.<sup>1,3</sup>

Of all the available means of fertility preservation,<sup>1</sup> oocyte cryopreservation by means of vitrification (very rapid freezing) provides the highest yield, not only for women with benign diseases or those seeking fertility preservation for personal reasons but also for women with cancer (if treatment can be postponed). Ovarian-tissue cryopreservation is specifically indicated for adolescents and women in whom cancer treatment cannot be postponed.<sup>1,3</sup> This review focuses on the indications for and results of these two techniques of fertility preservation.

From Société de Recherche pour l'Infertilité and Université Catholique de Louvain (J.D.), and Pôle de Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, and the Department of Gynecology, Cliniques Universitaires Saint-Luc (M.-M.D.) — all in Brussels. Address reprint requests to Dr. Donnez at Société de Recherche pour l'Infertilité, Ave. Grandchamp 143, 1150 Brussels, Belgium, or at [jacques.donnez@gmail.com](mailto:jacques.donnez@gmail.com).

N Engl J Med 2017;377:1657-65.

DOI: 10.1056/NEJMra1614676

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

**Table 1.** Indications for Fertility Preservation.

**Malignant diseases requiring gonadotoxic chemotherapy, radiotherapy, or bone marrow transplantation**

Hematologic diseases (leukemia, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma)

Breast cancer

Sarcoma

Some pelvic cancers

**Nonmalignant conditions**

Systemic diseases requiring chemotherapy, radiotherapy, or bone marrow transplantation

Ovarian diseases

Bilateral benign ovarian tumors

Severe and recurrent ovarian endometriosis

Possible ovarian torsion

Risk of premature ovarian insufficiency

Family history

Turner's syndrome

**Personal reasons**

Age

Childbearing postponed until later in life



Medizinische Universität Graz

## Indications for Fertility Preservation.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Donnez J, Dolmans M.  
N Engl J Med 2017;377:1657-1665.

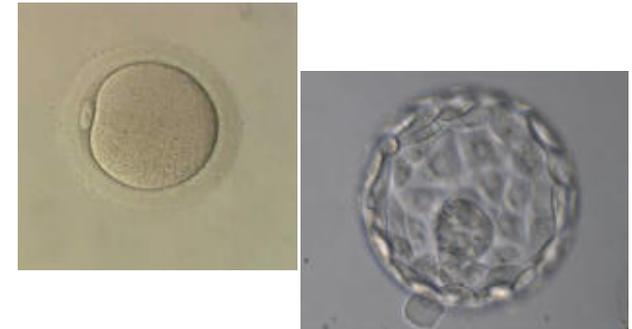
# Welche fertilitätsprotektiven Maßnahmen können getroffen werden?

- ▶▶ Kryokonservierung von Oozyten

  - „medical freezing“

hormonelle Stimulation  
und Eizell-Entnahme

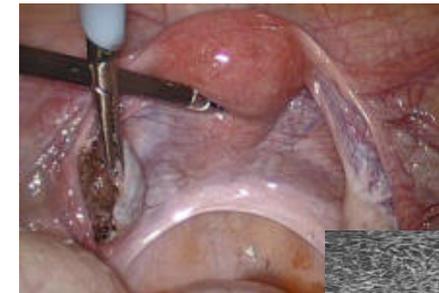
- ▶▶ Kryokonservierung von Embryonen



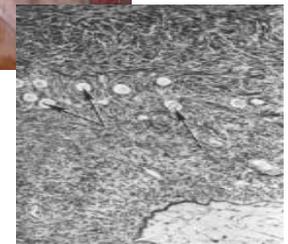
- ▶▶ Kryokonservierung von Ovarialgewebe

- ▶▶ Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld (Ovariopexie)

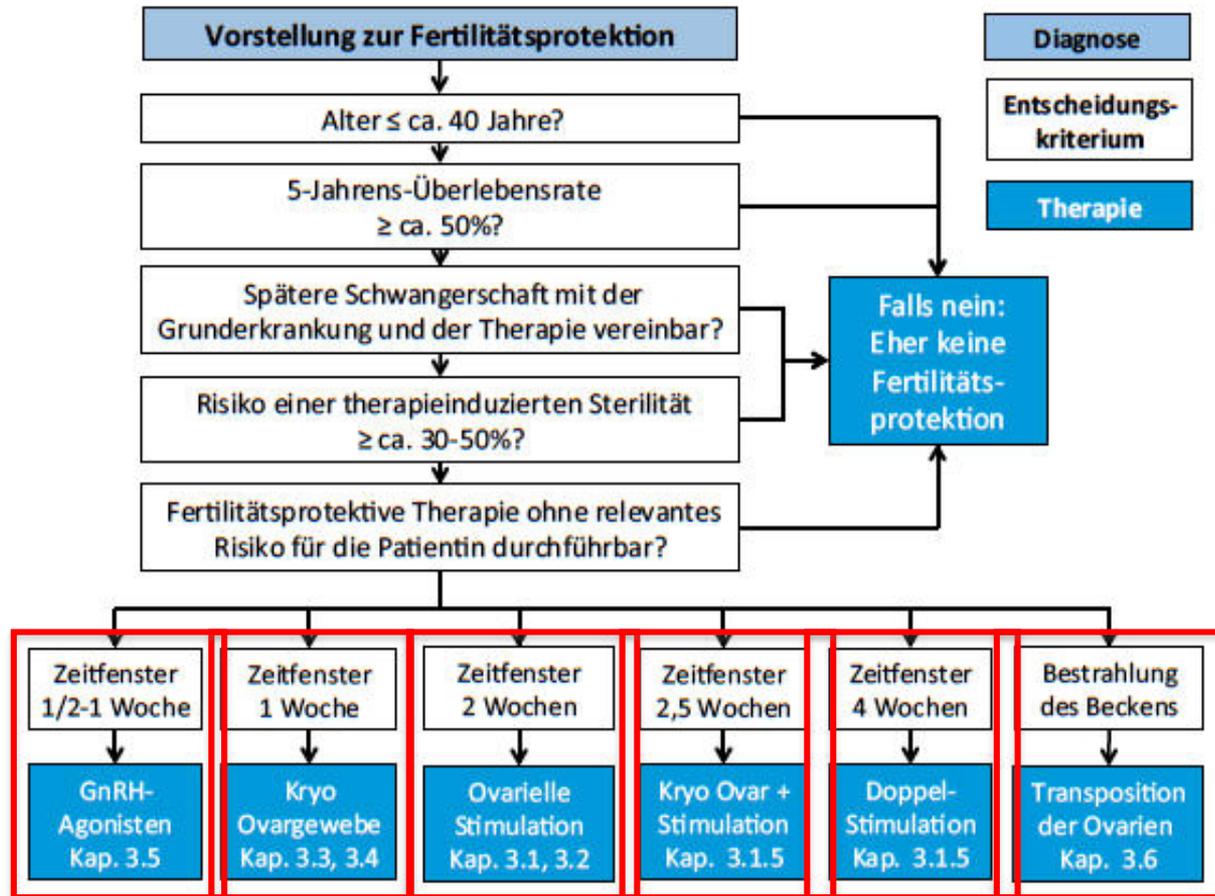
Operative Laparoskopie  
(mit Entnahme Ovarialgewebe)



- ▶▶ Medikamentöse Blockade der Ovarialfunktion durch Gabe von GnRH-Analoga



# Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion



**FertiPROTEKT**  
 Netzwerk für fertilitätsprotektive  
 Maßnahmen bei Chemo- & Strahlentherapie



Aus: Perspektive Fertilität  
 Herausgeber: Michael von Wolff  
 ISBN-Nr: 978-3-88312-127-7  
 1. Auflage, Kiel 2016

# Gonadenprotektion durch GnRH-Agonisten



Medizinische Universität Graz

VOLUME 36 · NUMBER 19 · JULY 1, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

EDITORIAL

## Fertility Preservation by Endocrine Suppression of Ovarian Function Using Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists: The End of the Controversy?

Zeev Blumenfeld, *Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel*

See accompanying article on page 1961

The odds of preserving gonadal function after gonadotoxic chemotherapy are significantly better for prepubertal girls than for boys.<sup>1-3</sup> Although ovarian function has been preserved in most long-term female survivors treated prepubertally for lymphoma,<sup>3</sup> but only in approximately half of the similarly treated adult reproductive-age women, it is clinically logical to generate a temporary and reversible prepubertal milieu before and during the gonadotoxic chemotherapy.<sup>1,2</sup> Many groups of clinicians have been using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) cotreatment for minimizing the gonadotoxic effects of chemotherapy, by simulating a prepubertal hormonal milieu, with the rationale that preventing premature ovarian insufficiency (POI) is preferable to treating it. However, reported results addressing this strategy have been conflicting, and several major international guidelines still consider it experimental.<sup>4-6</sup>

In the article that accompanies this editorial, Lambertini et al<sup>7</sup> have conducted a systematic review using individual patient-level data of randomized controlled trials (RCTs), multivariate logistic regression analysis, and a random effects model for statistical analyses to evaluate the GnRHa strategy in patients with early breast cancer. Their study provides robust evidence for both the efficacy and the safety of temporary ovarian suppression with GnRHa during chemotherapy as a noninvasive clinical option to reduce POI and improve future fertility.<sup>7</sup> In multivariable analysis, only GnRHa and young age were significantly associated with a reduced risk of POI and higher pregnancy rates in survivors, with comparable overall and

switched from positive to negative conclusions and back regarding the ability of GnRHa to minimize gonadotoxicity and preserve fertility. In the last few years, the pendulum movement tends toward a positive conclusion, possibly ending the debate and suggesting that GnRHa adjuvant cotreatment **A** indeed preserve ovarian function and fertility without an adverse effect on survival.<sup>1,2,7,9</sup>

Four recent international consensus meetings support the use of GnRHa for fertility preservation.<sup>10-13</sup> The 14th St Gallen International Consensus stated that GnRHa therapy during chemotherapy "proved effective to protect against POF and preserve fertility"<sup>10(p1540)</sup> and increased the rate of subsequent successful pregnancies without compromising disease outcomes.<sup>10</sup> The second expert consensus, the National Comprehensive Cancer Network guidelines,<sup>11</sup> summarized 10 recommendations, graded according to the levels of evidence (according to the European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines).<sup>11</sup> The only conclusion that received the highest grading, IA, was the conclusion regarding GnRHa<sup>11</sup>: "Ovarian suppression with LHRHa during chemotherapy should be considered a reliable strategy to preserve ovarian function and fertility, at least in breast cancer patients, given the availability of new data suggesting both the safety and the efficacy of the procedure... (IA)."<sup>11(p11)</sup> The third and fourth international consensus meetings similarly concluded that GnRHa has beneficial roles in young patients with both hormone receptor-positive and hormone receptor-negative breast cancer.<sup>12,13</sup> The conclusions of these four international expert meetings<sup>10-13</sup> are in keeping with



# Gonadenprotektion durch GnRH-Agonisten

## ▶▶ Rezente Studien und Meta-Analysen

Moore et al. 2015 [148]	prospektiv- randomisierte Studie	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ signifikante Reduktion des POI: OR 0,30 (0,09 – 0,97)</li><li>➤ signifikant höhere Schwangerschafts-Rate (21 vs. 11%)</li><li>➤ signifikant besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben</li></ul>
Munhoz et al. 2016 [149]	Meta-Analyse	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ signifikant häufiger Eumenorrhoe 6 bzw. wenigstens 12 Monate nach letzter Chemotherapie: OR 2,41 (1,40 – 4,15) bzw. OR 1,85 (1,33 – 2,59)</li><li>➤ signifikant höhere Schwangerschafts-Rate: OR 1,85 (1,02 – 3,36)</li></ul>

# Gonadenprotektion durch GnRH-Agonisten

## Empfehlung laut AWMF Leitlinie:

### Konsensbasiertes Statement 4.S97

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

### Konsensbasierte Empfehlung 4.E34

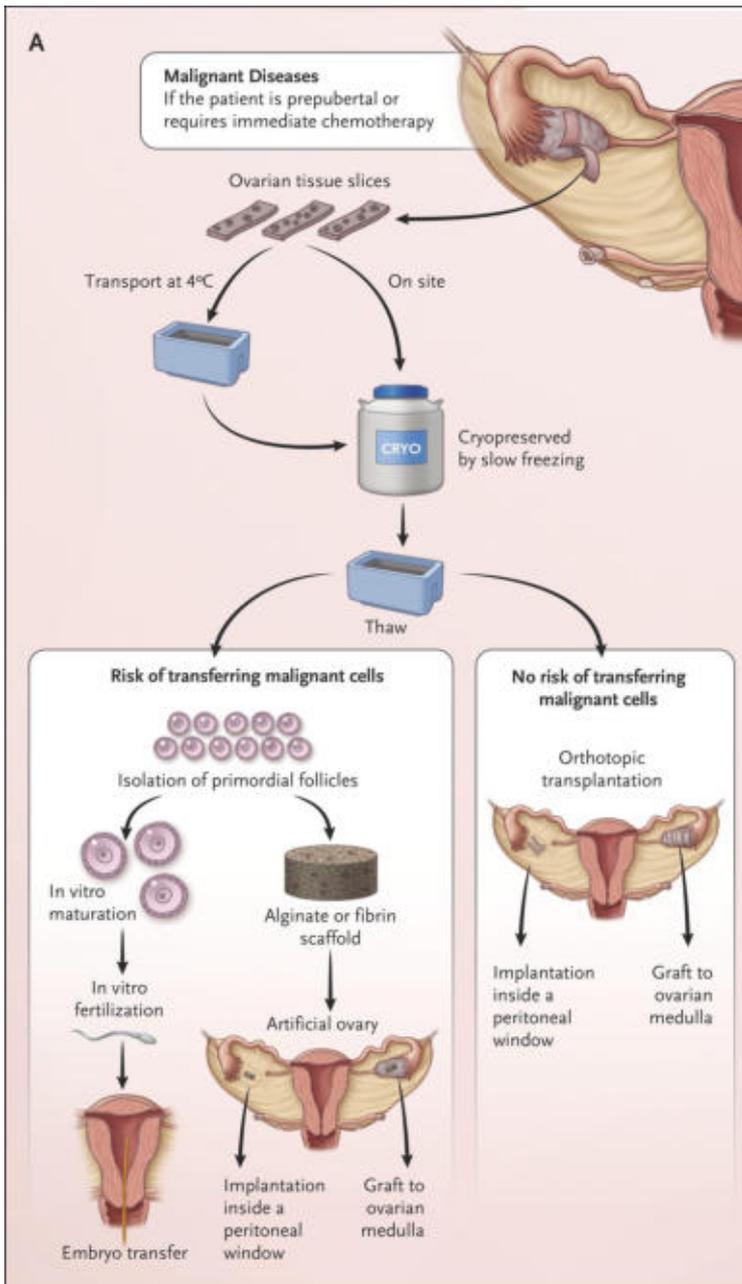
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

GnRH-Agonisten können als fertilitätsprotektive Maßnahme nach ausführlicher Aufklärung in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorentität angeboten werden.

Review 2017

# Fertility Preservation in women



# Entnahme Ovarialgewebe

## Entnahme Ovarialgewebe per Laparoskopie

- ▶ mindestens ½ Ovar
- ▶ histologische Untersuchung obligat

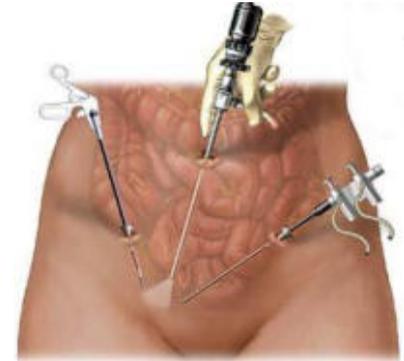


TABLE III.—*Risk of ovarian metastasis according to the primary disease.*

---

### High risk

- Leukemia
- Neuroblastoma
- Burkitt lymphoma

### Moderate risk

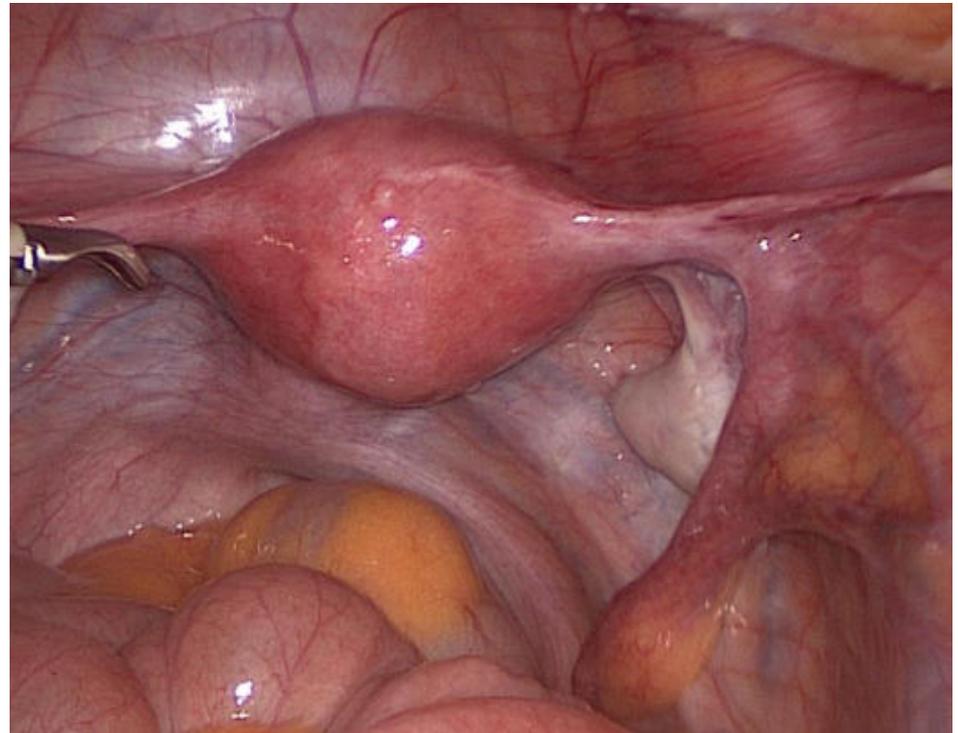
- Advanced stage breast cancer (stage IV infiltrating lobular subtype)
- Gastrointestinal cancers
- Adenocarcinoma of the cervix
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Ewing sarcoma

### Low risk

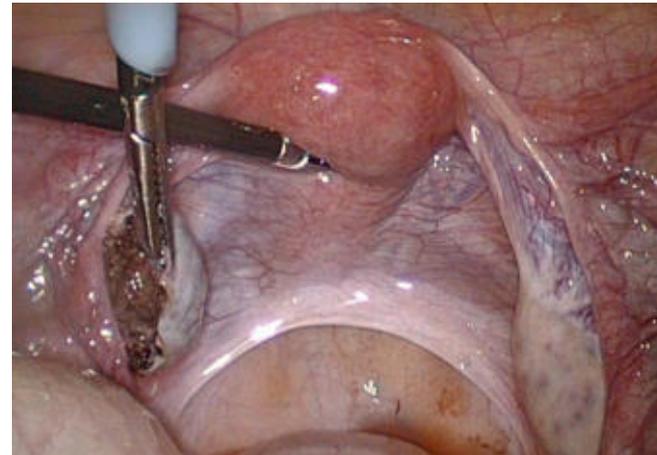
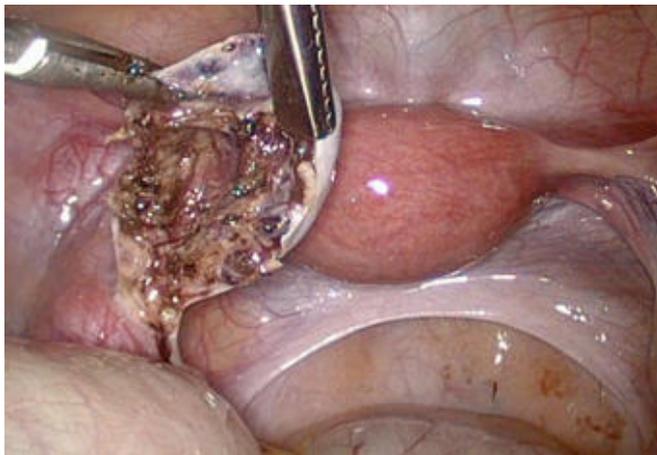
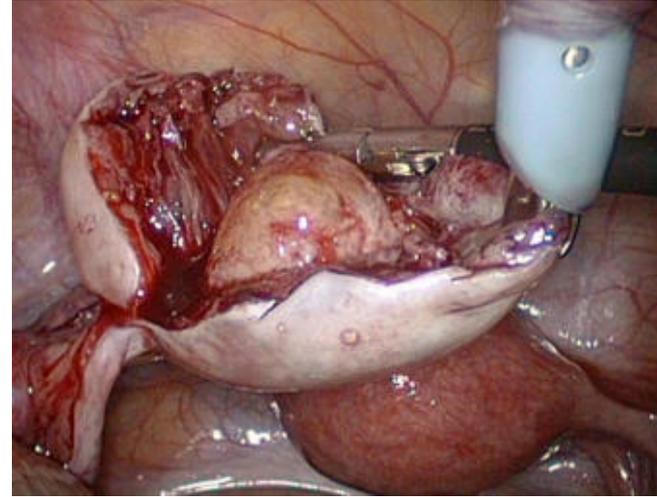
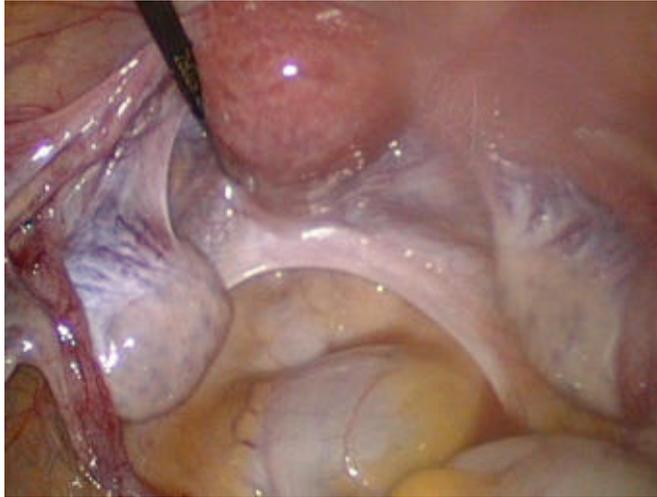
- Early stage breast cancer
  - Squamous cell carcinoma of the cervix
  - Hodgkin's lymphoma
  - Osteogenic carcinomas
  - Rhabdomyosarcoma (non-genital)
  - Wilms' tumor
- 

Modified from Dolmans *et al.*<sup>78</sup> and Rosendahl *et al.*<sup>79</sup>

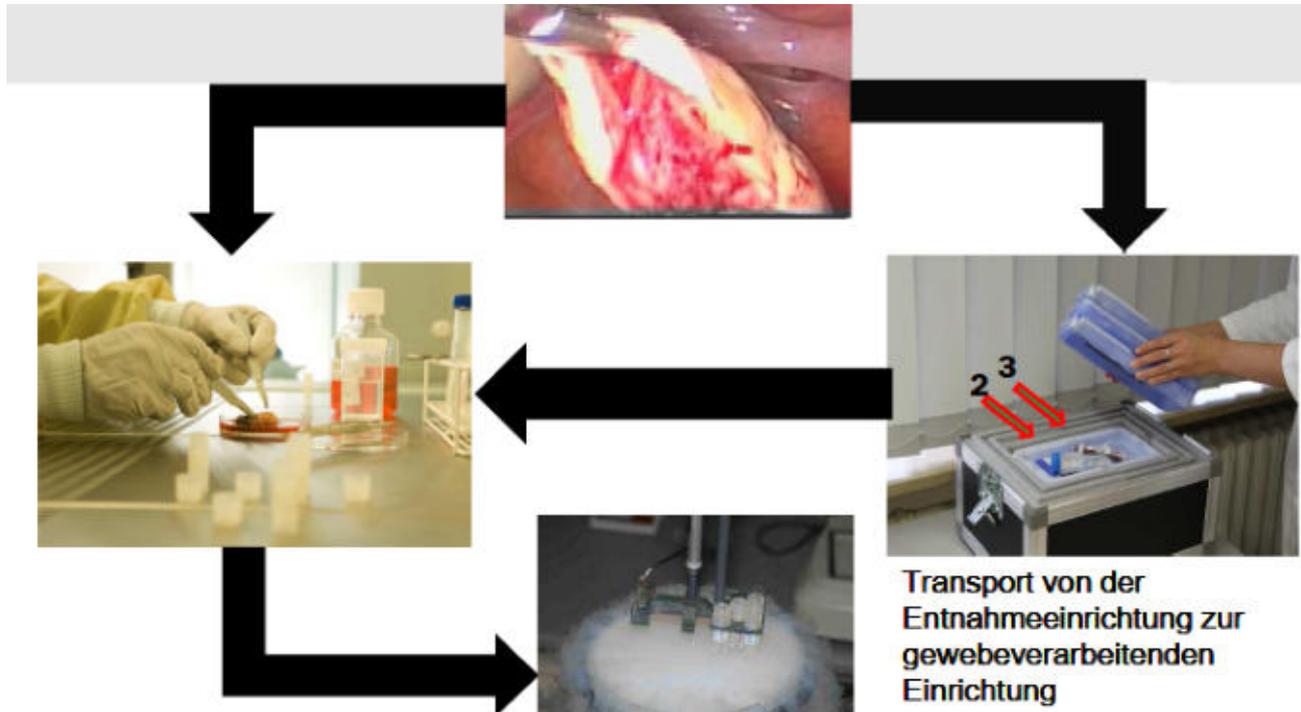
---



# Ablauf Entnahme Ovarialgewebe



# Ablauf Kryokonservierung

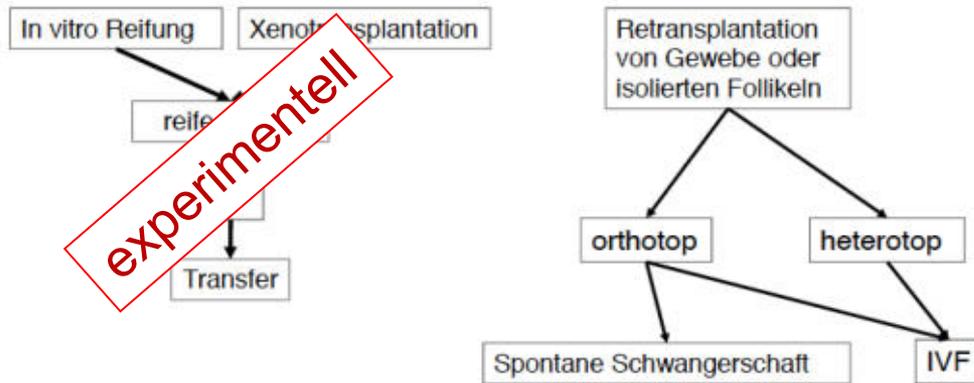


Validierung des Kryokonservierungs-Protokolls jeder Gewebekbank durch Nachweis von Follikelwachstum auf SCID Mäusen

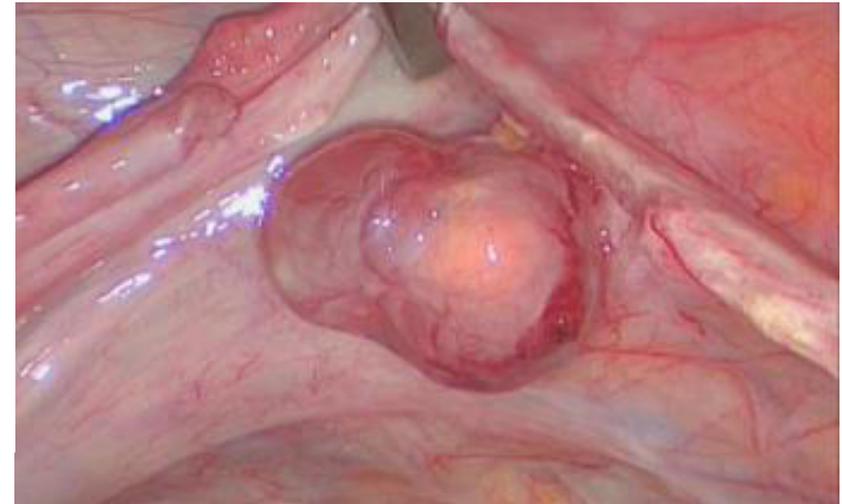


# Wie kann das kryokonservierte Ovarialgewebe verwendet werden?

## Kryokonserviertes Ovarialgewebe



experimentell



© Dittrich R, FertiPROTEKT Netzwerk-Treffen Februar 2018

## Xenotransplantation of cryopreserved human ovarian tissue—a systematic review of MII oocyte maturation and discussion of it as a realistic option for restoring fertility after cancer treatment

Ralf Dittrich, Ph.D.,<sup>a</sup> Laura Lotz, M.D.,<sup>a</sup> Tanja Fehm, M.D.,<sup>b</sup> Jan Krüssel, M.D.,<sup>b</sup> Michael von Wolff, M.D.,<sup>c</sup> Bettina Toth, M.D.,<sup>d</sup> Hans van der Ven, Ph.D.,<sup>e</sup> Andreas N. Schüring, M.D.,<sup>f</sup> Wolfgang Würfel, M.D.,<sup>g</sup> Inge Hoffmann,<sup>h</sup> and Matthias W. Beckmann, M.D.<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Erlangen University Hospital, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; <sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Düsseldorf University Hospital, Düsseldorf, Germany; <sup>c</sup> Division of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, University Women's Hospital, Berne, Switzerland; <sup>d</sup> Department of Gynecologic Endocrinology and Fertility Disorders, Ruprecht-Karls University Hospital, Heidelberg, Germany; <sup>e</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Bonn University Hospital, Bonn, Germany; <sup>f</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, UKM Kinderwunschzentrum, Münster University Hospital, Münster, Germany; and <sup>g</sup> Fertility Center Munich, Munich, Germany

Hum. Reprod. Advance Access published July 4, 2016  
 Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–11, 2016  
 doi:10.1093/humrep/dew165

human reproduction ORIGINAL ARTICLE Infertility

Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates

Update!  
 Januar 2018

H. Van der Ven<sup>1,†</sup>, J. Liebenthron<sup>1,†</sup>, M. Beckmann<sup>2</sup>, B. Toth<sup>3</sup>, M. Korell<sup>4</sup>, J. Krüssel<sup>5</sup>, T. Frambach<sup>6</sup>, M. Kupka<sup>7</sup>, M.K. Hohl<sup>8</sup>, K. Winkler-Crepaz<sup>9</sup>, S. Seitz<sup>10</sup>, A. Dogan<sup>11</sup>, G. Griesinger<sup>12</sup>, F. Häberlin<sup>13</sup>, M. Henes<sup>14</sup>, R. Schwab<sup>15</sup>, M. Sütterlin<sup>16</sup>, M. von Wolff<sup>17,†</sup>, and R. Dittrich<sup>2,†</sup> on behalf of the FertiPROTEKT network

# Kryokonservierung von Ovarialgewebe

- 2004 erste Geburt nach orthotoper Re-Transplantation von kryokonserviertem Eierstockgewebe
  - » Donnez et al. Lancet 2004
- 2012 erste Geburt in Deutschland
- 2014 > 60 Re-Transplantationen erfolgt
  - >90% hormonelle Aktivität
    - » Donnez et al. Fertil Steril 2014
- 1/2018 Daten aus FertiPROTEKT-Netzwerk
  - 163 Re-Transplantationen
  - 30 Schwangerschaften (4 Aborte oder EUG)
  - bisher 24 Geburten (2 laufende Schwangerschaften)
    - » Liebenthron et al. Hum Reprod 2018 (submitted)

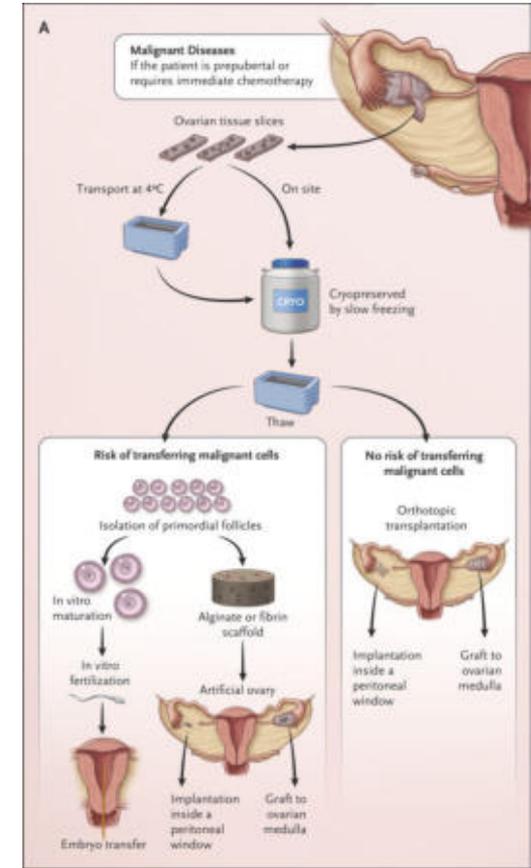
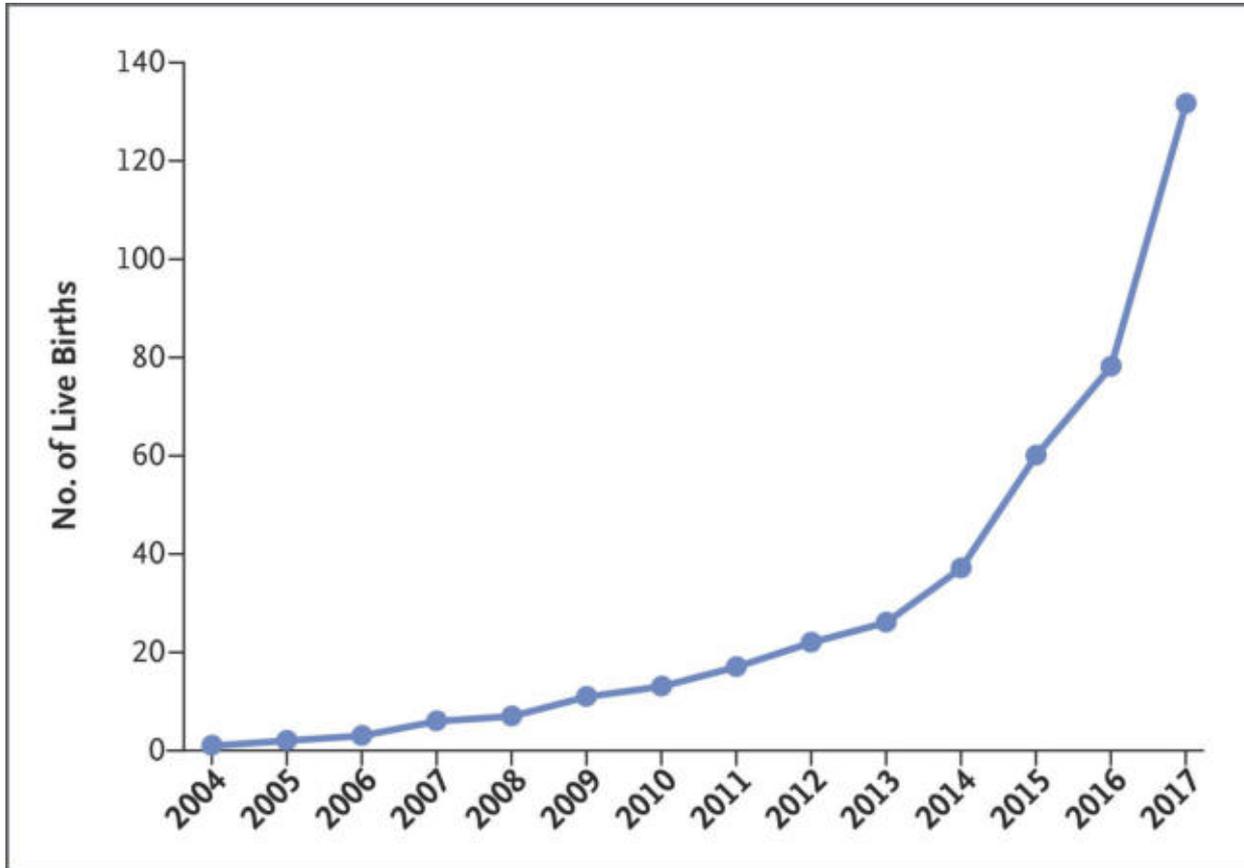


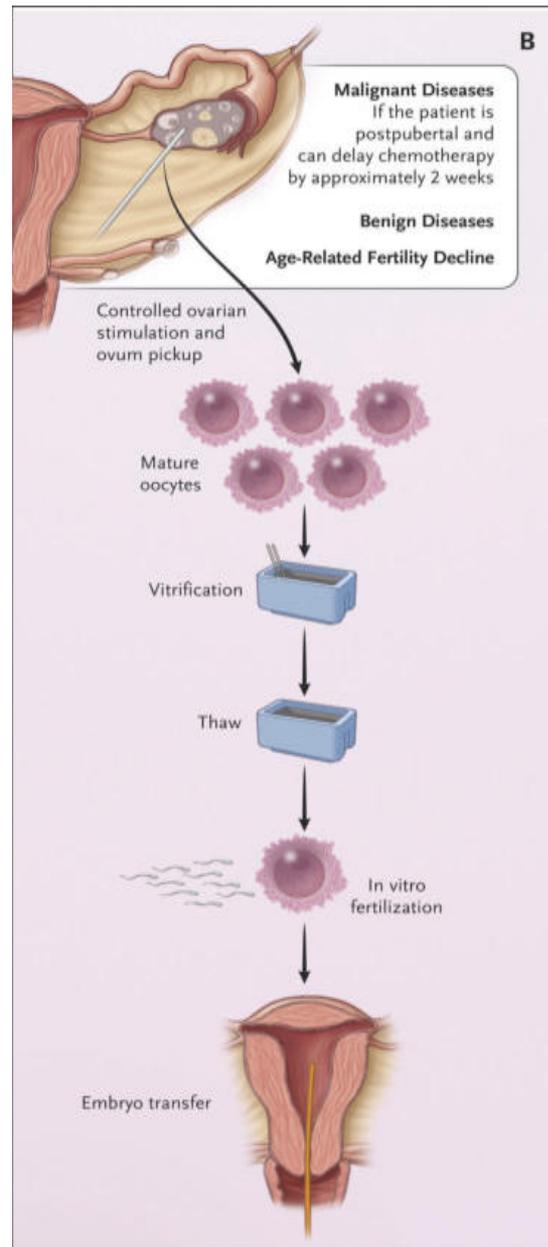
Stand Juni 2018 international > 170 Geburten nach Re-Transplantationen

# Cryopreservation of Ovarian Tissue and Reimplantation in an Orthotopic Site.



Medizinische Universität Graz



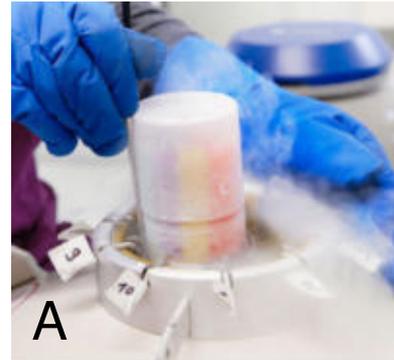
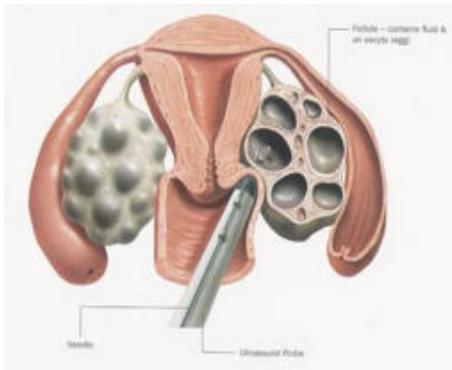


Review 2017

Fertility  
Preservation  
in women

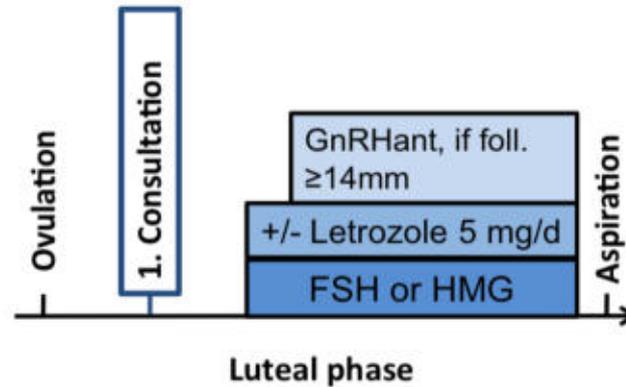
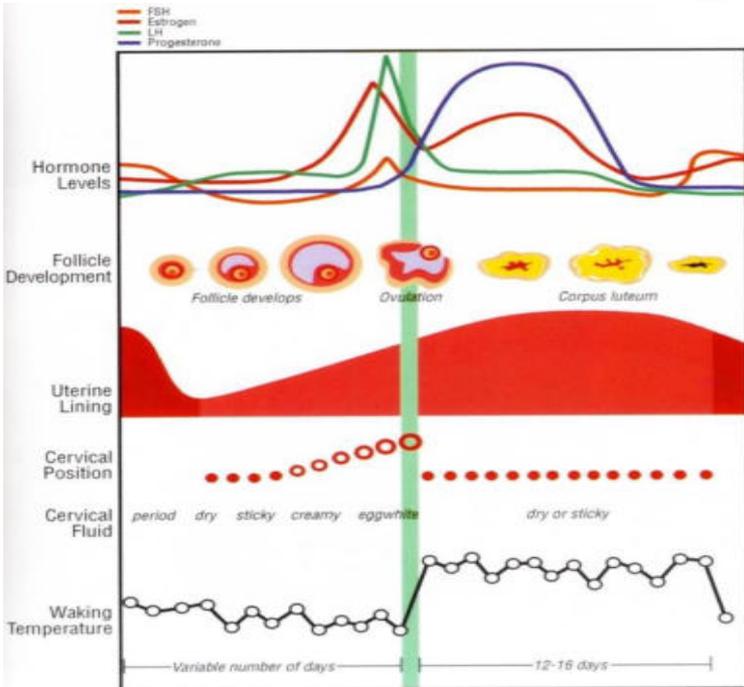
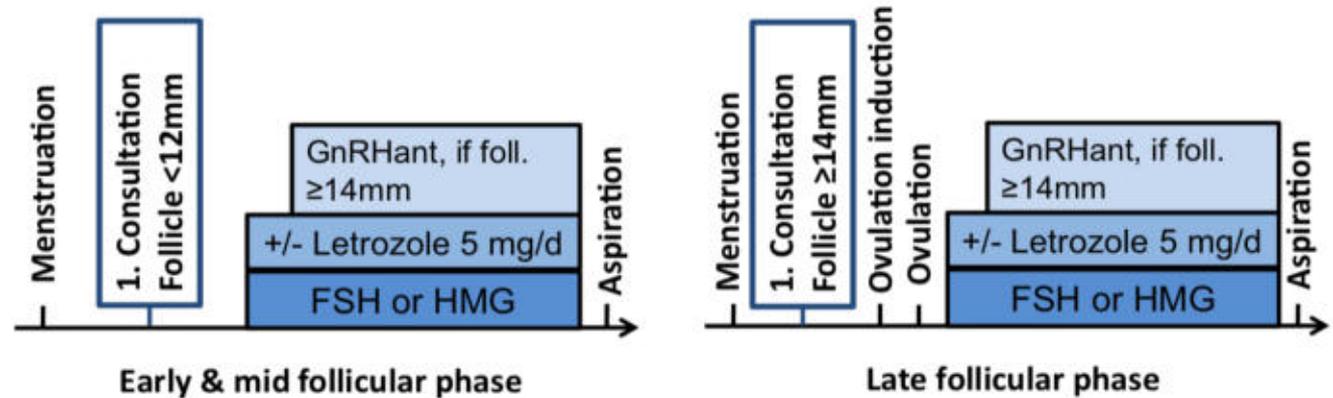
## ► Ovarielle Stimulationsbehandlung mit/ohne Fertilisierung der Oozyten

- Hormonelle Stimulationsbehandlung
- finale Reifung der Eizellen
- Entnahme der Eizellen (= Follikelpunktion)
- (A) Kryokonservierung der Oozyten ohne Fertilisierung oder
- (B) Insemination (IVF) bzw.
- (C) intra-cytoplasmatische Spermien-Injektion (ICSI)



# Stimulationsschemata

**Fig. 1** Ovarian stimulation in the early, mid, late follicular, and luteal phases ([5], modified)



# Kryokonservierung Oozyten

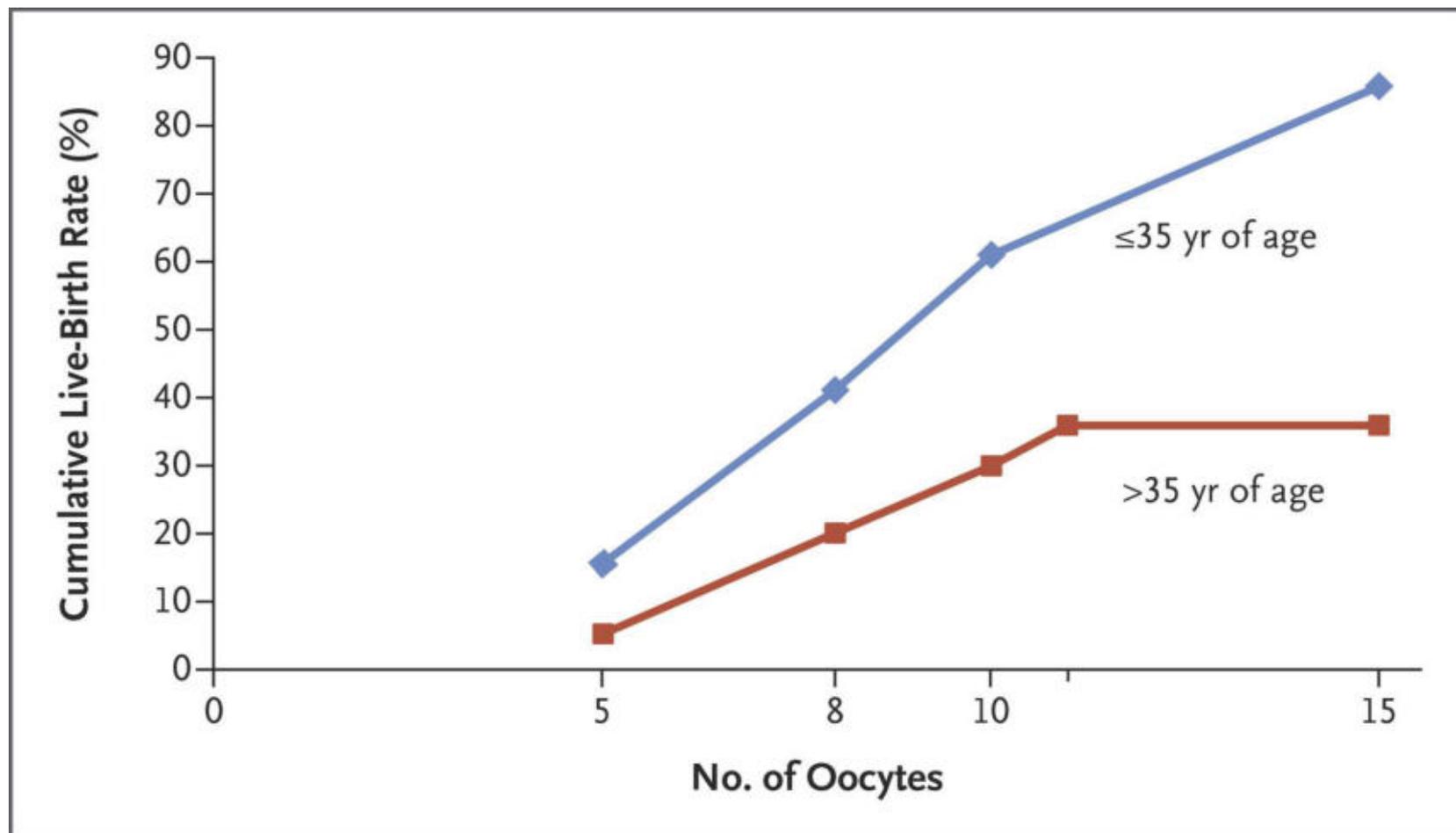
## Methoden der Fertilitätsprotektion bei Mädchen und Frauen

94

Alter	Durchschnittliche Anzahl gewonnener Oozyten
< 30 Jahre	11,7
31-35	12,8
36-40	8,4
> 40	4,6

von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schuring AN, Bruckner T, Germeyer A.  
Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women.  
Reproductive biomedicine online 2015; 31: 605-612

# Cumulative Live-Birth Rates with 5 to 15 Oocytes, According to Age.



Donnez J, Dolmans M. *N Engl J Med* 2017;377:1657-1665.

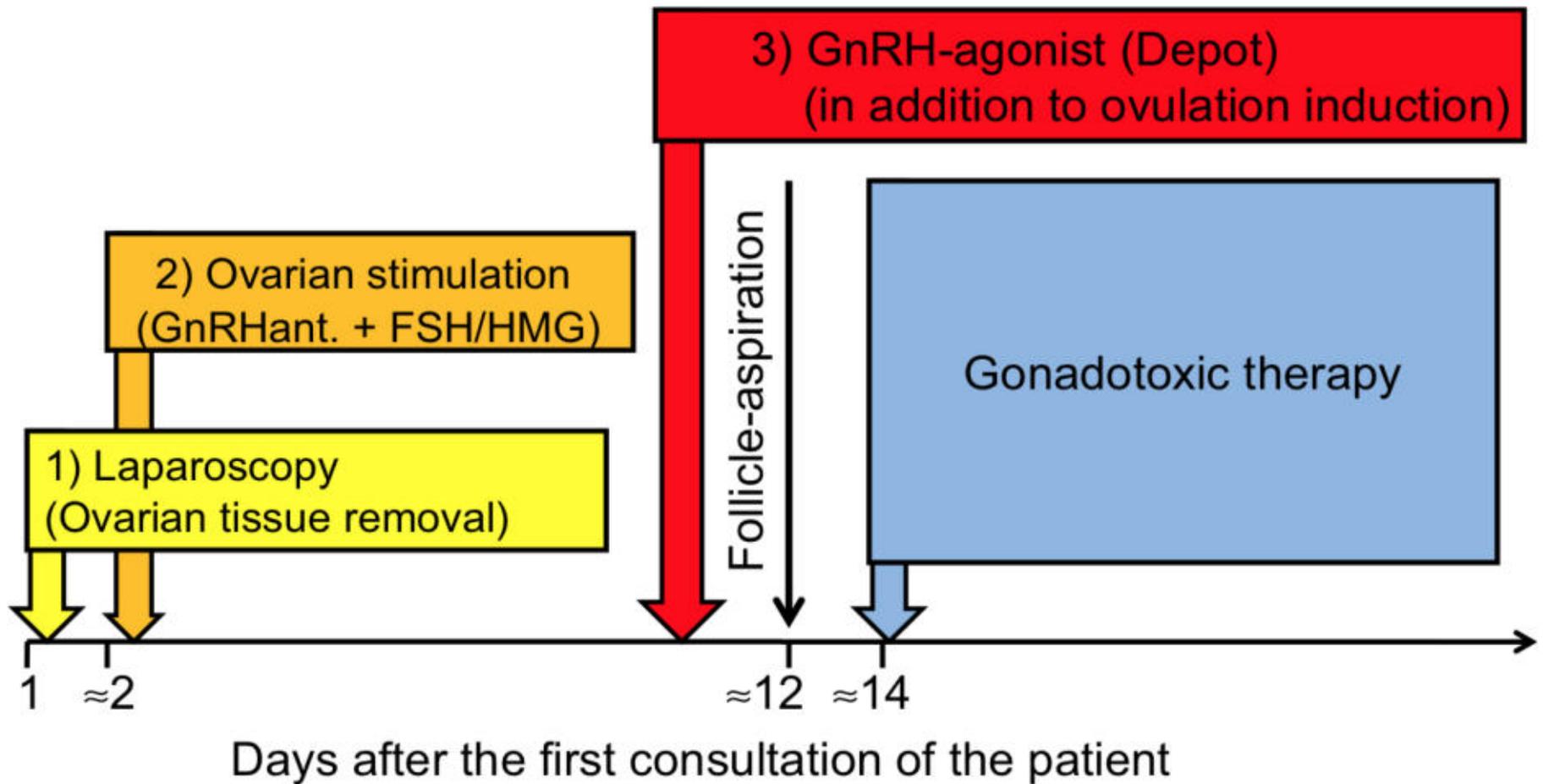
Data are from Cobo et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *FertilSteril* 2016;105(3):755-64.

# Kryokonservierung von Oozyten

	Slow Freezing	Vitrifikation
Transferierte Blastozysten pro Kryokonservierung/Auftauen	71,4 %	84,5 %*
Klinische Schwangerschaftsrate pro transferierte Blastozyste	23,8 %	32,7 %**
Lebendgeburtrate pro transferierte Blastozyste	17,7 %	24,8 %***

<b>Konsensbasiertes Statement 4.S19</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen sind etablierte, reproduktionsmedizinische Techniken, die vor einer gonadotoxischen Therapie angewendet werden können.	

# Fertilitätsprotektive Maßnahmen – sequentieller Ablauf und Zeitbedarf



# Themen - Übersicht

- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk

# Themen - Übersicht

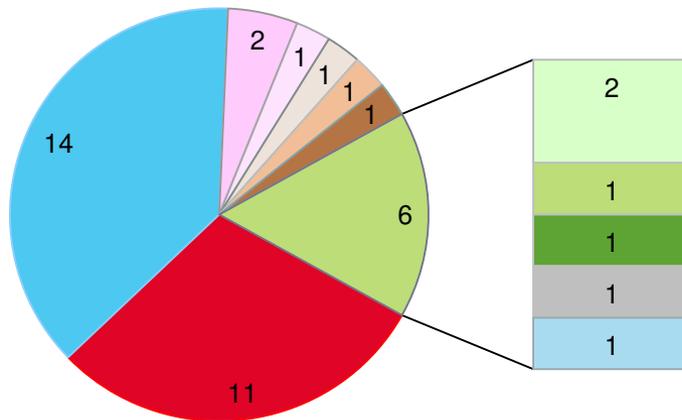
- ▶▶ Fertilität und assistierte Reproduktion (ART)
- ▶▶ Effekt von onkologischen Behandlungen auf die Fertilität
- ▶▶ Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Überblick
- ▶▶ **Daten aus dem FertiPROTEKT Netzwerk**

# Bei welchen Erkrankungen erfolgen fertilitätsprotektive Maßnahmen?

## Verteilung der Erkrankungsentitäten Universitäts-Frauenklinik Graz

### Ergebnisse Stand 2016

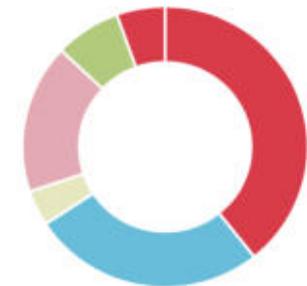
- 37 Kryokonservierungen
- 1 Re-Transplantation



- Brustkrebs
- Hodgkin Lymphom
- Osteosarkom
- Plattenepithel-CA Lingua
- Cervixkarzinom
- Colonkarzinom
- Rektumkarzinom
- Lupus nephritis
- IgA Nephritis
- Good Pasture Syndrom
- Susac Syndrom
- Leukodystrophie

## Vergleich FertiPROTEKT Netzwerk

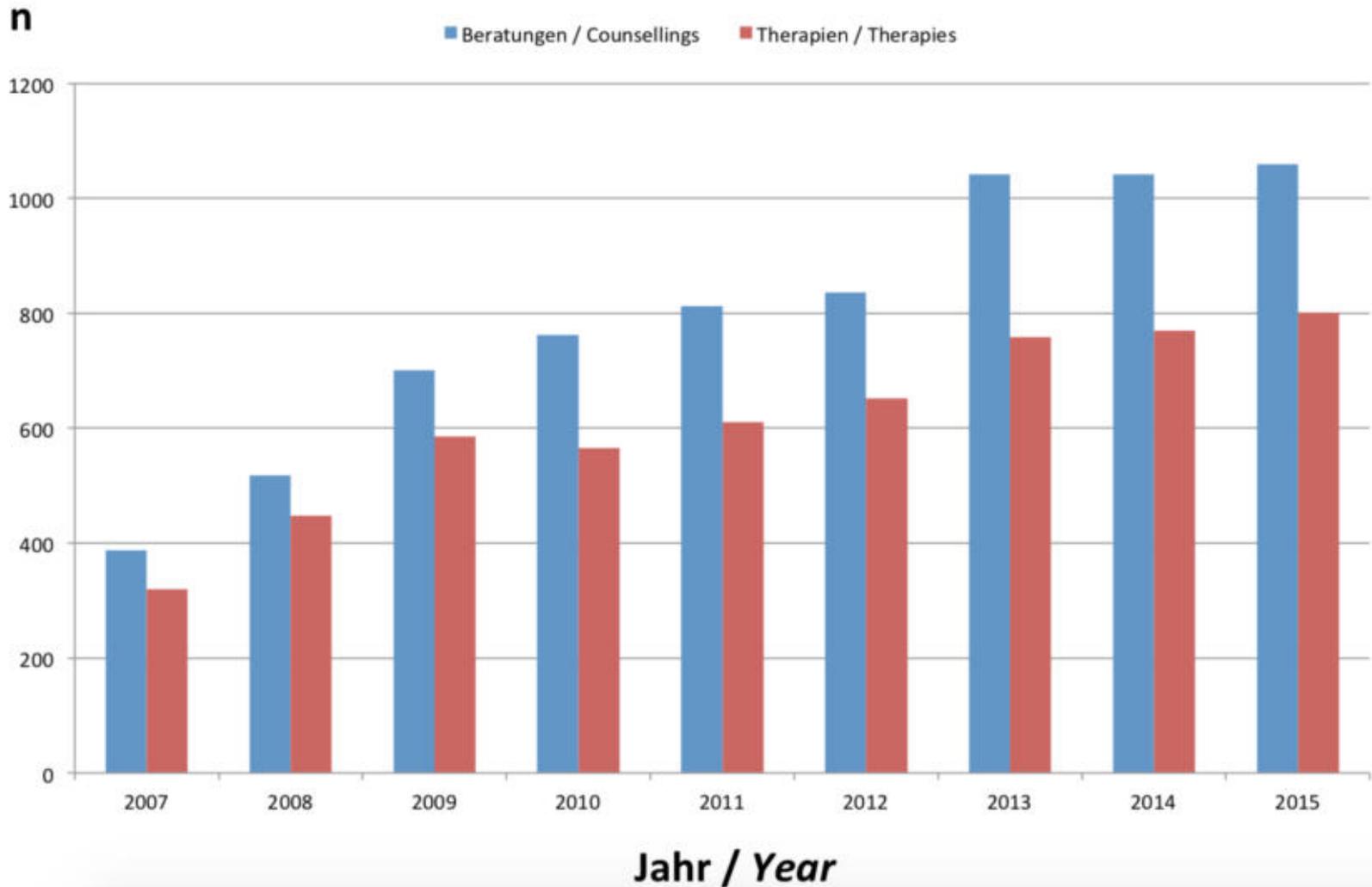
(Beratungen 2015)



- Brustkrebs
- Lymphome
- Leukämien
- Anderer Krebs
- Benigne Erkrankungen
- Keine Angaben

# Anzahl von Beratungen

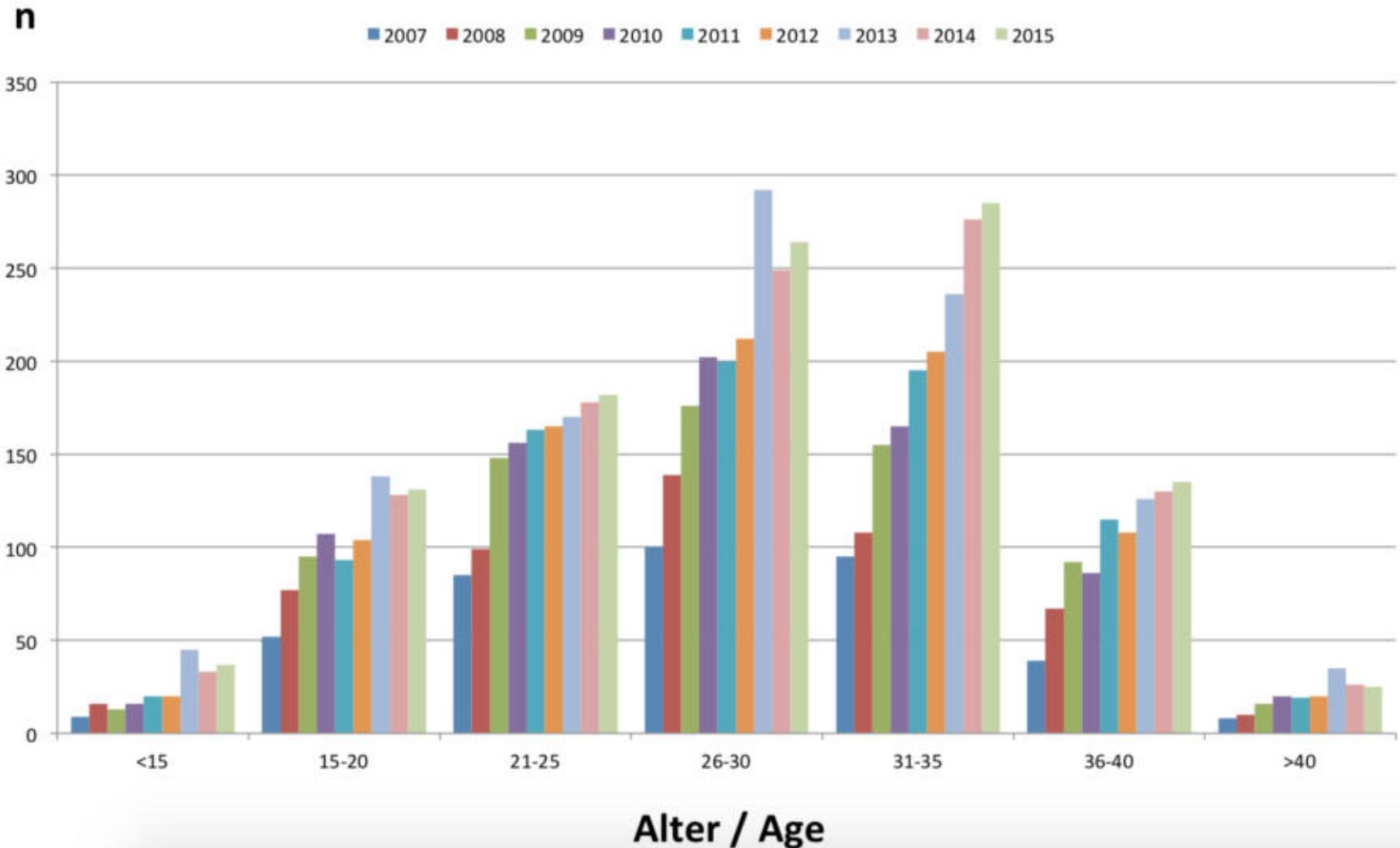
## *Number of counselled patients*



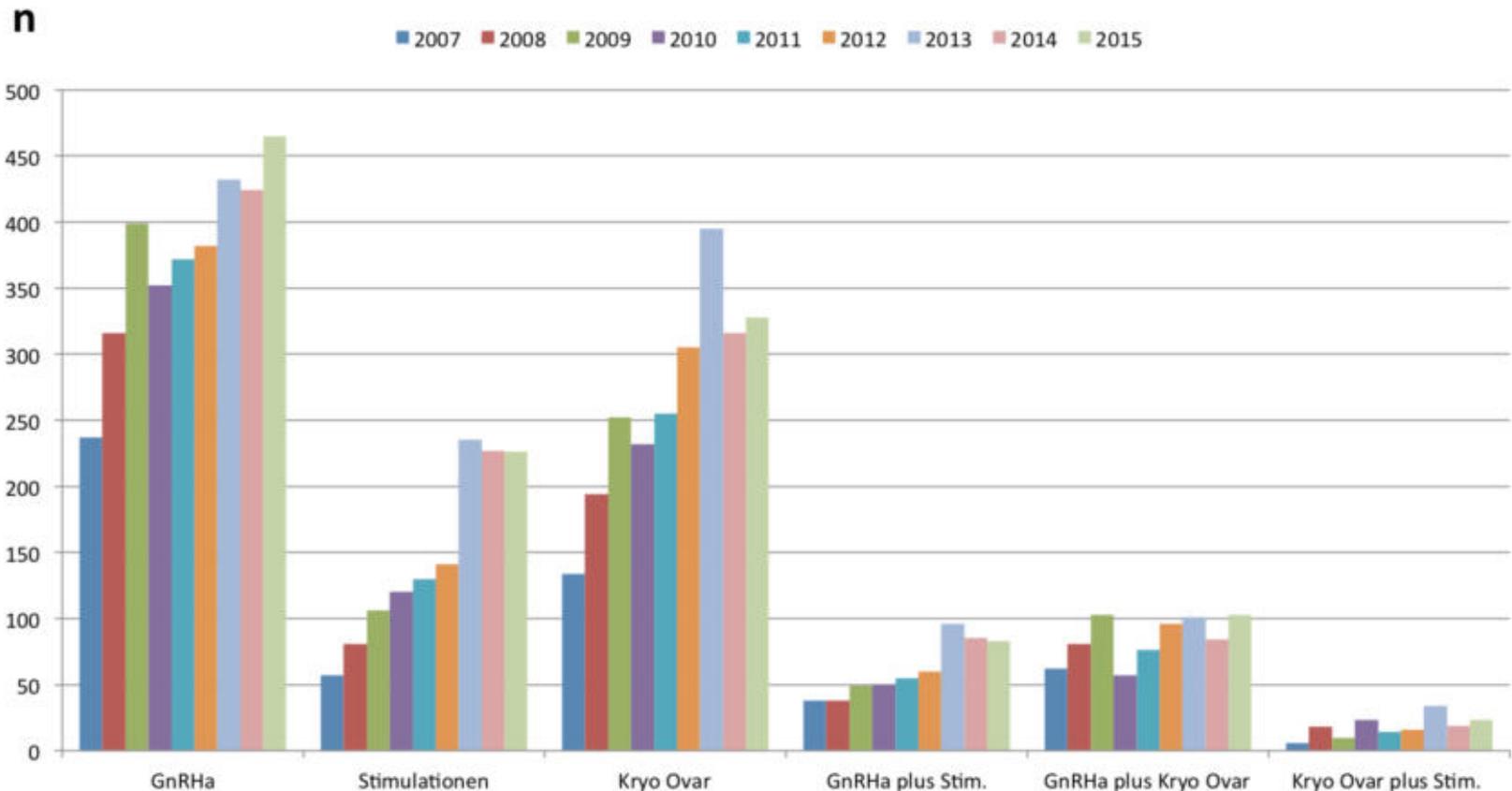


# Alter der Patientinnen

## *Age of patients*



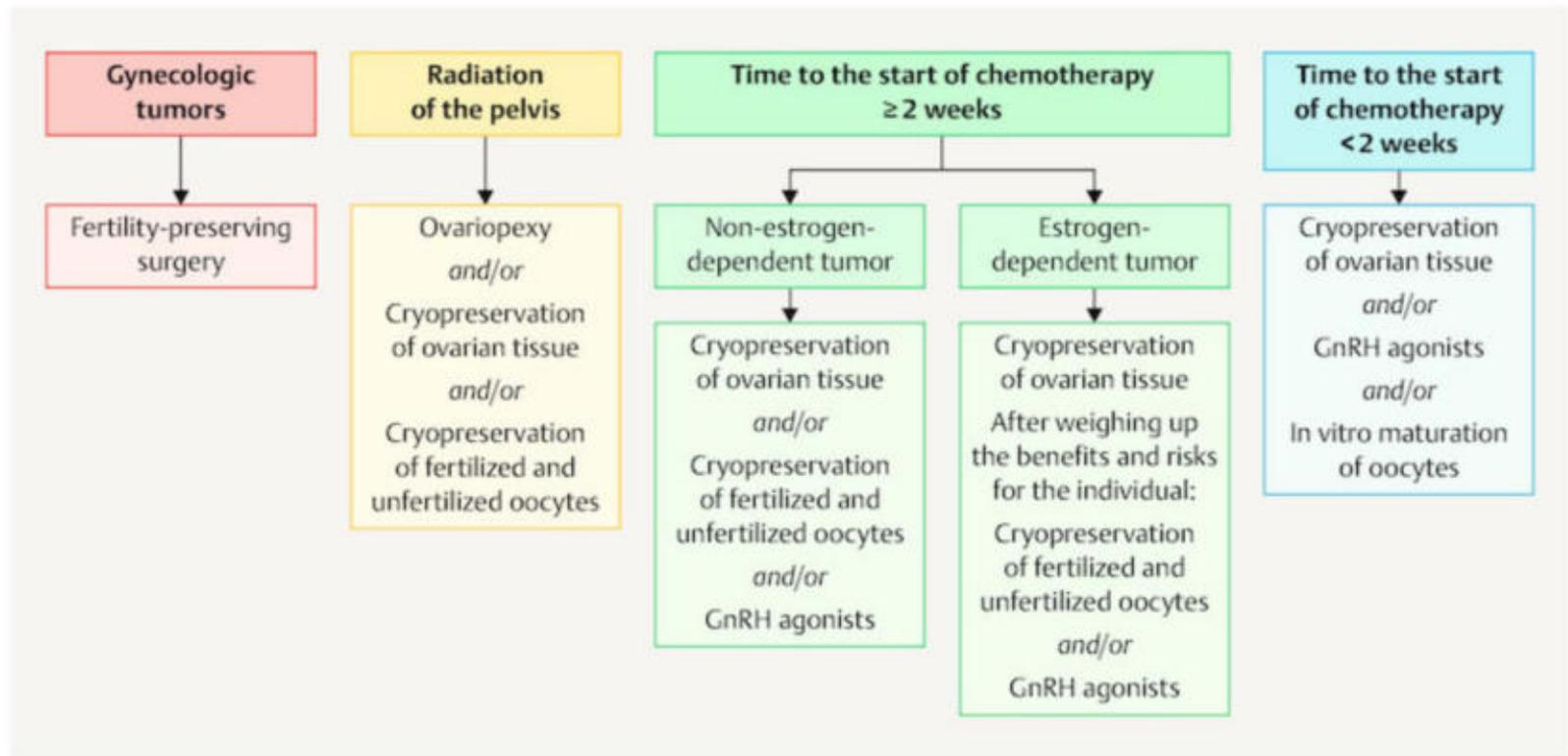
# Spektrum durchgeführter Therapien\* Spectrum of performed therapies



\* GnRH-a: GnRH-Agonisten; *GnRH-agonists*  
 Stimulationen: Stimulation und Kryo Oozyten/Zygoten; *Ovarian stimulation and preservation of oocytes /zygotes*  
 Kryo Ovar: Kryokonservierung Ovargewebe, *Cryopreservation of ovarian tissue*

# Ablauf Beratung und fertilitätsprotektive Maßnahmen

Fig. 2



Fertility protection for women based on oncologic therapy and the available timeframe (modified from [1](#)).



## Fertilitätsprotektion

Was ist Fertilitätsprotektion?



## Erkrankungen

Bei welchen Erkrankungen spielt die Fertilitätsprotektion eine Rolle?



## Behandlungsmethoden

Welche Methoden zum Erhalt der Fruchtbarkeit stehen zur Verfügung?



## Ansprechpartner

An wen kann ich mich wenden? Wo finde ich dem FertiPROTEKT Netzwerk e.V. angeschlossene Zentren?



## FertiPROTEKT-Register

FertiPROTEKT analysiert die durch die Teilnehmer durchgeführten Beratungen und Behandlungen.



## FertiPROTEKT - Das Netzwerk

Was ist der FertiPROTEKT Netzwerk e.V.? Wie kann ich Mitglied werden?

# Aufklärungsprotokoll für Fertilitätsprotektive Maßnahmen



## Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen bei Eierstockfunktionsgefährdenden Erkrankungen und Therapien

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Für die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist ausschließlich das beratende Zentrum verantwortlich. Es gelten die jeweils lokalen Datenschutzbestimmungen des beratenden Zentrums.

### Sehr geehrte Patientin,

bei Ihnen ist eine Behandlung geplant oder Sie leiden an einer Erkrankung, welche die Funktion Ihrer Eierstöcke und somit langfristig ihre Fruchtbarkeit (Fertilität) gefährden könnte. Eine Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie Operationen im Bereich der Eierstöcke können Ihre Eierstockfunktion beeinträchtigen. Es besteht inzwischen die Möglichkeit, dieses Risiko mit Medikamenten zu verringern und Eizellen bzw. Eierstockgewebe einzufrieren, um diese(s) später bei einem Kinderwunsch nutzen zu können. Diese Maßnahmen werden Ihnen von Frauenärztinnen und -ärzten erläutert, die sich besonders mit der Fruchtbarkeit sowie deren Erhalt beschäftigen und sich in einem Netzwerk (FertiPROTEKT Netzwerk e.V.) zusammengeschlossen haben. Detaillierte Informationen zu diesem Netzwerk und den Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung können Sie auch auf der Website dieses Netzwerks erhalten ([www.fertiprotekt.com](http://www.fertiprotekt.com)).

Wir möchten Ihnen im Folgenden die denkbaren Optionen erklären. Dieser Bogen stellt dabei eine informative Ergänzung zu den detaillierten Aufklärungsunterlagen dar, die Sie zusätzlich von Ihrem behandelnden Zentrum erhalten, falls Sie sich für das Einfrieren von Eizellen und Eierstockgewebe und die spätere Verwendung entscheiden sollten. Beachten Sie bitte, dass das Hauptziel eine optimale Behandlung Ihrer Grunderkrankung und Ihre Heilung bleibt. Deswegen werden diese Maßnahmen nur durchgeführt, wenn sie – soweit wir das zum gegenwärtigen Zeitpunkt abschätzen können – keinen nachteiligen Einfluss auf die Grunderkrankung und deren Heilung haben. Die Empfehlungen zum Erhalt der Fruchtbarkeit werden daher auch immer mit den behandelnden onkologischen Ärzten/innen abgestimmt.



## Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen bei Eierstockfunktionsgefährdenden Erkrankungen und Therapien

Ich fühle mich durch diese Beratung (Seiten 1-5 der Aufklärung) ausführlich aufgeklärt und hatte ausreichend Zeit, alle Fragen zu stellen. Ich bin mir bewusst, dass Nutzen und Risiken der genannten Maßnahmen individuell nicht immer genau abgeschätzt werden können. Weiterhin nehme ich zur Kenntnis, dass dieser Aufklärungsbogen eine ausführliche Beratung und Risikoaufklärung durch den behandelnden Arzt nicht ersetzt.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Daten aller im Netzwerk Fertiprotekt beratenen und behandelten Patientinnen anonymisiert gesammelt und ausgewertet werden.

- Hiermit willigen wir in die Speicherung und Weiterleitung der Behandlungsdaten an die wissenschaftlichen Register Fertiprotekt Netzwerk e.V. gemäß obiger Erläuterung ein.
- Hiermit lehnen wir die Speicherung und Weiterleitung der Behandlungsdaten an die wissenschaftlichen Register Fertiprotekt Netzwerk e.V. ab.

Ich wünsche die Durchführung der folgenden fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahme(n):

- GnRH-Agonist
- Einfrieren von Eizellen
  - unbefruchtet
  - befruchtet (dann zusätzlich Unterschrift des Partners)
- Einfrieren von Eierstockgewebe
- operative Verlagerung (Transposition) der Eierstöcke

- Ich kann momentan noch keine Entscheidung treffen.
- Ich wünsche keine Durchführung der erklärten Maßnahme(n).

Ort \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift Patientin \_\_\_\_\_

Unterschrift Partner \_\_\_\_\_

Unterschrift Ärztin/Arzt \_\_\_\_\_

Unterschrift Erziehungsberechtigte(r) \_\_\_\_\_

# Informationen für Ärzte und Patienten



Medizinische Universität Graz

ONKO  
INTERNETPORTAL

DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT

BASIS-INFORMATIONEN KREBS

Basis-Informationen Krebs > Leben mit Krebs > Kinderwunsch und Krebs



Krebstherapien können die Fruchtbarkeit einschränken. Daher ist es sehr wichtig, vor der Behandlung Maßnahmen zu ergreifen, wenn ein Kinderwunsch besteht. Wir informieren darüber, welchen Einflüssen eine Familienplanung haben kann und was Sie beachten müssen.

[www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)

DKG  
KREBSGESELLSCHAFT

## SOP Vorgehen bei Kontakt mit einer Patientin/einem Patienten vor einer fertilitätsreduzierenden Therapie und nicht abgeschlossener Familienplanung

Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer geplanten Tumorthherapie (OP, Radiotherapie, Systemische Therapie) muss prätherapeutisch das Ausmaß der möglichen Fertilitätsreduktion abgeschätzt werden. Wenn ein relevantes Risiko für eine Minderung der Fertilität besteht, muss eine Aufklärung über fertilitätskonservierende Maßnahmen erfolgen.

Das Gespräch muss dokumentiert werden. Bitte verwenden Sie dazu den beigefügten Aufklärungsbogen. Im Gespräch sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- Die Patientin/der Patient erhält eine medikamentöse Tumorthherapie und/oder Strahlentherapie, die eventuell zu einem Verlust der Gonadenfunktion und zu einem Verlust der Fertilität führen kann. Als Anhaltspunkt für das Risiko der Fertilitätsreduktion siehe Tabellen im Anhang. Diese bilden den aktuellen Wissensstand ab; Patientin/Patient müssen aber darauf hingewiesen werden, dass alle Therapien zu einer Einschränkung der Gonadenfunktion im individuellen Fall führen können.
- Die Patientin/der Patient soll über den möglichen Verlust der Gonadenfunktion und deren Folgen auf die Fertilität aufgeklärt werden. Dies gilt für Frauen vor der Menopause und Männer jeden Alters. Das Thema einer möglichen Hormonersatztherapie kann zusätzlich angesprochen werden.
- Bei nicht abgeschlossener Familienplanung soll die Patientin/der Patient über die Grundzüge möglicher fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert werden und besprochen werden, wie solche Maßnahmen möglicherweise in das onkologische Therapiekonzept eingebaut werden könnten. Eine detaillierte Aufklärung über diese Maßnahmen erfolgt bei grundsätzlichem Interesse der Patientin/des Patienten in einem spezialisierten Fortpflanzungszentrum.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Frauen: (s. Anlage A)
  - Transposition der Gonaden vor einer Radiotherapie,
  - Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen,
  - Kryokonservierung von Ovarialgewebe,
  - medikamentöser Gonadenschutz durch GnRH-Analoga.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Männern (s. Anlage B):
  - Kryokonservierung von Spermien,
  - Kryokonservierung von Hodengewebe.
- Die Beratung von Patientinnen/Patienten hinsichtlich einer späteren Familienplanung soll möglichst zeitnah zur Diagnosestellung bzw. Therapieplanung des Krebsleidens erfolgen, um eine individuelle Beratung und eine patientenspezifische Option des Fertilitätserhaltes durchführen zu können.
- Äußert die Patientin/der Patient den Wunsch, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen für sie/ihn infrage kommen, sollte eine Anbindung an ein spezialisiertes Fortpflanzungszentrum für Fertilitätsprotektion erfolgen.

### Anlage

- A) Für Frauen
- B) Für Männer
- C) Literatur



Medizinische Universität Graz

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**



Email: [monika.woelfler@medunigraz.at](mailto:monika.woelfler@medunigraz.at)



Medizinische Universität Graz

## SOP Vorgehen bei Kontakt mit einer Patientin/einem Patienten vor einer fertilitätsreduzierenden Therapie und nicht abgeschlossener Familienplanung

Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer geplanten Tumorthherapie (OP, Radiatio, Systemische Therapie) muss prätherapeutisch das Ausmaß der möglichen Fertilitätsreduktion abgeschätzt werden. Wenn ein relevantes Risiko für eine Minderung der Fertilität besteht, muss eine Aufklärung über fertilitätskonservierende Maßnahmen erfolgen.

Das Gespräch muss dokumentiert werden. Bitte verwenden Sie dazu den beigefügten Aufklärungsbogen. Im Gespräch sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- Die Patientin/der Patient erhält eine medikamentöse Tumorthherapie und/oder Strahlentherapie, die eventuell zu einem Verlust der Gonadenfunktion und zu einem Verlust der Fertilität führen kann. Als Anhaltspunkt für das Risiko der Fertilitätsreduktion siehe Tabellen im Anhang. Diese bilden den aktuellen Wissenstand ab; Patientin/Patient müssen aber darauf hingewiesen werden, dass alle Therapien zu einer Einschränkung der Gonadenfunktion im individuellen Fall führen können.
- Die Patientin/der Patient soll über den möglichen Verlust der Gonadenfunktion und deren Folgen auf die Fertilität aufgeklärt werden. Dies gilt für Frauen vor der Menopause und Männer jeden Alters. Das Thema einer möglichen Hormonersatztherapie kann zusätzlich angesprochen werden.
- Bei nicht abgeschlossener Familienplanung soll die Patientin/der Patient über die Grundzüge möglicher fertilitätsretainierender Maßnahmen informiert werden und besprochen werden, wie solche Maßnahmen möglicherweise in das onkologische Therapiekonzept eingebaut werden könnten. Eine detaillierte Aufklärung über diese Maßnahmen erfolgt bei grundsätzlichem Interesse der Patientin/des Patienten in einem spezialisierten Fortpflanzungszentrum.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Frauen: (s. Anlage A)
  - o Transposition der Gonaden vor einer Radiotherapie,
  - o Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen,
  - o Kryokonservierung von Ovarialgewebe,
  - o medikamentöser Gonadenschutz durch GnRH-Analoga.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Männern (s. Anlage B):
  - o Kryokonservierung von Spermien,
  - o Kryokonservierung von Hodengewebe.
- Die Beratung von Patientinnen/Patienten hinsichtlich einer späteren Familienplanung soll möglichst zeitnah zur Diagnosestellung bzw. Therapieplanung des Krebsleidens erfolgen, um eine individuelle Beratung und eine patientenspezifische Option des Fertilitätserhaltes durchführen zu können.
- Äußert die Patientin/der Patient den Wunsch, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen für sie/ihn infrage kommen, sollte eine Anbindung an ein spezialisiertes Fortpflanzungszentrum für Fertilitätsprotektion erfolgen.

### Anlage

- A) Für Frauen
- B) Für Männer
- C) Literatur

### Anlage A) Für Frauen

#### 1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:

Bitte tragen Sie Ihre lokalen Ansprechpartner ein

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie auf der Homepage: [www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de)

#### 2 Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:

Tabelle 1: Ovarotoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (nach Lit. 1, 2 und 3)

Risiko	Regime/Substanz
<b>Hohes Risiko</b> ( <b>&gt; 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre</li> <li>- Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan)</li> <li>- BEACOPP x 6-8 bei Frauen &gt; 35 Jahre</li> </ul>
<b>Intermediäres Risiko</b> ( <b>40-60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen 30-39 Jahre</li> <li>- AC x 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre</li> <li>- AC oder EC x 4 → Taxan</li> <li>- BEACOPP x 6-8 bei Frauen 25-35 Jahre</li> <li>- CHOP x 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre</li> <li>- Knochen- und Weichteilsarkom-typische Therapie</li> </ul>
<b>Niedriges Risiko</b> ( <b>&lt; 20%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≤ 30 Jahre</li> <li>- AC x 4 bei Frauen ≤ 40 Jahre</li> <li>- BEACOPP x 6-8 bei Frauen &lt; 25 Jahre</li> <li>- ABVD x 2-4</li> <li>- CHOP x 6 bei Frauen &lt; 35 Jahre</li> <li>- CVP</li> <li>- AML-typische Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin)</li> <li>- ALL-typische Therapie (multi-agent)</li> <li>- FOLFOX bei Frauen ≤ 40 Jahre</li> </ul>
<b>Sehr niedriges oder kein Risiko für eine permanente Amenorrhoe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Methotrexate</li> <li>- Fluorouracil</li> <li>- Vincristin</li> </ul>

**Tabelle 2: Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (nach Lit. 4)**

Effektive sterilisierende Dosis (ESD)	Ovarielle Strahlendosis (Gy)
Keine relevanten Effekte	0,6
Keine relevanten Effekte <40 Lebensjahre	1,5
0 Jahre	20,3
10 Jahre	18,4
20 Jahre	16,5
30 Jahre	14,3
40 Jahre	6

**Tabelle 3: Steckbriefe der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen**

Maßnahme	Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patientin	Kosten (ca.)
<b>Ovariopexie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld</li> <li>- Risiken: gering (z.B. Ovarzysten, Ischämien) – die onkologische Sicherheit wird nicht wesentlich beeinflusst</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etabliert</li> <li>- hohe Effektivität zum Erhalt der Eierstockfunktion (ca. 80%)</li> </ul>	Ca. 2-3 Tage; meist in Kombination mit einer notwendigen onkologischen Operation	Keine (Kassenleistung)
<b>GnRH-Analoga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Applikation von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie („ruhig stellen der Ovarien“)</li> <li>- Mindestalter der Patientin: 12–14 Jahre (Menarche).</li> <li>- Risiken: reversible Wechseljahresbeschwerden (auch unter einer alleinigen Chemotherapie möglich); Reduktion der Knochenmasse bei einer Behandlungsdauer über 6 Monaten.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etabliert</li> <li>- Wirksamkeit umstritten</li> </ul>	Keine	Keine (Kassenleistung)
<b>Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormonelle Stimulationsbehandlung der Eierstöcke und die direkte Gewinnung von Eizellen mittels vaginaler ultraschallgesteuerter Punktion in Narkose.</li> <li>- Die gewonnenen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etabliert</li> <li>- Anzahl der zu gewinnenden Eizellen ist abhängig vom Alter und der Eierstockreserve der Frau</li> </ul>	Ca. 2 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamente (abhängig von der erforderlichen Dosis &amp; Dauer der Behandlung): ca. 1500 bis 2000 €</li> <li>- Stimulations-</li> </ul>

Maßnahme	Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patientin	Kosten (ca.)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eizellen können entweder befruchtet (extrakorporale Befruchtung) oder unbefruchtet eingefroren werden.</li> <li>- Nicht geeignet für präpubertäre Mädchen.</li> <li>- Risiken für eine ovarielle Stimulationsbehandlung müssen berücksichtigt werden</li> <li>- Cave: Hormonabhängige Tumore</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- verfahren (Ultraschallkontrolle, Eizellentnahme): ca. 1500 bis 2000 €</li> <li>- Einfrieren und Lagerung für 1 Jahr: ca. 330 € (weitere Lagerung pro Jahr ca. 240 €)</li> <li>- Sollte das Paar verheiratet sein, kann (in Deutschland) kurzfristig ein Krankenkassenantrag ausgestellt werden, so dass die Kosten ganz oder anteilig (je nach Versicherungsstatus) übernommen werden.</li> </ul>
<b>Kryokonservierung von Ovarialgewebe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eierstockgewebe kann vor einer Medikamenten- oder Strahlentherapie entnommen, kryokonserviert (eingefroren) und im Falle eines Funktionsverlustes der Eierstöcke später transplantiert werden, um die Fruchtbarkeit wiederherzustellen.</li> <li>- Cave: Mögliches Risiko einer Übertragung maligner Zellen bei der Transplantation bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Leukämien, Neuroblastom, Burkitt Lymphom, Ovarialtumore)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etabliert</li> <li>- Geburtenrate aktuell bei ca. 25-30%</li> </ul>	Ca. 1-2 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lagerung des Gewebes pro Jahr: ca. 250 €</li> <li>- Die Kosten für die Entnahme von Eierstockgewebe und die Transplantation werden in Ausnahmefällen von den Krankenkassen übernommen (ca. 1000 bis 2000 €)</li> </ul>

## SOP Fertilitätserhalt: Aufklärungsbogen Frauen

Adressaufkleber

**Sehr geehrte Frau .....**

bei Ihnen wurde eine Erkrankung festgestellt, die mit zellabtötenden Medikamenten (z.B. Zytostatika, Antikörper etc.) ggf. kombiniert mit einer Bestrahlung oder nur mit einer ionisierenden Bestrahlung behandelt werden soll. Wie Ihnen Ihre behandelnde Ärztin/Arzt mitgeteilt hat, kann es durch die zellabtötende Behandlung in Abhängigkeit der verabreichten Dosis zu einer nachhaltigen Zerstörung der Eierstöcke kommen. Gerade bei Patientinnen mit noch bestehendem oder unerfülltem Kinderwunsch kann dies nach der erfolgreichen Behandlung der Krebserkrankung zu einer erheblichen Einschränkung der Fruchtbarkeit oder gar zur Unfruchtbarkeit führen.

Ist bei Ihnen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen, gibt es gut etablierte fertilitätsprotektive Maßnahmen, die Ihnen eine realistische Chance auf eine spätere Schwangerschaft bieten.

Bei der Frau kommen grundsätzlich in Frage:

- Die operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsgebiet (durch eine Bauchspiegelung = Laparoskopie),
- die operative Entnahme von Eierstockgewebe oder Eizellen, um diese einzufrieren (Kryokonservierung), so dass das Gewebe eine eventuelle Eierstocksschädigung durch eine Therapie unbeschadet überdauern kann und
- die hormonelle Vorbehandlung mit ähnlichen Substanzen wie sie auch im Hypothalamus (Himareal) produziert werden (so genannte GnRH-Analoga).

Ob eine der fertilitätsprotektiven Methoden bei Ihnen anwendbar ist, und wenn ja, welche, hängt von vielen Faktoren ab: Ihrem Alter, Art und Stadium der Grunderkrankung, geplanter Behandlung (Art und Dosis der medikamentösen Therapie und/oder Bestrahlung), die Zeit, die bis zum Beginn der Behandlung verbleibt. Fertilitätsprotektive Maßnahmen sind auch kombinierbar.

Falls Sie fertilitätsprotektive Maßnahmen erwägen, sollte eine zeitnahe Anbindung an einen dafür spezialisierten Bereich (Bitte eintragen: Klinik für -----; Kontakt Tel. -----) erfolgen. Dort finden eine ausführliche Beratung bzgl. des Risikos einer dauerhaften Schädigung der Keimdrüsen und die möglichen therapeutischen Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit statt.

Sollte eine Maßnahme zur Schutz der Fruchtbarkeit sinnvoll sein, so wird umgehend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Informationsblätter händigen wir Ihnen gerne aus. Eine genaue Darstellung der Möglichkeiten eines Fertilitätserhalts und eine Vielzahl weiterer wichtiger Informationen finden Sie auch auf der Homepage des Netzwerks fertiPROTEKT (<http://fertirotekt.com/>)

***Ich bin von Dr. .... über die Gefahr der Einschränkung meiner Fruchtbarkeit und über die Möglichkeit der Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen informiert worden.***

- Ich wünsche die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zur detaillierten Beratung und Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen.
- Ich wünsche keine keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen in Anspruch zu nehmen.
- Eine Kopie dieses Aufklärungsbogens habe ich erhalten.
- Ich wünsche keine Kopie des Aufklärungsbogens.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum/Uhrzeit:

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten (bzw. der Erziehungsberechtigten)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes/der Ärztin

**Anlage B) Für Männer**

**1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:**

*Bitte tragen Sie Ihre lokalen Ansprechpartner ein*

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie über das Netzwerk Androprotect (<https://www.urologenportal.de/patienten.html>)

**2 Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:**

Allgemeines:

In Abhängigkeit von Art der Applikation, Dosis, Kombination mit anderen Pharmaka und Intervall ist eine sichere Vorhersage über den Erhalt der Fertilität nicht immer möglich.

Die Effekte moderner Tumorthapeutika und Biologicals / Biosimilars auf die Fertilität sind nicht immer bekannt.

**Tabelle 1: Radiotoxizität und Spermienproduktion bei Monotherapie (nach Lit.)**

Dosis (Gy)	Effekt	Reversibilität
0,2 - 0,8	Azoospermie	ja
0,8 - 1,0	Azoospermie	meist
1,0 - 3,0	Azoospermie	nicht immer permanent
> 3,0	Azoospermie	permanent

Merke: fraktionierte Bestrahlung: stärkerer Effekt

**Tabelle 2: Ausgewählte Zytostatika:**

**Induktion einer permanenten/reversiblen Azoospermie oder Subfertilität (nach Lit. 5 und 6)**

Effekt / Pharmakon	Dosis	Effekt	Reversibilität
Cyclophosphamid	6 - 10 g Gesamt	Azoospermie	permanent
	< 5 g Gesamt	Azoospermie	häufig
Chlorambucil	< 1,4 g/m <sup>2</sup>	Azoospermie	meist
	> 1,5 g/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Cisplatin	< 500 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	häufig
	> 500 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Melphalan	140 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Procarbazine	4 g/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Präpubertär	BCNU 1 g/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Kindesalter	CCNU 500 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
<b>Kombinationstherapeutika</b>			
Busulphan	600 mg/kg	Azoospermie	meist reversibel
Ifosfamid	42 g/m <sup>2</sup>	Azoospermie	meist reversibel

Effekt / Pharmakon	Dosis	Effekt	Reversibilität
Actinomycin D		Azoospermie	meist reversibel
Nitrogen mustard		Azoospermie	meist reversibel
Adriamycin	770 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Thiotepa	400 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
CytosinArabinosid	1 g/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Vinblastine	> 50 mg/m <sup>2</sup>	Azoospermie	permanent
Methotrexat		Subfertilität	reversibel
Mercaptopurin		Subfertilität	reversibel
Vincristin		Subfertilität	reversibel
Vinblastin		Subfertilität	reversibel
Bleomycin		Subfertilität	reversibel
Dactinomysin		Subfertilität	reversibel
Prednisolon	30 mg/Tag	Subfertilität	reversibel
Carboplatin		Azoospermie	variabel; ungeklärter Langzeiteffekt

**Tabelle 3: Steckbriefe der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen**

Maßnahme	Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patienten	Kosten (ca.)
<b>Kryokonservierung von Spermien</b>	- Männliche Keimzellen (Spermien) können vor einer Chemo- oder Strahlentherapie kryokonserviert (eingefroren) werden und im Fall eines Funktionsverlustes der männlichen Keimdrüsen (Hoden) verwendet werden, um ein eigenes Kind zu zeugen. - Nicht geeignet für präpubertären Jungen - Keine Risiken	Etabliert seit Jahrzehnten	Bei schlechter Samenqualität ggf. Pooling notwendig: ca. 1 Woche	Kryokonservierung (Einfrieren) 400 €, Lagerung pro Jahr ca. 300 €
<b>Kryokonservierung von Hodengewebe</b>	- Sollten im Ejakulat keine Spermien vorhanden sein (Azoospermie),	Experimentell	Ca. 1-2 Tage	- Operativer Eingriff wird von Krankenkasse übernommen.

# Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

Munhoz RR<sup>1</sup>, Pereira AA<sup>1</sup>, Sasse AD<sup>2</sup>, Hoff PM<sup>1</sup>, Traina TA<sup>3</sup>, Hudis CA<sup>3</sup>, Marques RJ<sup>4</sup>.

## ⊕ Author information

### Abstract

**IMPORTANCE:** Chemotherapy may result in a detrimental effect on ovarian function and fertility in premenopausal women undergoing treatment for early-stage breast cancer (EBC). To minimize risk of harm to ovarian function and fertility for patients in this setting, careful considerations should be made. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) have been suggested as an alternative to prevent the loss of ovarian function due to exposure to cytotoxic agents, but GnRHa use for ovarian protection in EBC patients is not fully resolved.

**OBJECTIVE:** To determine the effectiveness of GnRHa administered concurrently with chemotherapy for ovarian function preservation.

**DATA SOURCES:** PubMed, SCOPUS, and Cochrane databases were searched for studies published between January 1975 and March 2015. The abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting between 1995 and 2014 and the San Antonio Breast Cancer Symposium between 2009 and 2014 were searched as well.

**STUDY SELECTION:** Prospective, randomized, clinical trials addressing the role of ovarian suppression with GnRHa in preventing early ovarian dysfunction in premenopausal women undergoing treatment for EBC were selected.

**DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS:** Data extraction was performed independently by 2 authors. The methodology and the risk of bias were assessment based on the description of randomization method, withdrawals, and blinding process.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** Rate of resumption of regular menses after a minimal follow-up period of 6 months following chemotherapy was used as a surrogate to assess the incidence of ovarian dysfunction. Additional secondary outcomes included hormone levels and number of pregnancies. Risk ratio estimates were calculated based on the number of evaluable patients. Analyses were conducted using a random effect model.

**RESULTS:** Seven studies were included in this analysis, totaling 1047 randomized patients and 856 evaluable patients. The use of GnRHa was associated with a higher rate of recovery of regular menses after 6 months (odds ratio [OR], 2.41; 95% CI, 1.40-4.15; P = .002) and at least 12 months (OR, 1.85; 95% CI, 1.33-2.59; P < .001) following the last chemotherapy cycle. The use of GnRHa was also associated with a higher number of pregnancies (OR, 1.85; 95% CI, 1.02-3.36; P = .04), although this outcome was not uniformly reported and fertility or rate of pregnancy was not the primary outcome in any of the trials.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Gonadotropin-releasing hormone agonists given with chemotherapy was associated with increased rates of recovery of regular menses in this meta-analysis. Evidence was insufficient to assess outcomes related to GnRHa and ovarian function and fertility and needs further investigation.

# Aufklärungsprotokoll für Fertilitätsprotektive Maßnahmen



Medizinische Universität Graz



## Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen bei Eierstockfunktionsgefährdenden Erkrankungen und Therapien

Name, Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Für die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist ausschließlich das beratende Zentrum verantwortlich. Es gelten die jeweils lokalen Datenschutzbestimmungen des beratenden Zentrums.

### Sehr geehrte Patientin,

bei Ihnen ist eine Behandlung geplant oder Sie leiden an einer Erkrankung, welche die Funktion Ihrer Eierstöcke und somit langfristig ihre Fruchtbarkeit (Fertilität) gefährden könnte. Eine Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie Operationen im Bereich der Eierstöcke können Ihre Eierstockfunktion beeinträchtigen. Es besteht inzwischen die Möglichkeit, dieses Risiko mit Medikamenten zu verringern und Eizellen bzw. Eierstockgewebe einzufrieren, um diese(s) später bei einem Kinderwunsch nutzen zu können. Diese Maßnahmen werden Ihnen von Frauenärztinnen und -ärzten erläutert, die sich besonders mit der Fruchtbarkeit sowie deren Erhalt beschäftigen und sich in einem Netzwerk (FertiPROTEKT Netzwerk e.V.) zusammengeschlossen haben. Detaillierte Informationen zu diesem Netzwerk und den Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung können Sie auch auf der Website dieses Netzwerks erhalten ([www.fertiprotekt.com](http://www.fertiprotekt.com)).

Wir möchten Ihnen im Folgenden die denkbaren Optionen erklären. Dieser Bogen stellt dabei eine informative Ergänzung zu den detaillierten Aufklärungsunterlagen dar, die Sie zusätzlich von Ihrem behandelnden Zentrum erhalten, falls Sie sich für das Einfrieren von Eizellen und Eierstockgewebe und die spätere Verwendung entscheiden sollten. Beachten Sie bitte, dass das Hauptziel eine optimale Behandlung Ihrer Grunderkrankung und Ihre Heilung bleibt. Deswegen werden diese Maßnahmen nur durchgeführt, wenn sie – soweit wir das zum gegenwärtigen Zeitpunkt abschätzen können – keinen nachteiligen Einfluss auf die Grunderkrankung und deren Heilung haben. Die Empfehlungen zum Erhalt der Fruchtbarkeit werden daher auch immer mit den behandelnden onkologischen Ärzten/innen abgestimmt.



## Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen bei Eierstockfunktionsgefährdenden Erkrankungen und Therapien

Ich fühle mich durch diese Beratung (Seiten 1-5 der Aufklärung) ausführlich aufgeklärt und hatte ausreichend Zeit, alle Fragen zu stellen. Ich bin mir bewusst, dass Nutzen und Risiken der genannten Maßnahmen individuell nicht immer genau abgeschätzt werden können. Weiterhin nehme ich zur Kenntnis, dass dieser Aufklärungsbogen eine ausführliche Beratung und Risikoaufklärung durch den behandelnden Arzt nicht ersetzt.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Daten aller im Netzwerk Fertiprotekt beratenen und behandelten Patientinnen anonymisiert gesammelt und ausgewertet werden.

- Hiermit willigen wir in die Speicherung und Weiterleitung der Behandlungsdaten an die wissenschaftlichen Register Fertiprotekt Netzwerk e.V. gemäß obiger Erläuterung ein.
- Hiermit lehnen wir die Speicherung und Weiterleitung der Behandlungsdaten an die wissenschaftlichen Register Fertiprotekt Netzwerk e.V. ab.

Ich wünsche die Durchführung der folgenden fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahme(n):

- GnRH-Agonist
- Einfrieren von Eizellen
  - unbefruchtet
  - befruchtet (dann zusätzlich Unterschrift des Partners)
- Einfrieren von Eierstockgewebe
- operative Verlagerung (Transposition) der Eierstöcke
- Ich kann momentan noch keine Entscheidung treffen.
- Ich wünsche keine Durchführung der erklärten Maßnahme(n).

Ort \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift Patientin \_\_\_\_\_

Unterschrift Partner \_\_\_\_\_

Unterschrift Ärztin/Arzt \_\_\_\_\_

Unterschrift Erziehungsberechtigte(r) \_\_\_\_\_

# Aufklärungsprotokoll für Fertilitätsprotektive Maßnahmen



Medizinische Universität Graz



## Auswirkungen verschiedener Erkrankungen/Therapien auf die Funktion der Eierstöcke

Im Beratungsgespräch wird individuell eingeschätzt, wie hoch bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit ist, dass Ihre Erkrankung/geplante Therapie, die Funktion Ihrer Eierstöcke dauerhaft beeinträchtigt.

Diese Beurteilung basiert auf drei Faktoren:

- der Art der geplanten Therapie,
- Ihrem Alter,
- der aktuellen Funktion Ihrer Eierstöcke.

Art der geplanten Therapie: Die Gefährdung durch die Art der geplanten Therapie ist mitunter schwer zu beurteilen und muss immer individuell erfolgen. Das Risiko, dass eine Chemotherapie die Eierstöcke schädigt, hängt von der Art und Dosis der eingesetzten Medikamente ab. Es gibt Chemotherapien, welche die Eierstöcke mit einem hohen und andere, die sie nur mit einem geringen Risiko negativ beeinflussen. Gleiches gilt für eine Bestrahlung oder für Operationen und wird Ihnen von den behandelnden Ärzten detailliert erklärt.

Ihr Alter: Es gilt die Grundregel: je älter, desto höher das Risiko, dass eine Chemo- oder Strahlentherapie zu einem kompletten Funktionsverlust der Eierstöcke führt. Wenn die Eierstöcke altersbedingt bereits über eine verminderte Eizellzahl verfügen, ist das Risiko erhöht, dass die genannten Therapien die Eierstockfunktion dauerhaft beeinträchtigen.

Die aktuelle Funktion Ihrer Eierstöcke: Die aktuelle Funktion der Eierstöcke wird beschrieben als ovarielle Reserve. Damit meint man die Zahl noch vorhandener Eizellen. Auch hier gilt die Grundregel: je geringer die ovarielle Reserve, desto höher das Risiko, dass eine Chemo- oder Strahlentherapie zu einem kompletten Funktionsverlust der Eierstöcke führt.

Der empfindlichste Laborwert, der bereits geringe Veränderungen der Eierstockreserve anzeigt, ist das Anti-Müller-Hormon (AMH). Dieser zeigt uns, wie hoch Ihre Eierstockreserve vor und nach der fertilitätsmindernden Behandlung ist. Ergänzend kann im Ultraschall die Zahl der Eibläschen in den Eierstöcken beurteilt werden.

## Welche Maßnahmen stehen allein oder auch in Kombination zur Verfügung, um die Chancen für eine spätere Erfüllung Ihres Kinderwunsches zu erhöhen?

### Medikamentöser Schutz der Eierstöcke

Hierbei handelt es sich um sogenannte „Gonadotropin Releasing Hormon-Agonisten“, oft auch „Wechseljahresspritzen“ genannt. Mit dieser Behandlung werden die Eierstöcke – vergleichbar mit den Wechseljahren – vorübergehend in eine „Funktionsruhe“ versetzt. Man erwartet dadurch eine verringerte Empfindlichkeit der Eierstöcke gegenüber den Chemotherapeutika.

Die Anwendung beginnt einige Tage vor einer Chemotherapie und wird bis zum Behandlungsende fortgesetzt. Die Kosten für diese Behandlung tragen die Krankenkassen oft nicht.

Zur Wirksamkeit dieser Therapie haben Studien unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Die meisten Untersuchungen ergaben aber eine Eierstock-schützende Wirkung, so dass inzwischen davon ausgegangen wird, dass die Behandlung das Risiko für einen kompletten Verlust der Eierstockfunktion etwa halbieren kann. Die Risiken und Nebenwirkungen dieser Behandlung sind gering. Es können Hitzewallungen auftreten. Eine Anwendung über viele Monate kann durch den damit verbundenen Östrogenmangel die Knochenmasse vorübergehend etwas reduzieren. Die Dauer der Anwendung während einer Chemotherapie ist für eine dauerhafte Veränderung in aller Regel aber nicht lang genug. Ob diese Medikamente möglicherweise einen Einfluss auf Hormon-empfindliche Tumoren haben und deren Ansprechbarkeit auf eine Chemotherapie dadurch sinkt, ist noch unklar.

### Stimulation der Eierstöcke, Entnahme und Einfrieren unbefruchteter oder befruchteter Eizellen

Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das der Vorgehensweise bei einer künstlichen Befruchtung (IVF) entspricht. Sie erhalten über etwa 10 Tage Hormonspritzen. Dadurch reifen mehrere Eibläschen an, aus denen sich (meist) in einer Kurznarkose unter Ultraschallsicht über die Scheide die Eizellen absaugen lassen. Diese Eizellen können dann unbefruchtet oder – wenn Sie einen Partner haben – befruchtet eingefroren, gelagert und später für einen Embryotransfer aufgetaut und verwendet werden. Diese Behandlung dauert insgesamt ca. 2 Wochen. Eine Chemo- oder Strahlentherapie kann ohne weiteren Zeitverlust direkt anschließend erfolgen. Die Kosten müssen Sie selbst tragen. Deren ungefähre Höhe werden Ihre behandelnden Ärztinnen/Ärzte im Beratungsgespräch individuell einschätzen.

Die Wahrscheinlichkeit, mit Hilfe dieser Eizellen später ein Kind zu bekommen, hängt von deren Anzahl und Qualität sowie Ihrem Alter bei der Entnahme ab. Die Chance für eine Geburt nach der Verwendung der Eizellen liegt zwischen ca. 20% und 40%.

Die Risiken der Stimulationsbehandlung und Eizellgewinnung sind gering. Dazu gehören Verletzungen/Blutungen bei der Punktion (maximal 1%) sowie die Entwicklung eines Überstimulationssyndroms mit einer Wasseransammlung im Bauchraum (maximal 1%).

Bei hoher Dringlichkeit der Therapie Ihrer Grunderkrankung kommt diese Option des Fertilitätserschutzes evtl. nicht in Frage. Sollten Sie an Brustkrebs leiden, können zusätzliche Tabletten gegeben werden, durch die Ihre Östrogenkonzentrationen im Blut während der Stimulation deutlich weniger ansteigen.

# Aufklärungsprotokoll für Fertilitätsprotektive Maßnahmen



Medizinische Universität Graz



## Einfrieren von Eierstockgewebe

Bei dieser Methode wird in aller Regel durch eine Bauchspiegelung die Hälfte eines Eierstockes entfernt und das Gewebe wird dann in kleinen Stücken eingefroren. Dieses Verfahren bietet sich bei Frauen bis zu einem maximalen Alter von ca. 35 Jahren an. Bei einer späteren Erschöpfung der Eierstockfunktion kann dieses Gewebe in den Bauchraum zurückgesetzt (transplantiert) werden.

Das Eierstockgewebe wird im Rahmen einer ambulanten Operation entnommen, d.h. Sie kommen morgens in die Klinik und verlassen diese am gleichen Tag wieder. Da die Operation per Bauchspiegelung erfolgt, werden später nur 3-4 kleine Narben verbleiben, die man kaum sieht. Die Kosten für die Operation müssen Sie evtl. selbst tragen. Das Gewebe wird entweder im operierende Zentrum gelagert oder in Zentren mit besonderer Erfahrung in der Kryokonservierung und Retransplantation, mit denen Ihre betreuenden Ärztinnen/Ärzte kooperieren. Die ungefähre Höhe der Kosten werden Ihre behandelnden Ärztinnen/Ärzte im Beratungsgespräch individuell einschätzen.

Sollten Ihre Eierstöcke nach der Chemotherapie nicht mehr arbeiten, kann das Gewebe per Bauchspiegelung in den Bauchraum transplantiert werden. Meist wird maximal die Hälfte der eingefrorenen Menge transplantiert. Die Transplantation erfolgt entweder in einen der Eierstöcke, in die Beckenwand oder an beide Stellen. Ziel ist es, dass Sie auf normalem Weg schwanger werden können. Ggf. ist aber auch eine künstliche Befruchtung erforderlich. Die Kosten für die Transplantation müssen Sie meist selbst tragen. Deren Höhe werden Ihre behandelnden Ärztinnen/Ärzte im Beratungsgespräch individuell einschätzen.

Namen von Zentren, die sich auf diese Operation spezialisiert haben, erfahren Sie auf der Website des Netzwerkes FertiPROTEKT.

Die Chance, mit dem transplantierten Gewebe ein Kind zu bekommen, ist derzeit noch schwer zu beziffern. Nach der aktuellen Datenlage dürfte die Wahrscheinlichkeit ca. 20%, im Einzelfall evtl. höher liegen. Auch diese individuelle Beurteilung obliegt Ihren behandelnden Ärztinnen/Ärzten.

Die Risiken der Operation zur Entnahme und Retransplantation sind gering. Theoretisch können Verletzungen, Blutungen und Komplikationen durch die Narkose auftreten. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Gewebe nicht anwächst, liegt bei weniger als 10%. Grundsätzlich kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass bei bösartigen Erkrankungen auch im eingefrorenen Eierstockgewebe Tumorzellen vorhanden sind, die bei der Transplantation erneut in den Körper gelangen. Das Risiko dafür hängt aber von der Grunderkrankung und dem Tumorstadium ab und wird in der Beratung individuell eingeschätzt.

## Operative Verlagerung (Transposition) der Eierstöcke

Diese Möglichkeit kann überlegt werden, wenn eine Bestrahlung im Bereich der Eierstöcke ohne zusätzliche Chemotherapie geplant ist. Die Eierstöcke werden dabei per Bauchspiegelung nach kranial aus dem Bestrahlungsfeld verlagert und dort fixiert. Nach Abschluss der Therapie ist für einen spontanen Schwangerschaftseintritt eine operative Rückverlagerung erforderlich. Der Nutzen dieser Maßnahme muss individuell beurteilt werden.

## Kombination der Maßnahmen

Alle genannten Maßnahmen können auch kombiniert werden. Dies ist besonders dann von Vorteil, wenn die geplante Therapie ein hohes Risiko für einen kompletten Verlust der Eierstockfunktion aufweist. Der Zeitbedarf bei einer Kombination beträgt ca. 2,5 bis 3 Wochen.



Medizinische Universität Graz



# Wo sind die Grenzen der natürlichen Fruchtbarkeit?

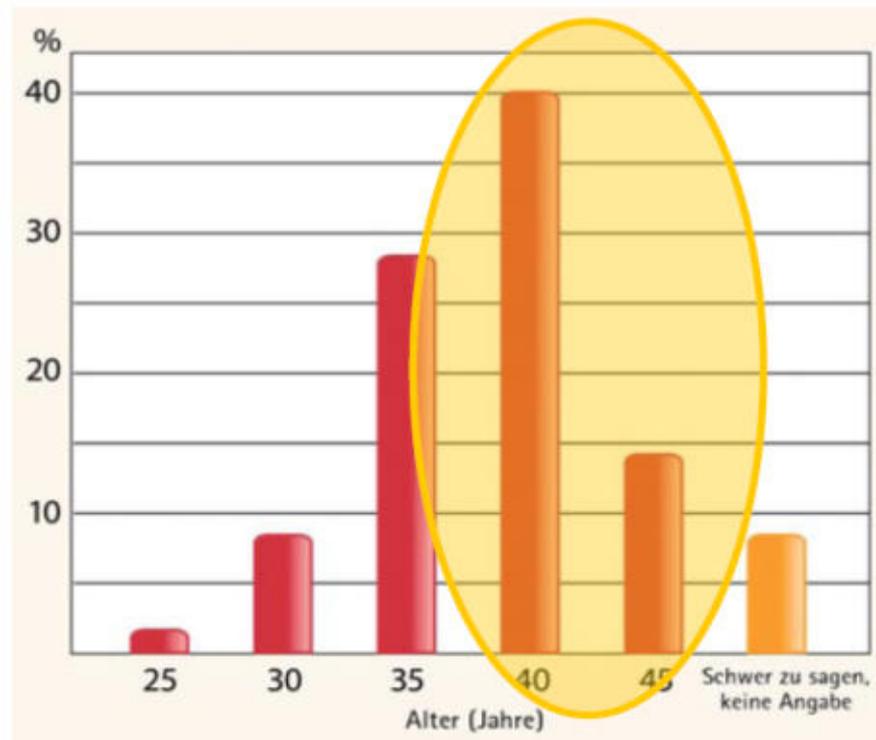


Medizinische Universität Graz



# Realistische Einschätzung der natürlichen Fruchtbarkeit?

Wann wird es schwieriger, schwanger zu werden?  
Einschätzung der Bevölkerung

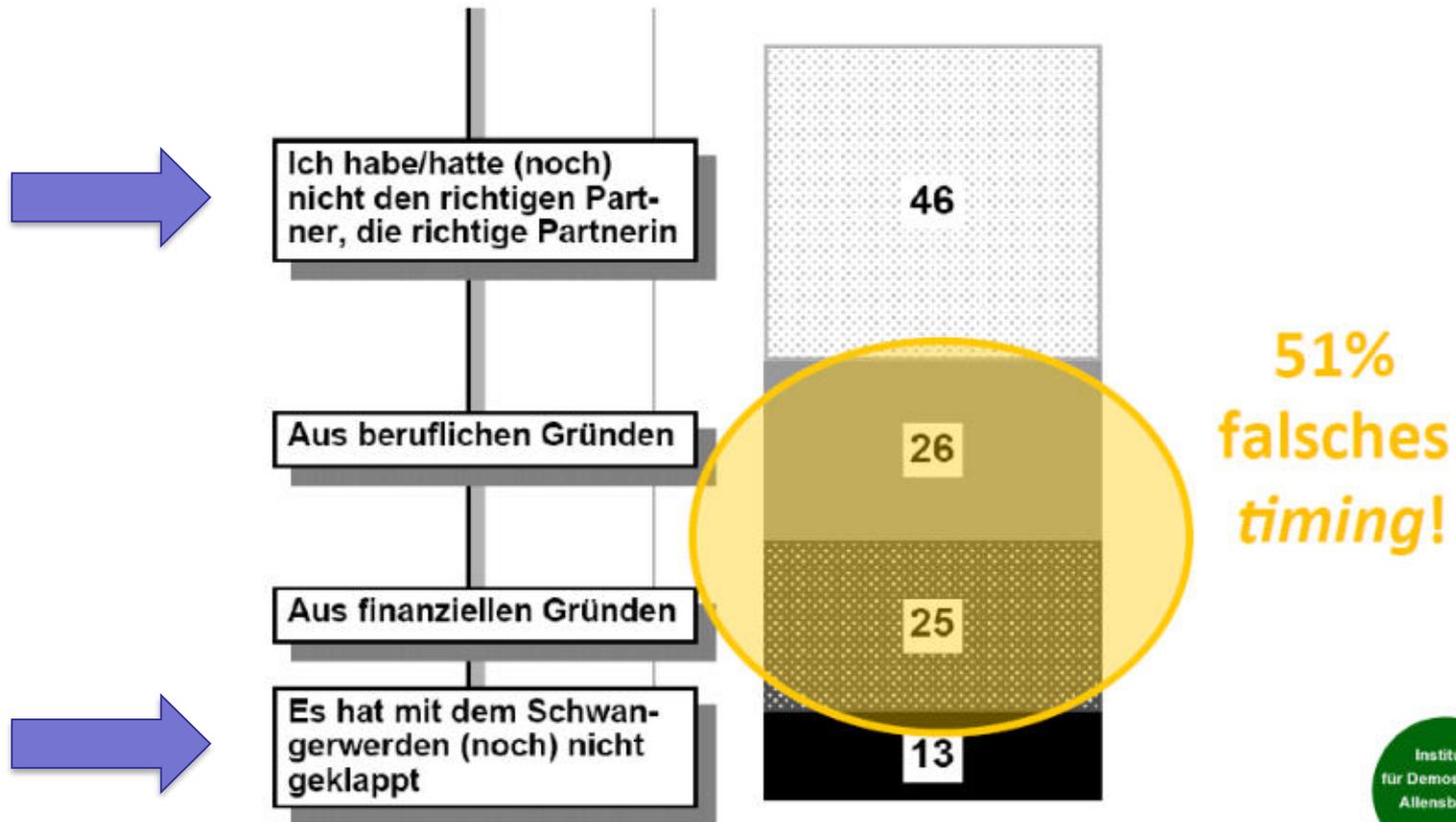


54% liegen falsch!

Allensbacher Archiv, Umfrage 10005, Mai/Juni 2007

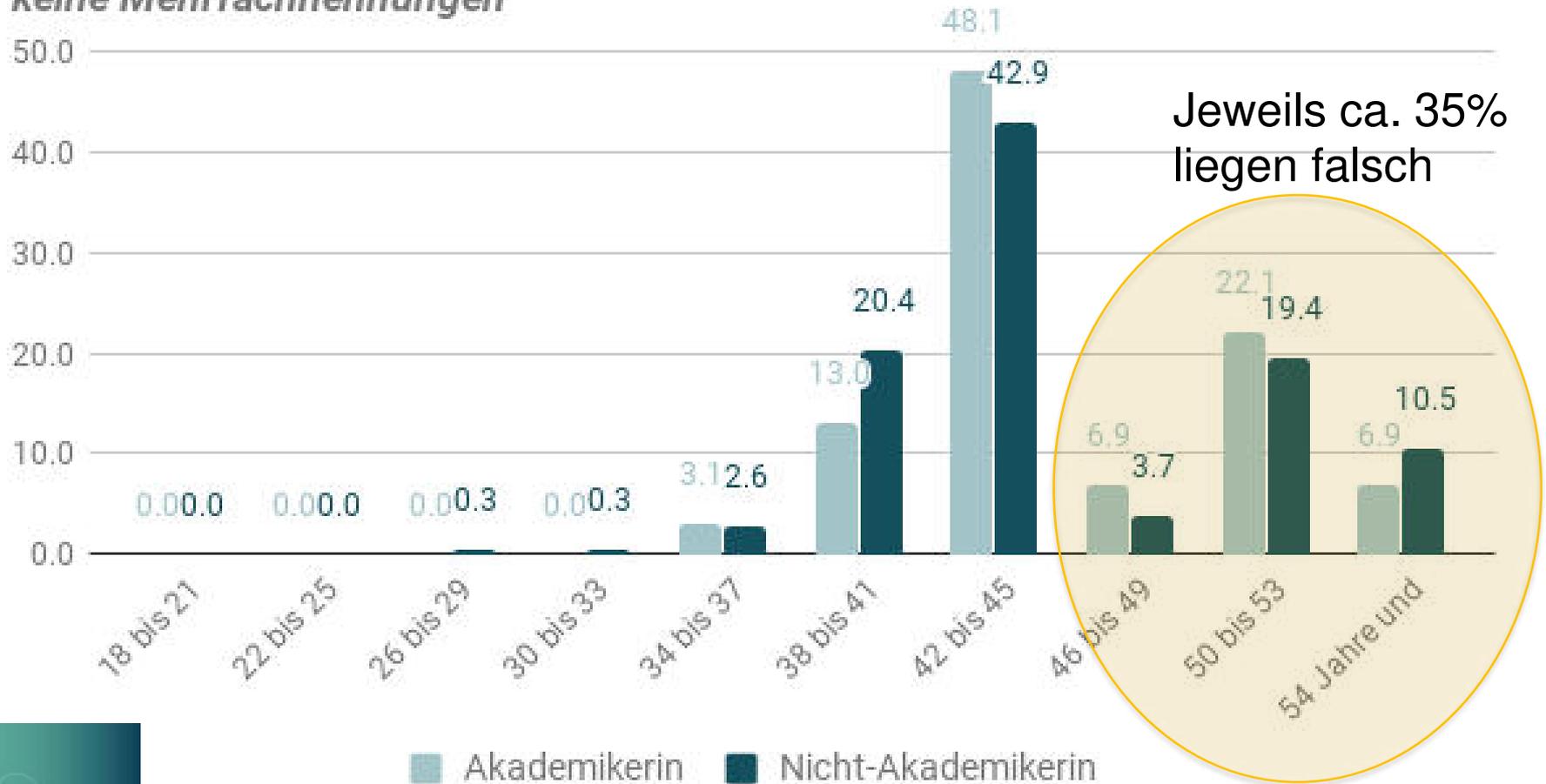
# Welche Langzeitfolgen können die Fehleinschätzungen haben?

## Warum Kinderwünsche unerfüllt bleiben:

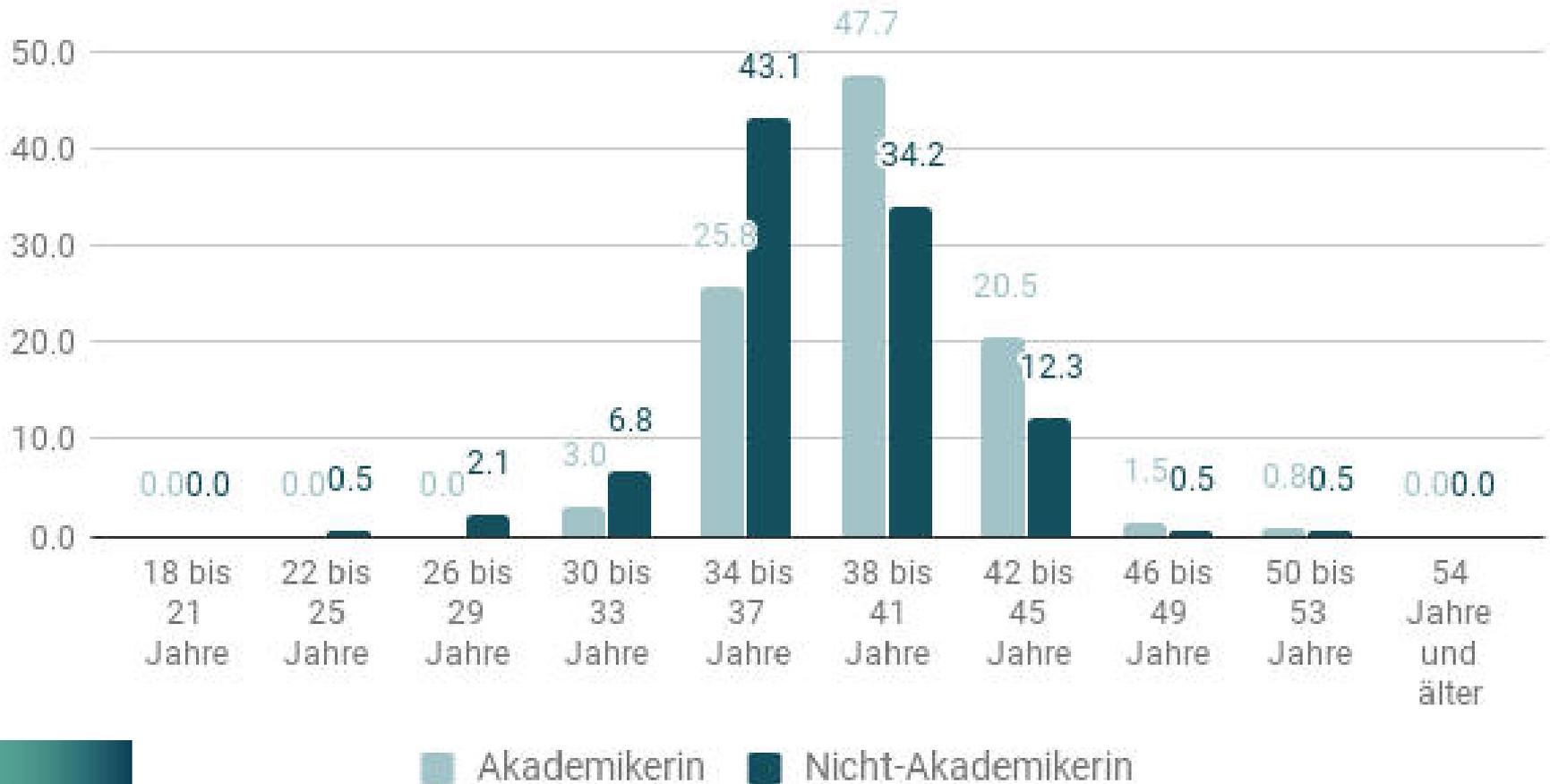


Allensbacher Archiv, Umfrage 10005, Mai/Juni 2007

**Bis zu welchem Alter ist eine natürliche SS Ihrer Meinung nach möglich (in %)?  
keine Mehrfachnennungen**



**Bis wann können Sie sich vorstellen, Kinder zu bekommen (in %)?  
keine Mehrfachnennungen**



**Bis wann können Sie sich vorstellen, Kinder zu bekommen (in %)?  
keine Mehrfachnennungen**

