

Fertilitätserhalt bei Kindern und Jugendlichen

L. Lotz, I. Hoffmann, R. Dittrich

Aufgrund verbesserter onkologischer Therapien und einer hierdurch verbesserten Überlebensrate rückt eine spätere Familienplanung auch bei Kindern und Jugendlichen zunehmend in den Fokus. In einer deutschlandweiten Umfrage von knapp 2.800 ehemaligen kinder-onkologischen Patientinnen und Patienten gaben 9 von 10 der Befragten an, sich ein eigenes Kind zu

wünschen [1]. Allerdings kann je nach Art und Umfang einer onkologischen Behandlung auch bei Kindern und Jugendlichen die Fruchtbarkeit später mehr oder minder stark beeinträchtigt werden, bis hin zur Unfruchtbarkeit als Folge.

Aber auch bei nichtonkologischen Erkrankungen, die einer zytotoxischen Therapie bedürfen oder bei

genetischen Prädispositionen, die zu einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POI) führen wie z. B. das Ulrich-Turner-Syndrom oder Galaktosämie, kann die Fertilität stark gefährdet sein [2].

Um die Fruchtbarkeit betroffener junger Patientinnen und Patienten zu erhalten, gibt es teils etablierte, teils experimentelle fertilitätserhaltenden Maßnahmen [3]. Im Folgenden sollen diese Maßnahmen umfassend anhand der aktuellen Literatur dargestellt werden, um das Bewusstsein zu schärfen, diese Maßnahmen Betroffenen und deren Eltern anzubieten.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Mädchen

Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen

Die Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Oozyten ist eine etablierte Maßnahme des Fertilitätserhalts bei Frauen und postpubertären Mädchen. Hierbei wird analog einer In-vitro-Fertilisation (IVF) Oozyten durch eine ovarielle Stimulation und Follikelpunktion gewonnen, die dann befruchtet oder unbefruchtet eingefroren werden können. Die Methode benötigt ein Zeitfenster von ca. zwei Wochen bis mit der zytotoxischen Therapie begon-

| Onkologische Therapie | Komplikationen | Risikofaktoren |
|-----------------------|---|--|
| Chemotherapie | Hypogonadismus (Gonadotropinmangel, verzögerte oder gestoppte Pubertät, Ovarialversagen, vorzeitige Menopause, Unfruchtbarkeit) | Hohe Dosen an Alkylantien/Induktionstherapie zur Stammzelltransplantation Bei Mädchen: Busulfan ≥ 14 mg/kg/KG kumulative Dosis [7, 10] Bei Jungen: Procarbazin ≥ 6 g/m ² [11] |
| Radiotherapie | Hypogonadismus (Gonadotropinmangel, verzögerte oder gestoppte Pubertät, Ovarialversagen, vorzeitige Menopause, Unfruchtbarkeit) | Ovarielle Bestrahlungsdosis ≥ 10 Gray (altersabhängig! postpubertäres Organ ist strahlensensibler) Testikuläre Bestrahlungsdosis ≥ 4 Gray |
| | Vorzeitige Pubertät | Junges Alter bei der Behandlung, Bestrahlungsdosis ≥ 18 Gy auf kraniale Regionen |
| | Vaskuläre Insuffizienz der Gebärmutter | Hohe pelvine Strahlendosis Bestrahlungsdosis ≥ 30 Gy Patienten mit Wilms-Tumor und Mullerschen Anomalien |
| Operationen | Sexuelle Dysfunktion | Rückenmarkstumore, Genitaltumore, Operationen im Bereich des Beckens |

Tab. 1: Reproduktive Komplikationen im Zusammenhang mit einer onkologischen Therapie; mod. nach [26].

nen werden kann. Es gibt mittlerweile verschiedenste Stimulations-schemata je nachdem, ob die Stimulation in der frühen Follikelphase, der späten Follikelphase oder der Lutealphase gestartet wird. Die Kryokonservierung der fertilisierten und unfertilisierten Oozyten erfolgt per Vitrifikation.

Der Vorteil dieser Behandlungen liegt in der hohen Schwangerschaftsrate, die mit kryokonservierten Oozyten erreicht werden können [4, 5]. Gemäss registerbasierter Kalkulationen und erster Fallserien beträgt die Geburtenchance pro Stimulation und Kryokonservierung bei Frauen < 35 Jahre ca. 30–40 % [6, 7]. Allerdings ist die Anzahl der eingefrorenen Oozyten maßgeblich für einen späteren Konzeptionserfolg.

Die Risiken einer ovariellen Stimulation sind gering. Durch die Verwendung von Antagonisten-Protokollen mit Ovulationsinduktion durch einen GnRHa können ovarielle Überstimulationen vermieden werden, die sonst zu einer Verschiebung der Chemotherapie führen könnten. Des Weiteren besteht kein erhöhtes Risiko von kongenitalen Anomalien bei Kindern, die durch kryokonservierte Oozyten geboren wurden.

Bei Adoleszenten müssen allerdings die mit einer Stimulationsbehandlung möglicherweise verbunden psychischen Belastungen durch die medikamentöse Applikation, transvaginalen Ultraschalluntersuchungen, und (minimal-) invasiver Eingriff berücksichtigt werden. Auch das benötigte Zeitfenster von zwei Wochen für die ovarielle Stimulationsbehandlung belastet die Patientinnen und deren Eltern. Für einige Krankheiten ist diese Verzögerung bis zur antineoplastischen Therapie auch nicht möglich.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine etablierte Methode, um die Fertilität nach einer onkologischen Behandlung wiederherzustellen [3]. Entwickelt wurde die Technik hauptsächlich für präpubertäre Mädchen und für Frauen, die den Beginn ihrer onkologischen Therapie nicht aufschieben können, um sich einer ovariellen Stimulation und Eizellenentnahme zu unterziehen. Die Gewinnung des Ovarialgewebes erfolgt in der Regel laparoskopisch durch eine unilaterale Ovariectomie oder eine partielle Ovariectomie. Die Entnahme kann ohne medikamentöse Vorbehandlung unabhängig vom Zyklus durchgeführt werden.

Im Falle eines Versagens der Ovarialfunktion erfolgt zur Erfüllung des Kinderwunsches eine Transplantation des Gewebes meist orthotop, d. h. in eine peritoneale Tasche des Beckenperitoneums im Bereich der Fossa ovarica oder in bzw. auf das Ovar. Die Operationsrisiken sind gering (unter 1 %) und sind vergleichbar mit den Risiken bei anderen laparoskopischen Eingriffen [2, 8]. Bei den orthotopen Transplantationsstellen ist prinzipiell eine natürliche Konzeption möglich, ggf. müssen ART-Maßnahmen (ICSI) angewandt werden. Die ovarielle Funktion kann durch die Ovarialgewebetransplantation in 60–95 % der Fälle wiederhergestellt werden. Die Geburtenrate nach Transplantation liegt laut nationalen und internationalen Auswertungen bei ca. 25–30 % [9, 10]. Mittlerweile gibt es auch erste Berichte über Geburten nach perimenarchaler [11] bzw. prämenarchaler Kryokonservierung von Ovargewebe [12].

Die Transplantation des kryokonservierten Ovarialgewebe birgt die Gefahr maligne Zellen zu übertragen

und damit ein Rezidiv zu verursachen [13]. Das Risiko ist allerdings für viele maligne Erkrankungen als gering zu erachten. Ein erhöhtes Risiko besteht aber z. B. für Leukämien oder Ovarialkarzinome. Um diesen Patientinnen helfen zu können fokussieren experimentelle Optionen auf die Reifung von Eizellen im Ovarialgewebe ohne Transplantation. Eine Option stellt die In-vitro-Maturation von Ovarialgewebe dar.

Die Möglichkeit aus den primordialen Follikeln des Ovarialgewebes durch eine vollständige In-vitro-Maturation reife, befruchtungsfähige Eizellen zu gewinnen, funktioniert bisher nur im tierexperimentellen Bereich. Beim Menschen wurden bisher zwar Metaphase-II-Eizellen gewonnen, eine Fertilisierung und Transfer fand noch nicht statt [14].

Eine weitere Möglichkeit stellt die Xenotransplantation von humanem Ovarialgewebe dar. Ovarialgewebe wird in immundefiziente Mäuse (z. B. SCID-Mäuse), die keine Abstoßungsreaktion gegen Fremdgewebe zeigen, transplantiert, wo Follikel heranreifen und zur Gewinnung der Oozyten punktiert werden können [15, 16]. Des Weiteren wird an der Entwicklung von künstlichem Ovarialgewebe geforscht. Hierbei werden Primordialfollikel isoliert und in einer dreidimensionalen Matrix mit Alginat, Fibrin, Gelatine oder Polyethylenglykol fixiert [17–19]. Diese Matrix soll dann transplantiert werden.

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine Methode des Fertilitätsverlustes auch für präpubertäre Mädchen.

Medikamentöse Protektion durch GnRH-Agonisten

Eine die Chemotherapie begleitende Behandlung mit GnRH-Agonis-

| Method | Erfahrung | Anwendung vor der Pubertät sinnvoll/möglich? | Chirurgischen Eingriff notwendig? | Verursacht es eine Verzögerung der Behandlung? |
|---|---------------|--|-----------------------------------|--|
| Mädchen und weibliche Jugendliche | | | | |
| Kryokonservierung von Oozyten | etabliert | nein | ja | ja (ca. 10–14 Tage) |
| Kryokonservierung von Ovarialgewebe | ausreichend | ja | ja | nein |
| Suppression der Ovaraktivität durch GnRH-Agonisten | ausreichend | ja | nein | nein |
| Transposition der Ovarien | ausreichend | ja | ja | nein |
| Jungs und männliche Jugendliche | | | | |
| Kryokonservierung von Spermien | etabliert | nein | nein | nein |
| Kryokonservierung von Spermien aus dem Hodengewebe (TESE) | etabliert | nein | ja | nein |
| Kryokonservierung von Testesgewebe | experimentell | ja | ja | nein |

Tab. 2: Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen.

ten beruht auf der Hypothese, dass eine hypophysäre Downregulation zu einer „Ruhigstellung“ der ovariellen Aktivität und damit zu einer reduzierten Sensitivität des germinalen Gewebes gegenüber zytotoxischen Effekten führt. GnRH-Agonisten sollten idealerweise eine halbe bis eine Woche vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden und werden meist als Monats- oder 3-Monats-Depot appliziert. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Protektion bei Frauen wird seit Jahren international kontrovers diskutiert [20]. Für präpubertäre und pubertäre Jugendlichen gibt es keine Daten.

Ovariopexie – operative Verlagerung der Eierstöcke

Bei einer Strahlentherapie im Becken z. B. bei Lymphomen oder soliden Tumoren können die Ovarien operativ aus dem strahlentherapeutischen Feld herausverlegt wer-

den. Häufig werden hierfür die Adnexe vom Uterus abgesetzt und das jeweilig mobilisierte Ovar nach kranio-lateral am Peritoneum der jeweiligen parakolischen Rinne fixiert. Eine spätere Spontankonzeption ist dann nicht mehr möglich. Die Ovariopexie dient vor allem dazu die endogene Hormonproduktion der Ovarien zu erhalten [21]. Die Erfolgsraten im Hinblick auf Erhalt der Ovarfunktion hängt dabei von der applizierten Strahlendosis und der Streustrahlung ab. Zu den seltenen Komplikationen zählen Schmerzen bei der Ovulation, Zystenbildung und Thrombosen und Infarzinierung der Gefäßversorgung [22].

Eine Ovariopexie kann bei prä- und postpubertären Mädchen durchgeführt werden. Allerdings gibt es bisher nur wenige Fallberichte von Kindern, bei denen solche Eingriffe vorgenommen wurden.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Jungs

Kryokonservierung von Spermien

Eine etablierte Methode im Rahmen des Fertilitätserhaltes bei Männern stellt die Kryokonservierung von ejakulierten Spermien da. Die kryokonservierten Spermien können später in einer Kinderwunschbehandlung mithilfe einer künstlichen Befruchtung Verwendung finden [23]. Für Jungen kommt dieses Verfahren aber erst in Frage, wenn nach der Spermarche ein Ejakulat gewonnen werden kann. Für heranwachsende Jungen wird die Methode empfohlen ab dem 13. Lebensjahr, Tanner 3 (Wachstum von Skrotum und Testes; Längenwachstum des Penis; Schamhaare kräftiger mit umschriebener Ausdehnung) und Hodenvolumen ≥ 10 ml.

Kryokonservierung von Spermien aus dem Hodengewebe (TESE)

Wenn sich keine Spermien im Ejakulat befinden oder eine Ejakulation nicht möglich ist, kann eine Hodenbiopsie durchgeführt werden, mit dem Versuch Spermien aus dem Hodengewebe zu isolieren. Eine Kryokonservierung von Hodengewebe erfordert später ebenfalls eine künstliche Befruchtung (sogenannte ICSI-Behandlung) zur Erfüllung des Kinderwunsches.

Kryokonservierung von kindlichem Hodengewebe

Bei präpubertären Jungs gibt es bisher keine etablierte fertilitätserhaltende Maßnahme. Es ist jedoch möglich, kindliches Hodengewebe mit darin enthaltenen Keimbahnstammzellen zu kryokonservieren, um experimentell aus diesen Zellen reife Spermien zu generieren. Um die Differenzierung der Stammzellen in Spermien zu erreichen, werden die experimentellen Ansätze der Keimzelltransplantation, des Gewebegräftings sowie der In-vitro-Spermatogenese verfolgt. Es

gibt bisher vielversprechende Ergebnisse in Tiermodellen. Beim Menschen wurden bisher noch keine Protokolle etabliert, die die Gewinnung von intakten Spermien aus den Keimbahnstammzellen im Menschen ermöglichen [24, 25].

Kostenübernahme fertilitätserhaltender Maßnahmen

Bisher mussten Patientinnen und Patienten in Deutschland selbst für fertilitätserhaltende Maßnahmen aufkommen. Dank dem Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) haben nun Versicherte Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen, wenn die Kryokonservierung wegen einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer potenziell keimzellschädigenden Therapie medizinisch notwendig erscheint, um spätere medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft zu ermöglichen.

Dieser Leistungsanspruch ist im neuen § 27a Absatz 4 SGB V verankert worden. Die Kosten für die Maßnahmen der Kryokonservierung werden für Frauen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr und bei Männern bis zum vollendeten 50. Lebensjahr übernommen. Eine untere Altersgrenze, wie sie für Leistungen zur künstlichen Befruchtung auf 25 Jahre festgelegt wurde, ist im § 27a Absatz 4 SGB V nicht vorgegeben. Daher haben auch Kinder und Jugendliche Anspruch auf Kostenübernahme.

Allerdings ist von der Kostenübernahme bisher die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ausgenommen. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist nach dem G-BA nicht ausreichend standardi-

Zusammenfassung

Fertilitätserhaltende Maßnahmen stellen auch bei Kindern und Adoleszenten ein relevantes Thema vor einer gonadotoxischen Therapie, bei genetischen Prädisposition für eine Unfruchtbarkeit oder benignen Erkrankungen, die die Fruchtbarkeit einschränken können, dar. Die Beratung dieser jungen Patientinnen und Patienten ist eine interdisziplinäre Herausforderung, bei der viele Faktoren wie Alter bzw. pubertärer Reifestatus, Zeit für die Beratung und Zeit bis zum Therapiebeginn, eine wichtige Rolle spielen. Da einige fertilitätserhaltende Maßnahmen bei präpubertären Mädchen und Jungen experimentell sind, sollten diese Maßnahmen nur in Zentren mit ausreichender reproduktionsmedizinischer Expertise angewandt werden.

Schlüsselwörter: Fertilitätserhaltende Maßnahmen – Kryokonservierung – onkologische Therapie – Chemotherapie – Kinder

Summary

Fertility preservation in children and adolescents

L. Lotz, I. Hoffmann, R. Dittrich

Fertility preservation measures are a relevant issue in children and adolescents before gonadotoxic therapy, in cases of genetic predisposition to infertility or benign diseases that may limit fertility. Counseling these young patients is an interdisciplinary challenge in which many factors, such as age or pubertal maturation status, time for counseling, and time to initiation of therapy, play an important role. Since some fertility-preserving measures in prepubertal girls and boys are experimental, these measures should only be used in centers with sufficient expertise in the field of reproductive medicine.

Keywords: Fertility preservation – cryopreservation – oncological therapy – chemotherapy – children

siert und die verfügbare Evidenz wird daher aktuell in einem Folgeverfahren ausgewertet.

Bis zur endgültigen Umsetzung der Richtlinie und damit zur Kostenübernahme ist allerdings noch die Stellungnahme des Bewertungsausschusses erforderlich, in der über die Höhe der Vergütung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab entschieden wird. Für Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Erkrankung und deren Behandlung mit einer keimzellschädigenden Thera-

pie eine Kryokonservierung bereits durchgeführt haben oder die mit den Maßnahmen zur Kryokonservierung bereits begonnen haben, greift eine Übergangsregelung ab dem Tag des Inkrafttretens der Richtlinie und es besteht im konkreten Einzelfall Anspruch auf Kryokonservierung und die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen.

Die Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen werden in

Deutschland unter bestimmten Voraussetzungen als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen.

Literatur:

- Hohmann C et al. Patient Counselling on the Risk of Infertility and Its Impact on Childhood Cancer Survivors: Results from a National Survey. *Journal of Psychosocial Oncology* 2011; 29(3): 274–285
- Lotz L et al. The safety and satisfaction of ovarian tissue cryopreservation in prepubertal and adolescent girls. *Reprod Biomed Online* 2020; 40(4): 547–554
- S2k-Leitlinie, Fertilitätsehalt bei onkologischen Erkrankungen (AWMF Register-No. 015/082) 2017; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>
- Lambertini M et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016; 14(1): 1
- von Wolff M et al. Fertility preservation for non-medical reasons: controversial, but increasingly common. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(3): 27–32
- Alvarez RM & Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum Reprod* 2018; 33(11): 2051–2059
- Lawrenz B et al. Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2871–3
- Beckmann MW et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018; 36(2): 188–196
- Lotz L et al. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019; 13: 1179558119867357
- Van der Ven H et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Human Reproduction* 2016; 31(9): 2031–2041
- Demeestere I et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Human Reproduction* 2015; 30(9): 2107–2109
- Matthews SJ et al. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol* 2018; 70(4): 432–435
- Dolmans MM et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99(6): 1514–22
- McLaughlin M et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod* 2018; 24(3): 135–142
- Lotz L et al. Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice—no evidence of malignant cell contamination. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2612-4.e1
- Rosendahl M et al. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30(1): 11–24
- Raffel N et al. Novel approach for the assessment of ovarian follicles infiltration in polymeric electrospun patterned scaffolds. *PloS one* 2019; 14(4): e0215985–e0215985
- Liverani L et al. Electrospun patterned porous scaffolds for the support of ovarian follicles growth: a feasibility study. *Scientific reports* 2019; 9(1): 1150–1150
- Cho E et al. A new possibility in fertility preservation: The artificial ovary. *J Tissue Eng Regen Med* 2019; 13(8): 1294–1315
- Preservation TEGGoFF et al. ESHRE guideline: female fertility preservation†. *Human Reproduction Open* 2020; 2020(4): hoaa052
- Barahmeh S et al. Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(11): 1533–7
- Gubbala K et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014; 7: 69
- Schlatt S & Kliesch S. Fertilitätsprotektion bei Männern. *Gynäkologische Endokrinologie* 2012; 10(2): 91–97
- Moraveji S-F et al. Optimizing methods for human testicular tissue cryopreservation and spermatogonial stem cell isolation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019; 120(1): 613–621
- Nickkholgh B et al. Enrichment of spermatogonial stem cells from long-term cultured human testicular cells. *Fertil Steril* 2014; 102(2): 558–565.e5
- Michalczyk K & Cymbaluk-Płoska A. Fertility Preservation and Long-Term Monitoring of Gonadotoxicity in Girls, Adolescents and Young Adults Undergoing Cancer Treatment. *Cancers* 2021; 13(2): 202

Interessenkonflikt:

Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Laura Lotz
Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen
Tel.: 09131-8533553
laura.lotz@uk-erlangen.de



PD Dr. Laura Lotz