

Fertilitätserhalt bei Mädchen und jungen Frauen vor gonadotoxischer Therapie

J. Ittstein
Köln, 22.03.2019



NO CONFLICT OF INTEREST

Köln, den 22.03.2019 Julia Ittstein



Fertilitätsprotektion: Warum?

- 80% Überlebensrate in der pädiatrischen Onkologie (Leisenring et al. 2009)
- Jugendliche Patienten möchten informiert werden über gonadotoxische Nebenwirkung der Therapie und aktiv im Entscheidungsprozess eingebunden sein (Zebrack et al. 2004)
- 90% der Überlebenden einer kinderonkol. Erkrankung haben später Kinderwunsch (Borgmann-Staudt et al. 2012)
- Fertilitätserhalt bei Erwachsenen seit Jahren fest etabliert. Somit stellt sich die Frage nach der ethischen und medizinischen Indikation zur Umsetzung bei pädiatrischen Patienten/Patientinnen.



Erfolgreich seit 13 Jahren

FertiPROTEKT
Netzwerk für fertilitätsprotective Maßnahmen



Perspektive Fertilität

**Indikation und Durchführung
fertilitätsprotectiver Massnahmen
bei onkologischen und nicht-onko-
logischen Erkrankungen**

M. Balcerek, K. Behringer, A. Borgmann-Staudt, C. Bürkle,
T. Fehm, M. Fey, A. Germeyer, M. Goeckenjan, J. Henes,
M. Henes, S. Kliesch, M. Korell, J. Liebenthron, F. Nawroth,
P. Sager, A. Schüring, M. von Wolff, P. Wimberger



FertiPROTEKT
Netzwerk für fertilitätsprotective Maßnahmen



<http://fertiprotekt.com>

<https://www.doccheck.com>



S2k- Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkolog. Erkrankungen

8. Maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Leitlinienprogramm



Konsensbasierte Empfehlung 8.E92	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Wirksamkeit einer medikamentösen Protektion (z.B. GnRH-Agonisten) im Jugendalter ist bislang noch fraglich. Vor der Pubertät soll eine GnRH-Agonisten Behandlung nicht stattfinden.	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E93	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Ovariopexie soll in Abhängigkeit von der zu erwartenden Strahlendosis am Ovar in der Tumorkonferenz besprochen werden. Die Empfehlung soll mit der Patientin und der Familie besprochen werden.	

AWMF Nr.: 015-082 Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen
 Gültig bis: 10/2020
 Evidenzlevel: S2k <http://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/>

8. Maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Leitlinienprogramm



Konsensbasierte Empfehlung 8.E94	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Postpubertär kann nach Stimulationsbehandlung eine Kryokonservierung von Oozyten erfolgen. Dies soll vor Therapiebeginn stattfinden, wenn dieser um 2 Wochen verschoben werden kann.	

Konsensbasierte Empfehlung 8.E95	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Indikation zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei prä- und peripubertären Mädchen ist derzeit unklar. Sie erfordert eine individuelle Abwägung von der Art der Therapie und der gonadotoxischen Dosis.	

AWMF Nr.: 015-082 Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen
 Gültig bis: 10/2020
 Evidenzlevel: S2k <http://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/>



S1 GPOH 3/2015 – Leitlinie

Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie



erarbeitet von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), dem Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ), der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA) und den Netzwerken FertiProtekt, Androprotect und PanCare.

AWMF-Register Nr.	025/034	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten

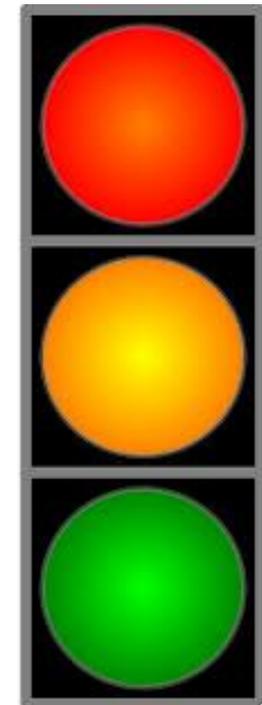


Risiko eines gonadotoxischen Effekts

AWMF-Leitlinien: S1 GPOH 3/2015 und S2K DGGG 9/2017

Ovartoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika

Risiko	Regime/Substanz
hohes Risiko (> 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö)	<ul style="list-style-type: none"> • CMF, CEF, CAF, TAC × 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre • Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere alkylanzienbasierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan) • BEACOPP × 6 – 8 bei Frauen > 35 Jahre
intermediäres Risiko (40 – 60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö)	<ul style="list-style-type: none"> • CMF, CEF, CAF, TAC × 6 bei Frauen 30 – 39 Jahre • AC × 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre • AC oder EC × 4 → Taxan • BEACOPP × 6 – 8 bei Frauen 25 – 35 Jahre • CHOP × 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre • Knochen- und weichteilsarkomtypische Therapie
niedriges Risiko (< 20%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö)	<ul style="list-style-type: none"> • CMF, CEF, CAF, TAC × 6 bei Frauen ≤ 30 Jahre • AC × 4 bei Frauen ≤ 40 Jahre • BEACOPP × 6 – 8 bei Frauen < 25 Jahre • ABVD × 2 – 4 • CHOP × 6 bei Frauen < 35 Jahre CVP • AML-typische Therapie (Anthrazyklin/ Cytarabin) • ALL-typische Therapie (multi-agent) FOLFOX bei Frauen ≤ 40 Jahre



Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes



GnRH- Analoga



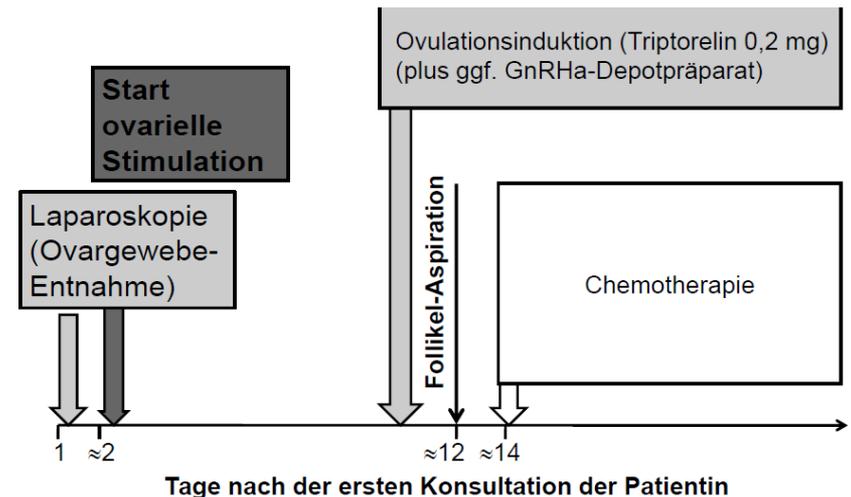
Kryokonservierung
von Ovargewebe



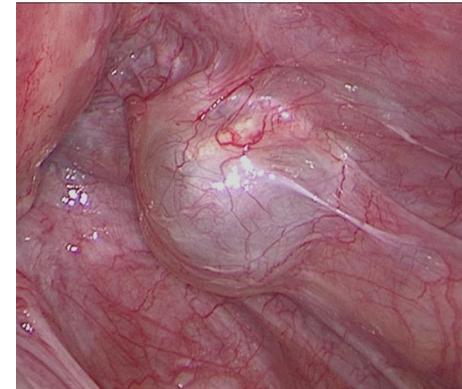
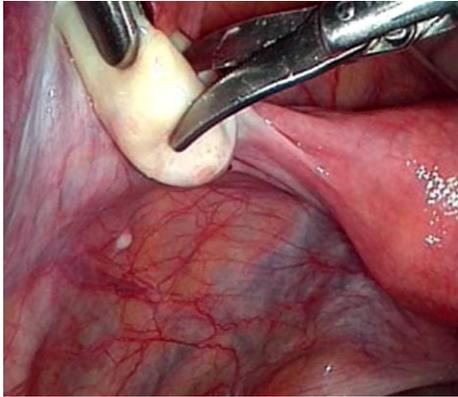
Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten



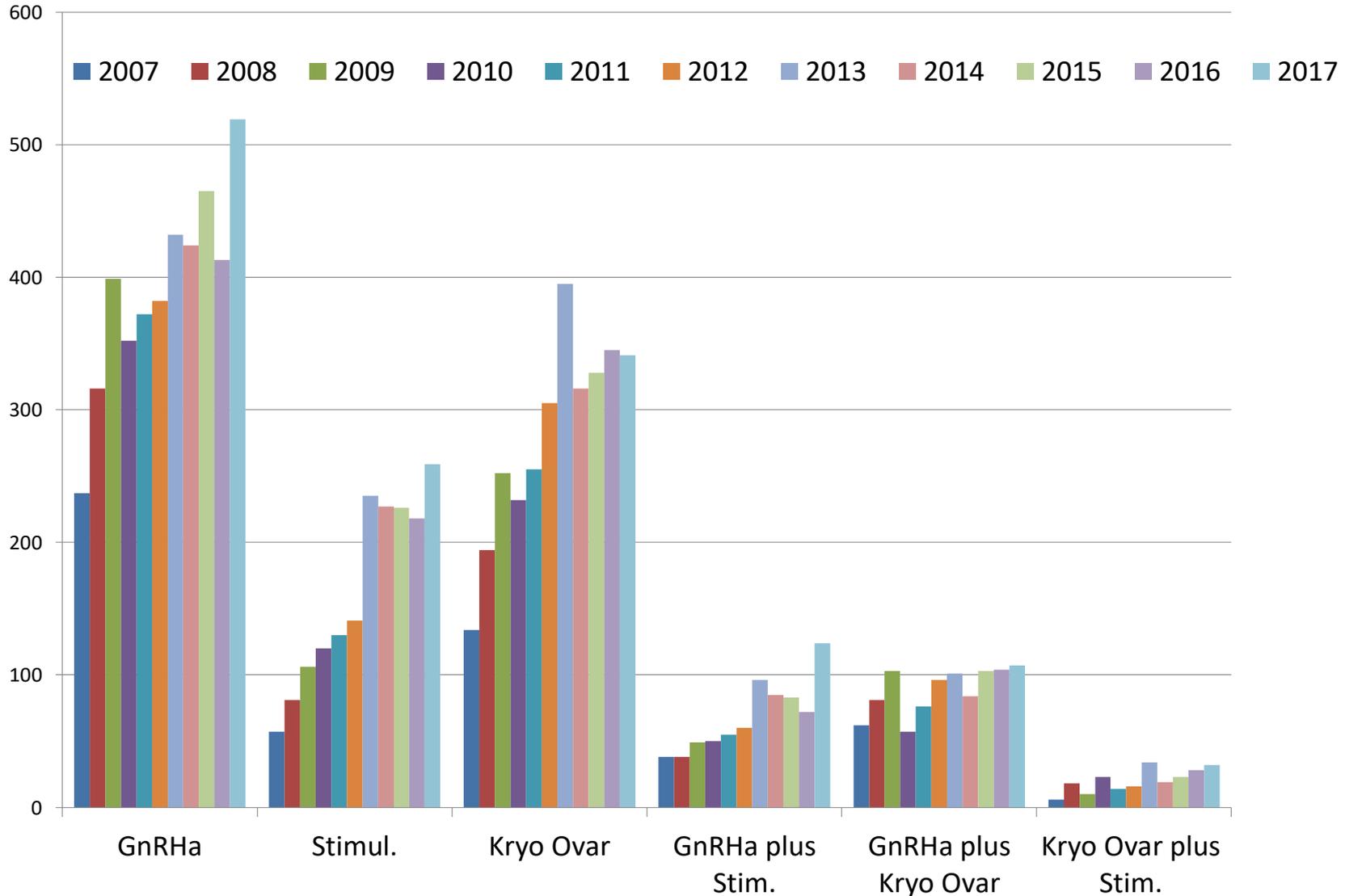
Transposition der Gonaden aus dem Becken



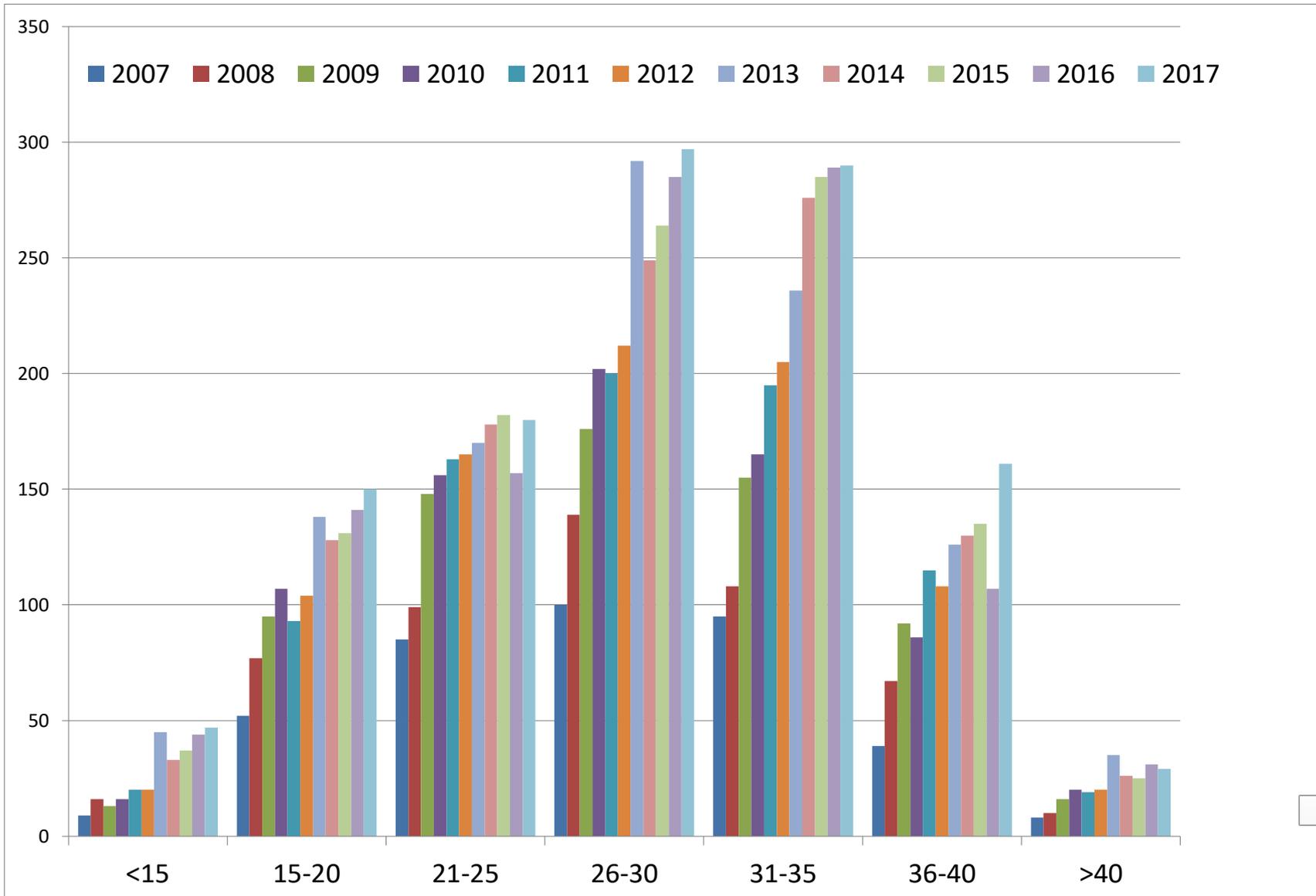
Kryokonservierung/Retransplantation von Ovargewebe in Bonn



Registerauswertung FertiPROTEKT



Registerdaten FertiPROTEKT



20.05.2016 | Satzungleistung der Krankenkasse

Keine Satzungsleistung: Kosten für Einfrieren von Ei- und Samenzellen

Pressemitteilung Hessisches LSG / Haufe Online
Reaktion

★★★★★ 0



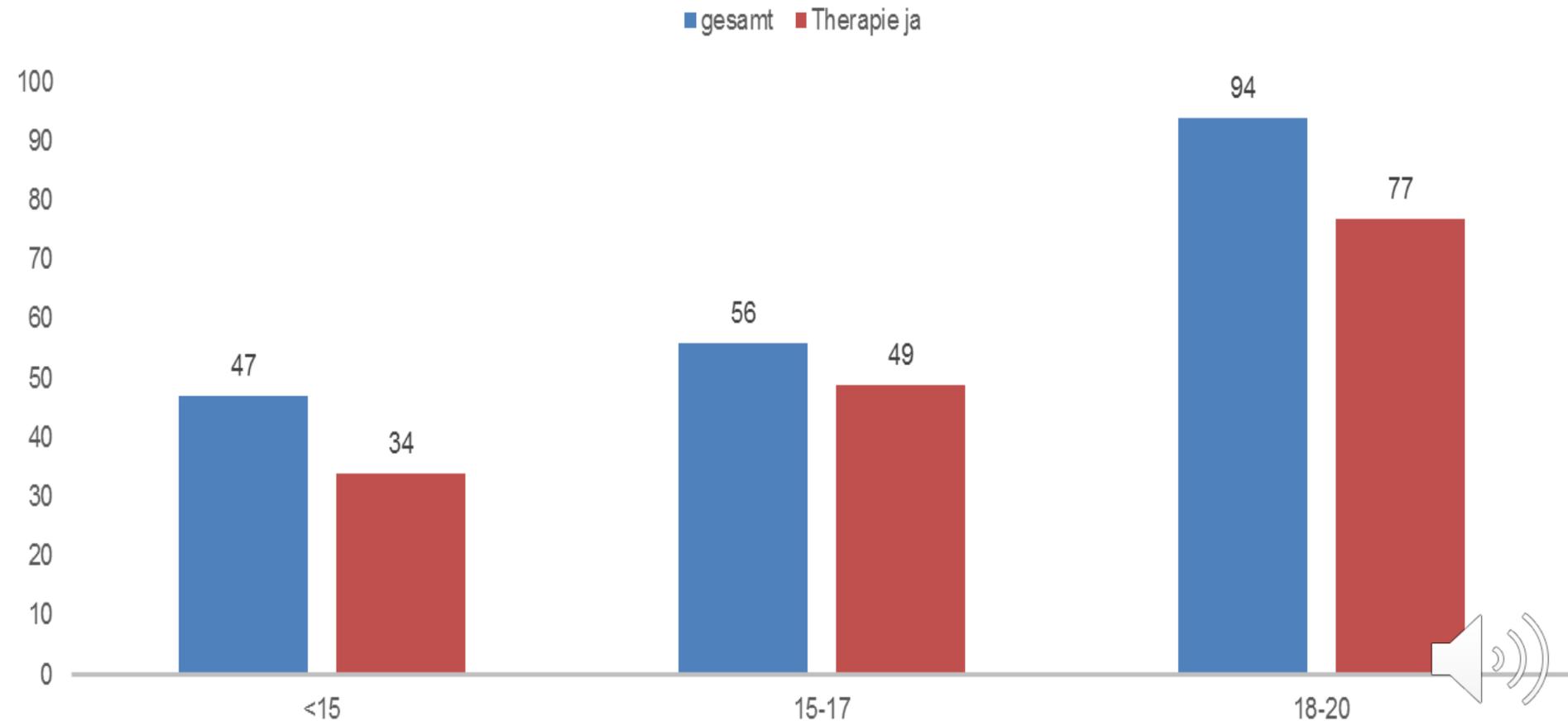
Krankenkassen dürfen Kryokonservierung nicht kraft Satzung bezuschussen
Bild: MEV Verlag GmbH, Germany

Bald Kassenleistung!

Das TSVG (Terminservice- und Versorgungsgesetz) wurde am 14.3.19 vom Bundestag beschlossen.



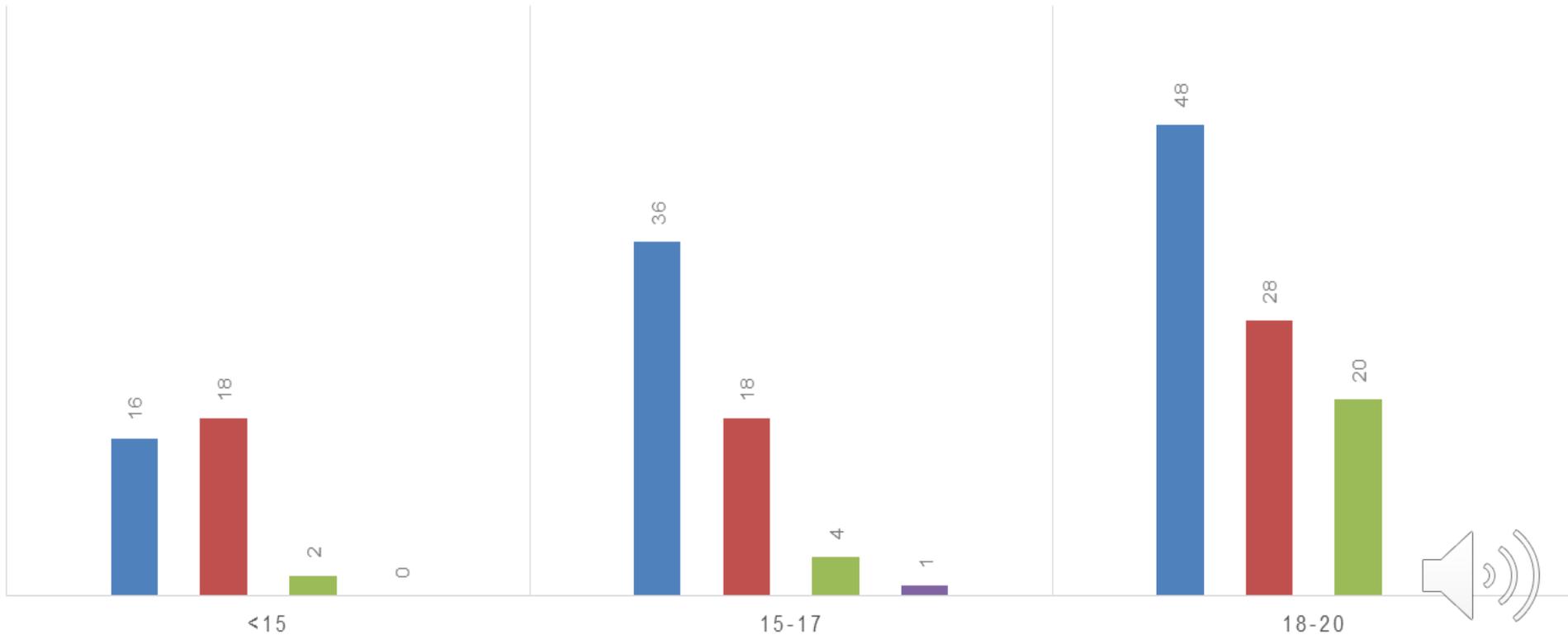
Registerdaten 2017 Ferti*PROTEKT* - Kinder



Registerdaten 2017 FertiPROTEKT - Kinder

DURCHGEFÜHRTE THERAPIE

■ GnRHa ■ Gewebe gesamt ■ ovar. Stimul ■ Transposition



Beratung UKF2015-2019

Altersverteilung der 54 beratenen Mädchen (Repro):

0-4	5-9	10-15	16-18
6	6	21	20

Anteile in der bisherigen 32 Ovar- Kryokonservierungen:

2	6	17	7
---	---	----	---



Kinder und deren Diagnosen am UKF 2015/2018 (Auszug)

Age(Years)	Diagnose	Treatment	Preservation /Type
2	ALL	SCT	Counseling
2	AML	SCT	Counseling
3	MDS	SCT	Ovar- Cryopres.
4	Thalassemia major	SCT	Ovar- Cryopres.
5	Aplasia	SCT	Ovar- Cryopres.
7	Agranulocytosis	SCT	Ovar- Cryopres.
7	Blackfan-Diamond Anaemia	SCT	Ovar- Cryopres.
8	Rhabdomyosarcoma	CHT	Ovar- Cryopres.
8	Medulloblastom	CHT	Counseling
9	Thalassemia major	SCT	Ovar- Cryopres.
10	Medulloblastom	CHT	Counseling
10	Ewing Sarcoma	CHT	Ovar- Cryopres.
10	M. Hodgkin	CHT	Counseling
12 (prepubertal)	Neutropenia	SCT	Ovar- Cryopres.
12 (prepubertal)	Osteosarcoma	CHT	Ovar- Cryopres.
12 (postpubertal)	Osteosarcoma	CHT	Ovar- Cryopres.
13 (prepubertal)	Sickel cell disease	SCT	Ovar- Cryopres.
13 (prepubertal)	Sickel cell disease	SCT	Counseling



Vernetzung betroffener Fachrichtungen!

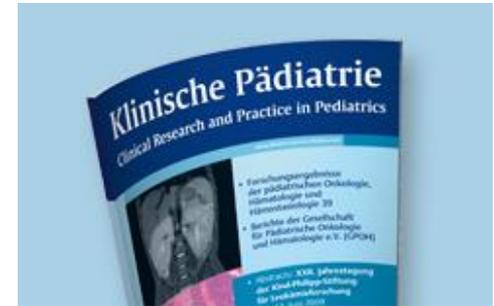
Übersicht

KlinPadiatr/1031/19.1.2018/MPS

Thieme

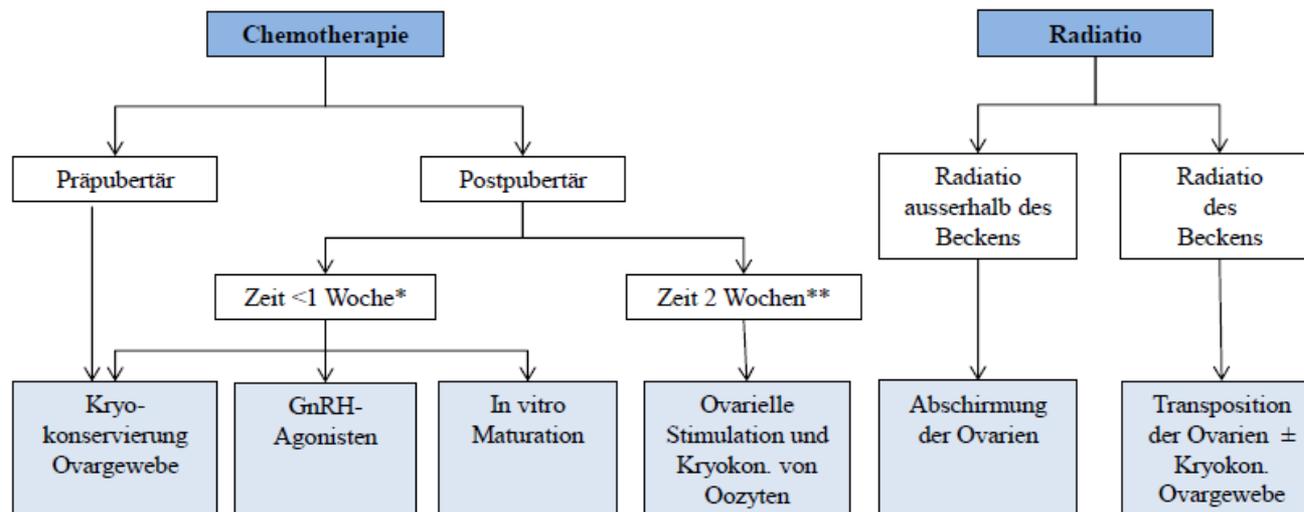
Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Kindern und Jugendlichen

Fertility Preservation in Prepubertal und Pubertal Children and Adolescents



Autoren

Nicole Säger¹, Andrea Jarisch², Falk Ochsendorf³, Thomas Klingebiel², Jana Liebenthron⁴, Sabine Kliesch⁵, Michael von Wolff⁶



Vernetzung betroffener Fachrichtungen!

Onkologische Pädiatrie

Fertilitätserhalt bei Kindern mit Krebs

Immer mehr Kinder überleben eine onkologische Erkrankung immer länger. Wenn sich dann später der Kinderwunsch einstellt, gibt es Hoffnung. Allerdings gilt es, sich darauf bereits früh vorzubereiten – zum Teil parallel oder schon vor der Krebstherapie. Eine Beratung über ihre Chancen erhalten indes hierzulande die wenigsten.



FertiPROTEKT
Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen

Perspektive Fertilität

Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen

M. Balcerak, K. Behringer, A. Borgmann-Staudt, C. Bürkle, T. Fehm, M. Fey, A. Germeyer, M. Goeckenjan, J. Henes, M. Henes, S. Kliesch, M. Körell, J. Liebenthron, F. Nawroth, P. Sager, A. Schüring, M. von Wolff, P. Wimberger

FertiPROTEKT
Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen



Aufklärung und Information – auch für Betroffene!



ZeitReise

Die Informationsbroschüre "Zeitreise - Heute für Morgen" des FertiPROTEKT Netzwerk e.V. für von einer Krebserkrankung betroffene Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern ist ebenfalls zum [Download](#) verfügbar.



Fazit

- Beratung im Team (Onkologe, Transplanteur, Reproduktionsmediziner)
- Anamnese, Hormonstatus, Tanner-Stadien. Sexualität, Reife des Kindes
- **Detaillierte Informationsvermittlung an Kind/Eltern (Therapie, Zeitrahmen)**
- **Fertilitätserhalt in Abhängigkeit von Diagnose, gepl. Therapie**
- Zeitfenster? Klinischer Status?
- Prognose? Kultur/Religion? Pat.- Wu
- Schriftliches Einverständnis
- Beratung steht im Vordergrund!



Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood

**Isabelle Demeestere^{1,2,*}, Philippe Simon³, Laurence Dedeken⁴,
Federica Moffa^{1,6}, Sophie Tsépélidis^{1,2,7}, Cecile Brachet⁵,
Anne Delbaere^{1,2}, Fabienne Devreker^{1,5}, and Alina Ferster⁴**

¹Research Laboratory on Human Reproduction, Faculty of Medicine, Université Libre de Bruxelles (ULB), Campus Erasme, CP636, 808 route de Lennik, 1070 Brussels, Belgium ²Fertility Clinic, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, 1070 Brussels, Belgium ³Gynecology Clinic, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (ULB), 1070 Brussels, Belgium ⁴Department of Hematology-Oncology, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), 1020 Brussels, Belgium ⁵Department of Endocrinology, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), 1020 Brussels, Belgium ⁶Present address: Instituto Marqués, Assisted Reproduction Service, Manuel Girona 33, MASIA, 08034 Barcelona, Spain ⁷Present address: Nivelles Hospital, Rue Samiette, 1400 Nivelles, Belgium

*Correspondence address. Tel: +32-2-5556358; E-mail: idemeest@ulb.ac.be

Submitted on April 3, 2015; resubmitted on May 7, 2015; accepted on May 14, 2015



Der erste *präpubertäre* Fall?

- Diagnose: Sichelzellanämie 5. LJ
- Thelarche: 10 Jahre
- Kryokonservierung vor SZT: 13+11 Jahre
 - (62 Fragmente, gesamtes Ovar rechts)
- **Prim. Amenorrhoe (?)**
 - (FSH 6,2 LH 2,9 E2 28, Größe 158cm, Gewicht 37kg **BMI 14,8!**)
- Konditionierung (Busulfan, Cyclophosphamid, ATG, Cyclosporin, MTX)
- Induktion Menarche mit 15+5 (HRT)
- Kinderwunsch mit 24 (Hypergonadotroper Hypogonadismus)
- Re- Transplantation (4 Frag. Linkes Ovar, 6 Frag. peritoneal, 5 Frag. subcutan)
- Prämenopausale Situation: nach 4 Mon., Mens spontan: 5 Mon.
- Spontane Konzeption nach 2 Jahren, SPP am ET

human
reproduction

CASE REPORT *Infertility*

Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood

Isabelle Demeestere^{1,2,*}, Philippe Simon³, Laurence Dedeken⁴,
Federica Moffa^{1,6}, Sophie Tsépididis^{1,2,7}, Cecile Brachet⁵,
Anne Delbaere^{1,2}, Fabienne Devreker^{1,5}, and Alina Ferster⁴

¹Research Laboratory on Human Reproduction, Faculty of Medicine, Université Libre de Bruxelles (ULB), Campus Erasme, CP636, 808 route de Levensik, 1070 Brussels, Belgium; ²Fertility Clinic, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (ULB), 1070 Brussels, Belgium; ³Gynaecology Clinic, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (ULB), 1070 Brussels, Belgium; ⁴Department of Hematology-Oncology, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (H.UJEF), 1020 Brussels, Belgium; ⁵Department of Endocrinology, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (H.UJEF), 1020 Brussels, Belgium; ⁶Present address: Instituto Marqués, Assisted Reproduction Service, Manuel Girona 33, MASIA, 08034 Barcelona, Spain; ⁷Present address: Nivelles Hospital, Rue Samwete, 1400 Nivelles, Belgium

*Correspondence address. Tel: +32 2 5556358; E-mail: idemeest@ulb.ac.be

Submitted on April 3, 2015; resubmitted on May 7, 2015; accepted on May 14, 2015



Der zweite Fall: CNN/BBC 12/2016

Moaza Al Matrooshi, 24J



“She is the first person in the world to have had a successful pregnancy using ovarian tissue that was harvested before the onset of puberty and the only person to have her ovaries transplanted back after 13 years in storage”



Vielen Dank

Kontaktieren Sie uns bei Fragen unter 0228-287-15779



Ihr Team der Gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
am UK Bonn

julia.ittstein@ukbonn.de

