



Kinderwunsch und Hormonhaushalt

Anja Hellenbrecht

In diesem Heft greift die Redaktion ein viel diskutiertes und für Eltern krebskranker Kinder sowie für jugendliche Krebspatienten wichtiges Thema auf. Mit dem folgenden Text startet eine Artikelserie, die in unregelmäßigen Abständen – nämlich immer dann, wenn über neue Erkenntnisse und Möglichkeiten berichtet werden kann – fortgesetzt werden soll. Den ersten Beitrag verdanken wir der Arbeit von Anja Hellenbrecht, die im Rahmen ihrer Tätigkeit als Ärztin und Online-Redakteurin gemeinsam mit der Leiterin des Informationszentrums im Kompetenznetz Leukämie, Dr. Nicola Gökbuget, eine Übersicht über den derzeitigen Stand und Stellenwert fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bei Leukämiepatienten erarbeitet hat. Im Wesentlichen gelten diese Informationen, ohne dass ein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird, auch für Patienten mit soliden Tumoren, sind aber immer im Zusammenhang mit den jeweils unterschiedlichen therapiebedingten Einflüssen zu bewerten.

Das Kompetenznetz Leukämien ist wie das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ein durch das Bundesministerium für Bildung, Forschung, Wissenschaft und Technologie (BMBF) gefördertes Projekt. Es hat den Aufbau eines weltweit führenden kooperativen Leukämie-Netzwerks für die Verbesserung der bevölkerungsbezogenen Versorgung und der gesundheitsbe-

zogenen Forschung bei akuten und chronischen Leukämien zum Ziel. Dabei handelt es sich um ein Netzwerk im Bereich der Erwachsenenmedizin. Die im Folgenden von A. Hellenbrecht zusammengestellten Erkenntnisse sind nicht speziell auf Kinder und Jugendliche bezogen, treffen aber für Jugendliche vom Pubertätsalter an aufwärts und für junge Erwachsene auch zu und schließen eine Informationslücke, die sich in vielen Anfragen von Eltern krebskranker Kinder offenbart.

Einführung:

In den letzten Jahrzehnten konnten auf dem Gebiet der Leukämietherapie deutliche Fortschritte erzielt werden. Durch verbesserte Medikamentenkombinationen und durch die Einführung der Stammzelltransplantation haben sich insbesondere die Überlebenschancen von Patienten mit akuten Leukämien deutlich verbessert. Es stellt sich zunehmend die Frage nach den medizinischen Spätfolgen und hierbei besonders nach der Fruchtbarkeit, da viele Patienten bei Diagnosestellung in einem Alter sind, in dem die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist bzw. oft nicht einmal begonnen wurde.

Auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin ist in den letzten Jahren viel geforscht worden und es eröffnen sich immer mehr Möglichkeiten, die Fruchtbarkeit zu erhalten bzw. Schwangerschaften nach Abschluss der Chemo- oder Strahlentherapie zu ermöglichen (Tab. 1).

Zum jetzigen Zeitpunkt befinden sich die meisten dieser Methoden jedoch noch in der Entwicklung und müssen deshalb noch als experimentell angesehen werden. Die meisten Forschungsansätze beziehen sich zurzeit auf Untersuchungen an Erwachsenen, bzw. an Kindern und Jugendlichen nach Eintritt der Pubertät. Für Kinder vor der Pubertät stehen heute noch kaum geeignete Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zur Verfügung.

Problematik:

Vorab ist festzustellen, dass bei vielen Patienten die Fruchtbarkeit trotz Chemo- oder Strahlentherapie erhalten bleibt. Bei manchen Patienten dauert es Monate – manchmal Jahre – bis die Keimdrüsen der Fortpflanzungsorgane nach Abschluss der Chemo- oder Strahlentherapie wieder ihre normale Funktion aufnehmen. Einige Patienten bleiben allerdings auch dauerhaft unfruchtbar.

Ob die Fruchtbarkeit durch die Therapie beeinträchtigt wird, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von:

- Grunderkrankung
- Verabreichten Medikamenten
- Durchführung einer Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung und/oder Hochdosischemotherapie
- Alter zum Zeitpunkt der Therapie
- Geschlecht

Studien zeigten, dass bei Patienten nach Stammzelltransplantation oder Ganzkörper- oder Schädelbestrahlung insgesamt häufiger Hormonstörungen, vorzeitige Wechseljahre oder anhaltende Unfruchtbarkeit auftraten als bei Patienten die nur chemotherapeutisch behandelt wurden. Auch ist bekannt, dass einige Medikamente wie z.B. so genannte Alkylantien die Keimdrüsen stärker beeinträchtigen als andere Medikamente. Vor Eintritt der Pubertät scheinen Radio- und Chemotherapie insgesamt weniger schädigend zu sein als nach Eintritt der Pubertät. Da sich mit Eintritt der Pubertät die Zellen der Keimdrüsen zu teilen und zu vermehren beginnen, reagieren sie empfindlicher auf äußere Einflüsse als zuvor. Letztlich lässt sich im Einzelfall keine Vorhersage treffen, ob ein Patient unfruchtbar wird oder nicht.

Im Hinblick auf die verschiedenen Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung gilt immer zu bedenken, dass bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung – besonders bei akuten Leukämien – ein rascher Therapiebeginn vordringlich ist. Häufig bleibt nicht genügend Zeit, um zeitaufwändige Maßnahmen zur Fruchtbarkeitserhaltung zu treffen.

Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung für männliche Patienten

Für erwachsene Männer und Jungen nach Eintritt der Pubertät stehen Verfahren zur Verfügung, die mittlerweile zum Standard vieler Kliniken gehören, wie z.B. die Kryokonservierung von Samenzellen.

Unter Kryokonservierung versteht man das Einfrieren und Lagern bei tiefen Temperaturen (minus 150°–190°C) in verflüssigtem Stickstoff. Durch spezielle Verfahren können

Zellen so über lange Zeiträume ohne Beeinträchtigung ihrer Funktionsfähigkeit gelagert und später Kinderwunsch wieder aufgetaut werden. Die Entstehung einer Schwangerschaft durch Einsatz von kryokonserviertem Samen ist später nur durch künstliche Befruchtung möglich (siehe Glossar).

Bei Jungen vor der Pubertät gibt es erste experimentelle Ansätze, Stammzellen aus dem Hodengewebe zu entnehmen und diese tiefzufrieren.

Auch für Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine Maßnahmen getroffen werden konnten, besteht die Möglichkeit, einen Kinderwunsch zu realisieren. Sind die befruchtungsfähigen Spermien nach Therapie langfristig stark vermindert (Azoospermie), so können auch operativ Spermien entnommen werden.

Diese Verfahren bezeichnet man als: TESE (Testikuläre Spermien Extraktion) oder MESA (Micro epididymal sperm aspiration).

Durch eine kleine Operation – meist in örtlicher Betäubung – werden dabei Samenzellen aus dem Hoden oder Nebenhoden entnommen. Nicht in allen, aber in vielen Fällen können auf diese Weise Spermien gewonnen werden. Diese werden anschließend entweder kryokonserviert oder gleich für eine künstliche Befruchtung verwendet.

Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung für weibliche Patienten

Anders als beim Mann, stehen für weibliche Krebspatienten derzeit kaum ausgereifte Verfahren zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zur Verfügung. Die meisten Verfahren, die bisher nur in Studien untersucht wurden, sind zwar vielversprechend und geben Anlass zur Hoffnung, stellen aber – bis auf das Einfrieren von Vorkernstadien

– noch keine Routineanwendung dar.

In Deutschland ist das Einfrieren von befruchteten Eizellen bzw. von Embryonen durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Das Einfrieren von so genannten „Vorkernstadien“ ist dagegen erlaubt. Im Reagenzglas entwickeln sich die Vorkernstadien, wenn das männliche Spermium bereits in die weibliche Eizelle eingedrungen, die Kerne beider Zellen aber noch nicht miteinander verschmolzen sind. Werden die Zellen in diesem Stadium eingefroren, spricht man streng genommen also noch nicht von einer Befruchtung bzw. einem Embryo.

Dieses Verfahren ist – ähnlich wie das Einfrieren von männlichem Samen – ein gängiges und oft erfolgreich eingesetztes Verfahren, um Frauen einen späteren Kinderwunsch zu erfüllen.

Es gilt allerdings zu bedenken, dass:

- für dieses Verfahren ein Partner zur Verfügung stehen muss, der seinen Samen zur Befruchtung bereitstellt. (Meist wird dieses Verfahren nur für (Ehe-) Paare angeboten)
- rechtliche Unklarheit darüber besteht, was mit den eingefrorenen Vorkernstadien passiert, falls die Patientin stirbt oder sich die Partner trennen, da die eingefrorenen Zellen rechtlich beiden Partnern gleichermaßen gehören.

Aus den oben genannten Gründen stellt dieses Verfahren keine Option für junge Mädchen oder alleinstehende Frauen dar.

Versuche, unbefruchtete Eizellen einzufrieren, um sie später für eine künstliche Befruchtung zu verwenden sind bisher nur wenig erfolgreich gewesen. Viele der eingefrorenen Zellen

Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung bei Erwachsenen

Verfahren	Männer	Frauen
Tiefgefrierverfahren (Kryokonservierung)	- von Samenzellen ¹	- von Vorkernstadien ¹ - von Eizellen/Eierstock-Gewebe ²
Medikamente		- GnRH-Analoga ²
Operation	- TESE / MESA / TESE-ICSI ¹	- Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld ²

Tab.1 ¹gängige Verfahren, ²Verfahren, die sich in der Erprobung befinden



nahmen durch den Gefrier- bzw. Auftauvorgang Schaden und wurden unbrauchbar.

Ein weiterer Ansatz besteht darin, Eierstockgewebe zu entnehmen, zu kryokonservieren und der Patientin nach Therapieende wieder einzusetzen. Entweder wird das Gewebe dabei an seinen ursprünglichen Ort in der Bauchhöhle oder an einer anderen Stelle unter die Haut gepflanzt. Dort kann es seine ursprüngliche Funktion – die Bildung von Eizellen sowie die Produktion wichtiger Hormone – aufnehmen. Die im Eierstockgewebe herangereiften Eizellen können später entnommen und für eine künstliche Befruchtung verwendet werden. Im Oktober 2004 berichteten Wissenschaftler der Universität Brüssel erstmals über die Geburt eines Kindes aus kryokonserviertem Eierstockgewebe.

Unterschiedlich diskutiert wird bei diesem Verfahren die mögliche Gefahr der Rückübertragung von Krebszellen. Gerade bei Krebserkrankungen, die sich über das Blut ausbreiten, wie z.B. der Leukämie, kann dies zurzeit nicht ausgeschlossen werden und wird generell nicht empfohlen.

Ein weiterer Ansatz ist die Begleitbehandlung mit Medikamenten zum Schutz der Eierstöcke. Dazu werden künstliche Hormone eingesetzt, die den körpereigenen Geschlechtshormonen sehr ähnlich sind – so genannte „GnRH-Analoga“ (siehe „Glossar“).

Sie können über die Hemmung von Hormonen im Gehirn die Eierstöcke in eine Art Ruhe-Zustand versetzen. In diesem Zustand sind sie weniger empfindlich gegenüber schädigenden Substanzen, wie z.B. der Chemotherapie. Diese Medikamente müssen im Idealfall allerdings bereits ca. 1 Woche vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden, um ihre Wirkung zu entfalten. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen nach Eintritt der Pubertät, denen GnRH-Analoga parallel zur Chemotherapie verabreicht wurden, später weniger Hormonmangelstörungen bzw. vorzeitige Wechseljahre auftraten als bei Patientinnen, die keine Zusatztherapie erhielten.

Es liegen derzeit keine Studien darüber vor, ab welchem Alter bzw. Pubertätsstadium der Einsatz von GnRH-Analoga sinnvoll ist. Mädchen, die zum Zeitpunkt der Therapie noch nicht in der Pubertät sind, scheinen jedoch insgesamt weniger gefährdet für Chemotherapie-bedingte Hormonstörungen zu sein als Mädchen, bei denen die Pubertät bereits eingesetzt hat.

Bei einigen Erkrankungen werden großflächige Bestrahlungen notwendig. Um die Eierstöcke vor direkter Bestrahlung zu schützen, ist es möglich, diese im Rahmen eines endoskopischen Eingriffs vorübergehend aus dem direkten Bestrahlungsfeld an eine entferntere Stelle im Bauchraum zu verlagern. Dies betrifft jedoch nicht die Ganzkörperbestrahlung, z.B. vor Stammzelltransplantation, und ist auch nur dann sinnvoll, wenn nicht gleichzeitig eine Chemotherapie verabreicht wird.

Zusammenfassung:

Bei einigen Patienten bleibt die Fruchtbarkeit trotz Chemo- oder Strahlentherapie erhalten. Bei manchen Patienten dauert es Monate – manchmal Jahre, bis die Fortpflanzungsorgane nach Abschluss der Therapie wieder ihre normale Funktion aufnehmen. Einige Patienten bleiben allerdings dauerhaft unfruchtbar. Welcher Patient unfruchtbar wird und welcher nicht, ist nicht vorhersagbar. Eine wichtige Rolle spielen bei dieser Frage das Alter und das Geschlecht des Patienten, die Grunderkrankung sowie Art, Dauer und Dosis der Therapie (Medikamentenkombination, Bestrahlung, Stammzelltransplantation).

Es gibt heute vielversprechende Ansätze, die Fruchtbarkeit nach Chemo- bzw. Strahlentherapie zu erhalten, so zählt z.B. die Kryokonservierung von Spermazellen oder Vorkernstadien mittlerweile zu den Standardverfahren. Alle anderen Verfahren sind dagegen als experimentell anzusehen und beziehen sich fast ausschließlich auf erwachsene Patienten. Für Kinder – besonders vor Eintritt der Pubertät – stehen zurzeit noch keine

geeigneten Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zur Verfügung.

Im Vordergrund aller Überlegungen sollte immer die optimale Behandlung der zugrundeliegenden – meist lebensbedrohlichen – Erkrankungen stehen. Möglichkeiten der Fertilitäts-erhaltung sollten angesprochen werden, ebenso sollten aber auch Risiken, Kosten und Erfolgsaussichten der entsprechenden Verfahren gegeneinander abgewogen werden. So können z.B. operative Gewebe- oder Zellentnahmen zusätzlich zum entsprechenden Operationsrisiko gerade für ein schwerkrankes Kind eine große seelische Belastung darstellen. Auch gilt es rechtliche und ethische Aspekte zu berücksichtigen, da Kinder – anders als Erwachsene – in der Regel nicht einwilligungsfähig sind und daher die Eltern über in Frage kommende Maßnahmen entscheiden müssen.

Angesichts der rasanten Fortschritte in der Reproduktionsmedizin besteht Hoffnung, dass in naher Zukunft auch für jüngere Patienten geeignetere Verfahren zur Fruchtbarkeitserhaltung zur Verfügung stehen. Bis dahin gilt es, die bisherigen Ansätze in weiteren Studien zu untersuchen und für die Praxis zu optimieren.

Praktische Hinweise:

Alle oben genannten Maßnahmen unterliegen gesetzlich den Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion (siehe „Links“).

Die Kosten für eine Kryokonservierung müssen vom Patienten selbst getragen werden. Einige Kliniken und Firmen bieten diese Leistung kostenpflichtig an.

Ansprechpartner zur Entnahme und Kryokonservierung von Spermazellen sind in erster Linie die Kinderwunschsprechstunden der Frauenkliniken bzw. Andrologie-Sprechstunden der Hautkliniken in Unikliniken sowie einige Krankenhäuser und Arztpraxen.

Darüber hinaus bieten mittlerweile auch viele private / kommerzielle Institutionen entsprechende Leistungen an. Bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen sollte der behandelnde pädiatrische Onkologe als zentraler Ansprechpartner die entsprechenden

Kontakte zu den Experten herstellen. Durch die Gesundheitsreform haben sich seit 01.01.2004 Änderungen bei den Kassenleistungen ergeben. Für drei Versuche künstlicher Befruch-

tung (ICSI oder IVF) werden von den gesetzlichen Krankenkassen bis zu 50% der Kosten übernommen – unter Berücksichtigung von Altersgrenzen. Die Hälfte der Behandlungskosten

trägt der Versicherte selbst. Private Krankenversicherungen erstatten diese Kosten nach eigenen Richtlinien. Daher ist eine Anfrage, vor Behandlungsbeginn, generell zu empfehlen.

Die Änderungen durch die Gesundheitsreform im Einzelnen:

http://www.die-gesundheitsreform.de/glossar/pdf/glossar_kuenstliche_befruchtung.pdf

Links:

Weiterführende Informationen zum Thema über das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“

<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>

Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ)

<http://www.repromed.de/flash.html>

Bundesärztekammer - Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion

http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Richtidx/Kuenstbefrucht_pdf.pdf

Bundesministerium f. Gesundheit und Soziales – Embryonenschutzgesetz

<http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/eschg/>

Glossar:

Azoospermie

Von Azoospermie spricht man, wenn in der männlichen Samenflüssigkeit keinerlei reife bzw. fortpflanzungsfähige Samenzellen zu finden sind.

GnRH-Analoga

GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone. GnRH-Analoga sind künstlich hergestellte Hormone, die die Ausschüttung der Hormone LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) aus der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) hemmen. Diese Hormone sind für das Heranreifen der Eizellen in den Eierstöcken verantwortlich.

ICSI/IVF

IVF (InVitro-Fertilisation)= künstliche Befruchtung
Nach hormoneller Stimulation werden der Frau Eizellen entnommen und außerhalb des Körpers (im Reagenzglas) mit den Samenzellen des Mannes zusammengebracht. Kommt es zur Befruchtung von Eizellen, werden diese dann mit Hilfe eines Katheters zurück in die Gebärmutter eingesetzt.

ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion)

ICSI ist eine Weiterentwicklung der IVF. Im Unterschied zu IVF wird bei ICSI ein einzelnes Spermium unter dem Mikroskop mit einer feinen Glaskapillare direkt in die Eizelle eingebracht.

Kryokonservierung

Unter Kryokonservierung (kryo = griech. Kälte) versteht man das Einfrieren und Lagern bei tiefen Temperaturen (minus 150°-190°C) in verflüssigtem Stickstoff. Durch dieses Verfahren können einige Zellarten so über lange Zeiträume ohne Beeinträchtigung ihrer Funktionsfähigkeit gelagert und später wieder aufgetaut werden.

TESE/MESA

TESE (Testikuläre Spermien Extraktion)= operative Gewinnung von Spermien aus dem Hoden

MESA (Micro epididymal sperm aspiration) = operative Gewinnung von Spermien aus dem Nebenhoden

Vorkernstadium

Im Vorkernstadium ist das männliche Spermium bereits in die weibliche Eizelle eingedrungen, die Kerne der Zellen sind aber noch nicht miteinander verschmolzen. Es handelt sich im rechtlichen Sinne also noch nicht um einen „Embryo“.

– Fachliteraturverzeichnis bei der Autorin –

Kontaktinformationen:

Anja Hellenbrecht

Klinikum der J.W.Goethe-Universität

Medizinische Klinik II

Theodor-Stern-Kai 7

D-60590 Frankfurt

Tel: ++49 (69) 6301 83 591

Fax:++49 (69) 6301 7463

e-mail: hellenbrecht@em.uni-frankfurt.de

www.kompetenznetz-leukaemie.de