

Diplomarbeit

Ovarialfunktion nach gonadotoxischer
Therapie und Kryokonservierung
von Ovarialgewebe

Eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

Anna Trausnitz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.Dr. Monika Martina Wölfler

Univ.-Prof.Dr. Wolfgang Schöll

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.08.2019

Anna Trausnitz eh

Zusammenfassung

Einleitung:

Gonadotoxische Therapien für maligne oder chronische Erkrankungen während der reproduktiven Lebensphase führen häufig zu einem vorzeitigen Ovarialversagen.

Um bei Bedarf nach Beendigung der Therapie die Möglichkeit einer Wiederherstellung der Fertilität zu haben, gibt es ein relativ neues Verfahren in der Fertilitätsmedizin: die Kryokonservierung von Ovarialgewebe. Dabei wird ein Teil von einem der beiden Ovarien vor Therapiebeginn entnommen und kann bei unerfülltem Kinderwunsch nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie, sowie einem rezidivfreien Intervalls wieder in das kleine Becken re-transplantiert werden.

An der Universitätsfrauenklinik Graz wird dieses Verfahren in Zusammenarbeit mit dem FertiProtekt-Netzwerk seit rund 6 Jahren praktiziert.

Methodik:

Mittels openMEDOCS wurden die Daten von jenen Frauen erhoben, die im Zeitraum von Mai 2012 bis Februar 2018 am Universitätsfrauenklinikum Graz eine laparoskopische Entnahme mit anschließender Kryokonservierung von Ovarialgewebe durchführen ließen.

Ergebnis:

Bei insgesamt 62 Patientinnen erfolgte die Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe. Bei 54 Frauen (87,1%) lag eine onkologische Grunderkrankung als Ursache der gonadotoxischen Therapie vor, bei 8 Patientinnen (12,9%) war eine nicht-onkologische Grunderkrankung die Ursache. Die häufigsten Erkrankungen waren mit 23 Patientinnen (37,1%) das Hodgkin-Lymphom, gefolgt vom Mammakarzinom mit 19 Patientinnen (30,6%).

Vor Therapiebeginn lag der AMH-Wert im Durchschnitt bei 4,71 ng/ml (SD: 4,13, Range: 0,36-18,52 ng/ml). Nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie lag dieser Wert im Mittel bei 1,13 ng/ml (SD: 1,29, Range: <0,02-4,01 ng/ml).

Beim Hodgkin-Lymphom konnten die Auswirkungen der spezifischen Therapien auf den AMH-Wert erhoben werden: Nach HL-Therapie lag der AMH-Wert bei durchschnittlich 1,31 ng/ml, (SD: 1,48, Range: 0,02-4,01ng/ml). Nach 6x BEACOPP sank der AMH-Wert am stärksten, auf einen Wert von 0,12 ng/ml (SD: 0,12, 0,03-0,2ng/ml).

Conclusio:

Die ersten Ergebnisse zeigen, dass sich Laparoskopie und Kryokonservierung von Ovarialgewebe immer mehr in der Fertilitätsmedizin zu etablieren beginnen. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei vielen Frauen nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie ein Absinken des AMH unter den physiologischen Wert zu erwarten ist. Für einen Großteil dieser Frauen stellt die Re-Transplantation die einzig sinnvolle Möglichkeit dar, eine Schwangerschaft zu erreichen. Die Befürchtung, dass Laparoskopie und Kryokonservierung zu einer Verschlechterung der Prognose führen, konnten, zumindest für dieses Patientinnenkollektiv, ausgeräumt werden.

Abstract

Introduction:

Gonadotoxic therapies for malignant or chronic diseases during the reproductive phase of a women's life often lead to premature ovarian failure.

A relatively new procedure in fertility medicine is cryopreservation of ovarian tissue in order to restore fertility after termination of therapy if necessary. Therefore, a part of one of the two ovaries is removed before the start of the therapy and can be re-transplanted into the small pelvis after completion of the gonadotoxic therapy and succeeding a relapse-free interval if the desire to have children has not been fulfilled. This procedure has been performed in cooperation with the FertiProtekt network for about six years at the University Women's Hospital in Graz.

Methods:

Using openMEDOCS, the data was collected from those women who underwent laparoscopic removal followed by cryopreservation of ovarian tissue at the Department of Obstetrics and Gynaecology of Graz between May 2012 and February 2018.

Results:

In a total of 62 patients, the ovarian tissue was removed and cryopreserved. 54 women (87.1%) were diagnosed with an oncological disease, whereas 8 patients (12.9%) had a non-oncological underlying disease as the cause of gonadotoxic therapy. The most frequent diseases were Hodgkin's lymphoma found in 23 patients (37.1%), followed by breast cancer in 19 patients (30.6%). The average age was 26.2 years (range: 16-42). The mean age in oncological primary diseases was 26.5 years (range: 17-42) and 24.6 years (range: 16-35) in non-oncological primary diseases.

Before the beginning of the therapy, the average AMH value was 4.71 ng/ml (SD: 4.13, range: 0.36-18.52 ng/ml). At the end of the gonadotoxic therapy this value was 1.13 ng/ml (SD: 1.29, Range: <0.02-4.01 ng/ml) on average.

In Hodgkin's lymphoma, the effects of the specific therapies on the AMH level could be assessed: After HL therapy, the AMH level was 1.31 ng/ml on average (SD: 1.48, range: 0.02-4.01 ng/ml). After 6x BEACOPP the AMH value decreased the most to 0.12 ng/ml on average (SD: 0.12, 0.03-0.2 ng/ml).

Conclusion:

The first results of my study show that laparoscopy and cryopreservation of the ovarian tissue are becoming more and more established in the field of fertility medicine. In addition, the results indicated that in a very large number of women a decrease of the AMH level below the physiological value is to be expected after termination of the gonadotoxic therapy. For the majority of these women, re-transplantation is an option to achieve a pregnancy. For this particular group of patients, the fear that laparoscopy and cryopreservation would lead to a worsening of the prognosis could be dispelled.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	ii
ABSTRACT	iv
INHALTSVERZEICHNIS	vi
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	viii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	ix
TABELLENVERZEICHNIS	xi
1. EINLEITUNG	12
1.1 Endokrine Funktionen des Ovar.....	12
1.1.1 Hypothalamus-Hypophyse-Ovar Achse.....	12
1.1.2 Regulation der ovariellen Funktion	14
1.1.3 Hormone des Ovars und ihre Rolle in der menopausalen Transition.....	16
1.1.4 Anti-Müller Hormon	17
1.1.4.1 Die Herkunft des AMH	17
1.1.4.2 Die Messung des AMH	18
1.2 Ovarialinsuffizienz	19
1.2.1 Primäre Ovarialinsuffizienz	19
1.2.2 Ovarialinsuffizienz nach therapeutischen Noxen	20
1.3 Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei bestimmten Erkrankungen.....	22
1.3.1 Mammakarzinom	22
1.3.1.1 Allgemeines	22
1.3.1.2 Therapie	23
1.3.1.3 Fertilitätsprotektion	24
1.3.2 Hodgkin Lymphom	26
1.3.2.1 Allgemeines	26
1.3.2.2 Therapie	28
1.3.2.3 Fertilitätsprotektion	28
1.3.3 Non-Hodgkin Lymphom	30
1.3.3.1 Allgemeines	30
1.3.3.2 Therapie	31
1.3.3.3 Fertilitätsprotektion	32
1.3.4. Andere maligne Erkrankungen	33
1.3.4.1. Allgemeines	33
1.3.5 Benigne Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen.....	33
1.3.5.1 Allgemeines	33
1.3.5.2 Fertilitätsprotektion	34

1.4 Techniken der fertilitätsprotektiven Maßnahmen	36
1.4.1 Abklärung und Beratung	36
1.4.2 Laparoskopie	36
1.4.3 Kryokonservierung	37
1.4.4 Retransplantation	38
1.4.5 Follow-up	38
2. MATERIAL UND METHODEN	40
2.1 Ethikkommission und Datenschutz	40
2.2 Studiendesigne	40
2.3 Studienpopulation	40
2.4 Datenerhebung	41
2.5 Methodik	42
3. ERGEBNISSE	43
3.1 Entnahmen	44
3.2 Erkrankungen	44
3.3 Alter	46
3.4 Gonadotoxische Therapien	47
3.5 AMH nach gonadotoxischer Therapie	48
3.6 AMH nach HL-Therapie	49
3.7 Amenorrhoeate nach gonadotoxischer Therapie	50
3.8 Onkologisches Outcome	51
4. DISKUSSION	52
5. LITERATURVERZEICHNIS	58

Glossar und Abkürzungen

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AC	Adriamycin, Cyclophosphamid
ACT	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel
AMH	Anti-Müller-Hormon
BEACOPP	Cyclophosphamid, Etoposid, Doxorubicin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin, Prednisolon
BRCA	Breast Cancer Gen
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CR	Complete Remission
DMSO	Dimethylsulfoxide
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
GnRH _a	Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonist
GnRH _{ant}	Gonadotropin-releasing-Hormon-Antagonist
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HL	Hodgkin Lymphom
IF	Involved Field
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
OR	Ovarielle Reserve
OS	Overall survival
PET	Positronen –Emissions-Tomographie
PFS	Progression for survival
POF	Premature ovarian failure
POI	Persistierende ovarielle Insuffizienz
TAC	Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamid
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse (6)	13
Abb. 2: Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse durch Neurotransmitter (57)	13
Abb. 3: Reifung des Follikels im Ovar (6)	14
Abb. 4: Menstruationszyklus (7)	15
Abb. 5: AMH-Abnahme mit zunehmendem Alter (15)	18
Abb. 6: Mechanismus der Chemotherapeutika-induzierten Schädigung im Ovar (23)	21
Abb. 7: Herangehensweise zur Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom (4)	26
Abb. 8: AnnAbor Kriterien (51)	27
Abb. 9: Algorhythmus zur stadienadaptierten Therapie bei HL-PatientInnen (51)	28
Abb. 10: Hormon und Zyklusparameter (4)	29
Abb. 11: Amenorrhoewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter (38)	29
Abb. 12: Herangehensweise zur Fertilitätsprotektion beim Hodgkin-Lymphom (4)	30
Abb. 13: AMH-Konzentration nach einer CYC-Therapie bei SLE Patientinnen (4)	34
Abb. 14: Herangehensweise zur Fertilitätsprotektion bei Autoimmunerkrankungen (4) ..	35
Abb. 15: Laparoskopische Ovargewebeentnahme (4)	37
Abb. 16: Retransplantation auf das Ovar (4)	38
Abb. 17: Darstellung der durchgeführten laparoskopischen Entnahmen	44
Abb. 18: Darstellung der Aufteilung in onkolog. und nicht-onkolog. Erkrankungen	45
Abb. 19: Darstellung der einzelnen onkologischen Erkrankungen	45
Abb. 20: Darstellung der einzelnen nicht-onkologischen Erkrankungen	46
Abb. 21: Darstellung des mittleren Alters bei onkologischen Erkrankungen	46
Abb. 22: Darstellung des mittleren Alters bei nicht-onkologischen Erkrankungen	47
Abb. 23: Darstellung der Therapieschema bei HL-Patientinnen.....	47
Abb. 24: Darstellung des AMH-Abfalls nach HL- und Mammakarzinom-Therapie	48

Abb. 25: Darstellung der mittleren AMH-Werte nach HL-Therapie	49
Abb. 26: Darstellung der Amenorrhoeerate	50
Abb. 27: Darstellung der Aufteilung bei Amenorrhoe in onkolog. und nicht-onkolog. Erkrankungen	50
Abb. 28: Darstellung der einzelnen Grunderkrankungen bei Amenorrhoe	50
Abb. 29: Darstellung der insgesamt aufgetretenen Rezidive	51
Abb. 30: Darstellung der aufgetretenen Rezidive	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiko für Gonadotoxizität bei verschiedenen Chemotherapeutika (23)..... 20

Tabelle 2: Adjuvante Therapie beim Mammakarzinom (3) 23

1. Einleitung

1.1. Endokrine Funktionen des Ovars

1.1.1 Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse

Die normale Funktion der Eierstöcke und der damit einhergehenden Fertilität und möglichen Fortpflanzung, setzt ein perfekt aufeinander abgestimmtes Zusammenspiel verschiedener Organkomplexe voraus.

Ein wichtiger Teil dieses Organsystems ist der Hypothalamus. Er ist die Schnittstelle zwischen vegetativem Nervensystem und der Schaltstelle für die hormonellen Steuerung. Eines der wichtigsten vom Hypothalamus gebildeten Hormone ist das Gonadotropin-Releasing-Hormon, kurz GnRH.

Dieses Hormon wird im Hypothalamus freigesetzt und regt die Hypophyse zur Bildung und Ausschüttung von FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) an. (1)

Diese von der Hypophyse ausgeschütteten Hormone gelangen über das Blut, also endokrin zum Ovar und lösen dort eine Vielzahl an Folgereaktionen aus.

Das FSH bindet an die Granulosazellen des Ovars und führt unter anderem über die ausgelöste Aromatisierung von Androgenen zu Östradiol, aber auch durch die Anwesenheit von FSH selbst und weiteren Hormonen wie LH und Androstendion, zur Reifung der Follikel. LH regt die ovariellen Thekazellen zur Androgenproduktion an, welches indes zu Östradiol umgewandelt wird. Zudem führt LH zur Eireifung, Ovulation, Progesteronbildung, Corpus-Luteum-Bildung und vielem mehr. (1) (2)

All diese Hormone führen über einen komplexen Rückkopplungsmechanismus zu einer geregelten Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achsenfunktion. Dieses System reagiert in beide Richtungen. (1)(2)

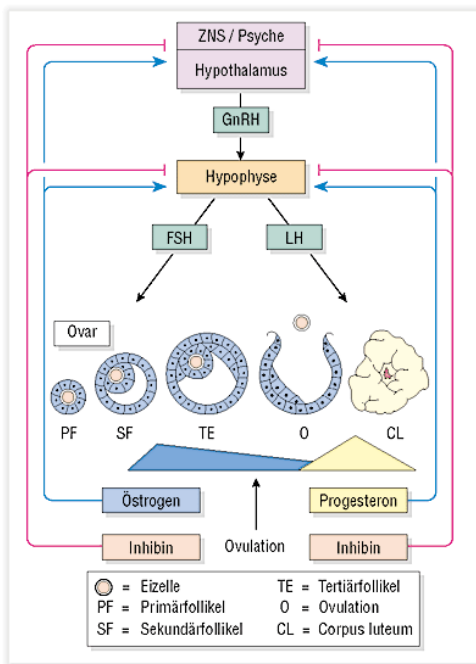


Abbildung 1: Regelkreis zwischen Hypothalamus-Hypophyse-Ovar (6)

Die Regulierung der GnRH-Sekretion erfolgt über verschiedene Arten. Eine davon ist die Beeinflussung der GnRH- Sekretion über Neurotransmitter. So konnte gezeigt werden, dass Norepinephrin stimulierend und α -androgene Blocker hemmend auf die Synthese wirken. Zudem wurde nachgewiesen, dass endogene Opioide und die Gabe von β -Endorphinen negativen Einfluss auf die GnRH-Ausschüttung haben. Die genauen Mechanismen sind aber noch nicht geklärt. (1)

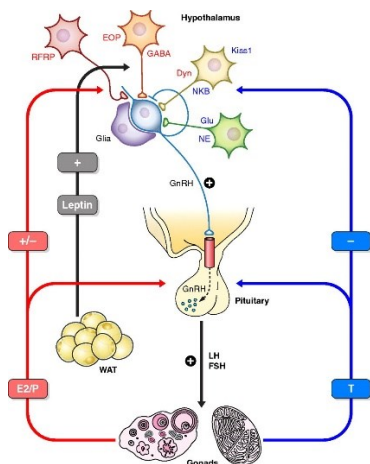


Abbildung 2: Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse durch Neurotransmitter (57)

1.1.2 Regulation der ovariellen Funktion

Eine der wichtigsten Aufgaben des Ovars ist die zyklische Follikelreifung. Der Ablauf dieser Reifung gliedert sich in 3 Phasen: Follikelphase, Ovulation und Lutealphase.

Die Follikelphase dauert ungefähr 10-14 Tage und führt zur Entwicklung eines dominanten Primärfollikels. In dieser Zeitspanne reift unter hohem lokalem Östradiolspiegel aus einer Oozyte ein Primärfollikel heran. (1)

Aus dem Primärfollikel entsteht in weiterer Folge ein Sekundärfollikel. Die Granulosazellen, die den Sekundärfollikel umgeben, besitzen im Gegensatz zu den Granulosazellen des Primärfollikels, FSH-, LH-, Östrogen- und Androgenrezeptoren. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt die weitere Follikelreifung unter dem Einfluss von Gonadotropin. Über eine komplexe Kaskade, die etwa 85 Tage benötigt, kommt es zur Bildung des Graaf-Follikels. (1)

Das Ovar ist durchsät von unterschiedlich weit gereiften Follikeln. Der am weitest entwickelte Follikel (dominanter Follikel) reagiert auf die hohen FSH-Werte während der Menstruation und der Follikelphase, und beginnt zu wachsen. Zeitgleich beginnt dieser dominante Follikel durch die Stimulation von FSH mit der Östrogenproduktion seiner Granulosazellen.

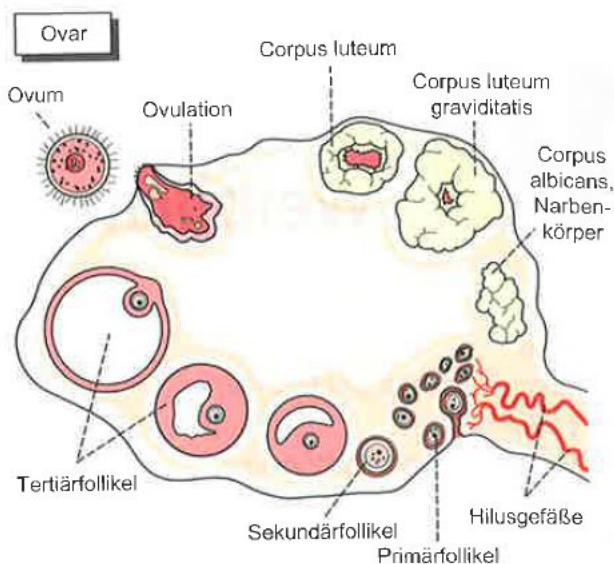


Abbildung 3: Reifung des Follikels im Ovar (6)

Durch das Wachstum des Follikels und die damit einhergehende ansteigende Östrogenkonzentration kommt es über negative Rückkopplungsmechanismen zur Senkung des FSH-Spiegels. (1)

Erreicht das Östrogen im Blut einen bestimmten Grenzwert, kommt es zu einer positiven Rückkopplung und zur Freisetzung von Luteinisierendem Hormon aus der Hypophyse. Dieser LH-Gipfel löst die Ovulation aus.

Aus dem gesprungenen Follikel entwickelt sich das Corpus luteum, in welchen die Granulosa- und Thekazellen zu Lutealzellen umgewandelt werden und unter LH-Einfluss Progesteron freisetzen. (1)

Mit dem Beginn der Progesteronproduktion und der einhergehenden Senkung des Östradiols, beginnt die Lutealphase.

Über einen Anstieg des Östrogens durch die Lutealzellen und dem Progesteron, kommt es zu einer negativen Rückkopplung von LH und FSH. Die Abnahme der LH- und FSH-Konzentrationen im Blut führen zu einer Rückbildung des Corpus luteum, wodurch der Spiegel von Progesteron und Östrogen sinken und die Menstruation ausgelöst wird. (1)

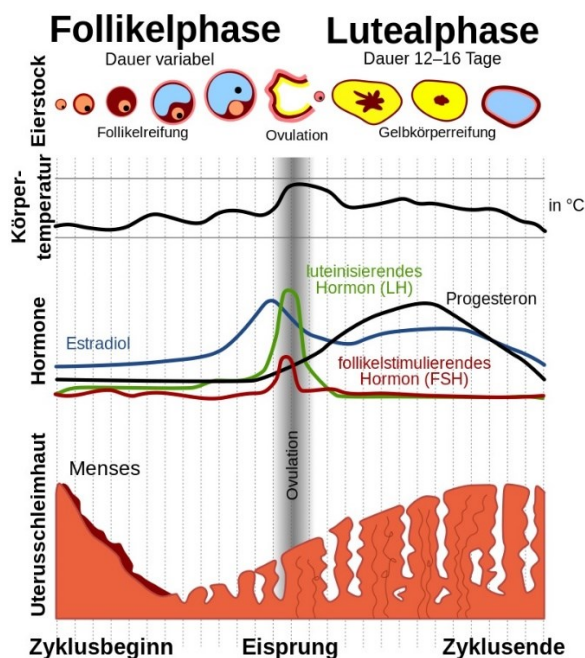


Abbildung 4: Menstruationszyklus (7)

1.1.3 Hormone des Ovars und ihre Rolle in der menopausalen Transition

Die Abnahme der Ovarialfunktion ist bereits 2-8 Jahre vor dem Einsetzen der Menopause durch Zyklusunregelmäßigkeiten, anovulatorische Zyklen und Lutealinsuffizienz erkennbar. In diesem Zeitraum kommt es zu einem schnellen Verlust an nachwachsenden Follikeln. In 95% der Fälle tritt diese Übergangsphase zwischen dem 39. und dem 51. Lebensjahr auf. Die noch vorhandenen Follikel reagieren nicht mehr auf den erhöhten Gonadotropinspiegel und reifen nur mehr sehr selten heran. (1,2)

1.1.3.1 Östradiol

Der Östradiolspiegel sinkt aufgrund von Follikelatresie und dem Verlust funktionsfähiger Granulosazellen. In den ersten 12 Monaten der Menopause kommt es zu einem drastischen Abfall der Östradiolkonzentration. Daran anschließend kommt es zu einer langsamen, aber stetigen Abnahme der Steroidproduktion. (1)

1.1.3.2 Androgene

Die Androgensynthese in Thekazellen und Stroma bleibt bestehen und kann postmenopausal sogar größer sein als prämenopausal. Im Fettgewebe können diese ovariellen Androgene in geringen Mengen zu Östrogenen aromatisiert werden. (1)

1.1.3.3 InhibinB

Das von den antralen Follikeln produzierte Inhibin-B ist wie auch die ovariellen Steroide für die Regulation der hypophysären Gonadotropine verantwortlich. Mit Abnahme der antralen Follikel sinkt auch die Konzentration von Inhibin-B. Diese niedrige InhibinB-Konzentration führt einerseits zu einer Erhöhung des FSH-Spiegels, was zu einer Steigerung der Ausschüttung von Östradiol aus den Granuloazellen führt, und andererseits zu einer späteren LH-Ausschüttung. (1)

1.1.3.4 Gonadotropine

Das aus dem Hypothalamus ausgeschüttete GnRH reguliert die Bildung der beiden gonadotropen Hormone FSH und LH.

Als Ausdruck der ovariellen Insuffizienz kommt es infolge von niedrigen Inhibinspiegeln zur vermehrten FSH-Produktion mit erhöhtem FSH-Serumspiegel. Aufgrund der zusätzlich fehlenden Hemmung der FSH-Sekretion durch Östrogene, liegt der FSH-Spiegel

hypergonadotrop. Dieser Anstieg ist bereits vor dem Eintreten in die Menopause messbar und erreicht ca. 1 Jahr nach Beginn der Menopause seinen Höhepunkt. Später sinkt dieser Spiegel wieder, bleibt aber stets über den prämenopausalen Werten bestehen. Der LH-Anstieg ist vor allem der fehlenden negativen Rückkopplung ovarieller Steroide, besonders des Östradiols, zuzuschreiben. (1)

Diese Hormonumstellung der Menopause zeigt sich ebenso beim vorzeitigen Versagen der Ovarialfunktion (premature ovarian failure, POF) und hat zur Folge, dass ein normaler Zyklus unmöglich ist.

Weiters zeigen sich im Rahmen des POF alle Symptome des Östrogenmangels. Dazu zählen Schlafstörungen, Hitzewallungen, Anfälligkeit für Vaginalinfektionen sowie Reizbarkeit und Depressionen und erhöhtes Osteoporose- sowie Arteriosklerosisisiko,. (1)(2)

1.1.4 Anti-Müller-Hormon

1.1.4.1 Die Herkunft des AMH

Das zu den Wachstumshormonen gehörende Anti-Müller-Hormon (AMH) zählt von seiner chemischen Struktur her zu den Glykoproteinen.

Den Namen hat das Hormon aufgrund der Entdeckung seiner Funktion während der männlichen fetalen Differenzierung stattfindenden Rückbildung des Müller'schen Ganges. Bei der weiblichen fetalen Differenzierung führt das Fehlen von AMH dazu, dass sich aus dem Müller'schen Gang die Gebärmutter, die Eileiter und die proximalen 2/3 der Vagina entwickeln.

Inzwischen weiß man, dass AMH mit Pubertätsbeginn auch von den Ovarien produziert wird.

AMH wird von den Granulosazellen der potentiell reifungsfähigen Primärfollikel und den Sekundärfollikel produziert. Während der Eizellreifung ist AMH in den Primär-, Sekundär- und Antralfollikel nachweisbar. Die Antralfollikel zeigen dabei die höchste Konzentration von AMH, da vor allem die kleinen antralen (<4mm Durchmesser) und präantralen Follikel dieses Hormon produzieren. Auch die wachsenden Follikel können bis zu einem gewissen Reifungsgrad AMH exprimieren. (1)(11)

AMH ist daher ein sehr guter Marker für die Reserve der ovariellen Funktion.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem AMH-Wert im Blut und der Anzahl an potentiell reifungsfähigen Eizellen. (1) (6)

AMH zeigt eine negative Korrelation mit Estradiol. Studien fanden Hinweise, dass das FSH über die Synthese von Estradiol zu einer Down-Regulation der AMH- Synthese führt. Somit wäre FSH der negative Regulator von AMH. (9) (10)

Andere Studien liefern Hinweise, dass das AMH das FSH in den Ovarien hemmt. In Versuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass bei der Versuchsgruppe, bei der eine verminderte AMH-Aktivität induziert wurde, eine höhere Sensibilität gegenüber FSH hatten als die aus Wildmäusen bestehende Kontrollgruppe. (12) Weiters konnte gezeigt werden, dass sowohl in menschlichen Granulosazellen als auch in Sertolizellen von Mäuse AMH zu einer Unterdrückung der Steroidogenese führt. (13)(14)

1.1.4.2 Die Messung des AMH

AMH hat während dem Zyklus relativ konstante Messwerte, ist also im Gegensatz zu FSH nur gering zyklischen Schwankungen unterlegen. AMH ist in jedem Alter detektierbar, die Konzentration nimmt aber mit zunehmendem Alter ab und ist mit Eintritt in die Menopause nur mehr minimal nachweisbar. (1)(15)(16)

Bei gesunden Frauen liegt der AMH-Wert im Durchschnitt bei 2,1 ng/ml, ist jedoch stark altersabhängig. (16) Für Frauen in der fertilen Lebensphase ist ein Wert zwischen 1-10 ng/ml normal, in der Menopause sinkt dieser Wert auf <0,4 ng/ml. In der Fertilitätsmedizin unterteilt man zusätzlich noch in Frauen mit ausreichender ovariellen Restfunktion, die einen AMH-Wert von > 1ng/ml haben und in Frauen mit eingeschränkter ovariellen Restfunktion (AMH-Wert 0,4-1ng/ml). (19)

Der gemessene AMH-Wert lässt direkten Rückschluss auf die aktuelle Oozyten-Anzahl zu.

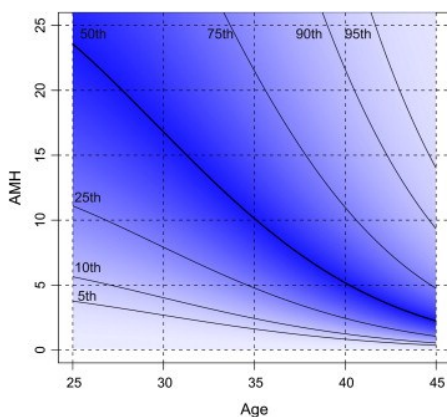


Abbildung 5: AMH-Abnahme in Bezug auf das Alter (15)

Studien konnten zeigen, dass der am 3. Zyklustag gemessene AMH-Wert am besten mit der ovariellen Reserve korreliert. (17)

AMH ist daher aufgrund seiner zyklusunabhängigen, relativ gleichbleibenden Serumkonzentration, sowie seiner geringen Beeinflussung durch Gonadotropin unterdrückende Therapie, wie sie zum Beispiel bei einer Vielzahl von Anti-Baby-Pille verwendet werden, ein optimaler Marker zur Erhebung der ovariellen Reserve. (17)(18)

1.2 Ovarialinsuffizienz

1.2.1 Primäre Ovarialinsuffizienz:

Bei der primären Ovarialinsuffizienz liegt eine Störung direkt im Ovar vor. Hierfür gibt es eine große Anzahl an möglichen Ursachen (1)(2):

- Chromosomenanomalien
- Ovarialagenesie
- Resistant-ovary-Syndrome
- Unzureichender Follikelbesatz der Ovarien
- Ovarialinsuffizienz nach therapeutischen Noxen (Chemotherapie, Strahlentherapie)
- Nikotinkonsum
- Autoimmunerkrankungen (Hyperparathyreoidismus, Diabetes Mellitus, Myasthenia gravis, Vitiligo, uvm.)
- Alkoholkonsum
- Idiopathisch
- Genetisch/ethnisch
- Physiologisch: Menopause

Aufgrund der Funktionsstörung des Ovars und der damit einhergehenden fehlenden Hormonbildung, kommt es zu keinem regeltem Feed-back-Mechanismus mit der hypothalamischen-hypophysären Einheit. Dem Hypothalamus fehlt die Rückmeldung aus dem Ovar, was dazu führt, dass die Hypophyse vermehrt FSH und LH ausschüttet. (1)

Die Folgen einer primären Ovarialinsuffizienz sind vielseitig. Im klinischen Bild können sich Amenorrhoe, niedrige Östradiol- und Progesteronwerte im Serum bis hin zu postmenopausalen Beschwerden und Sterilität zeigen. (1)(2)

Zur Diagnose einer primären Ovarialinsuffizienz werden in der frühen Follikelphase, am 2. -5. Zyklustag sowohl der Östradiol-, wie auch der FSH- und LH-Serumspiegelwert ermittelt. Zeigen sich an drei aufeinanderfolgenden Zyklen eine hypogonadotrope Hormonlage (Östradiolwerte liegen unterhalb, und FSH und LH oberhalb der Norm), ist das beweisend für eine primäre Ovarialinsuffizienz. Bei Vorliegen einer Amenorrhoe reicht bereits eine Bestimmung der Gonadotropinwerte, ergänzend werden dabei auch die Prolaktin- und Androgenserumwerte bestimmt. (1) (20)

Histologisch zeigen sich bei Frauen mit primärer Ovarialinsuffizienz eine geringe Anzahl an Follikeln im Ovar, sowie eine Fibrosierung des Stroma, welches dem natürlichen Bild eines postmenopausalen Zustands des Ovars gleicht. (1)

Eine Therapie der primären Ovarialinsuffizienz ist unbedingt notwendig, da neben der oben genannten Klinik, bei fehlender Behandlung zudem ein hohes Risiko für Osteoporose sowie kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Hierfür wird eine Kombinationstherapie von natürlichen Östrogenen und einem Gestagen als Zweiphasenpräparat entsprechend dem natürlichen Zyklus verwendet. (1) (20)

1.2.2 Ovarialinsuffizienz nach therapeutischen Noxen

Viele Studien zeigen den Zusammenhang zwischen Chemotherapie und einem Abfall des AMH-Wertes. Bei allen Patientinnen kommt es während der gonadotoxischen Therapie zu einer Verminderung des AMH-Wertes. Wie hoch jedoch dieser Abfall bzw. wie lange dieses niedrige AMH anhält, hängt von vielen Faktoren ab.

Von der Art der Erkrankung, dem Alter und der damit verbundenen noch vorhandenen ovariellen Reserve, sowie der Art der Chemotherapie. (4)(21)(22)

Class of agent	Examples	Mechanism of action	Infertility risk
Alkylating agents	Cyclophosphamide Mechlorethamine Chlorambucil Busulfan Melphalan	The active metabolites form cross-links with DNA with resultant inhibition of DNA synthesis and function. DNA double strand breaks and resultant P63-mediated apoptotic death in human primordial follicles [8]	High risk
Platinum-based compounds	Cisplatin Carboplatin	Covalently binds to DNA to form intra- and interstrand DNA cross-links, leading to DNA breakage during replication. This inhibits DNA transcription, synthesis and function. Specific toxicity has not been shown in human primordial follicles	Intermediate risk
Antimetabolites	Methotrexate 5-fluorouracil Cytarabine	Inhibition of DNA, RNA, thymidylate and purine synthesis. No DNA damage in human follicles, hence not gonadotoxic	Low risk
Vinca alkaloids	Vincristine Vinblastine	Inhibition of tubulin polymerization and disruption of microtubule assembly during mitosis. This arrests mitosis during metaphase and leads to cell death. No DNA damage in human follicles, hence not gonadotoxic	Low risk
Anthracyclin antibiotics	Daunorubicin Bleomycin Adriamycin (doxorubicin)	Inhibition of DNA synthesis and function. It interferes with DAN transcription. It inhibits topoisomerase II, which leads to DNA breaks. It also forms toxic oxygen-free radicals, which induce DNA strand breaks, thereby inhibiting DNA synthesis and function. Doxorubicin induces DNA double strand breaks P63-mediated apoptotic death in human primordial follicles [8]	Low risk (except adriamycin: intermediate risk)

Tabelle 1: Risiko für Gonadotoxizität bei verschiedenen Chemotherapeutika (23)

Hierbei konnten viele Studien feststellen, dass vor allem alkylierende Chemotherapeutika ein hohes Risiko für den Verlust an ovarieller Reserve darstellen. (21)(22)(23)

Als Hauptgrund dieses Verlustes wird die Schädigung der DNA und die darauffolgende Apoptose der Eizellen genannt. (23)

In Studien konnte gezeigt werden, dass in den meisten Fällen der von den Chemotherapeutika induzierte Doppelstrangbruch der DNA der Auslöser der Apoptose der Eizellen ist. Die Zellen versuchen mit Hilfe der Serin-Proteinkinase ATM (Ataxia Teleangiectasia Mutated) dies Doppelstrangbrüche aufzuspüren und zu reparieren. (23)(24) Bei alkylierenden Chemotherapeutika ist der Schaden meist zu groß um ihn wieder gut zu machen und die Zelle entscheidet sich daher für die Apoptose. Daher ist vor allem bei alkylierenden Chemotherapeutika der Verlust an ovarieller Reserve groß. (23)(24)

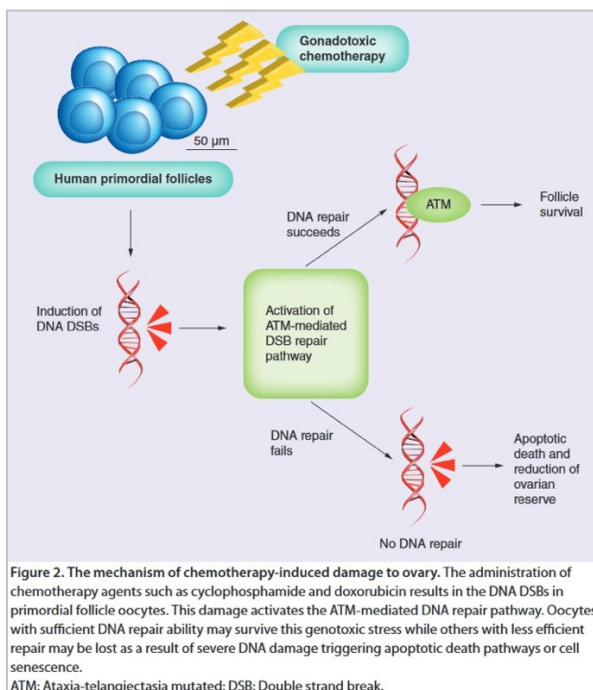


Abbildung 6: Mechanismus der durch Chemotherapeutika herbeigeführten Schädigung im Ovar (23)

Je nachdem wie ausgeprägt der Verlust der Eizellen ist, kann es in Folge der Therapie zu einer frühzeitigen ovariellen Insuffizienz kommen.

1.3 Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei bestimmten Erkrankungen

In den letzten Jahren verbesserten sich Dank des medizinischen Fortschritts die Prognosen vieler onkologischer und nicht-onkologischer Erkrankungen. Die Prognose dieser Erkrankungen verbesserten sich aufgrund der neuen und besseren Therapieoptionen enorm und so änderte sich auch das Hauptaugenmerk der Therapie. Heutzutage steht nicht mehr die Behandlung alleine im Fokus, sondern es wird auch der Zeit und dem Zustand der Patientinnen nach Beenden der Therapie Beachtung geschenkt.

Allem voran ist hier die Fertilität sowie deren Erhalt von Bedeutung. Da die notwendigen Therapien meist sehr schädliche Nebenwirkungen auf die Fruchtbarkeit haben, werden fertilitätsprotektive Maßnahmen immer wichtiger.

Neben dem Einfrieren von fertilisierten bzw. unfertilisierten Eizellen, gibt es für Frauen seit einigen Jahren auch die Möglichkeit Eierstockgewebe zu kryokonservieren. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie als einzige fertilitätsprotektive Maßnahme nach Ovarialversagen eine hormonelle Reaktivierung sowie eine Spontankonzeption ermöglichen kann.

1.3.1 Mammakarzinom

1.3.1.1 Allgemeines

Brustkrebs stellt weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau dar. Mit 86 % 10-Jahres-Überlebensrate aller Frauen und Stadien, kommt der Zeit nach der Krankheit und Therapie eine immer wichtiger werdende Bedeutung zu. (4)

Circa 4-5% aller an Brustkrebs erkrankten Frauen sind unter 40 Jahre alt, in Österreich sind das jährlich rund 280 Frauen. Da vor allem in westlichen Ländern die Familienplanung immer weiter nach hinten verschoben wird, stellt die hochgonadotoxische Chemotherapie des Mammakarzinoms die Patientinnen und die Ärztin/den Arzt vor ein weiteres Problem.

Der Erhalt der Fruchtbarkeit während und nach der Therapie werden immer wichtiger. Um hierbei unnötige Kraft, Zeit und Energie zu sparen, sollte vor Beginn einer fertilitätsprotektiven Behandlung, das jeweils individuelle Risiko bzw. die Chancen auf Heilung der Patientin bestimmt werden. (3)(4)

Zur Prognosebestimmung wird einerseits auf das Alter der Patientinnen bei Erkrankungsbeginn ein Augenmerk gelegt. Laut Studien sinken die Überlebenschancen bei Frauen unter 35 Jahren um 5% pro niedrigeres Lebensjahr. Neben dem Alter stellen Tumorstadium und Tumorentität weitere wichtige prognostische Werte dar. So konnte gezeigt werden, dass jüngere Frauen häufiger an aggressiv verlaufenden Formen des Brustkrebses, z.B. Triple negative Mammakarzinom, erkranken und zudem im Vergleich zu älteren Patientinnen bei gewissen Brustkrebstypen, z.B. Luminal-B-Typ, eine schlechtere Prognose haben. Daher ist vor allem bei jüngeren Patientinnen eine aggressivere Therapie notwendig. (3)(4)(25)

1.3.1.2 Therapie des Mammakarzinoms

In der klassischen Brustkrebstherapie verwendet man eine Kombination aus neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie.

In Bezug auf die Fertilitätserschaltung muss vor allem der Chemotherapie besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. (3) (10)

Studien belegen für prämenopausale Patientinnen ein um absolut 12,3% verbessertes Rezidiv freies Überleben mit Polychemotherapie im Vergleich zu Therapien ohne Chemotherapeutika. Die absolute Überlebensrate der Chemotherapeutika-Gruppe war um 10% besser als jene ohne. Bei postmenopausalen Patientinnen konnte kein so eindeutiger positiver Effekt bewiesen werden. (3)

Risiko	Charakteristika	Prämenopausal	Postmenopausal
Niedrig	pN0 und alle folgenden Kriterien: Tumor <2 cm Hormonrezeptor positiv G1 L0 V0 Her2/neu negativ >35 Jahre	Tamoxifen über 5 Jahre (bis zum 40. Lebensjahr in Kombination mit GnRH-Analoga)	Aromatasehemmer über 5 Jahre (ATAC-Studie/BIG-1-98-Studie) oder zunächst 2-3 Jahre Tamoxifen mit anschließendem »Switch« für 2-3 Jahre Anastrozol (ARNO/ABCSG 08) bzw. Exemestan (IES-031-Studie) Nach 5 Jahren Tamoxifen kann bei Frauen mit hohem Rückfallrisiko weitere 5 Jahre Letrozol verabreicht werden (MA-17-Studie)
Mittel	pN0 und mindestens einer der folgenden Kriterien: Tumor >2 cm oder G2 oder G3 oder <35 Jahre oder Her2/neu positiv oder V1/L1 oder 1-3 befallene Lymphknoten und Her2/neu negativ und ER/PR positiv	<i>Endokrin ansprechbar:</i> endokrine Therapie (s.o.) oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie ± Trastuzumab ^a <i>Endokrin nicht ansprechbar:</i> Chemotherapie ± Trastuzumab ^a	<i>Endokrin ansprechbar:</i> endokrine Therapie (s.o.) oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie ± Trastuzumab ^a <i>Endokrin nicht ansprechbar:</i> Chemotherapie ± Trastuzumab ^a
Hoch	pN+ (N1-3) und ER/PR negativ oder Her2/neu positiv oder pN+ (>4 befallene Lymphknoten)	<i>Endokrin ansprechbar:</i> anthrazyklinhaltige Chemotherapie + Taxan sequenziell gefolgt von endokriner Therapie ± Trastuzumab ^a <i>Endokrin nicht ansprechbar:</i> anthrazyklinhaltige Chemotherapie + Taxan sequenziell ± Trastuzumab ^a	<i>Endokrin ansprechbar:</i> anthrazyklinhaltige Chemotherapie + Taxan sequenziell gefolgt von endokriner Therapie ± Trastuzumab ^a <i>Endokrin nicht ansprechbar:</i> anthrazyklinhaltige Chemotherapie + Taxan sequenziell ± Trastuzumab ^a

^a Falls Her2/neu positiv

Tabelle 2: Adjuvante Therapie beim Mammakarzinom (3)

Die Standardtherapie im adjuvanten Setting besteht aus einer Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid. Für die zytostatische systemische Therapie gibt es drei verschiedene Zyklenformen:

1. 6 Zyklen FEC (5-Fluoruracil/Epirubicin/Cyclophosphamid) 600/90/600 mg/m² alle 3 Wochen (3)
2. 6 Zyklen TAC (Docetaxel/ Adriamycin/ Cyclophosphamid) 75/50/500 mg/m² alle 3 Wochen (3)
3. 4 Zyklen AC (Adriamycin/Cyclophosphamid) 60/600 mg/m² alle 3 Wochen (1.-4. Zyklus)
+ 4 Zyklen D (Docetaxel) 100 mg/m² alle 3 Wochen (5.-8. Zyklus)
oder 4 Zyklen T (Paclitaxel) 175 mg/m² alle 3 Wochen (5.-8. Zyklus) (3)

Bei vorhandener Operationsindikation ist der adjuvanten Chemotherapie die neoadjuvante vorzuziehen, da sie zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen kann. Vor allem bei hormonrezeptornegativen Karzinomen ist die pathohistologische Remission am größten. (29)

Die neoadjuvante Chemotherapie sollte aus einer Kombination von Anthrazyklin und Taxan bestehen und über einen Zeitraum von 18-24 Wochen verabreicht werden. Sollte es sich um Her2-positiven Tumore handeln, sollte die neoadjuvante Chemotherapie mit Trastuzumab ergänzt werden. High-risk Tumore (T>2cm, N+), die zudem Her2-positiv sind sollten zusätzlich zur neoadjuvanten Chemotherapie mit Pertuzumab behandelt werden. (29)

Der Einsatz von Plantinsalzen kann bei triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) die Komplettremissionsrate erhöhen. Die positiven Auswirkungen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben sind nicht eindeutig. Eine Kombination von neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie beim Mammakarzinom ist nicht zu empfehlen und sollte, wenn überhaupt nur im Zuge von medizinischen Studien durchgeführt werden. (29)

1.3.1.3 Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom

Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Amenorrhoe-Rate und damit einhergehende Fertilitätsreduktion vor allem vom Alter der Patientinnen sowie dem Chemotherapie-Schemata abhängen. (4)(25)(26)(27)(28)

In einer großen prospektiv angelegten Studie wurden insgesamt 466 an Brustkrebs erkrankte Frauen zwischen 20 und 45 Jahren über einen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. Dabei wurden die Frauen in 4 Gruppen unterteilt, die jeweils mit einem anderen Chemotherapie-Schemata behandelt wurden. Es wurde untersucht, welche Chemotherapieform einen negativen Einfluss auf die Amenorrhoe-Rate haben. (27)

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen unter 34 Jahren 6 Monate nach Therapieende in nur 11% der Fälle einen Amenorrhoe aufwiesen. Es zeigte sich, dass vor allem erhöhtes Alter, erhöhter BMI, sowie längere Chemotherapie-Dauer eine negative Wirkung auf die Amenorrhoe-Rate haben. (4) (27)

Weiters konnte gezeigt werden, dass das AC-Schemata (Doxorubicin+Cyclophosphamid), das ACT (Doxorubicin+Cyclophosphamid+Prelitaxel) sowie andere Chemotherapie-Schemata (ACR, FAC, FACT, etc.) bessere Outcomes in Bezug auf das Wiedereintreten der Regelblutung bei bestehender Amenorrhoe haben, als jene bei CMF-Schemata (Cyclophosphamid+Methotrexat+5-Fluoruracil). (4)

Weiters sollte an die Möglichkeit einer GnRH-Gabe um die Chancen auf den Erhalt der Ovarialfunktion zu verbessern, gedacht werden.

In einer Studie mit 281 prämenopausalen sowohl Hormonrezeptor positiv als auch negativen Mamma-Carcinom-Patientinnen konnte ein absoluter Unterschied in der Amenorrhoe-Rate von 17% festgestellt werden. Dabei wurde einer Gruppe über die gesamte Chemotherapie alle vier Wochen hinweg zusätzlich Triptorelin verabreicht. 12 Monaten nach Beenden der Chemotherapie betrug die Rate der vorzeitigen Menopause in der Gruppe mit Triptorelin 8,9% und in der Kontrollgruppe 25,9%. Im Langzeit Follow-up nach 7 Jahren haben aus der Triptorelin-Gruppe wieder 72,6% menstruiert und in der Gruppe ohne Triptorelin-Gabe 64,0%. Es zeigte sich also ein positiver Effekt auf Seiten der GnRH.

Eine Metaanalyse aus verschiedenen Studien zu diesem Gebiet konnte ebenso auf einen positiven Einfluss der GnRH auf die Ovarialfunktion schließen. (29)

Da die Therapien häufig eine eingeschränkte Fertilität zur Folge haben, sollte frühzeitig an die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion gedacht werden.

Weder durch den etwas verspäteten Beginn der zytotoxischen Therapie, noch durch die ovarielle Stimulation sowie durch die Gabe von GnRH-Agonisten im Rahmen der

Fertilitätsprotektion konnte ein erhöhtes Risiko zur Prognoseverschlechterung festgestellt werden. (4)

Daher ist eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Zentrum für Reproduktionsmedizin unerlässlich, um genug Zeit zur Planung und Umsetzung der Protektion zu haben, den Therapiebeginn aber nicht länger als unbedingt notwendig aufzuhalten.

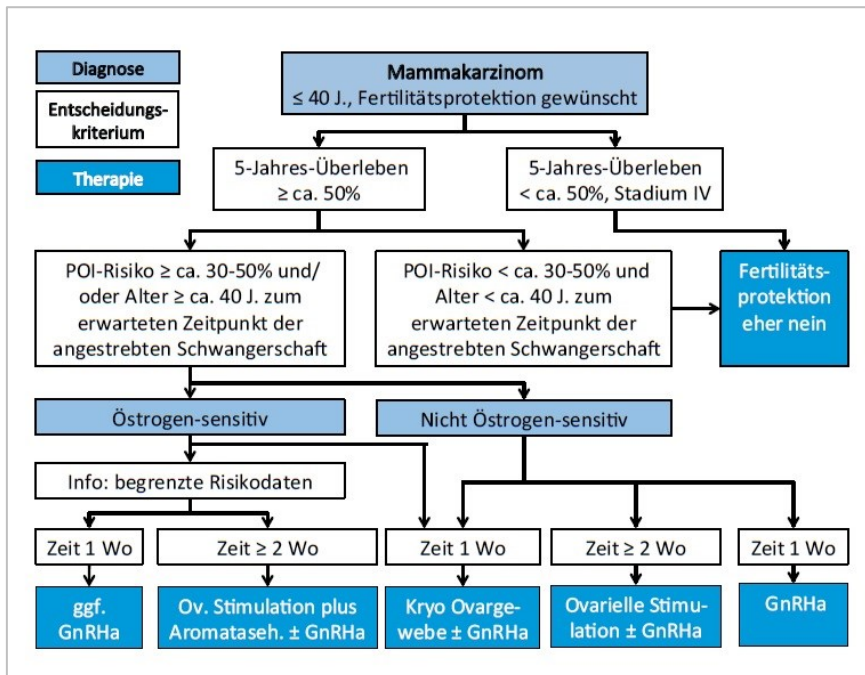


Abbildung 7: Herangehensweise zur Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom (4)

1.3.2 Hodgkin-Lymphom

1.3.2.1 Allgemeines

Das vor allem junge PatientInnen betreffende Hodgkin-Lymphom hat Dank des medizinischen Fortschrittes in den letzten Jahrzehnten den Großteil seines Schreckens verloren.

Nichtsdestotrotz stellt auch das Hodgkin-Lymphom wie alle anderen Krebserkrankungen, die eine gonadotoxische Therapie notwendig machen, vor allem junge PatientInnen, die ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben, eine zusätzliche große Belastung dar. (30)(31)(32)(33)(34)

Dass vor allem junge Menschen an dem HL erkranken, zeigt eine groß angelegte Studie, die feststellte, dass das größte Patientenkollektiv die jüngste Gruppe der Erkrankten mit 18-29 Jahren war. Diese Gruppe hatte eine 15-Jahre-Überlebensrate von 94%, in der Gruppe der 40 bis 49-jährigen betrug die 15-Jahre-Überlebensrate nur mehr 87%. Es konnte gezeigt werden, dass jüngere PatientInnen häufig eine bessere Heilungsrate aufwiesen als ältere Patienten. (35)

Wichtige prognostische Faktoren sind neben dem Alter auch das Tumorstadium, das Therapieansprechen und die vorhandenen Risikofaktoren (beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, \geq drei befallene Lymphknoten, große mediastinale Tumormasse, extranodale Tumorherde). (4)(30)(32)(33)

Mit Hilfe der AnnArbor-Klassifikation sowie der Anwesenheit der Risikofaktoren können drei Risikogruppen erstellt werden (4):

1. CS (Clinical stage) I-II A und B ohne Risikofaktoren
2. CS I A und I B und II A + \geq einem Risikofaktor
CS II B + Risikofaktoren (beschl. Blutsenkungsgeschwindigkeit; u./o. \geq 3 befall. LK)
3. CS II B + Risikofaktor (großer mediastinaler Tumor, extranodale Tumorherde)
CS III/IV

		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	\geq 3 befallene LK-Areale	intermediäre Stadien			
	hohe BSG	intermediäre Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	großer Mediastinaltumor				
	extranodaler Befall				

Abbildung 8: AnnArbor-Kriterien beim HL (51)

1.3.2.2 Therapie des Hodgkin-Lymphom

Zur Behandlung wird eine Stadien-adaptierte Therapie empfohlen. (36)

Frühstadium: 2 Zyklen ABVD (Adriamycin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin)
und anschließend Involved-Field-RT mit 20 Gy.

Intermediärstadium: 2x BEACOPP eskaliert (Bleomycin/Etoposid/Doxorub./Cyclophosph./
Vincristin/Procarbazin/Prednisolon)
2x ABVD (2x2 Zyklen)
Anschließend IF-RT mit 30 Gy

Im fortgeschrittenen Stadium: 6 x BEACOPP eskaliert
bei PET-pos. Lymphomrestgewebe $\geq 2,5$ cm:
lokalisierte Radiotherapie mit 30 Gy

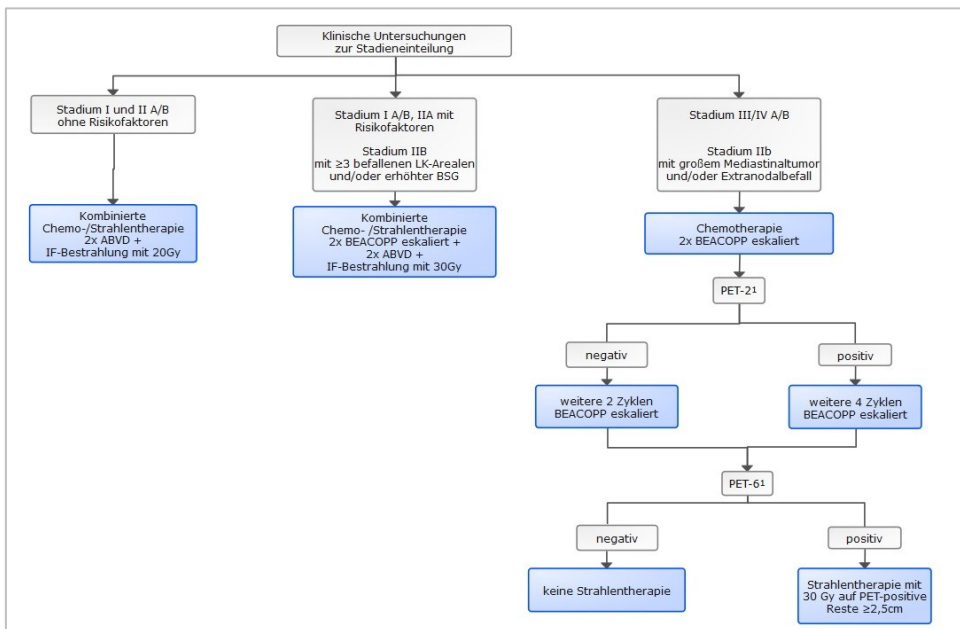


Abbildung 9: Algorithmus zur stadienadaptierten Therapie bei HL-PatientInnen (51)

Die Therapien zeigen in allen Stadien ein hervorragendes Outcome. Die PFS (progression free survival), rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren waren für frühe Stadien 93,5% und die OS (overall survival), die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren lag bei 97,6%. Für die fortgeschrittenen Stadien ergaben sich 90,3% der 5-Jahres PFS und 95,3% der OS. (4)(8)

1.3.2.3 Fertilitätsprotektion beim Hodgkin Lymphom

Die Wahl der Therapie hat direkte Auswirkungen auf die Funktion der Ovarien. So konnten Behringer et al. in einer 2005 durchgeführten Studien zeigen, dass bei der aggressiven, hochgonadotoxischen Therapie mit BEACOPP für 8 Zyklen 51,4% der Patientinnen auch noch 38 Monaten nach Therapieende unter Amenorrhoe litten. (33)

Auffallend war, dass bei den meisten Frauen davon ein fortgeschrittenes Stadium bei Erstdiagnose, das Alter >30 Jahren und keine oralen Kontrazeptiva während der Chemotherapie eingenommen wurden. (37)

Zudem zeigten sich nach Therapie mit BEACOPP eskaliert deutlich niedrigere AMH-Werte und erhöhte FSH Werte im Serum, was auf eine Schädigung der ovariellen Reserve hinweist.

Bei Patientinnen nach Therapien im frühen Stadium traten in über 80% der Fälle die Regelblutung innerhalb des ersten Jahres auf. Bei Patientinnen, die mehrere Zyklen BEACOPP erhalten hatten, dauerte das Auftreten der ersten Regelblutung deutlich länger und war zudem stark vom Alter der Patientinnen anhängig.

	2x ABVD	2x ABVD plus 2x BEACOPP eskaliert	6x BEACOPP eskaliert		2x ABVD	2x ABVD plus 2x BEACOPP eskaliert	6x BEACOPP eskaliert
AMH (microg/l) (95%-Konfidenzintervall)	2,2 (1,4-3,6)	0,9 (0,7-1,2)	0,1 (0,1-0,2)	AMH (microg/l) (95%-Konfidenzintervall)	0,7 (0,3-1,6)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)
FSH (U/l) (95%-Konfidenzintervall)	2,4 (1,2-4,7)	4,4 (3,2-6,1)	10,6 (6,3-18,0)	FSH (U/l) (95%-Konfidenzintervall)	7,5 (5,9-9,6)	11,8 (8,2-16,9)	23,6 (14,6-38,2)
regulärer Zyklus				regulärer Zyklus			
nach Therapie	94%	100%	88%	nach Therapie	97%	90%	55%
zum Zeitpunkt der Befragung (Ø 46 Monate nach Therapie)	88%	95%	81%	zum Zeitpunkt der Befragung (Ø 46 Monate nach Therapie)	95%	75%	40%

Hormon- und Zyklusparameter bei Frauen in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Regime im Alter von 18-29 Jahren

Hormon- und Zyklusparameter bei Frauen in Abhängigkeit vom Chemotherapie-Regime im Alter von 30-45 Jahren

Abbildung 10: Hormon und Zyklusparameter nach gonadotoxischer Therapie (4)

Bei 30-jährigen lag das Risiko für anhaltende Amenorrhoe nach 4 Jahren schon bei 50%, bei 25-jährigen lag es noch bei 25%. (38)

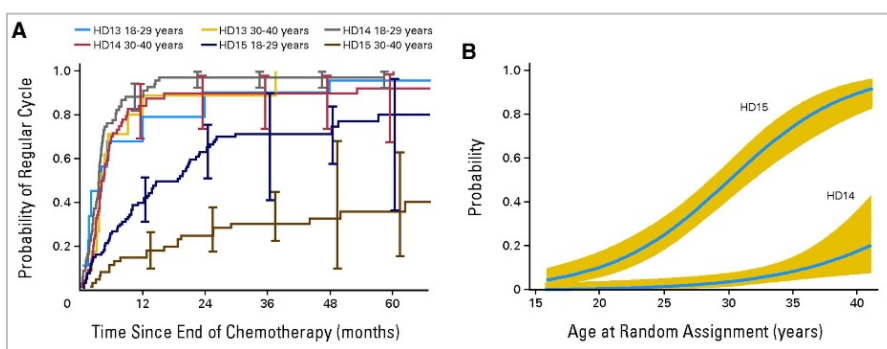


Abbildung 11: Amenorrhoe-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter (38)

Daher ist auch beim Hodgkin-Lymphom ein frühzeitiges Eingreifen der Reproduktionsmedizin notwendig.

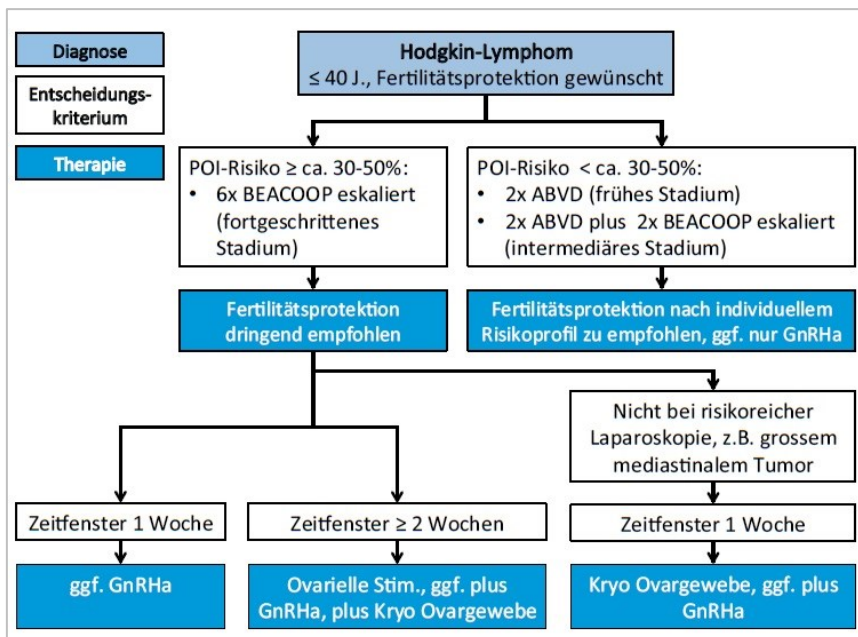


Abbildung 12: Herangehensweise zur Fertilitätsprotektion beim Hodgkin-Lymphom (4)

1.3.3 Non-Hodgkin-Lymphom

1.3.3.1 Allgemeines

Neben dem Hodgkin-Lymphom gibt es noch eine Unmenge an weiteren lymphozytären Krebserkrankungen. All diese werden unter dem Namen Non-Hodgkin-Lymphom zusammengefasst und machen mehr als 60 % aller Lymphome aus. (6) (39)

NHL betreffen vor allem ältere Patientinnen und Patienten, der Altersgipfel liegt für beide Geschlechter bei über 70 Jahren. Trotzdem können auch junge Patientinnen und Patienten daran erkranken, weshalb auch das NHL im Rahmen dieser Diplomarbeit beleuchtet wird.

Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome:

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen werden zwei große Untergruppen unterschieden:

1. Niedrigmaligne (indolente) Non-Hodgkin-Lymphome
2. Hochmaligne (aggressive) Non-Hodgkin-Lymphome

1.

Wie der Name schon sagt, handelt es sich bei indolente NHL um Lymphome, die lange keine Schmerzen und Symptome verursachen. Daher werden sie meist erst sehr spät entdeckt. Indolenten NHL sind in der Regel nicht heilbar und zeigen zudem eine sehr hohe Rezidivrate.

Zur Gruppe der NHL zählen:

- folliculäre Lymphom
- MALT-Lymphom
- kutanes Lymphom
- andere indolente Lymphome

2.

Im Gegensatz zum niedrigmalignen, indolenten Lymphom handelt es sich beim hochmalignen, aggressiven Lymphom um einen schnell wachsenden Tumor, der relativ früh bemerkt wird. Aufgrund der frühzeitigen Symptome wie schmerzhafte, geschwollene Lymphknoten, sowie Nachtschweiß und Gewichtsverlust, ist eine zeitnahe Diagnose und damit einhergehender Therapiebeginn möglich. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn ist eine erfolgreiche Behandlung möglich. Unbehandelt führt das aggressive NHL allerdings innerhalb weniger Monate zum Tod. (6) (39)

1.3.3.2 Therapie des NHL

Da es sich bei den NHL um eine sehr heterogene Masse an Erkrankungen handelt, kann man keine generelle Empfehlung für die Art der Therapie geben.

Therapieziel bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen ist eine Verkleinerung der Lymphome sowie eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Dafür kommen einerseits Radioimmuntherapien sowie Hochdosis-Chemotherapien, häufig in Verbindung mit einer Stammzellentransplantation zum Einsatz. Auch Strahlentherapien, Antikörpertherapien, sowie Antibiotika und UVA-Bestrahlungen stellen bei gewissen Formen der indolenten NHL mögliche Therapieformen dar. (6)

Zur Therapie des aggressiven NHL eignen sich vor allem medikamentöse Therapien. Generell werden aggressive NHL mit einer Autoimmuntherapie, kombiniert mit einer Chemotherapie behandelt. Auch eine Bestrahlung kann zum Einsatz kommen. Je nach Lymphom-Typ kommen unterschiedliche Zytostatika-Kombinationen zum Einsatz, Therapie der Wahl bleibt aber eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzellentransplantation.

1.3.3.3 Fertilitätsprotektion beim NHL

Da generell sehr wenig jungen Menschen an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkranken, gibt es bezüglich Verminderung der Fertilität im Rahmen des FertiProtekt-Netzwerks leider keine genauen Zahlen.

Es ist aber davon auszugehen, dass die in der NHL-Therapie verwendeten bereits bekannten gonadotoxischen Zytostatika, ebenfalls zu einer Verminderung der Fertilität führen.

Wie genau dieser negative Einfluss auf die Fruchtbarkeit aussieht, ist momentan Forschungsthema in einer Vielzahl von Studien.

Eine israelische Studie untersuchte dafür 36 junge Frauen, die an einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten. Alle Frauen wurden mit einer hochtoxischen Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednisolon behandelt.

So konnte gezeigt werden, dass vor allem bei älteren Patientinnen (bei Diagnosestellung 40 Jahre alt) mit aggressivem NHL, nach Abschluss der Therapie eine Amenorrhoe bestehen blieb. Andererseits bekamen alle jüngeren Patientinnen (im Mittel 28 ± 7) nach Ende der Therapie wieder eine regelmäßige Zyklusblutung und zudem wurden 50% der jüngeren Patientinnen spontan schwanger. (35)

Busnelli et. al. kamen in einer großangelegten Studie und Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass bei NHL-Patientinnen nach Therapieende keine Einschränkungen der Fertilität nachweisbar sind. (54)

Es lässt sich also der Verdacht stellen, dass die NHL-Therapie bei jüngeren Patientinnen mit aggressivem NHL keinen wesentlichen Einfluss auf die Fertilität hat. Bei älteren Patientinnen sollte aber aufgrund der bereits physiologisch verminderten Ovarialreserve, die Möglichkeit einer Fertilitätsprotektion in Betracht gezogen werden.

1.3.4 Andere maligne Erkrankungen

1.3.4.1 Allgemeines

Nach Brustkrebs und Hodgkin-Lymphom stellen mit 25% der im FertiProtekt-Netzwerk vorgestellten Frauen eine Vielzahl andere maligner Erkrankungen die drittgrößte Gruppe. Dazu zählen Erkrankungen wie AML, ALL, Borderline-Tumore der Ovarien, Ewing-Sarkom, Zervixkarziom, Ovarialkarzinom und andere. (4)

Da es sich bei oben genannten Erkrankungen um eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen handelt, kann bezüglich Prognose und Gonadotoxizität keine generelle Auskunft gegeben werden.

Wichtig zu bedenken ist für den Fall, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen geplant sind, dass es bisher sehr wenige Daten zu Metastasen in kryokonserviertem Ovarialgewebe gibt. Zudem ist bei oben genannten Erkrankungen häufig notwendige Strahlentherapie zu berücksichtigen. In etlichen Studien konnte gezeigt werden, dass vor allem Bestrahlungen im Kindesalter und Bestrahlungen des Uterus, vor allem im Kindesalter, mit einem erhöhten Risiko für Aborte, Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht einhergehen. (4) (46)

Daher ist bei jedem einzelnen Fall individuell, zusammen mit Onkologen und Radiologen über die Sinnhaftigkeit und die bestgeeignetste Methode zur Fertilitätsprotektion zu entscheiden.

1.3.5 Benigne Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen

1.3.5.1 Allgemeines

Auch für benigne Erkrankungen, die den Einsatz von gonadotoxischen Substanzen erforderlich machen, können fertilitätsprotektive Maßnahmen indiziert sein. Im FertiProtekt Netzwerk scheinen vor allem Autoimmunerkrankungen auf. Allen voran sind dabei der Systemische Lupus erythematodes (SLE) mit 25% und die Vaskulitis mit 8% aller Autoimmunerkrankungen von Bedeutung.

Schwere Autoimmunerkrankungen benötigen häufig hochtoxische, stark immunsuppressive Therapien. Am häufigsten wird hierbei Cyclophosphamid (Endoxan©) verwendet. (4)

Eine Cyclophosphamid-Therapie kann bei etlichen Krankheiten indiziert sein, z.B.:

- Schwere Organmanifestation bei Kollagenosen wie SLE, syst. Sklerose, etc.
- Schwerer Organmanifestation bei Anti-Neutrophilen (ANCA) assoziierten Vaskulitiden
- Therapierefraktäre Formen der Großgefäß-Vaskulitiden (Takayasu-Vakulitis)
- Neurologische Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose
- Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen

1.3.5.2 Fertilitätsprotektion bei Autoimmunerkrankungen

Vor allem bei ANCA-assoziierten Erkrankungen tritt der Krankheitsgipfel häufig vor Abschluss der Familienplanung ein. Da von Autoimmunerkrankungen betroffene Frauen häufig von Haus aus eine geringere ovarielle Reserve haben, sollte vor CYC-Therapiebeginn unbedingt eine Beratung zum Thema Fertilität erfolgen. (4) Durch eine CYC-Therapie erhöht sich das Risiko auf prämaturre ovarielle Insuffizienz deutlich. Das in der Literatur angegebene Risiko schwankt zwischen 12 und 54%, welches vor allen von Alter der Patientin, sowie der verabreichten CYC-Dosis abhängt. (4) (40)

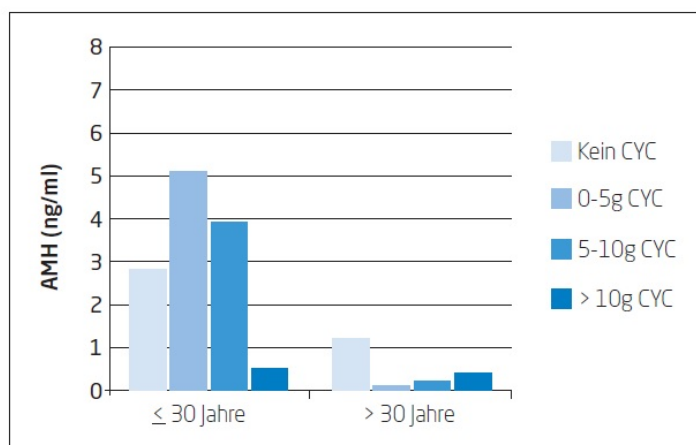


Abbildung 13: AMH-Konzentration nach einer Cyclophosphamid-Therapie bei Frauen mit einer SLE in Abhängigkeit von Dosierung und dem Alter (4)

Die Risiken der Fertilitätsprotektion bei Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen müssen aber auch berücksichtigt werden, insbesondere die ovarielle Stimulation stellt ein gewisses Risiko dar.

Vor allem bei Frauen, die an SLE erkrankt sind, kann es im Rahmen einer Stimulation zu einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität kommen (Exazerbation). (4)(41)

Weiters gibt es Hinweise, dass das bei Autoimmunerkrankungen generell erhöhte Thromboserisiko durch eine Stimulation weiters erhöht werden kann (4)(41)(42)(43). Daher sollte vor allem bei aktiven APS und SLE eine ovarielle Stimulation, wenn überhaupt nur unter suffizienter Thromboseprophylaxe erfolgen.

Die Auswirkungen einer GnRH-Therapie auf Autoimmunerkrankungen sind vernachlässigbar gering, die Effektivität ist jedoch umstritten. Studien lieferten aber Hinweise, dass bei CYC-Therapie unter gleichzeitiger GnRH-Gabe ein effektiver Ovarialschutz gegeben ist. (44)(45)

Da bei Autoimmunerkrankungen eine ovarielle Stimulation aber immer ein Risiko darstellt, sollte auch hier eine Kryokonservierung von ovariellen Gewebe in Betracht gezogen werden. Die dafür notwendige ovarielle Reserve muss dafür vorher mittels AMH-Bestimmung und sonographischer Beurteilung des AFC nachgewiesen werden. (4) Richtlinien, bis zu welchen Grenzwerten eine Kryokonservierung durchgeführt werden kann, sind nicht vorhanden. Daher muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Das Alter der Patientin, die ovarielle Reserve und die Prognose sind dabei wichtige Entscheidungskriterien.

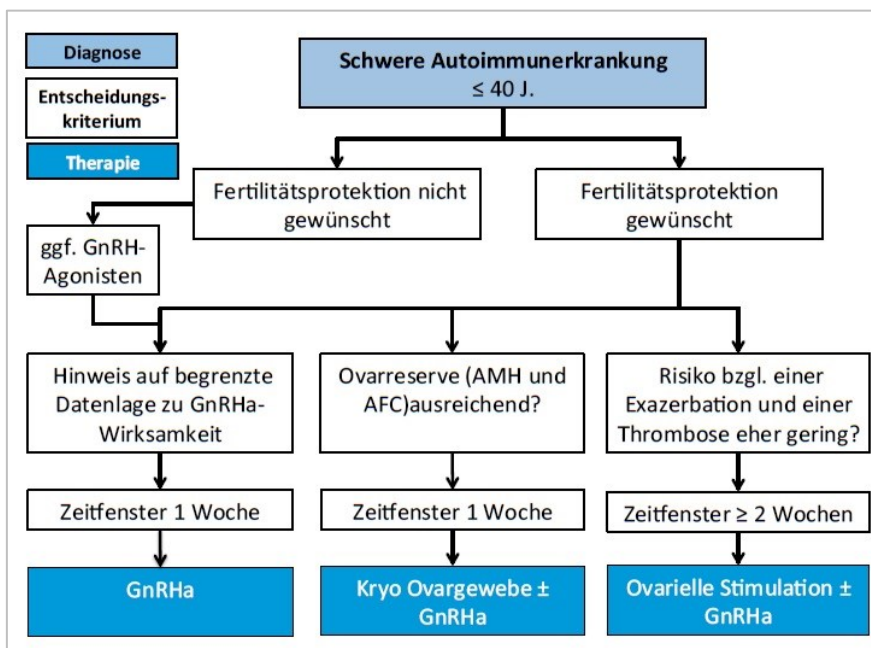


Abbildung 14: Herangehensweise zur Fertilitätsprotektion bei Autoimmunerkrankungen (4)

1.4 Techniken der fertilitätsprotektiven Maßnahmen

1.4.1 Abklärung und Beratung

Neben einer umfassenden gynäkologischen und geburtshilflichen Anamnese und klinischen Untersuchung wird die ovarielle Reserve mittels Blut-Entnahme zur AMH-Wertmessung durchgeführt. Zudem wird der AFC sonographisch bestimmt. In Zusammenschau mit der Grunderkrankung, dem Alter der Frau und dem vorhandenen Zeitfenster bis zum Therapiebeginn erfolgt die Beratung der Patientin und weitere Therapieplanung. Folgende Maßnahmen können im Einzelnen oder in Kombination miteinander getroffen werden

- Downregulation der Ovarialfunktion durch GnRH Analoga
- Ovarielle Stimulation zur Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten oder fertilisierten Oozyten (Embryonen)
- Laparoskopie mit Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung
- Laparoskopie zur Ovariopexie bei bevorstehender Bestrahlung

Im Weiteren wird ausschließlich auf die Technik der Laparoskopie mit Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung genauer eingegangen.

Als Vorbereitung für die Laparoskopie muss obligat eine sonographische Untersuchung zur Einschätzung des operativen Risikos einer Entnahme und zur Festlegung des Entnahmeortes erfolgen. Sofern eines der beiden Ovarien von Pathologien betroffen ist bzw. einen dominanten Follikel zeigt, sollte die Gewebeentnahme kontralateral erfolgen. Dies geht einerseits mit einem geringeren Blutungsrisiko sowie andererseits einer besseren Qualität des Ovarialgewebes einher. (4)

1.4.2 Laparoskopie

Bei der laparoskopisch durchgeführten Entnahme werden meist ca. 50% eines Ovars entfernt (Hemiovariectomie). Bei präpubertären Mädchen wird aufgrund der geringen Ovargröße das gesamte Ovar entfernt.

Das Gewebe wird mittels Schere abgetrennt und über einen 12mm-Trokar oder einen Bergebeutel entnommen und in ein Transportmedium verbracht. Die Wundfläche am Ovar wird gespült und einzelne Blutungen gezielt koaguliert. (4)

Von den entnommenen Gewebestück wird eine kleine Probe zur histologischen Untersuchung und zu Metastasenausschluss an die Pathologie geschickt. Das Präparat selbst wird in einem geeigneten Medium in eine entsprechend ausgestattete Kryobank des

FertiProtekt-Netzwerks gebracht und das Gewebe für die Kryokonservierung weiter aufgearbeitet. (4) (47)

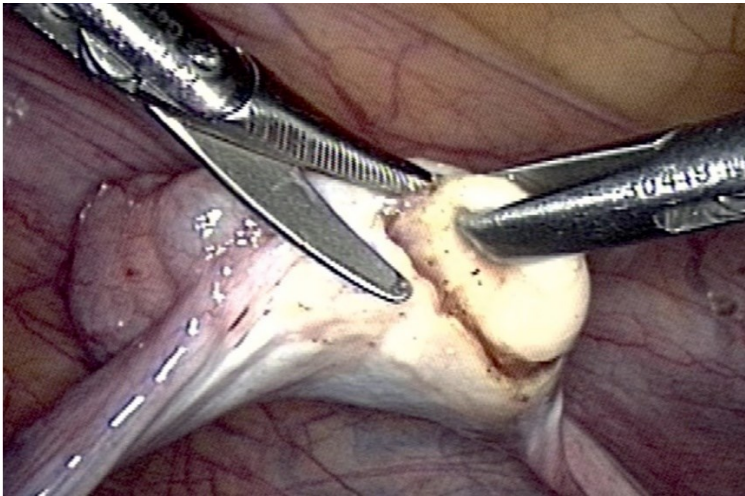


Abbildung 15: Laparoskopische Ovarialgewebeentnahme (4)

1.4.3 Kryokonservierung

Das entnommene Gewebe muss innerhalb kürzester Zeit in einem 4 bis 8°C kalten, sterilen Transportmedium, wie zum Beispiel Custodiol, an eine spezialisierten Kryobank transportiert werden. Dieser Transport darf das Zeitfenster von 22±2 Stunden nicht überschreiten, um gewährleisten zu können, dass es zu keinem Qualitätsverlust des entnommenen Ovarialgewebes kommt. An der Frauenklinik Graz ist eine entsprechende Kryobank etabliert. (4)

Die Aufarbeitung des Gewebes erfolgt in einem Reinlabor mit einer kontaminationsfreien Umgebung, in dem eine sterile Klasse II Lamina air flow vorhanden ist, damit steril und gekühlt präpariert werden kann. (4)

Bei der Präparation ist darauf zu achten, die Medulla ovarii so vom Cortex ovarii ab zu präparieren, dass ein dünner Reststroma-Anteil belassen wird, um bei Retransplantation eine Neovaskularisierung ermöglichen zu können.

Aus dem Kortex werden dann rechteckige, ca. 4 x 6 x 1 mm große Stücke geschnitten, die in einem geeigneten Medium gekühlt, aquilibriert und danach auf einzelnen, mit Kryomedium befüllte Kryoröhrchen aufgeteilt werden.

Das Herunterkühlen erfolgt meist in einem Slow-freezing-Verfahren nach einem modifizierten Programm nach Gosden et. al. Anschließend wird das Gewebe in einer Stickstoffgasphase bei -196°C gelagert. (4)

Diese Slow-freezing Methode führt im Vergleich zu Vitrifikation, eine weitere angewandte Kühlvariante, zu deutlich mehr Geburten. Weiters entscheidend für die Erfolgchancen der Kryokonservierung ist das Verwenden des richtigen Kryoprotektivums. Hierbei unterscheidet man zwischen permeable Kryoprotektiva wie z.B Glycerin, Ethylenglykol, DMSO und Propandiol und nicht-permeablen Kryoprotektiva wie z.B. Sucrose. Besonders Ethylenglykol, Propandiol und DMSO wiesen gute Überlebensraten der Keimzellen auf.

(4)

1.4.4 Retransplantation

Die Re-Transplantation des Ovarialgewebes wird meist laparoskopisch, selten auch mittels Laparotomie durchgeführt. Hierbei werden meist ca. 15-20% des kryokonservierten Ovarialgewebes transplantiert.

Die Lokalisation des Transplantats erfolgt orthotop, entweder an die Beckenwand lateral der Ovarien, in oder auf das Ovar. Die Transplantation auf den Eierstock stellt die physiologischste Variante dar, ist jedoch auch die aufwändigste Operation der oben genannten drei. Ob die Lokalisation des transplantierten Gewebes Einfluss auf das Eintreten und den Erfolg einer Schwangerschaft hat, ist noch nicht abschließend geklärt.

(4)



Abbildung 16: Retransplantation auf das Ovar (4)

Weiters sollte während der Operation die Tubendurchgängigkeit geprüft und eventuell eine Hysteroskopie zum Ausschluss intrauteriner Pathologien erfolgen.

1.4.5 Follow-up nach der Retransplantation

Drei bis sechs Monate nach Transplantation zeigen sich erste Aktivitätszeichen. Sollten keine anderen Sterilitätsfaktoren, wie z.B. Tubenundurchlässigkeit, Einschränkung der männlichen Fertilität etc., vorliegen kann unter Zyklusmonitoring, durch HCG indizierte

Ovulation sowie Zeitpunktoptimierung des Geschlechtsverkehrs, eine spontane Schwangerschaft angestrebt werden.

Weiters kann bei Ausbleiben einer Schwangerschaft bzw. bei Vorliegen fertilitätslimitierender Faktoren eine IVF, eventuell mit ICSI kombiniert, in Erwägung gezogen werden.

Eine Gonadotropin-Stimulation zur Reifung mehrerer Follikel ist aufgrund der geringen ovariellen Reserve nur im Einzelfall zu erwägen. „Natural-Cycle“-IVF stellt eine weitere zu erwägende Alternative dar. (4)

Studien zeigen, dass zwei Drittel der Transplantate nach einem Jahr noch aktiv sind, meist sogar über mehrere Jahre hinweg. (4)(48)

2. Material und Methoden

2.1 Ethikkommission und Datenschutz

Vor Beginn diese Diplomarbeit wurde eine Prüfung des Studienvorhabens durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz durchgeführt und ein positives Votum (EK Nr: 1118/2018) ausgestellt.

Jeder Patientin wurde eine zufällige Nummer zugeordnet, an welcher sie zu erkennen ist. Weiters wurde im Rahmen der Datenauswertung eine Pseudonymisierung durchgeführt. Dabei wurden die Patienteninformationen mit der jeweiligen Bezeichnung „Patientin 1“ bis „Patientin 62“ versehen, um einen Rückschluss auf die Patientinnen unmöglich zu machen. Diese Nummerierungen sind nur berechtigten Personen bekannt. Außerdem haben auch nur ebendiese auf die Daten im Original Zugriff.

Das Zugreifen auf Patientendaten erfolgt aus Datenschutzgründen nur von Personen mit Berechtigung. Bei jedem Zugriff werden neben den Patientendaten auch jene der/des Zugreifers/in gespeichert.

2.2 Studiendesign

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Studie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Dabei erfolgten eine Literaturrecherche sowie eine deskriptive Datenanalyse aus Open MEDOCS.

2.3 Studienpopulation

In die Studienpopulation wurde alle Patientinnen der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz aufgenommen, die sich zwischen Mai 2012 und Februar 2018 aufgrund einer bevorstehenden gonadotoxischen Therapie einer laparoskopischen Entnahme von Ovarialgewebe mit anschließender Kryokonservierung zur Fertilitätsprotektion unterzogen haben.

Die Gesamtzahl der einzuschließenden Patientinnen ergab die Summe der in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen, die sowohl die Ein- als auch Ausschlusskriterien erfüllten. Es ergab sich eine Anzahl von insgesamt 62 Patientinnen.

Einschlusskriterien:

- Geschlecht: weiblich
- Alter zum Zeitpunkt der Analyse > 16 Jahren
- Laparoskopische Entnahme von Ovarialgewebe und Kryokonservierung zwischen Mai 2012 und Februar 2018

2.4 Datenerhebung

Mit Hilfe von Anamnese und Laborparametern wurden bei den insgesamt 62 Patientinnen, bei denen am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz eine laparoskopische Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung durchgeführt wurde, Daten erhoben. Die erhobenen Daten wurden in OpenMEDOCS eingegeben. Folgende Parameter waren für Erstellung dieser Diplomarbeit von Bedeutung:

- **Art der Grunderkrankung:** Es wurde zunächst unterschieden ob Benignität oder Malignität vorlag. In weiterer Folge konnte die genaue Art der Erkrankung aufgeschlüsselt werden.
- **Alter:** Das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Jahren.
- **Gravidität/Parität:** Die Anzahl der Schwangerschaften sowie die Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde erhoben.
- **Art der Chemotherapie:** Das Chemotherapie Schema, das verwendet wurde.
- **Chemotherapie-Intervall:** Die Zeitspanne zwischen dem Start und dem Ende der angewandten Chemotherapie.
- **Datum der Entnahme:** Der Zeitpunkt an dem das Ovarialgewebe entnommen und kryokonserviert wurde.
- **Entnahmeseite:** Auf welcher Seite das Ovarialgewebe entnommen wurde.
- **Histologie des entnommenen Gewebes:** Die histologische Auswertung der Gewebeprobe des entnommenen Ovarialgewebes.
- **AMH-Wert:** Der AMH-Wert im Serum der Patientinnen gemessen in ng/ml. Dieser wurde sowohl vor Beginn der Chemotherapie erhoben, wie auch im Zuge der Nachkontrollen.

- **Tumorfreiheit bei letztem Kontrolltermin:** Der Zeitpunkt des letzten Kontrolltermins und ob die Patientinnen tumorfrei waren.
- **Amenorrhoe:** Liegt nach Behandlungsende eine Amenorrhoe vor oder nicht.

2.5. Methodik

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden von insgesamt 62 Patientinnen, bei denen vor Beginn einer gonadotoxischen Therapie am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz laparoskopisch Ovarialgewebe entnommen wurde, Daten ausgewertet. Dabei wurde der AHM-Wert im Serum der Patientinnen bestimmt, sowie die Grunderkrankung mit notwendiger Therapie erfasst. Das Alter bei Erstdiagnose, die Histologie des entnommenen Materials, Gravidität, Parität, sowie Amenorrhoeestatus wurden ebenso dokumentiert.

Die aus OpenMEDOCS retrospektiv erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle gesammelt.

Für die deskriptive Datenauswertung wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Häufigkeiten herangezogen.

3. Ergebnisse

Zwischen Mai 2012 und Februar 2018 haben sich insgesamt 62 Patientinnen (n=62) einer laparoskopischen Entnahme mit anschließender Kryokonservierung unterzogen. Bei keiner der Patientinnen kam es zu einer schwerwiegenden Komplikation oder Therapieverzögerung durch den Eingriff, lediglich eine von 62 Patientinnen erlitt unter laufender Chemotherapie eine subumbilicale Wundheilungsstörung, die mittels Antibiose und lokalen Maßnahmen zur Wundpflege erfolgreich behandelt werden konnte. Zwei von 62 Patientinnen sind im Jahr 2015 bzw. 2016 verstorben, sie wurden aber in den Datensatz miteinbezogen. Die jüngste Patientin war bei der Erstdiagnose 16 Jahre, die älteste 42 Jahre alt (Range: 16-42 Jahre). Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei 26,2 Jahren, der Median bei 26 Jahren. Von allen 62 Patientinnen konnte der weitere Krankheitsverlauf erhoben werden. Alle Patientinnen wurden angeschrieben und zu einer Nachkontrolle in unserer Klinik eingeladen. 20 von 62 (32,26%) nahmen das Angebot der Nachkontrolle an, vollständige Datensätze konnten von 24/62 Patientinnen (38,7%) für die weitere Auswertungen herangezogen werden.

Der AMH-Wert lag vor Therapiebeginn im Durchschnitt bei 4,71 ng/ml, mit einem Minimum von 0,8 ng/ml und einem Maximum von 18,52 ng/ml (SD: 4,87; Range: 0,8-18,52 ng/ml).

Im Zuge der Nachkontrollen bei insgesamt 18/24 Patientinnen konnte ein Durchschnittswert des AMH von 1,13 ng/ml gemessen werden (SD:1,29; Range: <0,02-4,01 ng/ml).

Bei 8/62 Patientinnen (12,9% des Gesamtkollektivs) lag keine onkologische Grunderkrankung vor. Bei den restlichen 54 Patientinnen waren das Hodgkin-Lymphom mit 23/54 Patientinnen (37,1 %) und das Mammakarzinom mit 19/54 erkrankten Patientinnen (30,6%), die häufigsten onkologischen Grunderkrankungen (siehe auch Abb. 19 und Abb. 20).

Bezüglich Amenorrhoeerate konnte erhoben werden, dass bei 6/24 (25%) mindestens 18 Monate nach Therapieende einen Amenorrhoe bestand. Bei den Hodgkin-Lymphom Patientinnen war die Amenorrhoeerate mit 21,4% (3/14) am höchsten.

Bei den Mammakarzinom-Patientinnen lag die Amenorrhoeerate bei 20% (1/5).

Die übrigen zwei Patientinnen, die nach Therapieende unter einer Amenorrhoe litten, hatten ein Rektumkarzinom sowie eine IgA Nephritis als Grunderkrankung.

Bei einer Patientin wurde im November 2015, sowie im November 2016 eine Re-Transplantation von Ovarialgewebe durchgeführt. Bei drei Patientinnen (4,84%) trat ohne Re-Transplantation eine spontane Schwangerschaft ein.

3.1 Entnahmen

Im Zeitraum von 6 Jahren wurden insgesamt 62 laparoskopische Entnahmen mit anschließender Kryokonservierungen von Ovarialgewebe an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Im Jahr 2012 waren es nur 4 Entnahmen, im Jahren 2017 bereits 13. Am meisten Entnahmen gab es im Jahr 2016 mit insgesamt 15. Das Jahr 2018 wurde in die Darstellung nicht miteinbezogen, da nur bis Februar 2018 Daten erhoben wurden.

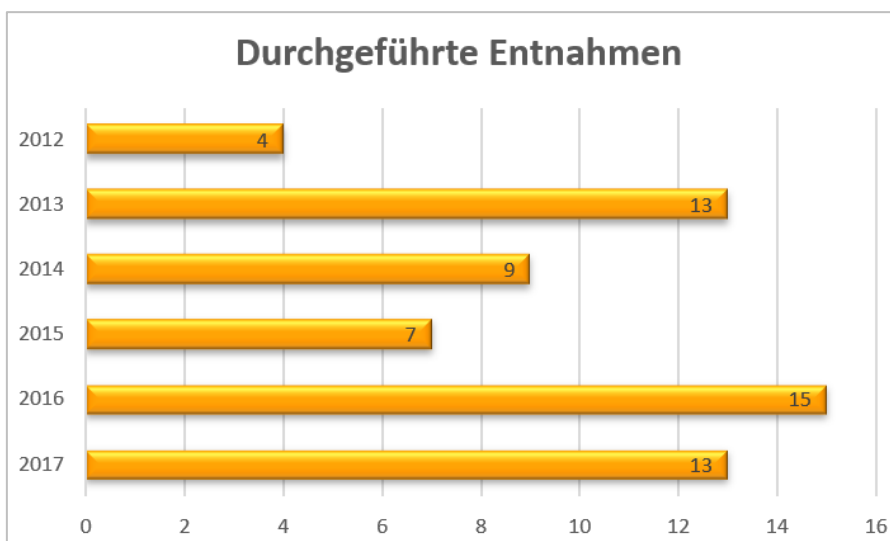


Abbildung 17: Darstellung der durchgeführten laparoskopischen Entnahmen von Ovarialgewebe mit anschließender Kryokonservierung an der Universitätsfrauenklinik Graz

3.2 Erkrankungen

Generell litten 8 der 62 Patientinnen an einer nicht-onkologischen Grunderkrankung, was 12,9% des Patientinnenkollektivs ausmacht. Bei den restlichen 87,1% war eine onkologische Grunderkrankung die Ursache für die geplante laparoskopische Ovarentnahme mit anschließender Kryokonservierung.

Das Hodgkin-Lymphom machte mit 23/54 erkrankten Patientinnen die größte Gruppe der onkologischen Grunderkrankungen (42,6%) aus. An zweiter Stelle folgt das Mammakarzinom mit 19/54 Patientinnen, also 35,2 % der gesamten onkologischen Erkrankungen. An dritter Stelle folgte das Osteosarkom mit 4/54 Patientinnen (7,4%) und an vierter Stelle gleichauf Colonkarzinom, Cervixkarzinom, ALL, follikuläres Lymphom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Zunge, bösartiges Medulloblastom und Rektumkarzinom mit jeweils einer Patientin (1,85%).

Bei den nicht-onkologischen Erkrankungen waren mit jeweils 2/8 (25%) die IgA-Nephritis und Lupus Nephritis die häufigsten Grunderkrankungen. Jeweils 1/8 (12,5%) der Patientinnen hatten eine Niereninsuffizienz im Rahmen von Good Pasture Syndrom, Leukodystrophie, Mb. Susac sowie Systemischer Lupus erythematodes.

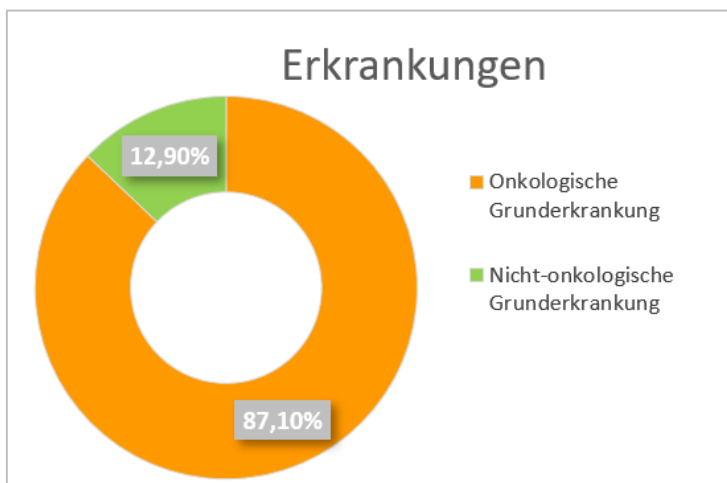


Abbildung 18: Darstellung der Aufteilung in onkologische und nicht-onkologische Erkrankungen

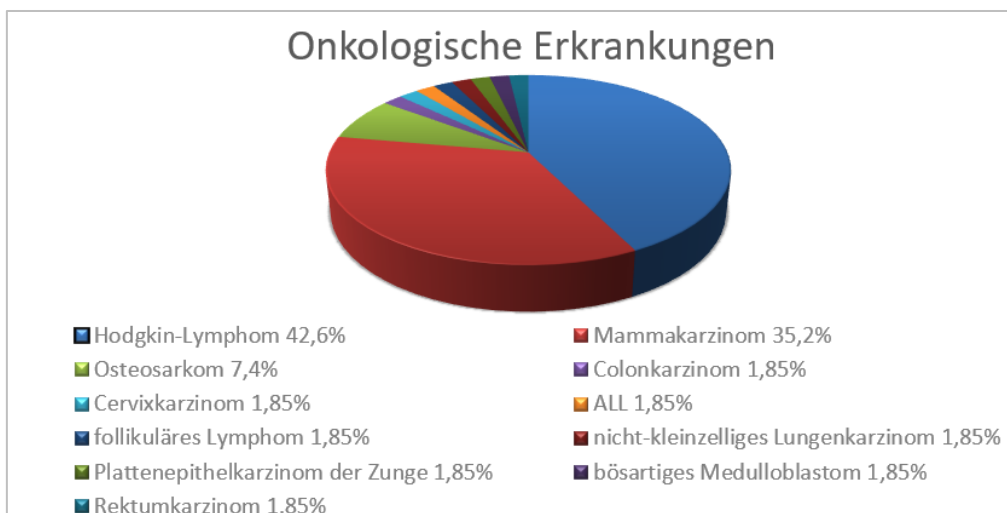


Abbildung 19: Darstellung der Aufteilung der einzelnen onkologischen Erkrankungen in Prozent

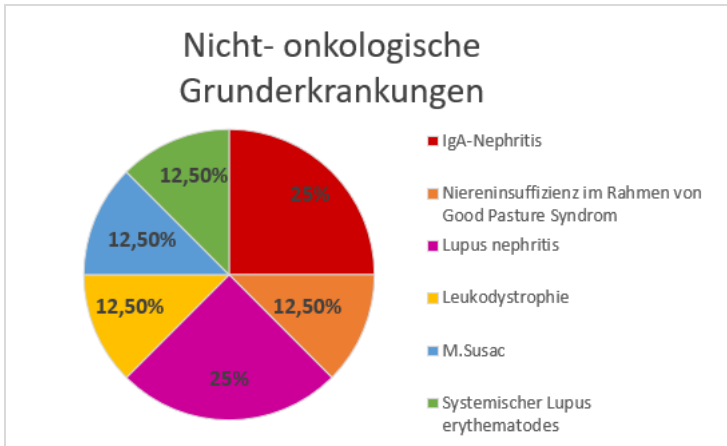


Abbildung 20: Darstellung der Aufteilung der einzelnen nicht-onkologischen Erkrankungen in Prozent

3.3 Alter

Im Gesamtkollektiv der 62 Patientinnen lag das Durchschnittsalter bei 26,2 Jahren, das Medianalter lag bei 26 Jahren. Die jüngste Patientin war mit 16 Jahren an einer Leukodystrophie erkrankt. Bei der ältesten Patientin wurde mit 42 Jahren ein Mammakarzinom entdeckt.

Auffallend war, dass vor allem Patientinnen, die an einer nicht-onkologischen Grunderkrankung litten, früher erkrankten, als jene mit einer onkologischen Grunderkrankung.

Der Altersmittelwert der Patientinnen mit nicht-onkologischen Grunderkrankungen lag bei 24, 6 Jahren (Range: 16-35 Jahren), im Gegensatz zu den onkologischen Grunderkrankungen mit 26,5 Jahren (Range: 17-42 Jahren) etwas darunter.

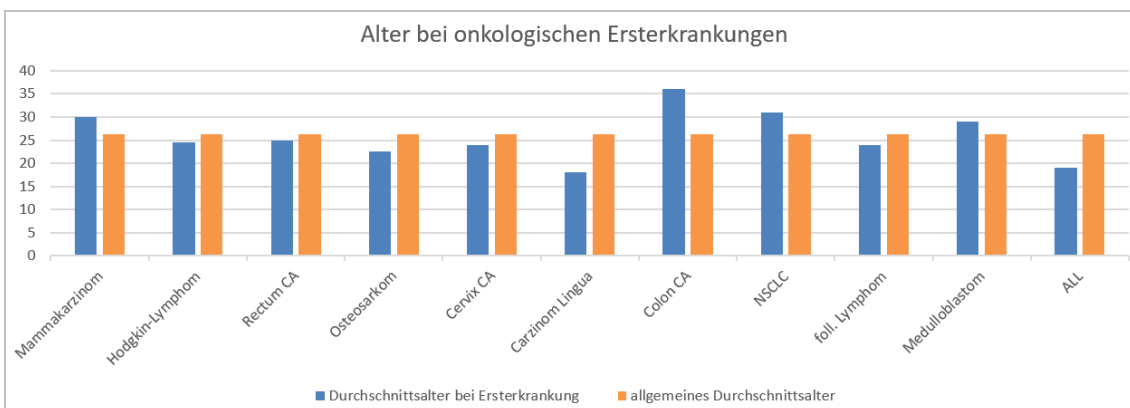


Abbildung 21: Darstellung des mittleren Alters bei den aufgetretenen onkologischen Erkrankungen

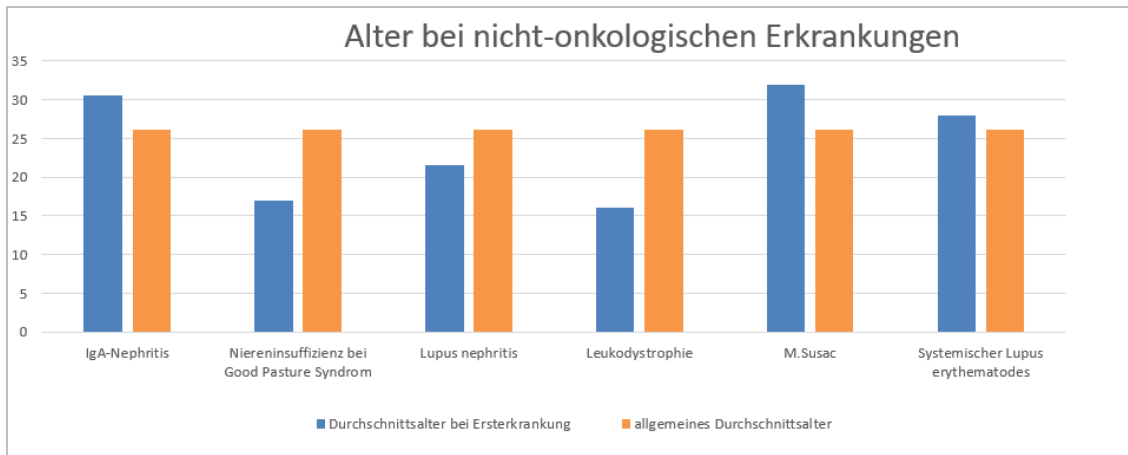


Abbildung 22: Darstellung des mittleren Alters bei den aufgetretenen nicht-onkologischen Erkrankungen

3.4 Gonadotoxische Therapie

Wie bereits in einer früheren Diplomarbeit (49) beschrieben, konnte gezeigt werden, dass am häufigsten zur Therapie des Mammakarzinoms FEC und Taxotere kombiniert werden. Am zweithäufigsten kamen eine Kombination aus EC und Taxotere zum Einsatz.

Die Auswirkungen der gonadotoxischen Therapie konnte vor allem im Rahmen der HL-Therapie dokumentiert werden.

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms wurde bei 21 Patientinnen genau dokumentiert und konnte dadurch erhoben werden (siehe Abb. 23).

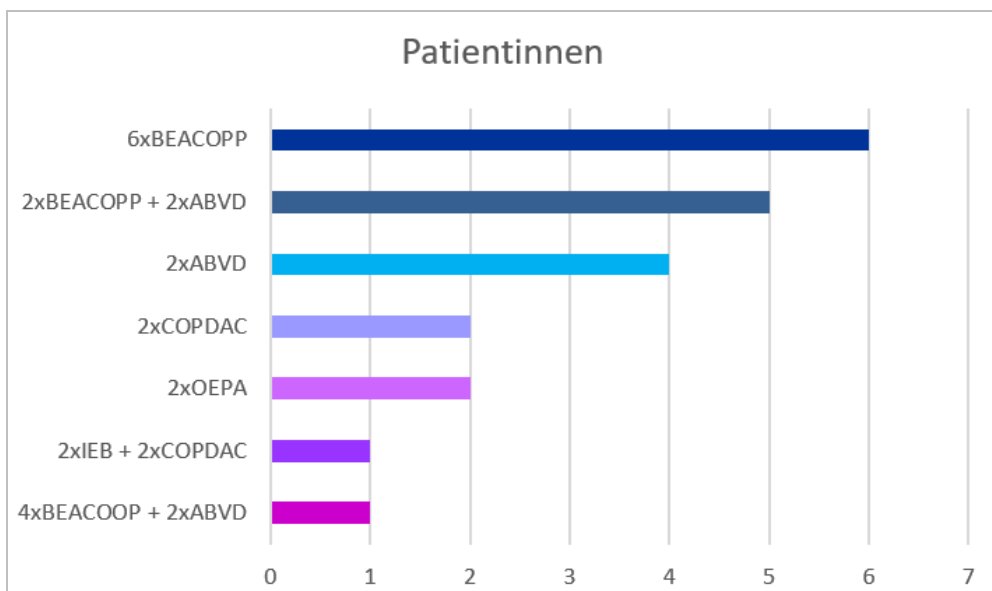


Abbildung 23: Darstellung der Therapieschema bei HL-Patientinnen

3.5 AMH nach gonadotoxischer Therapie

Vor Therapiebeginn lag der AMH-Wert, der von 54 Patientinnen erhoben werden konnte, bei durchschnittlich 4,71 ng/ml.

Bei 10 von 20 (50%) Morbus Hodgkin Patientinnen konnten AMH-Werte im Verlauf erhoben werden.

Es zeigte sich in 80% der Fälle eine Senkung des AMH-Wertes nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie, in 20% der Fälle stieg der Wert ein Jahr nach Therapie initial an, sank im darauffolgenden Jahr aber bei 50% (n=2) dieser Fälle wieder unter den prätherapeutischen Wert ab.

Auch bei anderen Erkrankungen war der AMH-Abfall zu erkennen. Daten von insgesamt 16 Patientinnen liegen vor. Alle Krankheiten miteinbezogen konnte ein Abfall des AMH von 5,29 ng/ml im Mittel dokumentiert werden. Der AMH-Mittelwert lag nach Therapieende bei 1,13 ng/ml (SD: 1,29, Range: <0,02-4,01ng/ml).

Beim Hodgkin-Lymphom lag dieser Abfall bei durchschnittlich 5,72 ng/ml, was einem Mittelwert des AMH von 1.31 ng/ml (SD: 1,48; Range: 0,02-4,01 ng/ml) entspricht. Beim Mammakarzinom lag die AMH-Konzentration nach Beendigung der Therapie im Durchschnitt um 1,69ng/ml unter dem Ausgangswert bei 1,52 ng/ml (SD: 1,97; Range: 0,13-2,91 ng/ml).

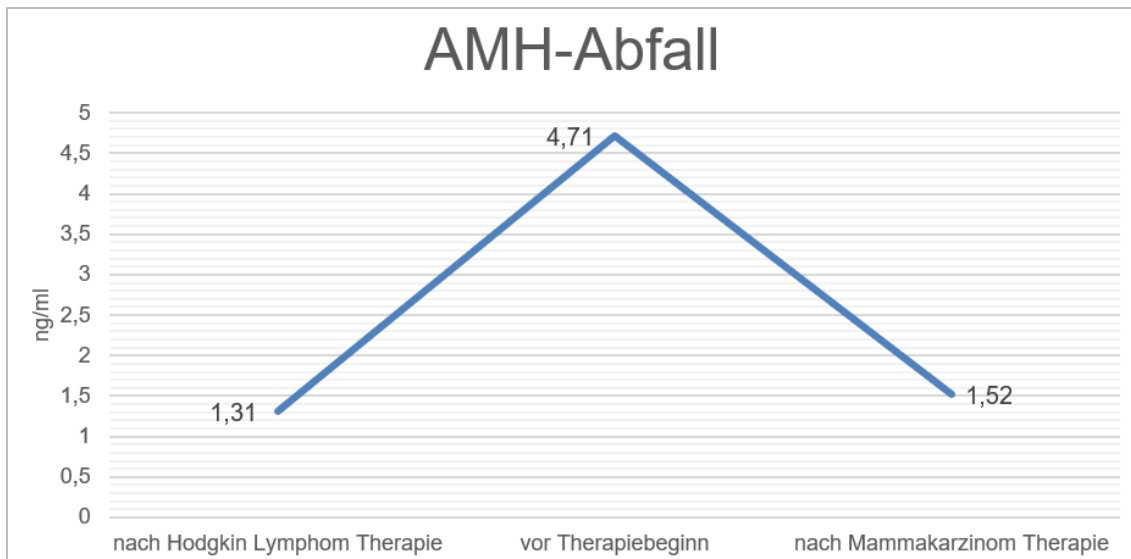


Abbildung 24: Darstellung des AMH-Abfalls nach HL- und Mammakarzinom-Therapie

3.6 AMH nach Hodgkin-Lymphom Therapie

Der Abfall des AMH in Bezug auf die einzelnen Therapien bei Patientinnen, die an einem Hodgkin Lymphom erkrankt waren, ergaben folgende Ergebnisse.

Bei der Therapie mit BEACOPP sank der AMH-Wert um 2,36 ng/ml im Durchschnitt auf einen AMH-Wert von 0,12ng/ml (SD:0,12; Range: 0,03-0,2 ng/ml).

Bei 2xBEACOPP+2xABVD sank das AMH um durchschnittlich 6,03 ng/ml auf einen Wert von 0,81ng/ml (SD:1,3; Range: 0,02-1,96 ng/ml).

Hodgkin-Lymphom Patientinnen, die ausschließlich mit 2xABVD behandelt wurden, sank das AMH im Durchschnitt um 4,06 auf einen Mittelwert von 2,47 ng/ml (SD: 0,83; Range: 1,88-3,06 ng/ml).

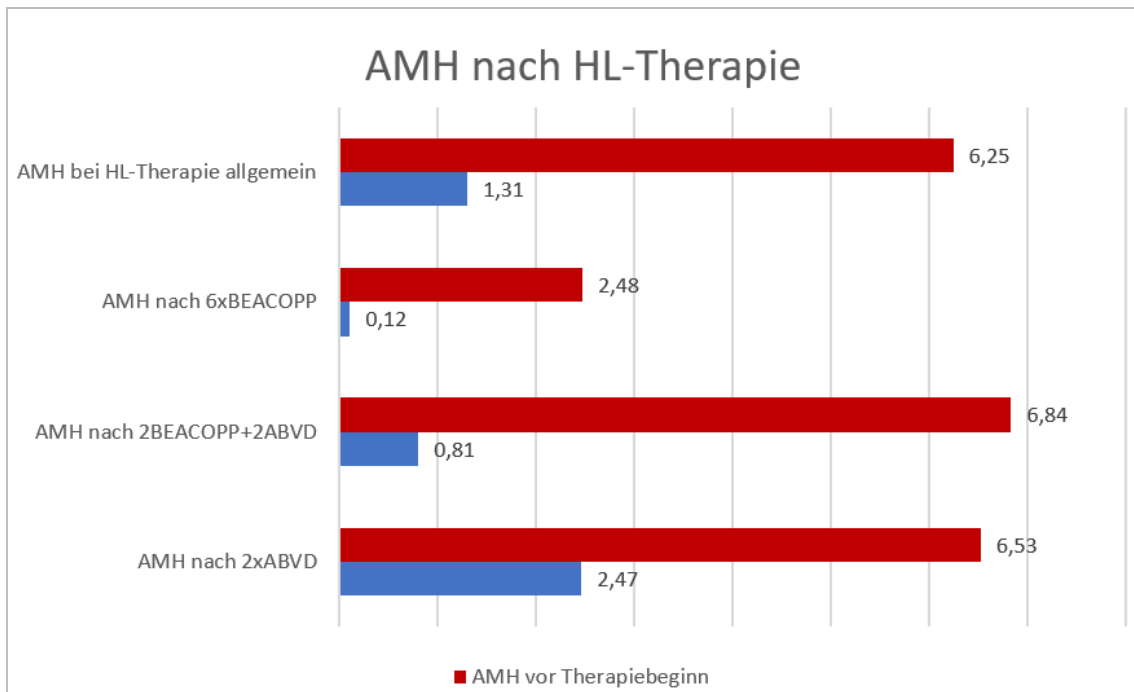


Abbildung 25: Darstellung der mittleren AMH-Werte nach HL-Therapie

3.7 Amenorrhoeerate nach gonadotoxischer Therapie

Bei 24 von 62 Patientinnen konnte bis minimal 18 Monate nach Therapieende der aktuelle Status der Menstruationsblutung erhoben werden. Bei 18/24 Patientinnen (75%) setzte wieder eine regelmäßige Monatsblutung ein, bei den übrigen 6/24 Patientin lag nach Beendigung der Therapie eine Amenorrhoe vor. Von diesen 18 Patientinnen litten 14 Frauen an einem Hodgkin-Lymphom, 4 Patientinnen waren an einem Mammakarzinom erkrankt.

3/6 (50%) Hodgkin-Lymphom-Patientinnen litten nach Therapieende an einer Amenorrhoe. Die Therapien unterschieden sich bei allen drei Patientinnen.

Die anderen 3/6 unter Amenorrhoe leidenden Patientinnen hatten als Grunderkrankung ein Mammakarzinom, Rektumkarzinom und eine IgA-Nephritis.

Auffallend war, dass mit 83,3 % der Amenorrhoe-Patientinnen der Großteil eine onkologische Grunderkrankung hatte.

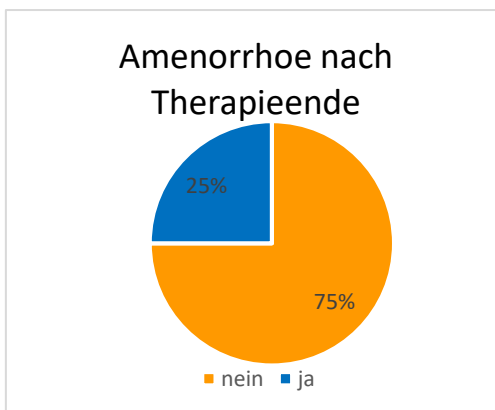


Abbildung 26: Darstellung der Amenorrhoeerate

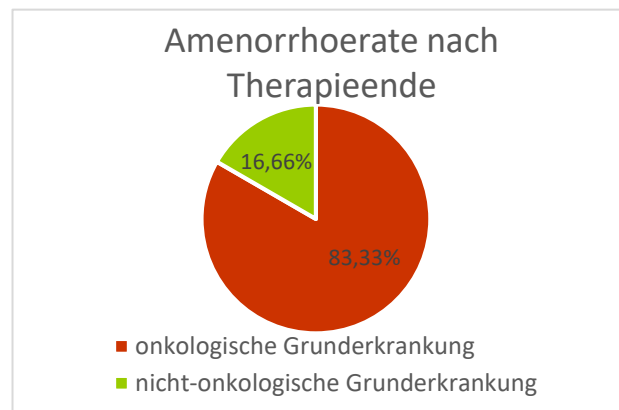


Abbildung 27: Darstellung der Aufteilung bei vorhandene Amenorrhoe in onkologische und nicht-onkologische Erkrankungen

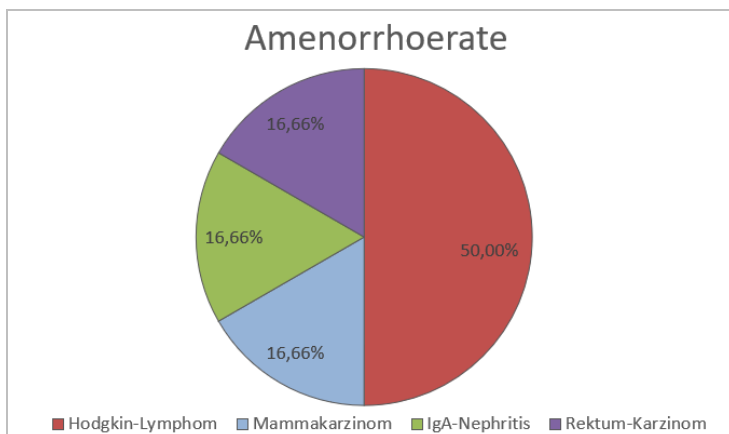


Abbildung 28: Darstellung der Aufteilung in einzelne Krankheiten bei vorhandener Amenorrhoe

3.8 Onkologisches Outcome

Insgesamt 20/62 Patientinnen (32,26%) nahmen das Angebot einer Nachuntersuchung im Rahmen eines Kontrolltermins wahr.

Bei 5 Patientinnen trat nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie ein Rezidiv auf, von insgesamt 59/62 Patientinnen konnten hierfür die Daten erhoben werden.

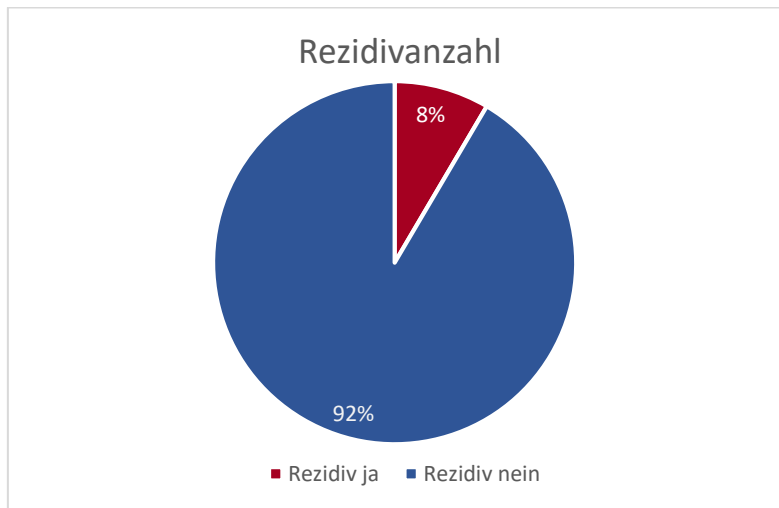


Abbildung 29: Darstellung der insgesamt aufgetretenen Rezidive

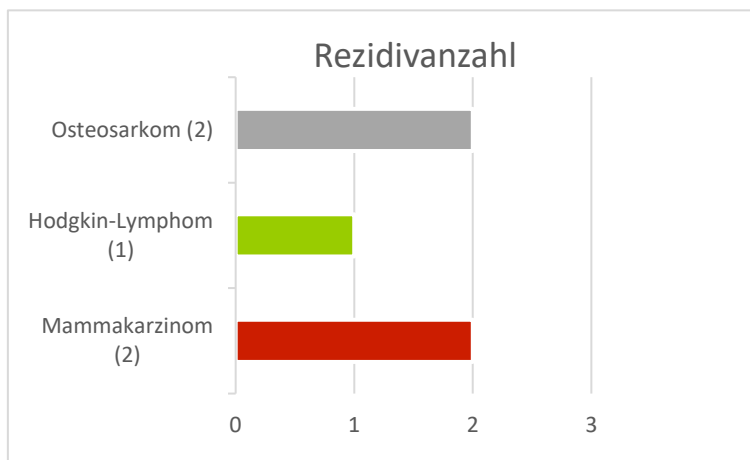


Abbildung 30: Darstellung der aufgetretenen Rezidive

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden von insgesamt 62 Patientinnen, die im Zeitraum von Mai 2012 bis Februar 2018 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz laparoskopische Entnahmen von Ovarialgewebe mit anschließender Kryokonservierung zur Fertilitätsprotektion vor geplanter gonadotoxischer Therapie durchführen ließen, Daten erhoben.

Ziel dieser Arbeit war es, einen aktuellen Stand der Anzahl von Patientinnen, sowie die vorhanden Restfunktion der Ovarien nach Entnahme und gonadotoxischer Therapie festzustellen. Hierfür wurde eine bereits begonnen Datenerhebung fortgeführt und mit neuen Parametern erweitert.

In den letzten sechs Jahren wurden insgesamt 62 Entnahmen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Technik der laparoskopischen Gewebsentnahme mit anschließender Kryokonservierung sicher ist und sich immer mehr zu etablieren beginnt. Wurden im Jahr 2012 erst 4 Entnahmen vorgenommen, so waren es im Jahr 2017 bereits 13 Entnahmen. Die trotzdem relativ geringe Anzahl dieser Operationen lässt sich dadurch erklären, dass diese Technik aufgrund von Qualitätssicherungen nur an dafür qualifizierten Einrichtungen durchgeführt werden dürfen und die Operation an sich nur von Spezialisten auf diesem Gebiet ausgeführt werden darf.

Die häufigsten Erkrankungen waren mit 42,6% (23 Patientinnen) das Hodgkin-Lymphom und mit 35,2% (19 Patientinnen) das Mammakarzinom.

Da das Hodgkin-Lymphom ein häufiges, vor allem junge Patientinnen und Patienten betreffendes Krankheitsbild mit sehr guter Prognose ist, ist in dieser Situation das Eingreifen der Fertilitätsmedizin durch fertilitätserhaltende Maßnahmen sehr sinnvoll. Ebenso ist bekannt, dass ca. jede 8. Frau in ihrem Leben an Brustkrebs erkranken wird. In Anbetracht der Tatsache, dass sich viele Frauen immer häufiger dafür entscheiden, mit dem Kinderkriegen zu warten, ist es nicht überraschend, dass auch das Mammakarzinom eine relevante Erkrankung der Fertilitätsmedizin ist.

Wichtig für das Eingreifen der Fertilitätsmedizin ist ebenfalls das Risiko auf ein erneutes Auftreten der Grunderkrankung, sowie die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission. Vor allem beim Hodgkin-Lymphom gibt es eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit einer Heilung und HL-Patientinnen sind daher optimale Kandidatinnen für eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 26,2 Jahren. Bei nicht-onkologischen Erkrankungen war das mittlere Alter mit 24,6 Jahren sogar noch etwas darunter. Für diese Frauen, die ihre Familienplanung meist noch nicht begonnen bzw. abgeschlossen haben, kommt neben der an sich schon sehr belastenden Grunderkrankung das Thema Fertilitätserhalt erschwerend hinzu.

Hierfür ist vor allem eine gute und kompetente Aufklärung notwendig. Diese sollte möglichst rasch an einer dafür qualifizierten Einrichtung erfolgen, um den Patientinnen nicht das Gefühl zu vermitteln, die bevorstehende Therapie unnötig zu verzögern. Hierfür konnte gezeigt werden, dass das Eingreifen der Fertilitätsmedizin keinen nachweisbaren Nachteil auf Therapieverlauf bzw. Therapieerfolg hat. (4)

Bei 24 Patientinnen konnte bis 24 Monate nach Beendigung der gonadotoxischen Therapie der aktuelle Status der Menstruation erhoben werden. Bei 75% (18/24 Patientinnen) trat nach Therapieende eine regelmäßige Monatsblutung ein, bei 25% (6 Patientinnen) lag am Ende der Behandlung eine Amenorrhoe vor. Den Großteil der an Amenorrhoe leidenden Patientinnen machten mit 83,3% Patientinnen mit einer onkologischen Grunderkrankung aus. Bei drei der Patientinnen, bei denen eine Amenorrhoe vorlag, war das Hodgkin-Lymphom die Grunderkrankung. Von den sechs Patientinnen wurden 3 mit Cyclophosphamid behandelt, bei einer Patientin wurde eine Therapie mit ABVD durchgeführt. Bei den übrigen 2 Patientinnen konnte das genaue Therapieschema nicht erhoben werden.

Der vor Therapiebeginn bei 54/62 Patientinnen gemessene AMH-Spiegel lag im Mittel bei 4,71 ng/ml. AMH-Werte konnten bei insgesamt 18 Patientinnen im Zuge von Nachkontrollen erhoben werden. Der durchschnittliche AMH-Wert lag nach Therapieende bei 1,13 ng/ml. Bei den Hodgkin-Lymphom Patientinnen konnte ein therapieabhängiger AMH-Abfall dokumentiert werden. Bei einer Therapie mit 6xBEACOPP esk. sank der mittlere AMH-Wert auf 0,12ng/ml. Was gut mit dieser aggressiven Therapie mit einem hohen Anteil an Cyclophosphamid zu erklären ist. Bedoschi et al. konnten zeigen, dass bereits eine einzige verabreichte Dosis Cyclophosphamid zu einem signifikanten Absterben von Primordialfollikel führen kann. (23) Für diese Frauen stellt die Retransplantation des kryokonservierten Ovarialgewebes, die einzige Möglichkeit dar, auf natürlichem Weg schwanger zu werden.

Im Mittel sank der AMH-Wert nach HL-Therapie jedoch nur auf 1,31 ng/ml, nach Mammakarzinom-Therapie auf 1,52ng/ml ab.

Diese beiden Mittelwerte liegen im unterem Normbereich für Frauen im fertilen Alter und weisen auf eine ausreichend vorhandene ovarielle Restfunktion hin.

Da insgesamt nur von 24 Patientinnen der posttherapeutische AMH-Wert zu erheben war, kann nur bedingt auf die jeweilige Notwendigkeit einer Retransplantation geschlossen werden.

Bezüglich niedriger Nachuntersuchungsrate (20/62 Patientinnen) ist anzunehmen, dass für viele der vor allem sehr jung erkrankten Patientinnen das Thema Kinderwunsch, nach der Therapie der Grunderkrankung, noch nicht aktuell ist und daher nur sehr wenige die Möglichkeit eines Kontrolltermins im Rahmen des Follow ups wahrgenommen haben.

In weiterer Zukunft wäre es interessant, den Verlauf der Patientinnen zu verfolgen und zu eruieren, welche Patientin zur Retransplantation geeignet wäre.

Im Allgemeinen kann man sagen, dass Kryokonservierung von Ovarialgewebe besonders für junge Frauen mit guter ovarieller Reserve geeignet ist, die auf natürlichem Weg schwanger werden möchten und mehr als eine Woche bis zum Beginn der Chemotherapie Zeit haben.

Neben der relativ neuen Methode der Kryokonservierung von Ovarialgewebe, wird das Einfrieren von Embryos seit mehr als 30 Jahren zum Fertilitätserhalt angewendet. Diese Technik ist heutzutage gleich erfolgreich wie das Einsetzen von frisch befruchteten Eizellen. Es zeigt sich also, dass das Lagern und Einfrieren keine Auswirkungen auf die Qualität der Embryos haben. Einzig die Art des Einfrierens macht einen Unterschied. So konnte gezeigt werden, dass die Vitrifikation (schnelles Einfrieren) sowie Erwärmen des Embryos vor dem Einsetzen, der Methode des langsamen Einfrierens im klinischen Outcome überlegen sind. Interessant ist, dass bei Kryokonservierung von Ovarialgewebe die Methode des Slow-freezing bessere Ergebnisse liefert. (4)(53)(55)

Die Risiken der Operation zur Kryokonservierung sind gleich hoch wie bei jeder anderen Laparoskopie. Auf 500 durchgeführte Laparoskopien im FertiPROTEKT-Netzwerk kam eine Komplikation, die eine operative Korrektur notwendig machte. (52) In unserem Kollektiv trat keine Komplikation auf, die eine operative Korrektur erforderlich machte, jedoch zeigte sich in einem Fall eine konservativ behandelbare Wundheilungsstörung.

Somit kann diese Operationstechnik auch in unserem Kollektiv als sicher eingestuft werden.

Um das Risiko der ovariellen Metastasierung einzelner Erkrankungen abschätzen zu können, wurden Risikogruppen für ovarielle Metastasierung von onkologischen Erkrankungen erstellt. Diese Einteilung wurde mit Hilfe der bekannten Wahrscheinlichkeiten von ovariellen Metastasen der einzelnen Erkrankungen sowie systematischen Studien über Kryokonservierung von Ovarialgewebe erstellt und wird ständig erweitert. (52)

Die Auswirkungen der Entfernung von einem oder einem halben Eierstock sind überschaubar. Es konnte gezeigt werden, dass die zukünftige Hormonproduktion nicht beeinträchtigt ist und die Menopause im Durchschnitt nur ein bis zwei Jahre früher eintritt. (55)

Auch wenn es schon etliche Möglichkeiten zur Fertilitätsprotektion gibt, wird an vielen weiteren Verbesserungen und neuen Ideen geforscht.

Eine vielversprechende neue Methode ist die des künstlichen Eierstocks, bei dem Primordialfollikel auf ein Ovargerüst gepflanzt werden, um so das Risiko von ovariellen Metastasen zu eliminieren. (55)

Weitere Forschungen betreffen die Therapieansätze. Neuste Studien zeigen, dass der erhoffte schützende Effekt der GnRH-Analoga auf die Ovarien nicht eintritt. So wurde die fertilitätsprotektive Wirkung von GnRH-Analoga von Seiten der American Society of Clinical Oncology und der American Society of Reproductive Medicine als unzureichend eingestuft und GnRH-Analoga sind nicht mehr als Therapie indiziert. (55)

Die Hoffnungen liegen auf der Entwicklung von neuen Medikamenten.

Eines davon ist die Nanoverkapselung von Chemotherapeutika, die die Schäden an den Eierstöcken mindern sollen. Ein weiteres Augenmerk liegt auf der Forschung zu protektiven Proteinen, wie z.B. AS101 Immunmodulator oder Sphingosin-1-Phosphat, die der häufig stattfindenden Zellapoptosen nach Chemo- und Strahlentherapien vorbeugen sollen. (55)

Ein weiterer sehr wichtiger Forschungsansatz ist der Versuch, neue und vor allem weniger gonadotoxische Chemotherapeutika zu entdecken, sowie neue Kombinationen von bekannten Chemotherapeutika zu testen, um den Einsatz von alkylhaltigen Chemotherapeutika zu reduzieren. (55)

In Studien konnte gezeigt werden, dass das Eingreifen der Fertilitätsmedizin keinen nachweisbaren negativen Einfluss auf die Anzahl und die Qualität der Eizellen hat. Vielmehr verbessern sie die Chancen für junge Krebspatientinnen überhaupt schwanger zu werden. Hierfür bietet sich häufig eine Kombination von mehreren Methoden an. So liegt die Chance auf eine Schwangerschaft nach Eizellenkryokonservierung für Frauen nach Krebsbehandlungen bei 34%, nach Kombination von Kryokonservierung von Eizellen und Kryokonservierung von Ovarialgewebe erhöhen sich die Chancen auf 50 bis 60%. Diese Kombination bietet vor allem jungen Patientinnen mit einem hohen POI-Risiko die besten Chancen. (52)(55)

Die Transplantationsergebnisse, die bereits vorliegen sind vielversprechend. Im Jahr 2004 wurde die erste Frau schwanger, bei der eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe durchgeführt wurde. Bis Juni 2017 gab es weltweit bereits 130 Lebendgeburten, die Zahlen steigen laufend. (55)

In einer großen durchgeführten Metaanalyse konnte pro Transplantat eine Wahrscheinlichkeit von 29% für eine Schwangerschaft und 23% für die Geburt eines Kindes erhoben werden. (55)

In einem weiteren Fall wurde publiziert, dass eine 27-jährige Patientin, nachdem ihr im Alter von 13 Jahren (prämenstrual) Eierstockgewebe entnommen und kryokonserviert wurde, schwanger wurde. (52)

Nach Retransplantation wiesen mehr als 95% aller Fälle eine Funktion der Eierstöcke auf. Die durchschnittliche Funktionsdauer eines Transplantats liegt heute bei 4 bis 5 Jahren, dieses kann aber bis zu 7 Jahre halten, je nach Follikeldichte zum Zeitpunkt der Entnahme. (4)(52)(55)

Um die Ergebnisse noch weiter zu verbessern, wird mit Hilfe von Wachstumsfaktoren und anti-apoptotischer Faktoren versucht, den Verlust an Follikeln nach der Transplantation zu verringern. (55)

Vor allem für jüngere Patientinnen ist die Kryokonservierung von Ovarialgewebe von Bedeutung, da sie für diese Patientinnenkollektiv die einzige Möglichkeit der Fertilitätsprotektion darstellt. (56)

Auch wenn man inzwischen weiß, dass Gonadotoxizität vom Alter abhängt, so führen First-line Krebstherapien bei unter 10-jährigen nur in ca. 10% der Fälle zu Schäden an den Eierstöcken, ist es unmöglich vorherzusagen, ob und wann POI sie im späteren Leben

betreffen wird. Daher ist auch besonders für Mädchen und junge Frauen ein rechtzeitiges Eingreifen der Fertilitätsmedizin sinnvoll und notwendig. (55)

Da zusätzlich auch laufend die Operationsverfahren verbessert werden, ist davon auszugehen, dass die Methode der Kryokonservierung von Ovarialgewebe gleiche Erfolgsaussichten wie die bei ovarieller Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen erreichen wird.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A. Die Gynäkologie. 3rd Editio. 2013.
- (2) Pape H, Kurtz A, Silbernagl S et al. Physiologie. 7th Editio. 2014.
- (3) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 3. Auflage. 2011.
- (4) von Wolff M. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. 1st Editio. Kiel; 2016.
- (5) Onkologie L, der AWMF DK e. V und DK e. V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. 2013;1st Version.
- (6) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Pathologie. 5th Editio. 2012.
- (7) Internet Google Bilder. Menstruationszyklus [Internet]. 2019. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Menstruationszyklus>
- (8) Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicates? Maturitas. 2012;71(1):28-33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512211003744>
- (9) van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. 2002 Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Human reproduction (Oxford, England). 2012;17(12):3065–71.
- (10) Franchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum AMH is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. Human reproduction (Oxford, England). 2003;18(2):323–7.
- (11) Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Mullerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(10):4064–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1066>
- (12) Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et. al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. Endocrinology. 2001;142(11):4891–9.
- (13) Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK, et. al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid Müllerian-inhibiting substance and androgen content. Journal of clinical Endocrinology and Metabolism. 1993;76(3):711–4.
- (14) Teixeira J, Fynn-Thompson E, Payne AH, Donahoe PK. Mullerian-inhibiting substance regulates androgen synthesis at the transcriptional level. Endocrinology. 1999;140(10):4732–8.

- (15) Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. et al. Nomogram for the decline in serum antimüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertility and Sterility*. 2011;95(2):736-41.e1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869051>
- (16) Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(1):318–23.
- (17) Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM and Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1323–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533354>
- (18) La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E., Marsella T, Xella S, et. al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology, *Human Reproduction* (Oxford, England). 2007;22(3):766–71. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/del421>
- (19) Internet Wikipedia. Anti-Müller-Hormon [Internet]. 2017. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Anti-Müller-Hormon>
- (20) Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2nd Editio. 2013.
- (21) WongQHY, Anderson RA. The role of antimüllerian hormone in assessing ovarian damage from chemotherapy, radiotherapy and surgery. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*;2018;25(1):391-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226218/>
- (22) Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefevre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reproductive biomedicine online*. 2010;20(2):280-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648309002235>
- (23) Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncology* (London, England). 2016;12(20):2333-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402553>
- (24) Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, Oktay K. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging*. 2011;3(8):782-93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21869459>

- (25) Petru E, Wildt L, Stummvoll W, Singer C, Speiser P, Fischerlehner, et al. Konsensus der österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe/Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie: Fertilität, Kontrazeption und Hormonersatz bei onkologischen Patientinnen unter besonderer Berücksichtigung des Mammakarzinoms. 2009. Available from: https://www.ago-austria.at/fileadmin/dateien/PDF/neu/03_Fertilitaet-Leitlinie-Geb-Frauen.pdf
- (26) Hashimoto T, Nakamura Y, Obata R, Doshida M, Toya M, Takeuchi T. et. al. Effects of fertility preservation in patients with breast cancer: A retrospective two-centers study. *Reproductive medicine and biology*. 2017;16(4):474-9.
- (27) Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer*. 2010;116(13):3102–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25106>
- (28) Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):638–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409543>
- (29) AWMF. Interdisziplinäre S3 -Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2018. 4th Version. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- (30) Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et.al. Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(7): 2242–50. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3723>
- (31) Haukvik UK, Dieset I, Bjøro T, Holte H, Fosså SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology*.2006;17(9):1428-33. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl149>
- (32) Boltežar L, Pintarić K, Jezeršek Novaković B. Fertility in young patients following treatment for Hodgkin's lymphoma: a single center survey. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2016;33(3):325-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785158/>
- (33) Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et. al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7555-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234521>
- (34) Elis A, Tevet A, Yerushalmi R, Blickstein D, Bairy O, Dann EJ, et. al. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2006;47(4):623-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16690520>

- (35) Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, Chang ET, Bjorkholm M, Andersson TM, et. al. Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009-trends in cure proportions by clinical characteristics. *American Journal of hematology*. 2015;90(12):1128-34.
- (36) Onkologie L, der AWMF DK e. V und DK e. V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. 2013;1st Versio.
- (37) Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555–64.
- (38) Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et. al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 Trials. *Journal of clinical oncology : official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(2):231–9.
- (39) Hübner J. *Onkologie interdisziplinär*. 1th Editio. 2013.
- (40) Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-mullerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(1):206-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044647>
- (41) Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipidsyndrome. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(3):550-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10728747>
- (42) Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathebras P, et. al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(6):595-608. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418303>
- (43) Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et. al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(5):376-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555818>
- (44) Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(9):2761-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142702>
- (45) Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertility and sterility*. 2009;91(3):694-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675959>

- (46) Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed research international*. 2014;2014:482968. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140124/>
- (47) Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, et. al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):2158-61.
- (48) Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsepelidis S, Brachet C, et. al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Human reproduction*. 2015;30(9):2107-9.
- (49) Rutzinger A. M. Fertilitätsprotektion bei der Frau Kryokonservierung von Ovarialgewebe. 2017. 1st Version. Available from: https://online.medunigraz.at/mug_online/wbAbs.showThesis?pThesisNr=53674&pOrgNr=1&pPersNr=88735
- (50) Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological reviews*. 2012;92(3):1235-316. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811428>
- (51) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Hodgkin Lymphom. 2018. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>
- (52) von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;297(1):257–267. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4595-2>
- (53) Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015;32(8):1167-70.
- (54) Busnelli A., Vitagliano A., Mensi L., Filippi F. Somigliana E. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Abstract-ESHRE Congress. Vienna 23.-26.6.2019.
- (55) Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(17):1657-65.
- (56) Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018;297(1):241-55.
- (57) Internet Google Bilder. Hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse [Internet]. 2019. Available from: <http://physiologie.cc/XII.1.htm>