

Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Kindern und Jugendlichen

Fertility Preservation in Prepubertal and Pubertal Children and Adolescents

Autoren

Nicole Säng¹, Andrea Jarisch², Falk Ochsendorf³, Thomas Klingebiel², Jana Liebenthron⁴, Sabine Kliesch⁵, Michael von Wolff⁶

Institute

- 1 Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main
- 2 Klinik III, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- 3 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Andrologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main
- 4 Universitäre Cryobank für assistierte Reproduktionsmedizin und Fertilitätsprotektion am UniKiD Düsseldorf, Düsseldorf
- 5 Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Münster
- 6 Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Universitätsspital Bern, Schweiz

Schlüsselwörter

Fertilitätsprotektion, Oozyten, Ovargewebe, Kryokonservierung, Spermatozoen

Key words

fertility preservation, oocytes, ovarian tissue, cryopreservation, sperms

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-100396>

Online-Publikation: 8.2.2018

Klin Padiatr 2018; 230: 122–129

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0300-8630

Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr. med. Nicole Säng,
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Theodor- Stern Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: +49/69/63015 708, Fax: +49/69/63017 120
nicole.saenger@kgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Fertilitätsprotektive Massnahmen vor gonadotoxischen Therapien spielen aufgrund steigender Überlebensraten bei Krebs- und Autoimmunerkrankungen im reproduktiven Alter eine zunehmende Rolle. Obwohl die Fertilität von Kindern und Jugendlichen durch gonadotoxische Therapien relevant eingeschränkt sein kann, wird die Möglichkeit fertilitätsprotektiver Massnahmen bisher zu wenig berücksichtigt.

Methoden Selektive Literaturrecherche auf der Basis klinisch-wissenschaftlicher Erfahrung der Autoren und Darstellung der möglichen fertilitätsprotektiven Massnahmen inklusive deren Indikationen, Durchführung, Risiken und Wirksamkeit.

Ergebnisse Indiziert sind die Massnahmen bei allen Mädchen und Jungen mit einem hohen Risiko einer Gonadenschädigung. Die Komplexität der Techniken erfordert eine besondere Expertise in der Beratung und Durchführung, die in Deutschland für Mädchen insbesondere in den Zentren des Netzwerks FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com) gegeben ist. Bei Mädchen kommt überwiegend die Kryokonservierung von Ovargewebe in Betracht. Bei postpubertären Mädchen ist auch die Kryokonservierung von Oozyten potenziell möglich. Bei postpubertären Knaben können Spermien konserviert werden. Das Einfrieren von Hodengewebe gilt v. a. bei präpubertären Knaben derzeit als experimentell. Die Erfolgsraten sind noch schwer zu beziffern, diskutiert werden Geburtenraten von ca. 50 %. Die Krankenkassen erstatten diese Massnahmen nicht.

Schlussfolgerung Auch bei Kindern und Jugendlichen sollten bei stark gonadotoxischen Therapien fertilitätsprotektive Massnahmen erwogen werden und eine entsprechende Beratung durch geschulte Ärzte erfolgen.

ABSTRACT

Background Due to rising survival rates in cancer and autoimmune diseases fertility preservation before gonadotoxic therapies has become increasingly important. Although fertility can be significantly affected by gonadotoxic therapies, the possibility of fertility preservation during childhood has not been sufficiently considered so far.

Methods Selective literature research with presentation of fertility preservation methods, their indications, implementations, risks and efficacy.

Results Measures are indicated in all girls and boys at high risk of gonadal damage. The complexity of the techniques requires special expertise in the counseling and implementation, which is offered to girls in counselling Germany especially in the centers of FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com). In girls, mainly cryopreservation of ovary tissue is considered. In postpubertal girls cryopreservation of oocytes is also possible. In postpubertal boys sperm can be preserved. Freezing of testicular tissue

is still experimental in prepubertal boys. Success rates are still difficult to quantify; birth rates of about 50% are discussed. All procedures are not covered by health insurance.

Conclusion In children and adolescents, measures of fertility preservation should be considered in cases of highly gonadotoxic therapies, and appropriate advice should be given by specialists.

Einleitung

Der Wunsch nach einem eigenen Kind ist existenziell – auch nach einer überstandenen onkologischen Behandlung. Daher stellt die Beratung zum Thema Fertilitätserhalt mittlerweile einen festen Bestandteil bei erwachsenen Frauen und Männern vor einer geplanten gonadotoxischen Therapie dar [36]. Seit mehreren Jahren werden onkologische Patientinnen und Patienten durch Reproduktionsmediziner, Andrologen und Urologen über derzeit bestehende Optionen des Fertilitätserhalts aufgeklärt und im Verlauf therapiert. Der Erfolg lässt sich mithilfe nachweisbarer Lebendgeburtenraten belegen.

Durch die fortwährend verbesserten onkologischen Therapieoptionen auch bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen, welche erfreulicherweise mit einer deutlichen steigenden Lebenserwartung einhergehen, gilt es nun, den Fokus des Fertilitätserhalts auch auf prä- und postpubertäre Kinder zu lenken.

Während wir in Deutschland von einer bundesweit flächendeckenden Beratung der pädiatrischen Patienten aus verschiedenen Gründen noch weit entfernt sind, finden sich im europäischen Ausland bereits seit mehreren Jahren definierte Programme zum Fertilitätserhalt bei Kindern. Auch eine Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen ist in Ländern wie z. B. Frankreich, Dänemark oder Finnland gegeben, in Deutschland hingegen (noch) nicht.

Aufgrund dessen soll die vorliegende Arbeit die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen aufzeigen, die sich einer Chemo- oder Strahlentherapie unterziehen müssen. Im Fokus stehen dabei ebenso die Notwendigkeit einer ausführlichen und auf das individuelle Risiko der Patienten abgestimmte Aufklärung und Beratung sowie die Beschreibung etablierter und experimenteller Maßnahmen für prä- und postpubertäre Kinder und Jugendliche.

Der pädiatrische Hintergrund

Nach Einführung der Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) stiegen die 5-Jahres Überlebensraten bei Kindern- und Jugendlichen, bei denen vor dem 15. Lebensjahr eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde, auf aktuell 82% an [16]. Mit dieser Entwicklung rücken zunehmend Themen wie Lebensqualität und Langzeitfolgen in den Vordergrund. Eine mögliche Spätfolge der intensiven Chemotherapie oder Stammzelltransplantation ist die Beeinträchtigung der Fertilität [2, 3, 5]. Aus einer 2008 durchgeführten Umfrage geht hervor, dass sich 90% der langzeitüberlebenden Frauen und Män-

ner ein Kind wünschen [6], was dem Kinderwunsch der altersentsprechenden Normalbevölkerung betrifft.

Um diesem Thema Rechnung zu tragen und den neuen medizinischen Entwicklungen der Reproduktionsmedizin zu folgen, wurde von der GPOH im Jahr 2015 erstmals eine AWMF-Leitlinie „Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten“ erarbeitet. In dieser S1-Leitlinie wird u. a. auf die Notwendigkeit einer ausführlichen und auf das individuelle Risiko der Patienten abgestimmte Aufklärung und Beratung hingewiesen [4].

Wie sich in dem 2015 von der Pediatric Working Party der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) organisierten Experten Meeting zum Thema Fertilität zeigte, unterscheiden sich in den europäischen Ländern der Zugang zu und die Finanzierung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen deutlich. Die nun aktuell von diesem europaweiten Expertengremium veröffentlichten Empfehlungen sollen sowohl Kindern als auch Jugendlichen in Europa helfen, den Zugang zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen zu ermöglichen [7] sowie jedem pädiatrischen Onkologen praktische Herangehensweisen an dieses Thema aufzeigen [6].

Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Mädchen

Bereits im Jahr 2006 wurde das Netzwerk FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.com) gegründet, um eine einheitliche, flächendeckende Versorgungsstruktur zum Fertilitätserhalt erwachsener Frauen vor einer gonadotoxischen Therapie anbieten zu können. FertiPROTEKT beinhaltet aktuell 116 aktive reproduktionsmedizinische Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz und stellt somit die international größte Kooperation universitärer Zentren, Kliniken und Praxen dar. Beraten werden sowohl Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen wie z. B. dem Mammakarzinom, Hodgkin-Lymphom, Osteosarkom aber auch benignen Erkrankungen, welche eine Stammzelltransplantation zur Folge haben können (z. B. Thalassämia major, Sichelzellerkrankheit). Die Netzwerkstruktur von FertiPROTEKT ist nicht nur erwachsenen Frauen vorbehalten, auch prä- und postpubertäre Mädchen werden zunehmend über das Konsortium beraten und therapiert und können somit auf langjährige Erfahrungen auf dem Gebiet des Fertilitätserhalts zurückgreifen.

Es existieren mehrere, im Folgenden beschriebene Möglichkeiten, die Fertilität zu erhalten (► **Abb. 2**), wobei der Fokus bei den präpubertären und pubertären Patientinnen v. a. auf der Kryokonservierung von Ovargewebe liegt. Bei postpubertären Jugendlichen

hingegen können verschiedene Optionen einzeln oder in Kombination in Erwägung gezogen werden. Um das individuell passende Verfahren anzubieten und um somit die Erfolgsaussicht zu erhöhen, bedarf es einer Einschätzung des individuellen Risikos des ovariellen Funktionsverlusts unter Berücksichtigung des Alters und des Pubertätsstatus.

GnRH-Agonisten-Therapie

Die medikamentöse Begleittherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRHa) während einer gonadotoxischen Therapie spielt allenfalls bei postpubertären Jugendlichen eine Rolle. Als Rationale dienen eine gewünschte Suppression des hypophysären FSH/LH sowie die Verringerung der utero-ovariellen Perfusion [35]. Hierdurch werden die Gonaden inaktiviert und potenziell vor der Chemotoxizität geschützt. Als Begleiteffekt kann im Verlauf eine Amenorrhoe eintreten was v. a. bei einer Thrombozytopenie das Risiko einer Menstruationsblutung deutlich verringern kann. Bei Erwachsenen reduzieren GnRHa in den ersten 1–2 Jahren nach der Chemotherapie das Risiko einer prämaternen Ovarialinsuffizienz [11], Daten zum Langzeiteffekt und bei peri- oder postpubertären Jugendlichen sind jedoch für eine Bewertung noch unzureichend.

Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten

Eine hormonelle Stimulation der Ovarien mit dem Ziel, unfertilisierte oder fertilisierte Oozyten zu kryokonservieren kann in Einzelfällen auch bei postpubertären Mädchen durchgeführt werden. Diese Therapie kann zu jedem Zeitpunkt des Zyklus gestartet werden [37, 38] und benötigt einen Mindestbehandlungszeitraum von 2 Wochen. Auch direkt hintereinander folgende Doppelstimulationen sind möglich [14, 34]. Je nach Alter und Eierstockreserve [36] können pro Behandlungszyklus durchschnittlich 10 bis 13 Oozyten gewonnen werden. Da die Verwendung einer Vaginalsonde bei der Durchführung der ultraschallgesteuerten Follikelpunktion als traumatisch erlebt werden kann, wird diese Behandlung bei einer Virgo intacta nicht empfohlen [18, 21].

Kryokonservierung von Ovargewebe

Bei präpubertären Mädchen stellt dieses Verfahren die derzeit einzige Option des Fertilitätserhalts dar, wobei bei präpubertären Mädchen die Erfahrungen mit der Verwendung des Gewebes noch begrenzt sind [8]. In der Regel werden 50% eines Ovars (ein ganzes Ovar bei präpubertären Mädchen) laparoskopisch entnommen [15, 28, 30], wobei bei der Resektion ohne Stromkoagulation gearbeitet werden sollte, um Ovarialkortex-Schäden zu vermeiden. Das gewonnene Ovarialgewebe sollte unmittelbar nach Entnahme zum Aufbereitungsort transportiert werden. Besteht eine Kooperation zu einer externen, spezialisierten Kryobank erfolgt der Transport in speziellen Versandbehältern bei einer konstanten Kühlung von 4–8 °C und mit einem Zeitlimit von ca. 24 Stunden, das nicht überschritten werden sollte.

Für die Präparation des Ovars vor der Kryokonservierung wird das kortikale vom medullären Gewebe unter Belassen eines dünnen Reststroma-Anteils als Ansatzpunkt der Neovaskularisierung

des Re-Transplantats abpräpariert und mittels Slow freezing-Verfahren eingefroren. Die Lagerung kann weitgehend unbegrenzt in einer Stickstoffgasphase (bei –190 °C) erfolgen.

Retransplantation von Ovargewebe und Erfolgschancen

Eine Retransplantation ist nur bei Erkrankungen möglich, die kein erhöhtes Risiko für maligne Zellen im Ovar aufweisen. In der Regel können mit dem kryokonservierten Gewebe 2 Transplantationen durchgeführt werden, falls eine erste Transplantation nicht erfolgreich ist.

Das Gewebe wird überwiegend orthotop transplantiert, d. h. in die Beckenwand lateral der Ovarien, aber auch eine Transplantation in oder auf das Ovar ist möglich (► **Abb. 1a–d**). Letzteres imitiert am besten die physiologische Anatomie, erfordert aber die größte laparoskopisch-mikrochirurgische Expertise sowie eine mit 1–2 Stunden verlängerte Operationszeit. Welche der Lokalisationen zu den höchsten Schwangerschaftschancen führen, ist noch unklar. Erste Aktivitätszeichen des Ovargewebes zeigen sich nach ca. 3–6 Monaten. Eine Spontanschwangerschaft kann angestrebt werden, wobei grundsätzlich gilt, dass die Chancen für eine Schwangerschaft umso grösser sind, desto höher die Follikeldichte im kryokonservierten und transplantierten Ovarialgewebe ist.

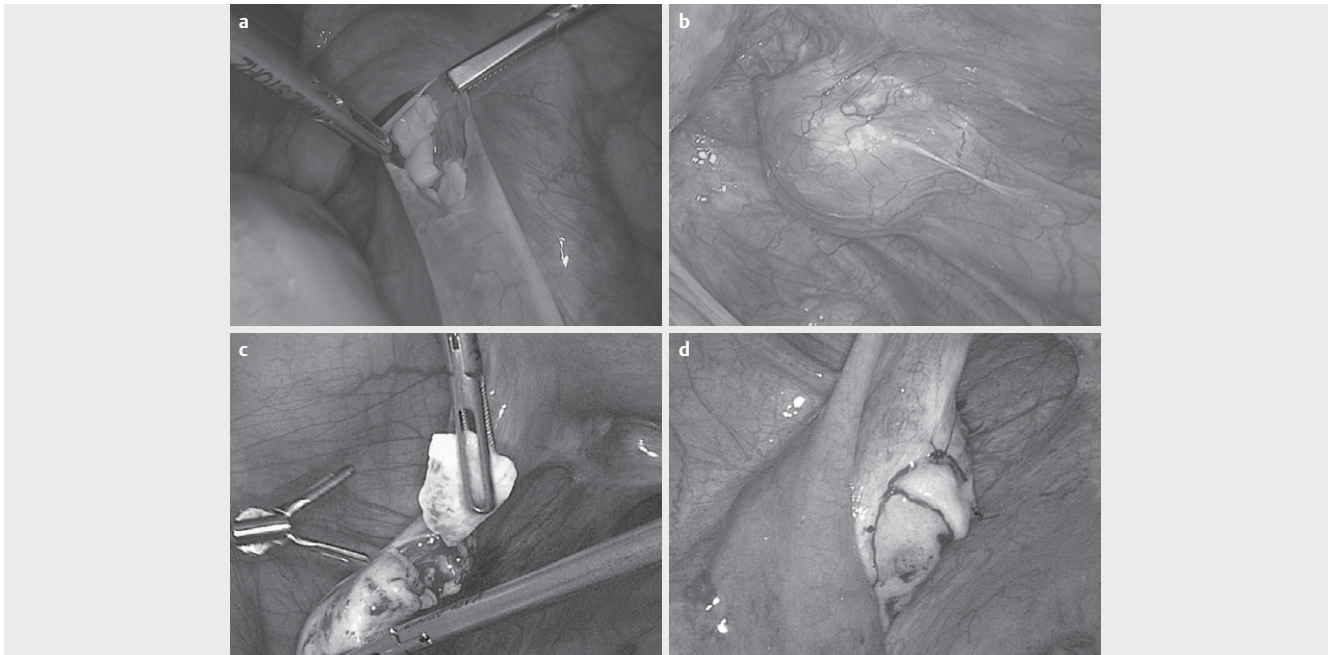
Die Retransplantation sollte ausschließlich der Generierung einer Schwangerschaft bei Funktionsverlust der Ovarien dienen. Zwar wurde von Transplantationen zur Pubertätsinduktion [12, 19] berichtet, erscheinen aber endokrinologisch nur bedingt sinnvoll [39]. Die Datenlage zur Beurteilung der Effektivität ist noch begrenzt und kann nur grob abgeschätzt werden. Gemäß den 2 größten Fallserien liegt die Geburtenrate pro Frau nach einer Transplantation bei ca. 30% [17, 35]. Da die Schwangerschaften ggf. erst nach einer wiederholten Transplantation generiert werden, ist in Zukunft von einer höheren Erfolgsrate pro Frau auszugehen. Auch wurde inzwischen von einer Geburt nach einer perimenarchalen [8] und in der Laienpresse nach einer prämenarchalen Kryokonservierung berichtet.

Risiken einer Retransplantation von Ovargewebe

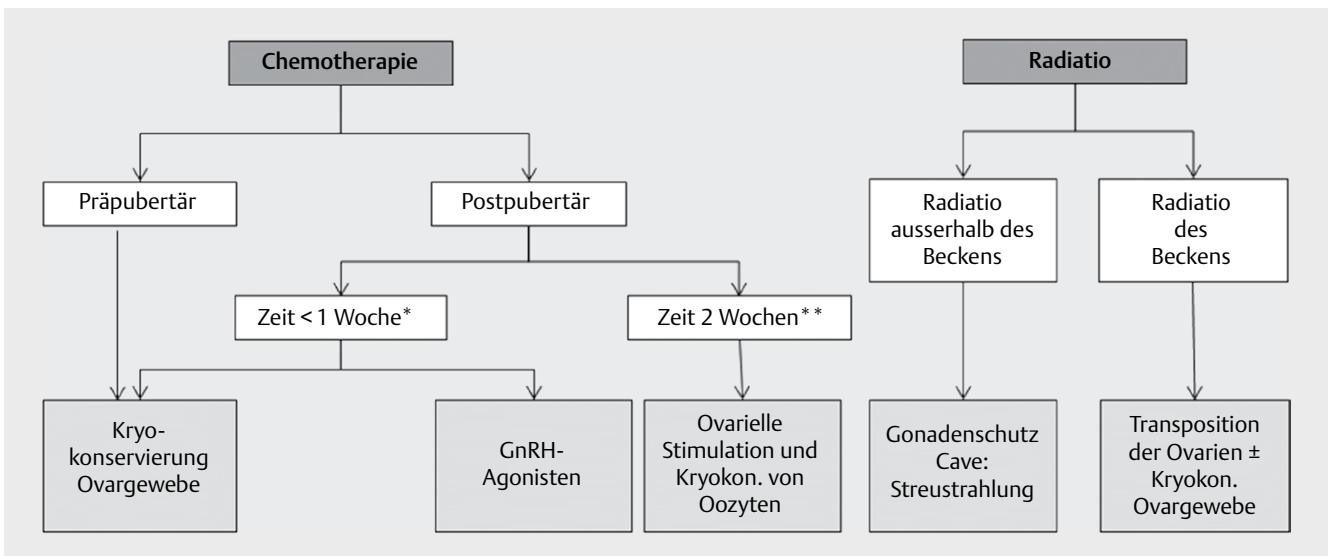
Es wurden erste, aber noch unvollständige Risikokategorisierungen für ovarielle Metastasen bei einzelnen onkologischen Erkrankungen entwickelt [10]. Als wenig risikoreich gelten Hodgkin-Lymphome, Mamma-Karzinome und Wilms-Tumore, als mässig risikoreich Non-Hodgkin-Lymphome, Ewing-Sarkome und als risikoreich Leukämien, Neuroblastome und Burkitt-Lymphome. Bei einem hohen Risiko ist die Kryokonservierung von Ovargewebe als experimentell zu erachten und darüber zu informieren, dass das Gewebe möglicherweise nicht oder nur nach einer weiteren Etablierung einer in vitro-Kultur des Gewebes verwendet werden kann.

In vitro Growth und Xenotransplantation von Ovargewebe

Bei einem hohen Risiko für maligne Zellen im Ovargewebe, z. B. bei Leukämien, kann das Gewebe nicht transplantiert werden. Möglich ist u. a. die Reifung des Follikels in vitro (In vitro Growth) [33] oder



► **Abb. 1** Transplantation von Ovargewebe in das Beckenperitoneum der Fossa ovarica **a**, mit der Bildung eines heterotopen Ovars nach wenigen Monaten **b**; Transplantation von Ovargewebe auf das Ovar **c**, Ovar nach der Transplantation **d**



► **Abb. 2** Algorithmus zur Durchführung des Fertilitätserhalts bei Mädchen und Jugendlichen.

* Alle Maßnahmen können kombiniert werden; ** Kombination mit Maßnahmen von « Zeit < 1 Woche » möglich

in anderen immundefizienten Spezies wie Nacktmäusen (Xenotransplantation) [9]. Allerdings sind diese Techniken noch experimentell und Schwangerschaften und Geburten wurden im Humansystem bisher nicht generiert.

Transposition der Ovarien

Bei Mädchen, die sich einer Radiatio unterziehen müssen, können die Ovarien laparoskopisch aus dem Bestrahlungsfeld heraus verlegt

werden, sofern es sich nicht um eine Ganzkörperbestrahlung handelt. Die Adnexe werden hierzu unter Berücksichtigung der Streustrahlung meist vom Uterus abgesetzt und z. B. subdiaphragmal fixiert. In diesen Fällen ist der Eintritt einer Schwangerschaft nur mithilfe einer späteren IVF möglich. Dennoch bietet dies v. a. die Möglichkeit, die endogene Hormonproduktion zu erhalten, wenngleich bislang bei Kindern nur wenige Fallberichte beschrieben wurden [23].

Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Knaben

Wie bei den Mädchen haben sich auch die Überlebensraten von Jungen mit malignen Erkrankungen v. a. im Kindesalter durch moderne Therapiemöglichkeiten erheblich verbessert. Insofern stellt sich auch hier die Frage bezüglich der künftigen Fortpflanzungsfähigkeit.

Da bei männlichen Patienten die Stammzellen der Spermiogenese ebenso empfindlich auf eine Zytostatikatherapie oder Bestrahlung reagieren, ist vor einer derartigen Behandlung nicht sicher absehbar, wie und in welchem Ausmaß die Keimzellen im Hoden geschädigt werden bzw. ob und wie sie sich wieder regenerieren können.

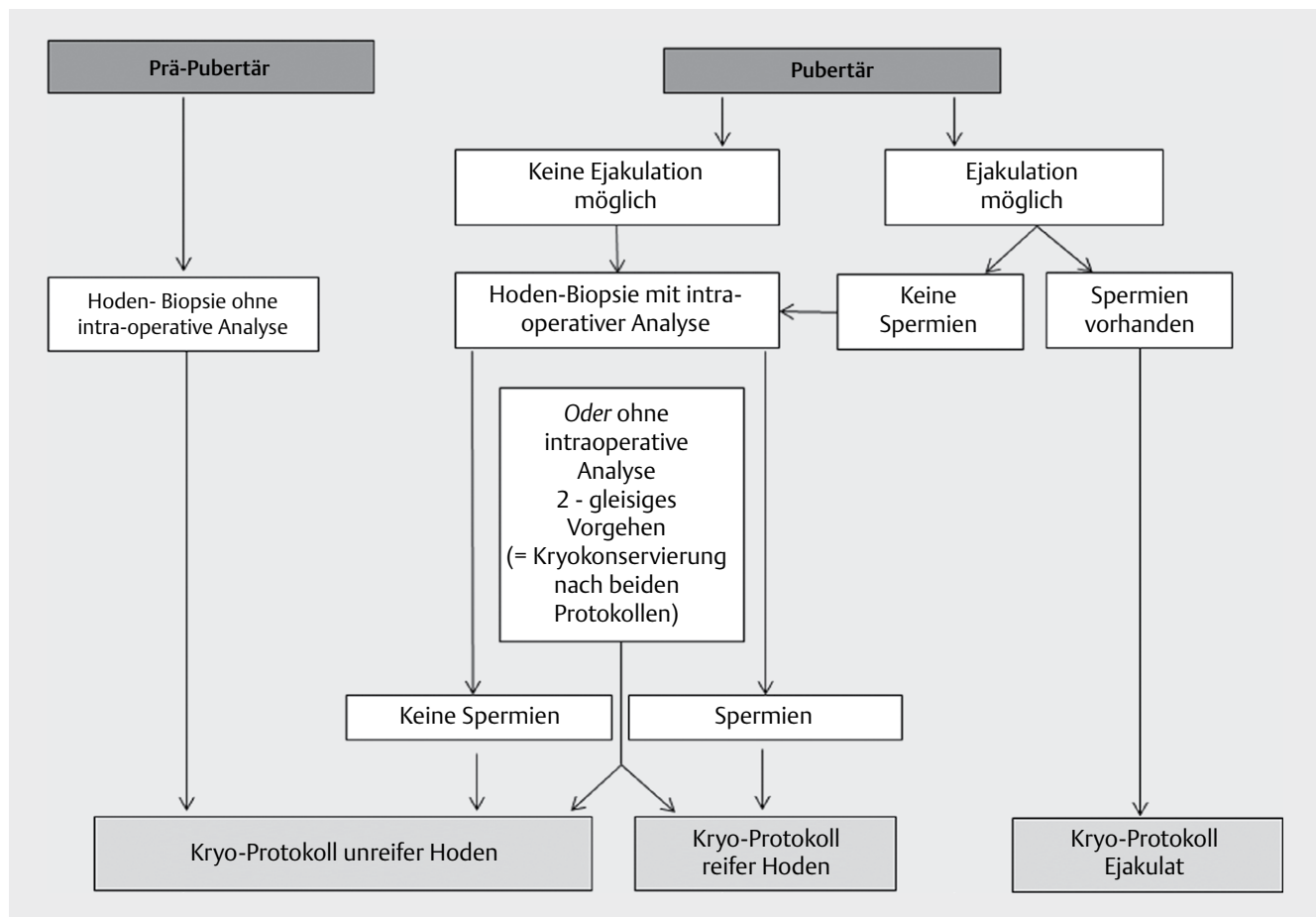
Verschiedene Ansätze den Hoden medikamentös, z. B. durch Beeinflussung des endokrinen Regelkreises, vor den toxischen Effekten einer Chemotherapie zu schützen, sind sowohl bei präpubertären Kindern als auch Erwachsenen misslungen. Das Mittel der Wahl für eine Fertilitätsprotektion ist daher die Kryokonservierung von ejakulierten Spermien, was möglich ist sobald Jungen nach Eintritt der Spermarche ein Ejakulat produzieren können [19].

Kryokonservierung von testikulären Spermien

Sollten im Ejakulat keine Spermien gefunden werden, kann eine Hodenbiopsie erfolgen, bei der dann, ggf. auch mikrochirurgisch, eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) mit anschließender Kryokonservierung durchgeführt wird. Bei präpubertären oder frühpubertären Jungen sind diese Verfahren nicht einsetzbar, da noch keine ausgereiften Spermien im Hoden vorliegen. Auch um diesen Kindern in der Zukunft die Chance auf eine Fortpflanzung zu ermöglichen, wurde das Netzwerk „Androprotekt“ (<https://campus.uni-muenster.de/cera/>) durch die Münsteraner Arbeitsgruppe initiiert, um die Weiterentwicklung auf diesem Gebiet voranzutreiben und in Zentren zu bündeln, die Erfahrung mit dem Umgang und der Verarbeitung von spermatogonialen Stammzellen haben.

In Europa gibt es ferner das Netzwerk „Nordfertil“ (<http://nordfertil.org/>) sowie in Frankreich das Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS; <https://www.cecos.org/>). Auf europäischer Ebene besteht zur Bündelung der wissenschaftlichen Aktivitäten derzeit das Forschungsnetzwerk Growsperm (FP7-PEOPLE-2013-ITN grant 603568), an dem neben dem CeRA aus Deutschland 6 weitere europäische Zentren beteiligt sind.

Die möglichen Vorgehensweisen des Fertilitätserhalts sind in Abhängigkeit vom Pubertätsstatus in ► **Abb. 3** dargestellt.



► **Abb. 3** Algorithmus zur Durchführung des Fertilitätserhalts bei Jungen und Jugendlichen (mod. nach S. Kliesch, 2016) [29].

Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen

Bei präpubertären Jungen werden mittels Hodenbiopsie gewonnene spermatogoniale Stammzellen im Gewebeverband und somit in ihrer natürlichen Umgebung kryokonserviert [19, 24]. Diese Proben werden in speziellen Medien (DMSO-haltig) in ähnlicher Weise wie oben beschrieben in das kryokonservierende Zentrum transportiert. Von 3 Proben wird 1 immunhistochemisch überprüft, ob sich entsprechende Stammzellen finden lassen. 2 Proben aufbereitet und für eine spätere Verwendung kryokonserviert [1, 27, 31, 32]. Dieser Therapieansatz ist noch rein experimentell, es ist davon auszugehen, dass erst in den nächsten 15–20 Jahren klinisch praktikable Möglichkeiten entwickelt werden, um mit diesen Stammzellen eine funktionierende Spermiogenese zu initiieren. Diese Zeitspanne wäre ausreichend, um den aktuell so behandelten Kindern später zu helfen, sobald ein konkreter Kinderwunsch besteht.

Verwendung spermatogonialer Stammzellen

Folgende Strategien für die Verwendung spermatogonialer Stammzellen sind möglich:

Ektope oder orthotope Transplantation von Hodengewebe

Dieses Verfahren kann nur eingesetzt werden, wenn eine gleichzeitige Re-Transplantation maligner Zellen ausgeschlossen werden kann. Hier verbleiben die spermatogonialen Stammzellen in ihrer natürlichen Umgebung. Die Spermatogenese wird durch das endokrine Milieu des Empfängers stimuliert. Erfolgreich transplantiert wurden bislang nicht-humane Proben in die Hoden (Maus-, Kaninchen-Modell), das Skrotum (Primatenmodell) oder ektop

► **Tab. 1** Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Mädchen und Jugendlichen

	Präpubertär	Postpubertär
Etabliert	<ul style="list-style-type: none"> – Gonadenschutz bei Radiatio – Transposition der Ovarien bei Beckenbestrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> – Gonadenschutz bei Radiatio – Transposition der Ovarien bei Beckenbestrahlung – Kryokonservierung von Ovargewebe – Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten – GnRH-Agonisten (kontrovers diskutiert)
Begrenzte Erfahrung	<ul style="list-style-type: none"> – Kryokonservierung von Ovargewebe – Transplantation von Ovargewebe 	<ul style="list-style-type: none"> – Transplantation von Ovargewebe – In vitro Maturation (Entnahme unreifer Oozyten und Kryokonservierung nach Reifung)
Experimentell	<ul style="list-style-type: none"> – Kryokonservierung von Ovargewebe bei hämatologischen Malignitäten und anderen Malignomen mit einem hohen Risiko ovarieller Metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> – Kryokonservierung von Ovargewebe bei hämatologischen Malignitäten und anderen Malignomen mit einem hohen Risiko ovarieller Metastasen
* Bei peripubertären Mädchen muss individuell der Entwicklungsgrad des Mädchens abgeschätzt werden		

► **Tab. 2** Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Knaben und Jugendlichen.

	Präpubertär	Postpubertär
Etabliert	<ul style="list-style-type: none"> – Gonadenschutz bei Radiatio 	<ul style="list-style-type: none"> – Gonadenschutz – Kryokonservierung von Spermien nach Masturbation (oder Elektrostimulation) – Testikuläre Biopsie und Kryokonservierung der testikulären Spermien
Experimentell	<ul style="list-style-type: none"> – Testikuläre Biopsie und Kryokonservierung zur Isolierung von testikulären Stammzellen 	
* Bei peripubertären Knaben muss individuell der Entwicklungsgrad des Knaben abgeschätzt werden		

(Nacktmausmodell) unter die Haut bis hin zur Spermiegewinnung und Erzeugung von ICSI-Nachkommen [20, 26].

Injektion oder Transplantation von spermatogonialen Stammzellen

Voraussetzung ist die sehr anspruchsvolle in-vitro Kultivierung von Stammzellen. Erfolgreiche Fertilisierungen nach ICSI gelangen experimentell bei Rhesusaffen [13, 37]. Dieses Modell scheint derzeit einer der am erfolgversprechendsten Ansatz für Menschen zu sein.

In-vitro-Spermatogenese

Dieses Verfahren ist bezüglich Kontamination mit Tumorzellen unbelastet und sehr attraktiv. Allerdings konnten damit wegen der komplexen Interaktion der Keimzellen mit den somatischen Zellen trotz einiger Fortschritte bisher noch keine funktionierenden Spermien generiert werden [22, 25].

Diskussion und Ausblick

Der Fertilitätserhalt wird auch bei Mädchen, Jungen und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen in den kommenden Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangen. Die Herausforderung besteht darin, die Eltern der betroffenen Kinder in einer Situation realistisch aufzuklären, in der eigentlich die Therapie einer lebensbedrohenden Grunderkrankung im Vordergrund steht. Da einige der Techniken noch als experimentell zu werten ist (► **Tab. 1** und **2**), sollten insbesondere solche Techniken in Zentren gebündelt werden, welche neben einer optimalen pädiatrisch-onkologischen Therapie eine ausreichende andrologische und reproduktionsmedizinische Expertise haben. Auch gilt es, den genannten Therapieoptionen den experimentellen Charakter zu nehmen. Zwar gibt es die

Möglichkeit einer Fremdsamen- oder der in Deutschland verbotenen Eizellspende, doch letztlich sollte es Ziel sein, eine Schwangerschaft mit den jeweils eigenen Keimzellen der Betroffenen zu erreichen. Es bleibt abzuwarten, wie die Gesundheitspolitik sich in den kommenden Jahren positionieren wird. Bislang stellen alle fertilitäts-erhaltenden Maßnahmen keine Kassenleistung dar.

Kernaussagen

- Bei Kindern und Jugendlichen sollte vor der Durchführung von stark gonadotoxischen Therapien über die Möglichkeit fertilitäts-protektiver Massnahmen aufgeklärt werden.
- Bei prä- und postpubertären Mädchen kann eine Kryokonservierung von Ovargewebe durchgeführt werden.
- GnRH-Agonisten und die Kryokonservierung von Oozyten können bei Mädchen frühestens im Jugendalter erwogen werden.
- Bei postpubertären Knaben ist die Kryokonservierung von Spermien eine etablierte Technik, präpubertär ist die (experimentelle) Kryokonservierung von Hodengewebe möglich.
- Bisher wird keine dieser Techniken von der Krankenkasse finanziert.

Contributor's Statement

please see previous statements with the initial submission

Interessenkonflikt

Nicole Sänger, Jana Liebenthron und Michael von Wolff zählen zum Vorstand von FertiPROTEKT und haben Reisekosten hierfür erhalten. Sabine Klisch gehört zum Vorstand von Androprotekt und hat Reisekosten hierfür erhalten. Michael von Wolff erhielt Vortragshonore von IBSA und MSD

Literatur

- [1] Baert Y, Van Saen D, Ningl L et al. What is the best cryopreservation protocol for human testicular tissue banking? *Hum Reprod* 2013; 28: 1816–1826
- [2] Balcerak M, Reinmuth S, Hohmann C et al. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109: 126–131
- [3] Balcerak M, Reinmuth S, Hohmann C et al. Verdacht auf Infertilität nach Leukämien und soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 126–131
- [4] Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten; AWMF, Registernummer 025 – 034, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-034.html>
- [5] Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 271–276
- [6] Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the pediatric diseases working party of the EBMT and the international BFM study group. *Bone Marrow Transplant* 2017, doi:10.1038/bmt.2017.147
- [7] Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A et al. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29-30 September 2015. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 1029–1035
- [8] Demeestere I, Simon P, Dedeken L et al. A Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015; 30: 2107–2109
- [9] Dittrich R, Lotz L, Fehm T et al. Xenotransplantation of cryopreserved human ovarian tissue--a systematic review of MII oocyte maturation and discussion of it as a realistic option for restoring fertility after cancer treatment. *Fertil Steril* 2015; 103: 1557–1565
- [10] Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99: 1514–1522
- [11] Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A et al. Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 187–195
- [12] Ernst E, Kjaersgaard M, Birkebaek NH et al. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer* 2013; 49: 911–914
- [13] Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 715–726
- [14] Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM et al. Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. *Fertil Steril.* 2011; 1: 342–344
- [15] Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 2010; 16: 617–630
- [16] Jahresbericht Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2016; <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/jahresberichte.html>
- [17] Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015; 30: 2838–2845
- [18] Kamiyama R, Funata N. A study of leukemic cell infiltration in the testis and ovary. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1976; 4: 203–210
- [19] Kliesch S. Kryokonservierung von Spermien und Hodengewebe. In: von Wolff M, (Hrsg). *Perspektive Fertilität. Indikation und Durchführung fertilitäts-protektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen.* Kiel: Schmidt & Klaus; 2016: 166–178
- [20] Kliesch S. Androprotect und Perspektiven der Fertilitätstherapie. *Urologe* 2016; 55: 898–903
- [21] Knight S, Lorenzo A, Maloney AM et al. An approach to fertility preservation in prepubertal and postpubertal females; a critical review of current literature. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 935–939
- [22] Kossack N, Terwort N, Wistuba J et al. A combined approach facilitates the reliable detection of human spermatogonia in vitro. *Hum Reprod* 2013; 28: 3012–3025
- [23] Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H et al. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone marrow transplant* 2008; 37: 583–587
- [24] Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 100: 1203–1209

- [25] Nikkholgh B, Mizrak SC, Korver CM et al. Enrichment of spermatogonial stem cells from long-term cultured human testicular cells. *Fertil Steril*. 2014; 102: 558–565
- [26] Ohta H, Wakayama T. Generation of normal progeny by intracytoplasmic sperm infection following grafting of testicular tissue from cloned mice that died postnatally. *Biol Reprod* 2005; 73: 390–35
- [27] Picton HM, Wyns CH, Anderson RA et al. ESHRE Task force on fertility preservation in severe diseases: A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod* 2015; 30: 2463–2475
- [28] Poirot C, Martelli H, Genestie C et al. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 74–78
- [29] Poirot C, Abirached F, Prades M et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012; 37: 588
- [30] Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E et al. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *RB Monline* 2011; 2: 162–171
- [31] Schlatt S, Kliesch S. Fertilitätsprotektion bei Männern – Mehr als nur Spermienkryokonservierung. *Gynäkol Endokrinol* 2012; 10: 91–97
- [32] Schlatt S, Rosiepen G, Weinbauer GF et al. Germ cell transfer into rat, bovine, monkey and human testes. *Hum Reprod* 1999; 14: 144–150
- [33] Telfer EE, Zelinski MB. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. *Fertil Steril* 2013; 99: 1523–1533
- [34] Turan V, Bedoschi G, Moy F et al. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 100: 1681–1685
- [35] Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M et al. FertiPROTEKT network. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 2016; 31: 2031–2041
- [36] von Wolff M, Germeyer A, Nawroth F. Schlusswort zum Beitrag: Anlage einer Fertilitätsreserve aus nichtmedizinischer Indikation: kontrovers diskutiert aber zunehmend praktiziert. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 27–32
- [37] von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 605–612
- [38] von Wolff M, Capp E, Jauckus J et al. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 199: 146–149
- [39] von Wolff M, Stute P, Flück C. Autologous transplantation of cryopreserved ovarian tissue to induce puberty-the endocrinologists' view. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 2007–2010