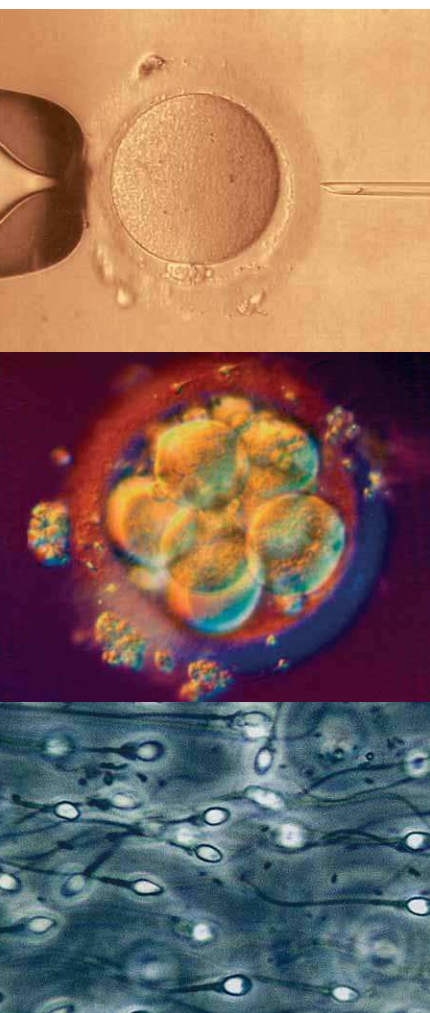


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Fertilitätsprotektion des Ovars durch GnRH-Analoga oder orale Kontrazeption

Kupka MS, Franz M, Mylonas I

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (3), 142-146

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Fertilitätsprotektion des Ovars durch GnRH-Analoga oder orale Kontrazeptiva

M. S. Kupka¹, M. Franz², I. Mylonas¹

Der fertilitätserhaltende Effekt von Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons und oraler Kontrazeptiva wird kontrovers diskutiert. Wissenschaftliche Ergebnisse beziehen sich bisher auf relativ niedrige Fallzahlen und sind in der Interpretation nicht eindeutig.

In der Gesamtschau aller vorgestellten Untersuchungen, Reviews und Meta-Analysen bleibt festzuhalten, dass es gesicherte, statistisch nachweisbare Evidenz bezüglich eines protektiven Effektes von GnRH-Agonisten oder oraler Kontrazeptiva im Zusammenhang mit einer Chemotherapie zum aktuellen Zeitpunkt nicht gibt.

Mehrere Untersuchungen sprechen für einen positiven Einfluss beider Therapeutika. Bisher wurde der psychologische Aspekt für die betroffene onkologische Patientin nicht untersucht. Hier würde zu vermuten sein, dass trotz Nebenwirkungen eine GnRH-a-Therapie diese helfen kann, die onkologische Behandlung leichter zu durchlaufen.

Schlüsselwörter: Protektion, Fertilität, Onkology, IVF, ICSI, Krebs, Kryopreservation, GnRH, Kontrazeptiva

Fertility Protection of the Ovar. The preserving effect on fertility of agonists of gonadotropin-releasing hormone and oral contraceptives is discussed controversially. So far the interpretation of research results relate to the relatively low numbers of cases is ambiguous.

In summary of all presented studies, reviews and meta-analysis, statistically demonstrable evidence regarding a protective effect of GnRH agonists or oral contraceptives in conjunction with chemotherapy at the current time does not exist.

Several studies suggest a positive influence of both drugs. So far, the psychological aspect of the oncology patient concerned was not investigated. Here would be assumed that, despite adverse events, a GnRH-a therapy may help them more easily pass through the oncological treatment. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7 (3): 142–6.**

Key words: protection, fertility, oncology, IVF, ICSI, cancer, cryopreservation, GnRH, contraceptives

■ Einleitung

Im Rahmen der Veranstaltung „Kinderwunsch & Krebs – mit großen Schritten in die Zukunft“ der School of Reproductive Medicine & Endocrinology, initiiert von der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM) am 05. Dezember 2009 in Berlin, wurden unterschiedliche Aspekte der Fertilitätsprotektion und Wiederherstellung diskutiert. Die wissenschaftliche Leitung hatte dabei Professor Dr. med. Heribert Kantenich inne.

Bei Fragestellungen zur Fertilitätsprotektion bei onkologischen Erkrankungen junger Menschen nutzen sowohl Mediziner als auch Betroffene häufig die zentrale Informationsplattform des im Jahre 2006 gegründeten Netzwerkes *FertiPROTEKT* [1].

Dieses ist inzwischen auf den gesamten deutschsprachigen Raum ausgeweitet worden.

Es soll vor und nach einer operativen Behandlung, einer Chemo- oder Strahlentherapie die Möglichkeit geben, sich

nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen hinsichtlich der therapeutischen Optionen beraten zu lassen (Abb. 1).

Vermutlich stellt hierbei auf weiblicher Seite der Einsatz von sogenannten Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH-a) eine Möglichkeit der Ovarprotektion dar.

Der Einsatz dieser Substanzen ist dabei als Schutzmechanismus vor Beginn einer Chemotherapie oder Bestrahlungsbildung bei unterschiedlichen onkologischen Entitäten gedacht. Eine Ausnahme/Sonderstellung haben dabei hormonsensitive Tumore, die besonders auf Östrogenrezeptoren sensibel getestet wurden.

Eine weitere Option bei geplanter Bestrahlung des kleinen Beckens kann die operative (in der Regel laparoskopische) Transposition der Ovarien darstellen.

Die Durchführung einer Eizellgewinnung nach kontrollierter, ovarieller Stimulation mit anschließender Kryokonservierung fertilisierter (partnergebundener) oder unbefruchteter (kein Partner

bzw. Wunsch nach partnerungebundener Vorgehensweise) Oozyten ist eine weitere Möglichkeit, den Einfluss toxischer Einflüsse zu verhindern.

Die Gewinnung relativ unreifer Eizellen kann bei engem Zeitfenster bis zur geplanten onkologischen Behandlung eine weitere Alternative darstellen. Die extrakorporale Weiterreifung unter Laborbedingungen wird als In-vitro-Maturation bezeichnet.

Ebenfalls ist die noch als experimentell zu bezeichnende Gewinnung und Kryokonservierung von Ovargewebe zu nennen. Diese wird in der Regel ebenfalls laparoskopisch durchgeführt und kann ggf. im Zusammenhang mit einer onkologischen Operation – bei zeitlich koordinierter Planung – durchgeführt werden.

■ Möglicher Wirkmechanismus

GnRH-Agonisten wirken ca. 100-fach potenter als das genuine GnRH und blockieren somit die Funktion der Hypophyse [2]. Ursprünglich wurden sie für die Therapie des Prostatakarzinoms in

Eingegangen: 23.12.2009; akzeptiert: 08.06.2010

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU München, und der ²Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternal Medizin, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Markus S. Kupka, Arbeitsgruppe Kinderwunsch, Reproduktionsmedizin & Endokrinologie, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München – Innenstadt, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), D-80337 München, Maistraße 11; E-Mail: kupka@lmu.de

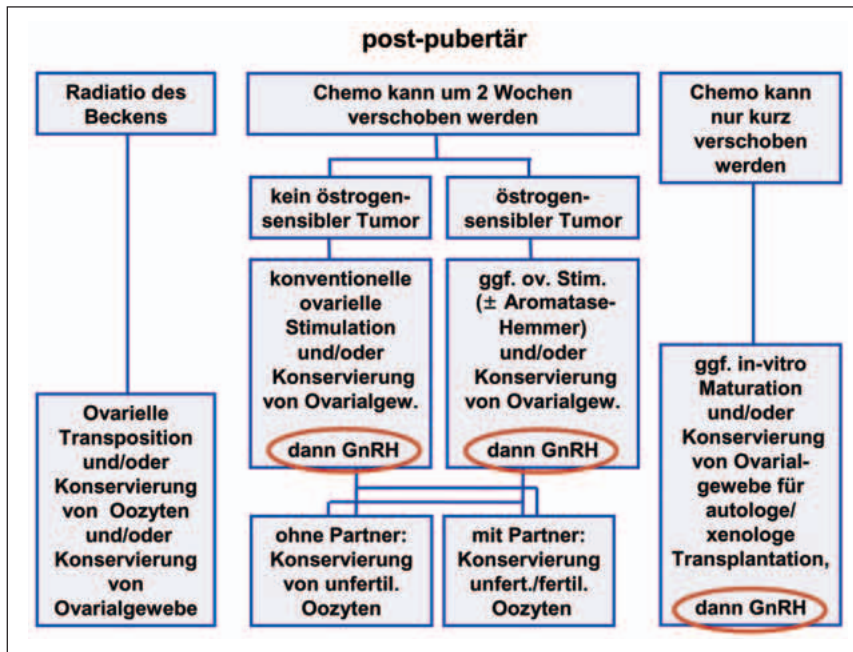


Abbildung 1: Therapiestrategien zur Fertilitätsprotektion gemäß FertiProtekt. Mod. mit Genehmigung nach [1].

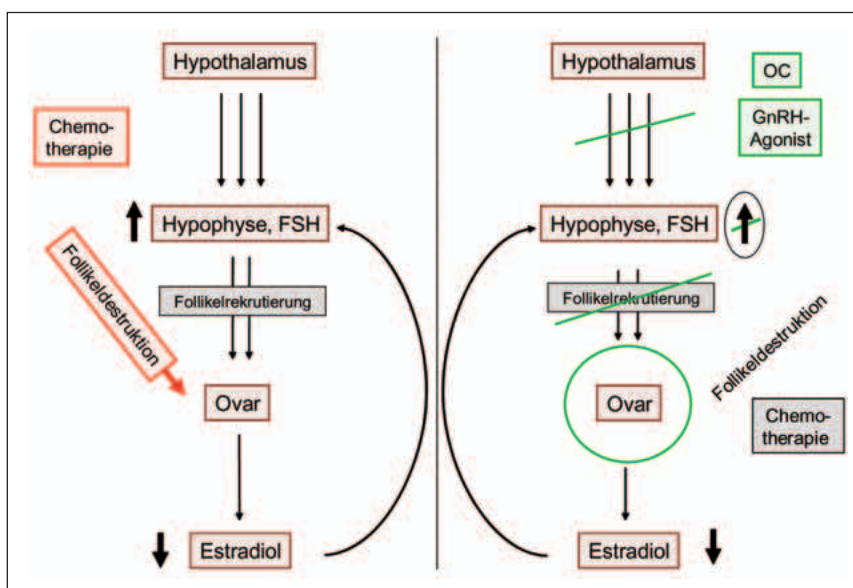


Abbildung 2: Mögliche Wirkmechanismen von GnRH-Agonisten und OC zur Fertilitätsprotektion. Mod. nach [4].

der Urologie entwickelt und fanden in den vergangenen 2 Dekaden zunehmend auch einen Indikationsbereich in der Gynäkologie, z. B. zur Therapie der Endometriose, des Uterus myomatosus, des hormonsensitiven Mammakarzinoms, sowie im Bereich der Reproduktionsmedizin zur Unterdrückung einer vorzeitigen Ovulation vor der geplanten Eizellentnahme.

Modifiziert wird dabei in der Regel die Aminosäure des Decapeptids an der Position 6, es ist auch eine Veränderung an der Position 10 möglich.

Das genuine Glycin kann dabei beispielsweise durch Trypsin (Triptorelin, Decapeptyl, Fa. Ferring), durch Leucin (Leuprolid, Enantone-Gyn, Fa. Takeda), Serin (Buserelin, Suprecur, Fa. Galen bzw. Goserelin, Zoladex, Fa. Astra Zeneca) oder Naphtylalanin (Nafarelin, Synarel, Fa. Pharmacia) ersetzt werden.

Sogenannte GnRH-Antagonisten wirken kurzfristiger und sind mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet, sodass sie bei einer Langzeitbehandlung über Monate und Jahre nicht eingesetzt werden. Sie finden im Bereich der assistierten

Reproduktionstechniken (ART) Anwendung.

Die Effizienz bezüglich GnRH-Agonisten im Zusammenhang mit einer Ovarprotektion wird wissenschaftlich kontrovers diskutiert und befindet sich noch in einem Stadium der Erprobung.

Tierexperimentelle Untersuchungen geben jedoch Anlass zur optimistischen Einschätzung der Nutzen/Risiko-Bewertung.

Die Bewertungskriterien zur Protektion der Ovarfunktion sind unterschiedlich. Im Allgemeinen wird das Wiedereintreten der Menstruation generell und/oder der Zeitpunkt bis zu diesem als Indikator gewertet. Einige Studien kombinieren dieses Phänomen mit endokrinologischen Parametern wie dem Serum-Östradiol-Wert, dem FSH-Wert oder dem Wert des Anti-Müller-Hormons. Letzteres hat sich als Maßstab der sog. ovariellen Reserve etabliert [3].

Andere Arbeiten benutzen das umgekehrte Phänomen der vorzeitigen ovariellen Erschöpfung („premature ovarian failure“, POF) und damit das Sistieren des Menstruationszyklus als Indikator.

Prinzipiell wird dabei von der Annahme ausgegangen, dass sowohl GnRH-Agonisten als auch orale Kontrazeptiva die vermutlich entscheidende Erhöhung der FSH-Konzentration verringern können. Die erhöhte FSH-Konzentration bewirkt eine verstärkte Rekrutierung von Follikeln, die durch eine Chemotherapie zerstört werden.

Es kommt zu einer Abnahme der Östrogen-Sekretion, was wiederum durch ein negatives Feedback einen Anstieg der FSH-Konzentration bewirkt.

Durch den Einsatz von GnRH-a oder OC kann die erhöhte FSH-Konzentration vermieden werden (Abb. 2).

■ Studienergebnisse

In einer tierexperimentellen Arbeit von Matsuo et al. aus Kurume in Japan wurden 2007 an 41 Ratten gezeigt, dass bei histologischer Untersuchung der Ovarien ein positiver Effekt von GnRH-Agonisten unter Chemotherapie mittels Cisplatin (CDDP) eintrat [5].

Nach 1 oder 2 Zyklen GnRH-a konnte ein positiver Score für die Follikelanzahl und für den „Maturationsstatus“ 5 und 10 Tage nach Applikation gezeigt werden.

Die Autoren schlussfolgern: „*This rat model verified that GnRHa co-treatment well minimized CDDP induced gonadotoxicity by desensitization of the ovary. These results were promising for the clinical application introducing GnRHa co-treatment as ovarian protection in cancer chemotherapy in young women.*“

In einer Review-Arbeit von Bromer von der Yale Universität in New Haven wurden 2008 unterschiedliche Techniken der Fertilitätsprotektion bewertet [6]. Neben der Embryo- und Oozyten-Kryokonservierung wurden auch die Asservierung von Ovar-Kortex-Gewebe oder ganzer Ovarien analysiert. Die Ovar-Transplantation und die Ovar-Transposition (operative Lageveränderung und Fixierung zur Optimierung eines Bestrahlungsfeldes im kleinen Becken) waren neben dem Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormone-Agonisten Gegenstand der Analyse.

In der Arbeit wird darauf hingewiesen, dass sich diese Techniken vom experimentellen Stadium in Richtung einer Routinebehandlung bewegen.

Zu recht wird hier kritisch darauf hingewiesen, dass die Bewertung der Effektivität von GnRH-Analoga bezüglich einer potenziellen Gonaden-Affektion darauf beruht, dass dabei die Hypothese formuliert wird: prä-pubertäre Mädchen werden ovariell wenig/gar nicht von zytotoxischen Behandlungen beeinflusst.

Somit scheint es sinnvoll, einen Zustand des „prepubertal hormonal environment“ zu schaffen. Dieses soll durch den Einsatz der beschriebenen Substanzen erfolgen. Ob dies wirklich zutrifft, ist umstritten. Ob wirklich das Wiedereinsetzen der Menstruation den entscheidenden Indikator einer Ovarprotektion darstellt, bleibt zu klären. Vieles spricht dafür, dass z. B. der sog. „primordial follicle count“ nach Chemotherapie ein weiterer Indikator sei.

Schlussendlich könnten nur randomisierte Studien mit großen Patientinnenkollektiven darüber Aufschluss geben.

Dabei würde auch die Rate an gesunden Neugeborenen einen anzustrebenden „endpoint“ darstellen. Hier zeigen die vorliegenden Untersuchungen verständlicherweise ein nur unzureichendes Follow-up. Weiterhin werden Grenzen der Ethik berührt, die dem primären Ziel einer onkologischen Therapie – der Heilung bzw. Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität – dienen.

Die Autoren schließen mit der Feststellung: „*At present, despite encouraging reports, the benefits and long term effects of GnRHa co-treatment are unclear, and a consensus regarding the effectiveness of ovarian suppression is lacking.*“

In einer Untersuchung aus Tel-Aviv in Israel wurde Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom die Option der Ovargewebe-Asservierung vor Chemotherapie angeboten. Neun Frauen wurden zusätzlich mit GnRH-a behandelt, 13 Frauen ohne GnRH-a [7]. Sechs Monate nach Beendigung hatten alle Patientinnen mit primärer GnRH-a-Gabe Menstruationszyklen, aus der Gruppe ohne GnRH-a-Einsatz nur 4 Patientinnen.

Die Autoren schlossen daraus: „*Co-treatment with GnRH-a has little effect on ovarian protection in women with Hodgkin's disease.*“

Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Ovarfunktion auch durch die Gewebe-Asservierung selbst in Abhängigkeit von der Gewebemenge, OP-Komplikationen, Durchblutungsverhältnissen etc. in unterschiedlichem Maße gestört sein kann.

In Deutschland ist eine Studie bei Brustkrebspatientinnen initiiert worden, die ebenfalls den ggf. protektiven Effekt von GnRH-Agonisten prüfen soll [9]. Bei dieser Studie wurde eine moderne, Taxan-/Anthrazyklin-haltige Chemotherapie eingesetzt – die meisten anderen Studien beinhalten auch noch CMF. Eine abschließende Publikation ist noch nicht verfasst, es gibt jedoch persönliche Mitteilungen des Studienleiters. Dabei wurden Daten aus einem Vortrag einer wissenschaftlichen Fachtagung zur Verfügung gestellt.

Die sog. ZORO-Studie (Zoladex Rescue of Ovarian Function) ist eine prospekti-

ve, randomisierte Multicenter-Studie, die Rezeptor-negative Mammakarzinom-Patientinnen in der Altersgruppe 18–45 Jahre einschließt. Die Fragestellung lautet: Kann eine GnRH-a-Gabe die durch Chemotherapie verursachte Amenorrhoe-Rate senken?

Zwischen 03/2005 und 08/2007 wurden 30 Patientinnen ohne GnRH-a und 30 Patientinnen mit GnRH-a rekrutiert und ausgewertet. Die monatliche Goserelin-Behandlung zeigte dabei 5–8 Monate nach Ende der Chemotherapie keinen Abfall der Amenorrhoe-Rate.

Die mittlere Zeitdauer des Wiedereintretens der Menstruation war unter Goserelin kürzer (6,25 vs. 7,13 Monate). Zwei Jahre nach Ende der Chemotherapie gab es keinen Unterschied mehr.

Die Autoren schlussfolgerten: „*2 years after end of chemotherapy there is no difference between the groups with and without goserelin.*“

Urruticoechea aus Barcelona, Spanien, untersuchte ein ähnliches Kollektiv und fand differente Effekte [9]. Es wurden 51 prämenopausale Patientinnen mit Frühstadien eines Mammakarzinoms untersucht. Alle erhielten Goserelin 3,6 mg s. c. alle 28 Tage während der Chemotherapie. Abgehoben wurde wieder auf das Eintreten der Menstruation. Weiterhin wurden endokrinologische Parameter wie LH, FSH und E-2 bestimmt. Bei 45 Patientinnen trat eine Menstruation 1 Jahr nach Chemotherapie ein, 10 Patientinnen wurden schwanger.

Die Autoren schlussfolgerten: „*Using goserelin concurrently with chemotherapy is associated with a high rate of ovarian function preservation.*“

In einer Studie aus Ägypten wurden 78 Patientinnen nach Mammakarzinomoperation und Chemotherapie randomisiert [10]. 39 Patientinnen erhielten 2 Wochen vor Chemotherapie 3,6 mg Zoladex monatlich für 6 Monate. 35 vs. 13 Patientinnen zeigten nach Therapieende ein Einsetzen der Menstruation.

Die Autoren schlussfolgerten: „*The GnRHa cotreatment should be considered in every woman in the reproductive age receiving chemotherapy. It is an*

effective method of fertility preservation“.

In einer umfangreichen Meta-Analyse wurde von Blumenfeld aus Haifa, Israel, und von Wolff nicht nur GnRH-Analoga auf ihre protektive Wirkung hin untersucht, sondern auch orale Kontrazeptiva [4]. Der Mechanismus dabei wird jeweils in einer Senkung des FSH-Wertes gesehen, welcher wiederum den Stimulus zur neuen Follikulogenese dämpft. Somit sollen weniger Primordialfollikel geschädigt werden können.

Neun „human-controlled studies“ zu GnRH-a und 4 Studien zu Kontrazeptiva wurden untersucht. Alle 9 Studien fanden niedrigere Raten einer vorzeitigen ovariellen Erschöpfung („premature ovarian failure“ POF) bei Patientinnen, die mit GnRH-a behandelt wurden. In der Zusammenfassung der Studien zeigte sich bei 11,1 % der Patientinnen (25/225) eine vorzeitigen ovariellen Erschöpfung in der Gruppe mit Begleitbehandlung durch GnRH-a gegenüber 55,5 % in der Gruppe ohne GnRH-a (105/189).

Eine weitere Meta-Analyse aus Israel [11] untersuchte 12 Veröffentlichungen, von denen 2 prospektive Untersuchungen beinhalteten. Einen gesicherten Hinweis auf einen Nutzen beim Einsatz von GnRH-Agonisten konnte nicht beschrieben werden („The effectiveness of GnRH agonists as fertility-preserving agents is debatable“).

In der Zusammenfassung der 4 Studien zum Einsatz oraler Kontrazeptiva zeigte sich bei 13,2 % der Patientinnen (14/106) eine vorzeitigen ovariellen Erschöp-

■ Relevanz für die Praxis

In der Gesamtschau aller vorgestellten Untersuchungen, Reviews und Meta-Analysen bleibt festzuhalten, dass es gesicherte, statistisch nachweisbare Evidenz bezüglich eines protektiven Effektes von GnRH-Agonisten oder oraler Kontrazeptiva im Zusammenhang mit einer Chemotherapie zum aktuellen Zeitpunkt nicht gibt.

Mehrere Untersuchungen sprechen für einen positiven Einfluss beider Therapeutika.

Bisher wurde der psychologische Aspekt für die betroffene onkologische Patientin nicht untersucht. Hier würde zu vermuten sein, dass trotz Nebenwirkungen eine GnRH-a-Therapie diese helfen kann, die onkologische Behandlung leichter zu durchlaufen. Weiterhin müssen in diesem Zusammenhang auch psychologische Aspekte näher evaluiert werden, denn die Perspektive auf die Weitergabe von Leben in der Situation der Bedrohung durch eine onkologische Erkrankung birgt Hoffnung und eine positive Perspektive.

In diesem Zusammenhang ist auf die Informationsbroschüre der Deutschen Krebshilfe „Kinderwunsch und Krebs“ hinzuweisen [12].

fung in der Gruppe mit Begleitbehandlung gegenüber 29,8 % in der Gruppe ohne orale Kontrazeptiva (82/275) [4].

Die Autoren schlussfolgern: „*The review of all published studies using GnRH-a or OC clearly demonstrate that the provided data are too limited to provide conclusive statistical evidence concerning the reduction of POF*“.

Literatur:

1. Netzwerk FertiPROTEKT
www.fertiprotekt.de, www.fertiprotekt.de,
www.fertiprotekt.eu, www.fertiprotekt.at,
www.fertiprotekt.eu, www.fertiprotekt.com,
www.fertiprotekt.ch
2. Vickery BH, Nestor JJ. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: development and mechanism of action. Seminars in Reproductive Endocrinology 1987; 5: 305.
3. Gnath C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. Hum Reprod 2008; 23: 1359–65.
4. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. Hum Reprod Update 2008; 14: 543–52.
5. Matsuo G, Ushijima K, Shinagawa A, Takahashi S, Fujiyoshi N, Takemoto S, Terada A, Fukui A, Kamura T. GnRH agonist acts as ovarian protection in chemotherapy induced gonadotoxicity: an experiment using a rat model. Kurume Med J 2007; 54: 25–9.
6. Bromer JG, Patrizio P. Preservation and Postponement of Female Fertility. Placenta 2008; 29: S200–S205.
7. Azem Z, Samara N, Cohen T, Ben-Yosef D, Almog B, Lessing JB, Goor O, Amit A. Assessment of ovarian reserve following ovarian tissue banking and/or GnRH-a co-treatment prior to chemotherapy in patients with Hodgkin's disease. J Assist Reprod Genet 2008; 25: 535–8.
8. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Felberbaum R, Maass N, Fischer D, Sommer HL, Conrad B, Mehta K, Loibl S on behalf of the German Breast Group. ZORO-Studie (Zoladex Rescue of Ovarian Function). Persönliche Mitteilung.
9. Urruticoechea A, Amedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith IE. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). Breast Cancer Res Treat 2008; 110: 411–6.
10. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertil Steril 2009; 91: 694–7.
11. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data Hum Rep Update 2008; 14: 553–61.
12. Kinderwunsch und Krebs. Informationsbroschüre der Deutschen Krebshilfe. <http://www.krebshilfe.de/blau-ratgeber.html>

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
