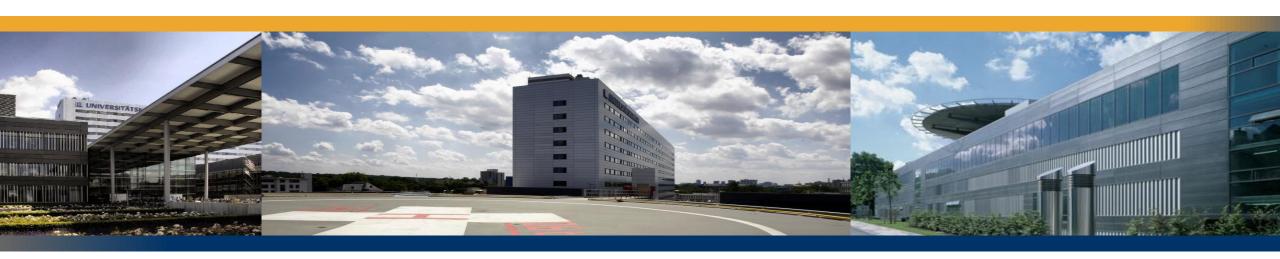


Fertilitätsprotektion bei Jungen und jungen Männern vor Stammzelltransplantation

Anke Barnbrock - Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Universitätsklinikum Frankfurt







Gonadotoxizität bei Jungen/Männern

- Hoden strahlensensibles Organ:
 - ab 0,1-1,2 Gy Spermatogenese beeinträchtigt (Recovery bis zu 2 Jahre, Okada 2018)
 - ab 4 Gy irreversible Schäden
- Chemotherapie: CPM, Busulfan, Cis/Carboplatin, Procarbazin
 - verschiedene Mechanismen: DNA Schäden, Apoptoseinduktion
 - CED <4000mg/m² Normospermie, 8000mg/m² Oligospermie, > 8-10.000 Azospermie, OR für Azospermie steigt per 1000mg/m² (Green 2014)

Hohes Risiko

AWMF-Leitlinien: GPOH 3/2015

- abdominelle Bestrahlung bzw. TBI (je: Eierstock-Dosis ≥ 10 Gray, bzw. testikulärer Dosis ≥ 4 Gray)
- Mädchen: Busulfan ≥ 16 mg/kg/KG; Jungen: Procarbazin ≥ 6 g/m2 (früher bei M. Hodgkin)

AWMF-Leitlinien: DDDG 9/2017

Hohes Risiko (> 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö)

- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre
- Konditionierung für Stammzelltranplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan)
- BEACOPP x 6-8 bei Frauen > 35 Jahre





Survey Fertilitätserhalt EBMT: wer macht es?

ORIGINAL ARTICLE

Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a populationbased survey

T Diesch¹, A Rovo², N von der Weid¹, M Faraci³, M Pillon⁴, A Dalissier⁵, J-H Dalle⁶ and P Bader⁷

- 177 EBMT Zentren kontaktiert, 38 Teilnahme
- 834 HSCTs in 2013
- 22% der Patienten präpubertär
- 39% der Patienten counseled
- 29% der Patienten FP procedures

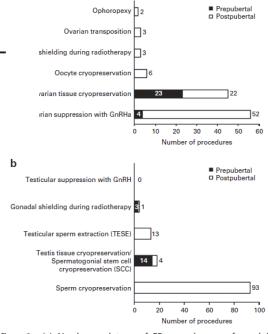


Figure 2. (a) Number and type of FP procedures performed in females in 2013. (b) Number and type of FP procedures performed in males in 2013.

Physicians further cited better coping with the diagnosis (47%) and less psychological distress (32%) as potential benefits of FP counseling. Nine centers (24%, 6 without an SOP) were concerned about the risk of delay in treatment start because of FP counseling and procedures.

More post-graduate and continuous education courses in the

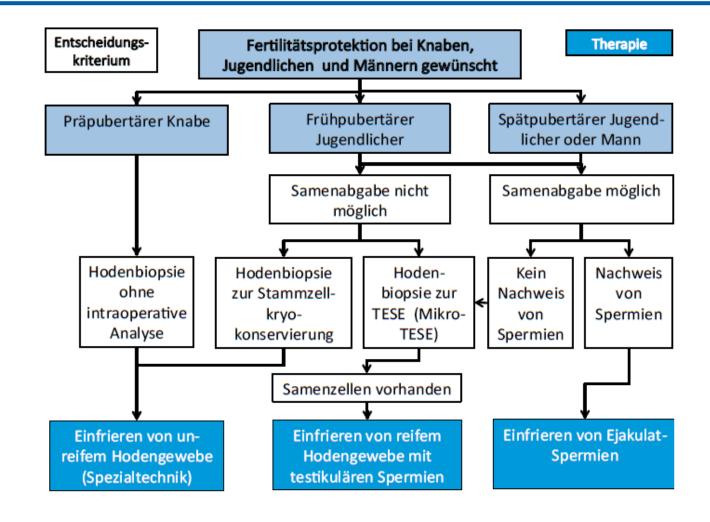
Fertility preservation in European children T Diesch *et al*

| Table 4. Different disease (reported from 14 centers, | | applied in 2013 | | |
|--|--|---|--|--|
| Procedure | Prepubertal females | Postpubertal females | | |
| Oocyte cryopreservation Ovarian suppression | 1 AML 2 ALL 4 Neuroblastoma 1 Non-malignant | 4 ALL 1 Nonmalignant disease 7 ALL 4 AML 1 CML 1 NHL | | |
| Ovarian tissue cryopreservation | | 3 M. Hodgkin 1 Ewing sarcoma 4 Nonmalignant disease 1 ALL | | |
| Gonadal shielding | 2 Soft tissue sarcoma | 3 AML 2 M. Hodgkin 1 Ewing sarcoma 3 Nonmalignant disease 2 M. Hodgkin | | |
| Oophoropexy | 1 Wilms tumor | 1 Ewing sarcoma 2 M. Hodgkin | | |
| Procedure | Prepubertal males Postpubertal males | | | |
| Sperm banking TESE | | 3 AML 5 ALL 2 CML 2 NHL 6 M. Hodgkin 2 Neuroblastoma 4 Nonmalignant disease 1 ALL | | |
| Testicular spermatogonial cryopreservation Gonadal shielding | | 1 Non-malignant 1 Ewing sarcoma | | |
| Abbreviation: TESE = testicul | lar sperm extraction. | - | | |





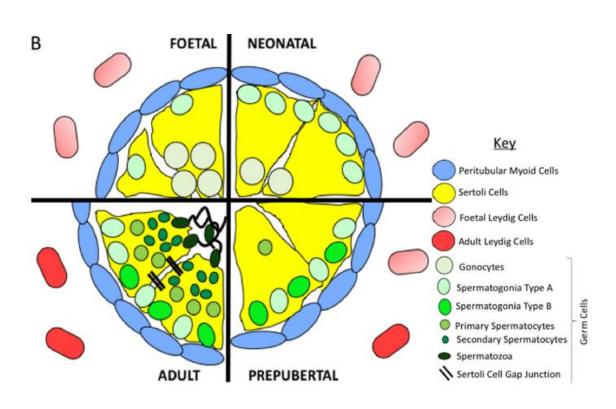
Fertilitätsprotektion bei Jungen/Männern





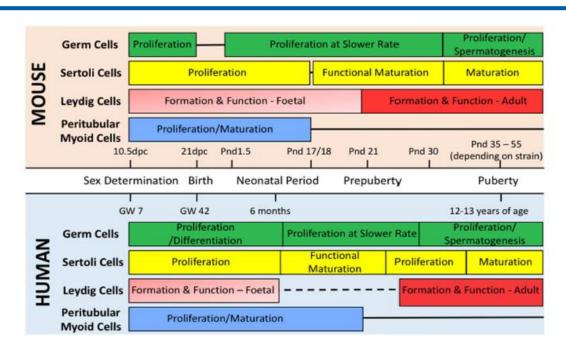


Spermiogenese



How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis?

Caroline M Allen¹, Federica Lopes¹, Rod T Mitchell² and Norah Spears¹

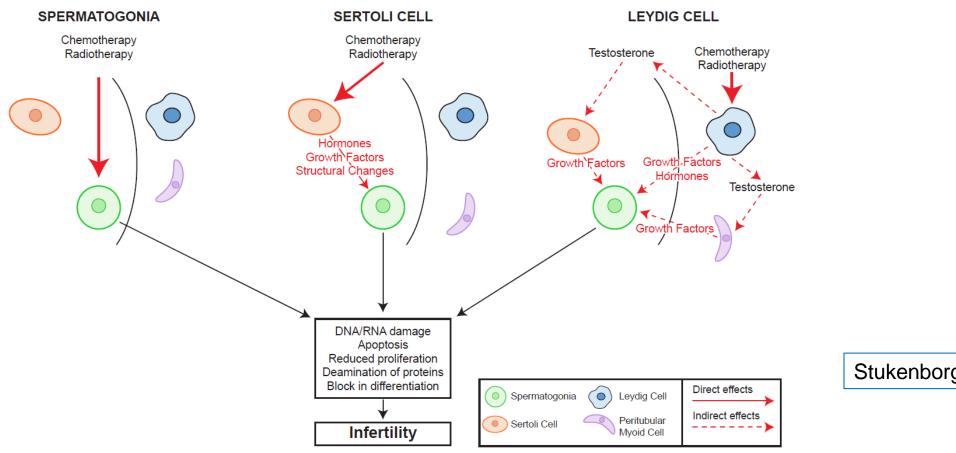


- Spermatogonien ab 2.
 Lebensmonat nachweisbar
- Spermarche unter LH, FSH Einfluss (große Bandbreite)





Spermiogenese



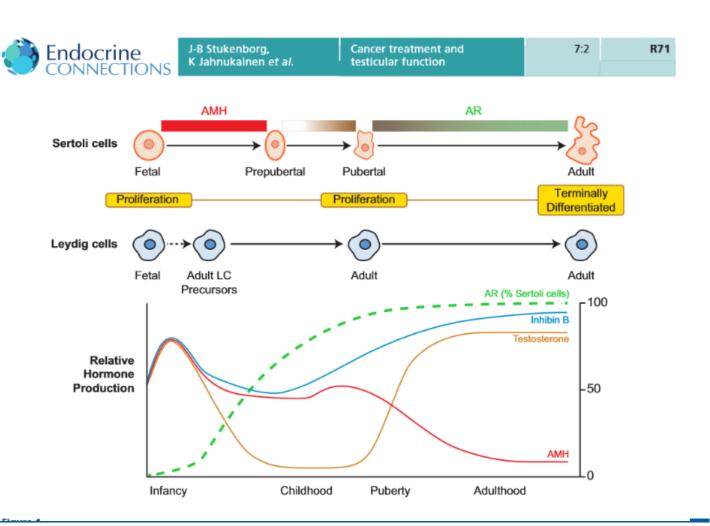
Stukenborg et al 2018





Parameter für Pubertätsstatus

- Tanner Stadien
- Hodenvolumen
- LH, FSH
- Inhibin B, Testosteron, AMH

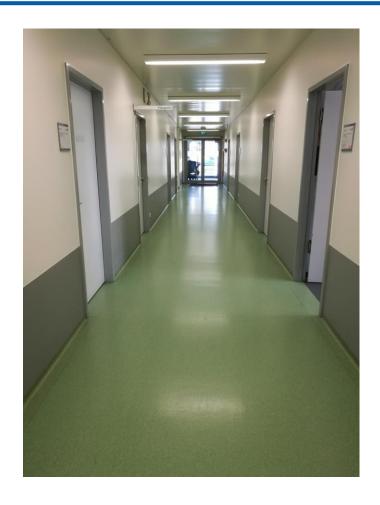






Spermakryokonservierung

- Spermakryokonservierung Standard seit Jahrzehnten
- Spermien >20 Jahre lagerbar (Feldschuh 2005)
- Schwangerschaftsrate nach IVF/ICSI 23-57% (Freour 2012 u.a.)
- möglich ab Tanner III, Hodenvolumen >10ml
- Voraussetzung: geistige Reife







Spermakryokonservierung

- Spermakryokonservierung Standard seit Jahrzehnten
- Spermien >25 Jahre lagerbar (Feldschuh 2005)
- Möglich ab Tanner III, Hodenvolumen >10ml
- Voraussetzung geistige Reife





Fertility Preservation Discussions With Male Adolescents With Cancer and Their Parents "Ultimately, It's His Decision"

JAMA Pediatrics September 2018 Volume 172, Number 9



Spermakryokonservierung AYAs FFM 1/17-2/19

Durchgeführte Spermakryo

| | empfohlen | erfolgreich | nicht erfolgreich | Azospermie |
|----------------------|-----------|-------------|-------------------|------------|
| Spermakryo (13-23J.) | 24 | 9 | 2 | 2 |

Nicht durchgeführte Spermakryo

| | empfohlen | AZ Verschlechterung | | aus persönlichen Gründen abgelehnt |
|----------------------|-----------|------------------------|---|--|
| Spermakryo (13-23J.) | 24 | 2 | 1 | 8 |





Spermakryokonservierung: Vibrator/Elektrostimulation

- Penisvibrator zur Erleichterung der Spermagewinnung
- Elektrostimulation (rektal):
 - Eingriff in Narkose
 - NW: autonome Dysregulation (Plas 2002)
 - Limitierte Daten bei Jugendlichen vor Chemo (Hovav 2001)
 - Zulassung nach CE/MPG?

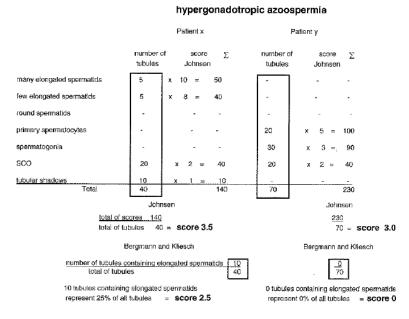


Spermakryokonservierung: Testikuläre Spermienextraktion (TESE)

Who?

- Obstruktive Azospermie
- Hypergonadotrope Azospermie
- Ausschluss Hodentumor
- Fertilitätserhalt ab Pubertät

Fig. 11.6 Score evaluation according to Johnsen (1970) and Bergmann and Kliesch (1998)



How?

- Intraoperative Gewinnung von 8-12 Hodenbiopsien
- Mikro-chirurgisch
- Medium: Bouinsche Lösung (Androprotect: Leibowitz Medium)
- Patho: Bergmann Score

Bergmann score 10: 100% der Tubuli enthalten elongierte Spermatiden

Bergmann score 1: 10% enthalten...

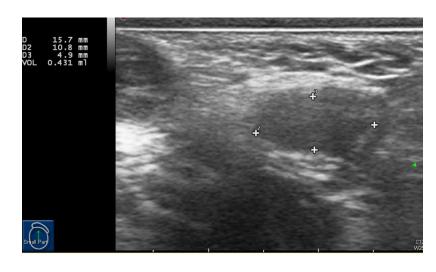


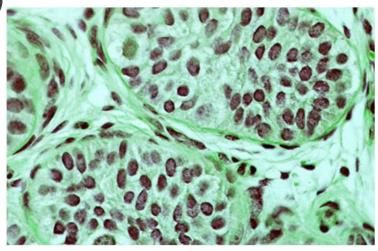


Kryokonservierung präpubertäres Hodengewebe

- Studienkooperationen:
- Androprotect (Uni Münster, Prof. Schlatt, Prof. Kliesch).
- Nordfertil (Lab Stockholm)
- 3 Proben 3x3 mm immatures Gewebe in offener Biopsie (Patho, Kryo Patient, Forschung)







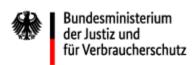






Kryokonservierung präpubertäres Hodengewebe: strukturelle Voraussetzungen

- Team
- Beratungskapazität
- Aufklärung
- Dokumentation
- Ethikvotum
- Genehmigung nach AMG §20b



Bundesamt für Justiz

Nichtamtliches Inhaltsverzeichnis

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) § 20b Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe und die Laboruntersuchungen

- (1) Eine Einrichtung, die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes gewinnen (Entnahmeeinrichtung) oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchführen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. Gewinnung im Sinne von Satz 1 ist die direkte oder extrakorporale Entnahme von Gewebe einschließlich aller Maßnahmen, die dazu bestimmt sind, das Gewebe in einem be- oder verarbeitungsfähigen Zustand zu erhalten, eindeutig zu identifizieren und zu transportieren. Die Erlaubnis darf nur versagt werden, wenn
- eine angemessen ausgebildete Person mit der erforderlichen Berufserfahrung (verantwortliche Person nach § 20b) nicht vorhanden ist, die, soweit es sich um eine Entnahmeeinrichtung handelt, zugleich die ärztliche Person im Sinne von § 8d Abs. 1 Satz 1 des Transplantationsgesetzes sein kann,
- weiteres mitwirkendes Personal nicht ausreichend qualifiziert ist.
- angemessene R\u00e4ume f\u00fcr die jeweilige Gewebegewinnung oder f\u00fcr die Laboruntersuchungen nicht vorhanden sind,
- nicht gewährleistet wird, dass die Gewebegewinnung oder die Laboruntersuchungen nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik und nach den Vorschriften der Abschnitte 2, 3
 und 3a des Transplantationsgesetzes vorgenommen werden, oder



ERLAUBNIS

FÜR DIE GEWINNUNG

FÜR DIE ZUR GEWINNUNG ERFORDERLICHEN LABORUNTERSUCHUNGEN

FÜR DIE BE- ODER VERARBEITUNG

FÜR DIE KONSERVIERUNG

FÜR DIE LAGERUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Nummer der Erlaubnis / Aktenzeichen

DE-RPDA-30-FA-527-1-0

Name des Erlaubnisinhabers

Universitätsklinikum Frankfun

Anschriften der Betriebsstätten der Einrichtung

- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main
- Klinik für Urologie und Kinderurologie Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
- Klinik für Dermetologie, Venerologie und Allergologie Theodor-Stern-Kai 7, Haus 28 AOS90 Freedrum am Main
- Institut f
 ür Medizinische Virologie
 Paul-Ehrlich-Str. 40
 60596 Frankfurt/Main
- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene Paul-Ehrlich-Str. 40 60596 Frankfurt/Main

Erlaubnis: DE-RPDA-30-FA-527-1-0 Seite 1 von 2/03/02/2014) 

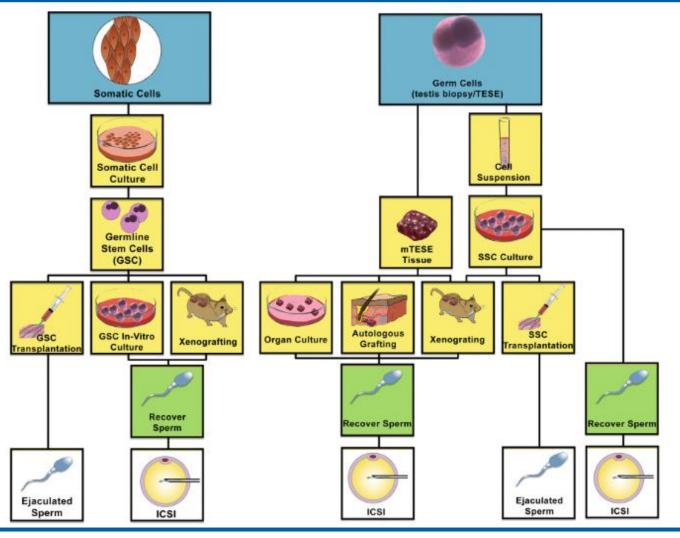


Kryokonservierung präpubertäres Hodengewebe: experimentelle Ansätze

- 1. Xenotransplantation
- 2. Autotransplantation
- 3. In vitro Maturation

Spermatogonial stem cell transplantation and male infertility: Current status and future directions

Connor M. Forbes a, Ryan Flannigan b,*, Peter N. Schlegel b





Kryokonservierung präpubertäres Hodengewebe: experimentelle Ansätze

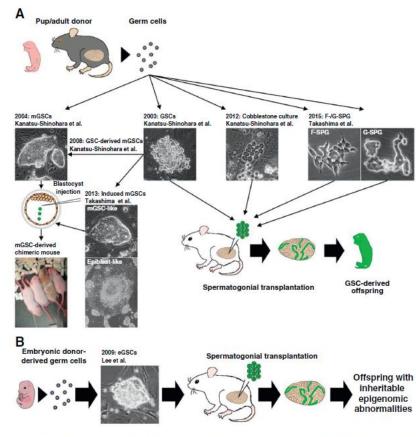


Fig. 3. Development of various culture techniques for SSCs. (A) Stem cell lines from postnatal testes. GSCs form clumps of germ cells on MEFs in the presence of GDNF and FGF2. However, GSCs or SSC-enriched testis cells migrate beneath testis somatic cells to form cobblestone-like colonies. Moreover, F-3PG and G-3FG were also established from pup mouse testes. The former was unexpected because GDNF1 is believed to be essential for self-renewal. ESC-like mGSCs were found in pup testis cell cultures, suggesting that postnatal germ cells retain potential pluripotency. Although the frequency of mGSC development was low, we found that simultaneous suppression of Trp53 and Dmr11 converts GSCs to mGSCs. These types of ESC-like cells form teratomas following spermal sogonial transplantation but contribute to chimeras upon microinjection into blastocysts. (B) GSCs derived from PGCs. Although eGSCs produce sperm and offspring by spermatogonial transplantation, we found epigenetic in the offspring, which were transmitted to subsequent generations.

- Aktuell möglich: Spermatogenese mit Zeugung Nachkommen in Mäusen
- Aber: Spermatogenese Maus: 32d
- Xenograft non human Primaten: Spermatogenese für ICSI mit gesunden Nachkommen





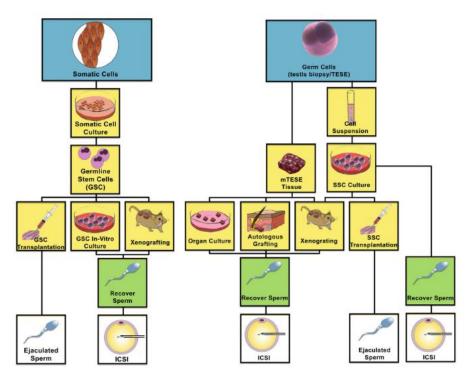
Kryokonservierung präpubertäres Hodengewebe: experimentelle Ansätze

Problemfelder:

- 1. Übertragung maligner Zellen
- 2. Zoonosen (Ethik)
- 3. genetische und epigenetische Stabilität

Auf der Haben-Seite:

- 1. geringes Eingriffsrisiko
- 2. einmalige Chance
- 3. der Faktor Zeit



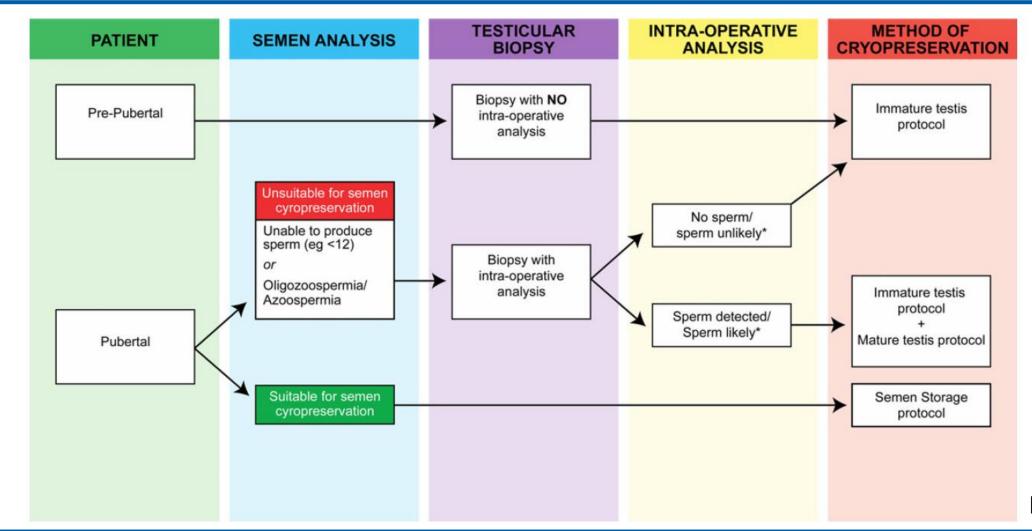
Spermatogonial stem cell transplantation and male infertility: Current status and future directions

Connor M. Forbes a, Ryan Flannigan b,*, Peter N. Schlegel b





Kryokonservierung Zusammenfassung: Flow-sheet



Picton et al 2015





Fertilitätsprotektion: Aufklärung ab Pubertät

- Sichere Kontrazeption bei sex. Aktivität
- Dauer der Kontrazeption (?)
 - 3 Monate? (Dauer Spermiogenese)
 - 2 Jahre? (DNA Schäden nachweisbar)
 - Kompromiss: 1Jahr
 - Faktoren:
 - Grunderkrankung,
 - Rezidivgefahr
 - Alter der Partnerin

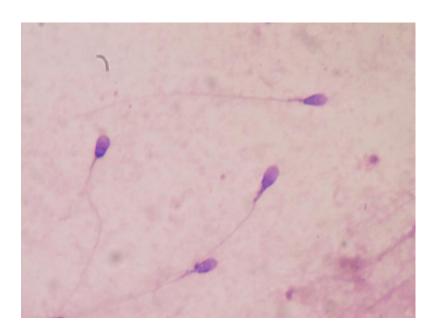






Fertilitätserhalt: Nachsorge

- Pubertätsentwicklung
- LH, FSH, Inhibin B, Testosteron
- Spermiogramm
- Anamnese: sex. Dysfunktion
- Aber wann? Wie häufig?





Fertilitätserhalt: Nachsorge

Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium

Roderick Skinner, Renee L Mulder, Leontien C Kremer, Melissa M Hudson, Louis S Constine, Edit Bardi, Annelies Boekhout, Anja Borgmann-Staudt, Morven C Brown, Richard Cohn, Uta Dirksen, Alexsander Giwercman, Hiroyuki Ishiguro, Kirsi Jahnukainen, Lisa B Kenney, Jacqueline J Loonen, Lilian Meacham, Sebastian Neggers, Stephen Nussey, Cecilia Petersen, Margarett Shnorhavorian, Marry M van den Heuvel-Eibrink, Hanneke M van Santen, William H B Wallace, Daniel M Green



| | North American Children's Oncology Group | Dutch Childhood Oncology Group | | Scottish Intercollegiate p Guidelines Netwo | Concordant or discordan |
|--|---|-----------------------------------|---|---|----------------------------|
| Who needs impaired spermatogenesis su | rveillance? | | | | |
| At risk | | All survivors | | | |
| Alkylating agents* | Yes | Not specified | Yes | Yes | Discordant |
| Which surveillance modality should be use | ed? | | | | |
| Tanner staging | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| Testicular volume | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| FSH | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| Inhibin B | Not specified | Not specified | Yes | Not specified | Discordant |
| Semen analysis | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| At what frequency should impaired spermatogenesis sorveillance be performed? | | | | | |
| Tanner staging | Every 1 year (until sexually mature) | , | Every 0.5 year (all survivors, until sexually mature) | Not specified | Discordant |
| Testicular volume | Every 1 year | Every visit | Every 0-5 year (all survivors) | Not specified | Discordant |
| FSH | In sexually mature patients if unable to obtain semen analysis | As clinically indicated | Every 0-5–1 years | Not specified | Discordant |
| Inhibin B | N/A | - | Every 0-5–1 years (if available) | N/A | N/A |
| Semen analysis | As requested by patient | As clinically indicated | When appropriate | Not specified | Partly concordant |
| What should be done when abnormalities | are identified? | | | | |
| Refer to specialist | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| Consider assisted reproductive technology | Yes (by consultation) | Not specified | Yes | Yes | Discordant |



Fertilitätserhalt: Nachsorge

Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium

Roderick Skinner, Renee L Mulder, Leontien C Kremer, Melissa M Hudson, Louis S Constine, Edit Bardi, Annelies Boekhout, Anja Borgmann-Staudt, Morven C Brown, Richard Cohn, Uta Dirksen, Alexsander Giwercman, Hiroyuki Ishiguro, Kirsi Jahnukainen, Lisa B Kenney, Jacqueline J Loonen, Lilian Meacham, Sebastian Neggers, Stephen Nussey, Cecilia Petersen, Margarett Shnorhavorian, Marry M van den Heuvel-Eibrink, Hanneke M van Santen, William H B Wallace, Daniel M Green



| | North American Children's Oncology Group | Dutch Childhood Oncology Group | | Scottish Intercollegiate p Guidelines Netwo | Concordant or discordan |
|---|---|-----------------------------------|---|---|----------------------------|
| Who needs impaired spermatogenesis su | rveillance? | | | | |
| At risk | | All survivors | | | |
| Alkylating agents* | Yes | Not specified | Yes | Yes | Discordant |
| | | | | - | |
| Which surveillance modality should be use | ed? | | | | |
| Tanner staging | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| Testicular volume | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| FSH | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| Inhibin B | Not specified | Not specified | Yes | Not specified | Discordant |
| Semen analysis | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| At what frequency should impaired sperm | natogenesis surveillance be perfor | med? | | | |
| Tanner staging | Every 1 year (until sexually mature) | Every visit | Every 0-5 year (all survivors, until sexually mature) | Not specified | Discordant |
| Testicular volume | Every 1 year | Every visit | Every 0-5 year (all survivors) | Not specified | Discordant |
| FSH | In sexually mature patients if unable to obtain semen analysis | As clinically indicated | Every 0-5-1 years | Not specified | Discordant |
| Inhibin B | N/A | N/A | Every 0-5–1 years (if available) | N/A | N/A |
| Semen analysis | As requested by patient | As clinically indicated | When appropriate | Not specified | Partly concordant |
| What should be done when abnormalities | are identified? | | | | |
| Refer to specialist | Yes | Yes | Yes | Yes | Concordant |
| Consider assisted reproductive technology | Yes (by consultation) | Not specified | Yes | Yes | Discordant |
| | | | | | |





Schwangerschaft/Vaterschaft nach Stammzelltransplantation

Bone Marrow Transplantation (2017) **52,** 388–393 © 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0268-3369/17

www.nature.com/bmt

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy outcome following hematopoietic cell transplantation for thalassemia major

S Santarone¹, A Natale¹, P Olioso¹, D Onofrillo¹, C D'Incecco², G Parruti³ and P Di Bartolomeo¹

- 115 Patienten mit Thalassämie allo SZT 1983-2006
- 24 lost to follow up
- Studiengruppe: 75 Patienten (Langzeitüberleber, geheilt)
- 15 Frauen: 27 Schwangerschaften (21 spontan, 6 IVH, Embryotransfer): 23 Geburten
- 8 Männer: 15 Vaterschaften: 14 Geburten



Schwangerschaft/Vaterschaft nach Stammzelltransplantation

| UPN | Pregnancy | GA (weeks) | Live births | Gender | Weight (kg) | Percentile | Height (cm) | Percentile |
|-----|-----------|------------|-------------|--------|-------------|------------|-------------|------------|
| 42 | 1 | 38 | 1 | F | 3.750 | 98 | 48 | 42 |
| | 2 | 37 | 2 | M | 3.730 | 97 | 50 | 75 |
| 90 | 1 | 39 | 1 | M | 3.470 | 68 | 51 | 74 |
| 107 | 1 | 36 | 1 | F | 2.950 | 86 | 53 | 86 |
| | 2 | 36 | 2 | F | 2.450 | 34 | 49 | 26 |
| 109 | 1 | 37 | 1 | M | 2.950 | 56 | 47 | 26 |
| 121 | 1 | 35 | 1 | F | 2.160 | 38 | 47 | 79 |
| | 2 | 38 | 2 | M | 3.240 | 52 | 51 | 79 |
| 136 | 1 | 38 | 1 | M | 3.600 | 90 | 52 | 95 |
| 165 | 1 | 38 | 1 | M | 3.520 | 85 | 50 | 67 |
| 180 | 1 | 36 | 1 | M | 2.800 | 66 | 49 | 81 |
| | 2 | 38 | 2 | M | 3.200 | 48 | 50 | 58 |
| 201 | 1 | 40 | 1 | M | 4.200 | 98 | 54 | 99 |
| | 2 | 38 | 2 | M | 3.770 | 93 | 51 | 78 |
| 206 | 1 | 37 | 1 | M | 2.820 | 43 | 49 | 64 |
| | 2 | 38 | 2 | F | 2.650 | 14 | 49 | 54 |
| 216 | 1 | 38 | 1 | M | 2.880 | 28 | 48 | 27 |
| 235 | 1 | 37 | 1 | F | 1.990 | 3 | 44 | 5 |
| | 2 | 38 | 2 | F | 2.640 | 14 | 48 | 34 |
| 245 | 1 | 39 | 1 | M | 3.070 | 28 | 53 | 97 |
| 278 | 1 | 35 | 1 | M | 2.200 | 32 | 50 | 97 |
| | | | 2 | F | 2.400 | 54 | 48 | 84 |
| 335 | 1 | 38 | 1 | F | 2.300 | 5 | 45 | 5 |



Santarone 2017

 Dänische Studie (500 Patienten): Kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, genet. Erkrankungen nach Chemotherapie im Kindesalter (Winther 2012)





ZeitReise



Team "Frankfurter Modell" Universitätsklinikum Frankfurt:

Dr. A. Bachmann, Dr. L. Koch (Gyn/Repro), Prof. Ochsendorf (Andrologie), Prof. Rolle, Prof. Fiegel (Kinderchirurgie), Dr. Paetow, Dr. Ohlenschläger (päd. Endokrinologie), S. Lange (Psychologie), Prof. P. Bader, Dr. A. Jarisch, Dr. J. Sörensen (päd. Stammzelltransplantation), Prof. T. Klingebiel, Prof. T. Lehrnbecher, PD K. Bochennek u.a.(päd. Häma/Onkologie)



Luzie mächte einmal Multer werden