

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Bedeutung der ovariellen Kryokonservierung im Spektrum fertilitätserhaltender Maßnahmen bei der Frau

Sonntag B, von Schönfeldt V, Greb RR, Kiesel L

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2006; 3 (1), 11-16

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

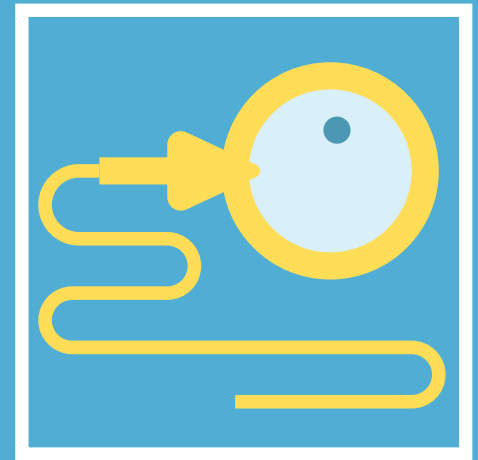
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

SAVE THE DATE

10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



World Conference Center **BONN**

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam
PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff
Prof. Dr. med. Nicole Sanger

BACK TO THE FUTURE

Bedeutung der ovariellen Kryokonservierung im Spektrum fertilitätserhaltender Maßnahmen bei der Frau

B. Sonntag¹, V. von Schönfeldt², R. R. Greb¹, L. Kiesel¹

Fortschritte in der Behandlung onkologischer Erkrankungen haben in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensprognose geführt. Schwerwiegende Nebenwirkung hierbei eingesetzter Therapien ist die potentielle Beeinträchtigung bis Zerstörung der Gonadenfunktion. Generell sollten Möglichkeiten zum Gonadenschutz, wie zum Beispiel durch die Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld, vor Beginn einer potentiell gonadotoxischen Therapie erwogen werden. Die Effektivität einer hormonellen Gonadenprotektion durch GnRH-Analoga konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die Durchführung einer ovariellen Stimulation mit nachfolgender IVF-/ICSI-Therapie und Kryokonservierung befruchteter Vorkernstadien ist nur bei postpubertären Patientinnen in fester Partnerschaft eine Option. Hingegen ist eine erfolgreiche Kryokonservierung nicht befruchteter Oozyten nach wie vor nicht im vergleichbaren Ausmaß etabliert. Eine in neuerer Zeit vielfach diskutierte Alternative insbesondere für Patientinnen vor Erlangung der Geschlechtsreife stellt die Gewinnung und Kryokonservierung ovariellen Gewebes mit den darin enthaltenen Keimzellen dar. Es wurden kürzlich zwei Geburten nach Verwendung von kryokonserviertem und an den Ort der Entnahme (orthotope Autotransplantation) retransplantiertem Ovargewebe publiziert. Alternative Verwendungsmöglichkeiten reichen von der Rückübertragung an andere, besser zugängliche Körperstellen (heterotop) sowie in einen Fremdorganismus (Xenotransplantation) bis hin zur künstlichen Reifung von Oozyten außerhalb des Körpers (In-vitro-Maturation). Zusammenfassend sind somit trotz bereits einzelner, mit großer öffentlicher Aufmerksamkeit bedachter Erfolge die bisherigen Ansätze zur Nutzung des durch Kryokonservierung geschützten Ovargewebes noch weitestgehend als experimentell anzusehen. Die potentielle Option zur Fertilitätserhaltung mittels ovarieller Kryokonservierung sollte jedoch betroffenen Patientinnen nach individueller Beratung und Nutzen-Risiko-Abwägung in dafür logistisch eingerichteten Zentren zukünftig angeboten werden.

Schlüsselwörter: ovarielle Kryokonservierung, Fertilitätserhaltung, Gonadentoxizität

Ovarian Cryopreservation for Female Fertility Preservation. As a consequence of improved treatment for cancer, survival rates have increased greatly over the past years. Gonadal toxicity is a common side effect of systemic chemotherapy or radiotherapy and can significantly impair future fertility in women. Gonadal protection by oophoropexy is preferable in cases of radiotherapy only. The efficacy of GnRH analogues in hormonal protection of the gonads has not been proven yet. Ovarian stimulation followed by IVF/ICSI with cryopreservation of fertilised oocytes is applicable only for postpubertal patients with partners. Successful cryopreservation of unfertilised oocytes still has not been comparably well established. A newly emerging alternative is the cryopreservation of ovarian tissue which is applicable also for prepubertal patients. Two human births following the orthotopic retransplantation of ovarian tissue have recently been published. Alternatively discussed methods include heterotopical autotransplantation as well as xenotransplantation or in vitro maturation of oocytes. In summary, despite a limited number of successful procedures that have caught public attention the optimal use of cryopreserved ovarian tissue still has to be established and therefore the method is still considered to be experimental. The option to preserve ovarian tissue should nevertheless be offered to patients after a thorough discussion of the individual risks and benefits in centers with a logistical and operational setup. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 3 (1): 11–6.**

Key words: ovarian cryopreservation, fertility preservation, gonadal toxicity

Hintergrund

Fortschritte in der Behandlung onkologischer Erkrankungen haben in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensprognose erkrankter Patienten geführt. Dies trifft insbesondere auch für die Behandlung von Kindern und jugendlichen Patienten zu [1–3]. Aufgrund über 90%iger Heilungsraten zum Beispiel bei Morbus Hodgkin sind bereits heute schätzungsweise 0,1 % aller 20jährigen [4], im Jahr 2010 voraussichtlich eine von 250 Personen [5] Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter. Eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen zytotoxischer Therapien (Chemo- und/oder Radiotherapie) ist die drohende teilweise oder komplette Zerstörung der Gonadenfunktion [6, 7]. Bei allgemein steigenden Inzidenzen für eine Vielzahl von Krebserkrankungen [8] und gleichzeitig steigendem Alter der Frau bei Entscheidung für das erste Kind ist somit eine zunehmende Zahl von prämenopausalen Frauen von einer akuten Einschränkung ihres reproduktiven Potentials bedroht. Aufgrund der gestiegenen Chancen für das rezidivfreie Überleben ihrer onkologischen Erkrankung

tritt das Kriterium der späteren Lebensqualität zunehmend in den Vordergrund, wozu in einer Befragung 76 % aller erwachsenen, geheilten und kinderlosen Patienten die Erfüllung ihres Kinderwunsches zählen [9]. Information und Aufklärung über zukünftige Fertilität und eventuelle Einschränkungen durch ihre behandelnden Ärzte werden von einer überwiegenden Mehrheit betroffener Patientinnen ausdrücklich gewünscht [10].

Gonadentoxizität

Tatsächlich ist die exakte Inzidenz eines Ovarversagens abhängig von den Therapieschemata und anderen Einflußfaktoren, wie zum Beispiel dem Alter. So konnte gezeigt werden, daß das Risiko jugendlicher Patientinnen für ein vorzeitiges Ovarversagen zwischen dem 21. und 25. Lebensjahr nach Überleben einer onkologischen Erkrankung um den Faktor 5 erhöht war [11]. Die Anzahl der im Eierstock zur Verfügung stehenden Oozyten ist während der intrauterinen Lebensphase am größten und nimmt danach exponentiell bis zum kompletten Verbrauch der Follikelreserve ab. Das Dogma einer sich postnatal nicht erneuernden Keimzellreserve bei der Frau konnte kürzlich durch die Identifikation von proliferativen Stammzellen im Mausovar lediglich angezweifelt, jedoch noch nicht schlüssig widerlegt werden [12]. Neben der Keimzellreifung erfolgt in den Follikeln die Steroidhormonproduktion, durch deren Ausfall es zum klinisch erkennbaren Eintritt einer (vorzeitigen) Meno-

Eingegangen: 05.08.2005; akzeptiert nach Revision 25.11.2005

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und dem ²Institut für Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Münster
Korrespondenzadresse: Dr. med. Barbara Sonntag, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, D-48129 Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33;
E-Mail: sonnta@uni-muenster.de

pause kommt. Nicht immer geht eine posttherapeutisch auftretende Amenorrhö auch mit einem vorzeitigen Ovarialversagen einher, genau wie umgekehrt trotz weiter bestehender Menstruationszyklen eine nicht unerhebliche Einschränkung der Fertilität vorliegen kann [11, 13, 14]. Zur prä- und posttherapeutischen Abschätzung der ovariellen Reserve hat sich daher neben der Klinik eine Reihe biophysikalischer und biochemischer Marker etabliert (Tab. 1). Die Anwendung ionisierender Strahlen sowie chemotherapeutischer Agenzien führt zu einem steilen Anstieg der natürlichen Follikelverlustrate. Hierbei bestehen große Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen von Chemotherapeutika, die häufig in Kombinationsschemata eingesetzt werden, sodaß die Toxizität der Einzelsubstanzen selten mit letzter Präzision bekannt ist. Generell gelten jedoch Alkylanzien, die zu einer Zellschädigung unabhängig vom Teilungszyklus führen, als besonders toxisch [6, 15]. Die Einordnung verschiedener Chemotherapeutika in drei Risikokategorien bezüglich der ovariellen Schädigung gibt Tabelle 2 wieder. Eine Dosisabhängigkeit konnte beispielsweise für Zyklophosphamid beim Menschen nachgewiesen werden [7]. Die Altersabhängigkeit im Ausmaß der Beschädigung der ovariellen Reserve trifft sowohl für die Strahlentherapie [17] als auch für systemische Chemotherapien [18] zu. Dabei zeigt das Ovar jüngerer Patientinnen mit einem noch größeren Keimzellpool generell eine geringere Verlustrate durch toxische Schädigungen. In Tabelle 3 wird der Versuch einer Risikogruppierung für eine spätere Fertilitätseinschränkung bei typischen Krebserkrankungen des Kindes- und Jugendalters vorgenommen. Aufgrund des im Einzelfall nicht mit letzter Sicherheit prognostizierbaren Effekts verschiedener Therapien auf die Fertilität ist in jedem Fall auch auf die Notwendigkeit kontrazeptiver Maßnahmen bei nicht bestehendem Kinderwunsch hinzuweisen.

Etablierte Verfahren

Als etablierte Verfahren zum Fertilitätserhalt können die Ovariopexie zur Gonadenprotektion [20] sowie die Kryokonservierung von Pronuklei beziehungsweise Embryonen [21] nach vorausgegangener ovarieller Stimulation und *In-vitro*-Fertilisation (IVF) angesehen werden. Die Ovariopexie kommt hierbei jedoch insbesondere für Patientinnen mit einer ausschließlichen Radiotherapie im Bereich des Beckens in Frage. Der Versuch der hormonellen Gonadenprotektion durch Applikation von GnRH-Agonisten kann aufgrund einer widersprüchlichen [22, 23] und einer in Ermangelung ausreichend großer randomisierter Studien insgesamt unzureichenden Datenlage noch nicht abschließend beurteilt werden. Vom physiologischen Standpunkt aus erscheint nur ein Bruchteil der durch die Chemotherapie bedrohten Follikel in einem Stadium der hormonellen Beeinflussbarkeit, da die Gonadotropinabhängigkeit erst bei bereits in den Pool der wachsenden Follikel rekrutierten antralen Follikel gegeben ist [24]. Grundvoraussetzung für die Durchführung einer ovariellen Stimulationstherapie mit nachfolgender IVF ist eine postpubertäre Patientin, die sich in einer stabilen Partnerschaft befindet. Ein benötigter Zeitraum von mindestens zwei Wochen zur Eizellgewinnung wird bei vielen Krebserkrankungen, die einen raschen Behandlungsbeginn erforderlich machen, als nachteilig erachtet. Die erst nach bereits begonnener Chemotherapie durchgeführte IVF scheint deutliche Einbußen in den Erfolgsraten nach sich zu ziehen [25, 26].

Tabelle 1: Marker der ovariellen Reserve (mod. nach [14])

Biophysikalische Marker	Biochemische Marker
<ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall <ul style="list-style-type: none"> – Ovarvolumen – Anzahl antraler Follikel – Ovarielle Durchblutung 	<ul style="list-style-type: none"> • Basishormonspiegel (frühe Follikelphase) <ul style="list-style-type: none"> – FSH, LH, Estradiol – Inhibine und Aktivin – AMH • Ovarielle Stimulationstests <ul style="list-style-type: none"> – GnRH-Test – HMG-Test – Clomifen-Test – FSH (EFORT)

Tabelle 2: Risikoabschätzung für die Gonadentoxizität unterschiedlicher Chemotherapeutika (mod. nach [16])

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Zyklophosphamid	Cisplatin	Vinkristin
Ifosphamid	Carboplatin	Methotrexat
Chlormethin	Doxorubicin	Dactinomycin
Busulfan	Bleomycin	
Melphalan	5-FU	
Procarbazin	Vinblastin	
Chlorambucil		

Tabelle 3: Risikoabschätzung für eine spätere Subfertilität nach typischer Behandlung häufiger Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter (mod. nach [19])

Hohes Risiko (> 80 %)	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko (< 20 %)
Ganzkörperbestrahlung	AML	ALL
Beckenbestrahlung	Hepatoblastom	Wilms' Tumor
Myeloablative CTX	Osteosarkom	Retinoblastom
Morbus Hodgkin (Alkylanzieneinsatz)	Morbus Hodgkin (alternierendes Regime)	Keimzelltumoren (ohne Bestrahlung)
Weichteilsarkome (metastasiert)	Neuroblastom	Weichteilsarkom (Stadium I)
Ewing-Sarkom (metastasiert)	Ewing-Sarkom (nicht metastasierend)	
	NHL	

Ein zusätzlicher potentieller Risikofaktor bei hormonabhängigen Tumoren ist der mit der ovariellen Stimulation einhergehende, wenn auch kurzzeitige Estrogenanstieg. Inwieweit sich hier der alternative Einsatz von Aromataseinhibitoren oder Antiestrogenen erfolgreich durchsetzen wird, kann trotz erster vielversprechender Ergebnisse noch nicht abschließend beurteilt werden [27]. Die Kryokonservierung reifer, unbefruchteter Eizellen ist hingegen trotz technischer Fortschritte („Vitrifikation“ [28]) in der breiten Anwendung weiterhin deutlich weniger erfolgreich. So wurden kumulative Schwangerschaftsraten pro aufgetauter Eizelle von 1,5 % bei konventioneller Kryokonservierung beziehungsweise 1,7 % bei Vitrifikation errechnet [16]. Die Gründe hierfür liegen vor allem in einer höheren Vulnerabilität der Eizelle gegenüber dem Einfriervorgang im Stadium der Metaphase II [29]. Insofern muß nach allgemeiner Einschätzung auch die Kryokonservierung von Eizellen trotz bereits vor 20 Jahren erstmals beschriebener Schwangerschaft [30] nach wie vor als experimentelles Verfahren angesehen werden [31]. Die Erfolge einzelner Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet sowohl bei der konventionellen Kryokonservierung [32, 33] als auch bei der Vitrifikation [34, 35] lassen jedoch das Potential einer Weiterentwicklung dieser Methodik für die Zukunft erkennen.

Ovarielle Kryokonservierung

Die Verfügbarkeit technischer Einrichtungen zur Kryokonservierung durch die weite Verbreitung dieser Methode im Rahmen der Lagerung überzähliger Pronuklei nach IVF-Therapie ermöglicht in vielen Zentren eine relativ unkomplizierte Ausweitung dieser Technik auch auf die Lagerung ovariellen Gewebes. Die Gewinnung ovariellen Gewebes kann minimalinvasiv im Rahmen einer Laparoskopie durch Kortextbiopsien erfolgen [36]. Die alternativ beschriebene einseitige Ovariectomie mit dem Ziel einer Organtransplantation blieb bislang auf den Tierversuch beschränkt [37]. Sowohl die Frage nach der Art des Eingriffs zur Gewebegewinnung als auch die Technik des Einfriervorgangs (beispielsweise Abkühlungsrate, Einsatz von Kryoprotektiva) müssen noch optimiert werden [38]. In einem Großteil der anwendungsbezogenen Publikationen [39, 40] wird der Einsatz eines langsamen computergestützten Abkühlungsprozesses und von DMSO als Kryoprotektivum beschrieben. Erste vielversprechende Publikationen finden sich auch zur Vitrifikation von humanem Ovarialgewebe [41]. Im Gegensatz zur Oozytenkryokonservierung bietet die ovarielle Kryokonservierung den Vorteil einer großen Zahl verfügbarer Keimzellen, die zum überwiegenden Teil in dem für den Einfriervorgang günstigeren unreifen Stadium und innerhalb der Follikel vorliegen. Bei der Präparation des Gewebes anfallende Oozyten unterschiedlicher Stadien können zur optimalen Ausnutzung aller Optionen zusätzlich für die Kryokonservierung eingesetzt werden [42, 43]. Gegenüber der IVF-Therapie bestehen zusätzliche Vorteile in einem minimalen Zeitbedarf sowie Unabhängigkeit von Alter und Partnerstatus der Patientin. Standardisiert sollte eine feingewebliche Untersuchung zum Nachweis von Follikeln und einer potentiellen malignen Beteiligung des Ovars erfolgen, wobei Methoden zum definitiven Ausschluß einer ovariellen

Metastasierung zwar wünschenswert, jedoch bislang nicht routinemäßig etabliert sind [44]. Wenngleich die ovarielle Kryokonservierung eine vielversprechende zukünftige Option für die Fertilitätserhaltung darstellen könnte, ist aufgrund des bisher experimentellen Stadiums im Einzelfall zu prüfen und mit der Patientin zu beraten, ob nicht andere, besser etablierte Verfahren zum Einsatz kommen sollten [45] (Abb. 1).

Bisherige Erfolge und Limitierungen in der Verwendung kryokonservierten Ovarialgewebes

Die optimale Weiterverwendung von kryokonserviertem Ovarialgewebe nach dem Auftauen ist derzeit noch ungeklärt. Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer Autotransplantation (Rücktransplantation in die Patientin) oder einer Xenotransplantation (Transplantation in einen Fremdorganismus), welche sowohl an den Ort der Entnahme (orthotop) als auch an einen anderen, beispielsweise besser zugänglichen Körperteil (heterotop) erfolgen kann. Als dritte Möglichkeit wird die *In-vitro*-Maturation gesehen (siehe auch Abb. 1). Nachdem bereits in den 1990er Jahren erste Schwangerschaften und Geburten im Tiermodell erzielt werden konnten [46, 47], hat die 2004 publizierte Arbeit über die erste menschliche Geburt nach orthotoper ovarieller Autotransplantation [48] das fachliche und öffentliche Interesse nochmals stimuliert. Kritiker wiesen jedoch auf eine unvollständige Dokumentation der hormonellen Ausgangslage bei der Patientin hin, sodaß die Vermutung einer Restfunktion des *in situ* verbliebenen Ovars als Herkunftsort für die zur Schwangerschaft führende Eizelle bestehen blieb [49]. Dahingegen hat die 2005 veröffentlichte Arbeit über eine zweite Geburt [50] die Durchführbarkeit dieser Methodik auch am Menschen eindeutig belegt. Zuvor hatten bereits mittels orthotoper Transplantationen das Follikel-

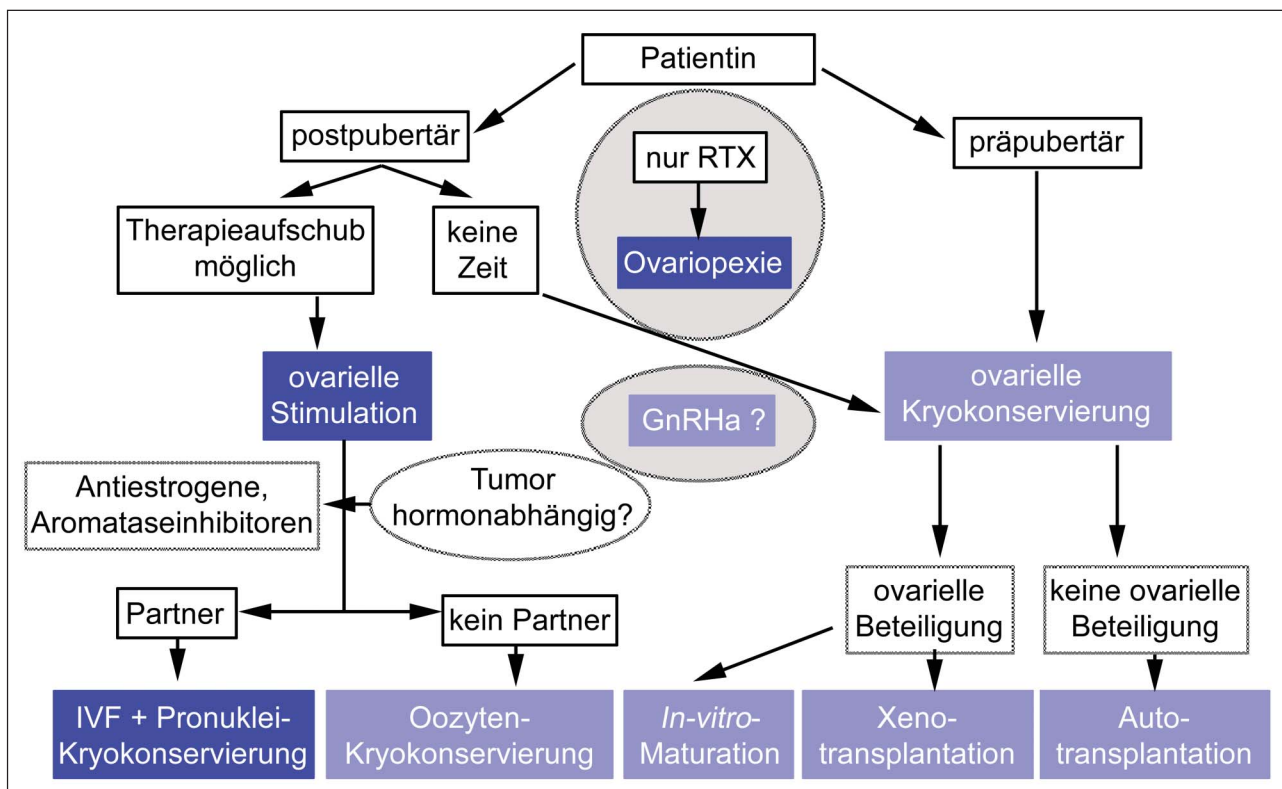


Abbildung 1: Einordnung der ovariellen Kryokonservierung im Spektrum alternativer fertilitätserhaltender Methoden

Tabelle 4: Risiko einer ovariellen Beteiligung bei malignen Erkrankungen (mod. nach [16])

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Leukämie	Mamma-Ca Stadium IV	Willms-Tumor
Neuroblastom	Kolon-Ca	Lymphome
	Adeno-Ca Zervix	Mamma-Ca I-III
		Rhabdomyosarkom
		Osteosarkom
		Plattenepithel-Ca Zervix
		Ewing-Sarkom

wachstum und die Wiederaufnahme endokriner Funktionen erzielt werden können [40, 51]. Auch mittels heterotoper Transplantationen konnten eine Wiederaufnahme der endokrinen Funktion über mehrere Jahre sowie eine Embryonalentwicklung erzielt werden [39, 52]. Als Vorteil dieser Methode werden ein einfacherer Zugangsweg bei der Transplantation, beim Follikelmonitoring und bei einem gegebenenfalls notwendigen Entfernen des Transplantats gesehen. Das Konzept ist von der Implantation von Nebenschilddrüsen-gewebe übernommen [53], mit typischen Lokalisationen im Bereich des Unterarms oder der Bauchwand. Als der die bisherigen Erfolge wesentlich limitierende Faktor wird eine hohe Follikelverlust-rate gesehen, die weniger einer Schädigung durch den Gefrier- beziehungsweise Auftauprozess, sondern vielmehr einer zeitweisen Ischämie im Verlauf der Transplantation zugeschrieben wird [54–56]. Während somit die bisher größten Erfolge mit einer Autotransplantation des Gewebes erzielt werden konnten, ist hierbei auch die größte Gefahr für die Patientin im Sinne einer Reinduktion der Ursprungerkrankung durch im Ovar-gewebe enthaltene maligne Zellen zu sehen. Die hohe Wahrscheinlichkeit für den Übergang einer malignen Erkrankung auf den Empfängerorganismus bei einer Übertragung von Ovar-gewebe in Mäusen, die an einer besonders aggressiven Form eines Lymphoms litten [57], sowie von Hodenzellen bei an Leukämie erkrankten Mäusen [58] machen deutlich, daß eine größere Sicherheit zumindest bei einigen Malignomen mit einem hohen Risiko einer ovariellen Beteiligung zu fordern ist (Tab. 4). Diese Sicherheit könnte lediglich eine Vermeidung der Rückübertragung in die Patientin selbst durch die Xenotransplantation oder die *In-vitro*-Maturation bieten. Während letztere sich derzeit nach wie vor in einem rudimentären Stadium befindet [59], führte die erstmals 1996 beschriebene Xenotransplantation von humanem Ovar-gewebe auf immun-defiziente Mäuse [60] in späteren Studien bereits zum Nachweis von Follikelwachstum und Ovulationen [61, 62]. Wahrscheinlich wird sich letztlich nicht nur eine als optimal anzusehende Verwendungsmöglichkeit für kryokonserviertes Ovar-gewebe durchsetzen, sondern verschiedene, in Abhängigkeit von den Bedürfnissen der Patientin optimierte Methoden.

Fazit und Ausblick

Erhöhte Überlebenschancen bei vielen Krebserkrankungen und die zunehmende Verlagerung des reproduktiven Lebensabschnitts in spätere Jahre haben im verstärkten Maße das Interesse auf die Notwendigkeit einer weiblichen Fertilitätserhaltung gelenkt. Neben den bereits etablierten Verfahren der Ovariopexie und der IVF-Therapie, die jedoch bei einer Vielzahl von Patientinnen aus verschiedenen Gründen nicht zur Anwendung kommen können, stellt die ovarielle Kryokonservierung eine sich

neu entwickelnde, vielversprechende Option dar. Trotz der beiden Fallberichte von Geburten nach Durchführung einer ovariellen Kryokonservierung mit anschließender Autotransplantation beim Menschen ist dieses Verfahren zum jetzigen Zeitpunkt als experimentell anzusehen. In Großbritannien und den USA wurden für Zentren, die eine ovarielle Kryokonservierung anbieten, Leitlinien herausgegeben [19, 63]. Die Einholung eines Ethikvotums und die Einbettung des klinischen Heilver-suches in eine wissenschaftliche Studie werden dort drin-gend angeraten. Dies trifft insbesondere für noch minder-jährige Patientinnen zu, bei denen – ausreichendes Ver-ständnis vorausgesetzt – neben der Einwilligung der Eltern unbedingt die persönliche Zustimmung zu dem Eingriff vorliegen sollte. Weiterhin sollte bereits im Vorfeld das Schicksal des eingelagerten Gewebes im Todesfall klar geregelt werden.

Ethische Bedenken hinsichtlich der Gesundheit der hierdurch gezeugten Kinder können zum jetzigen Zeit-punkt nicht unterstützt werden. Eine groß angelegte Stu-die hat das Wohlergehen der Nachkommen von Überle-benden einer Krebstherapie im Kindesalter untersucht: mit Ausnahme eines niedrigeren Geburtsgewichts bei Schwangerschaften nach im Beckenbereich erfolgter Be-strahlung konnten keine erhöhten Risiken hinsichtlich der Schwangerschaftsverläufe beziehungsweise neonata-ler Mortalität und Fehlbildungsrisiko gefunden werden [64]. Auch die Schwangerschaften bei Patientinnen nach Stammzelltransplantation verliefen mit Ausnahme einer erhöhten Frühgeburts- und Sectiorate vergleichsweise unkompliziert, wobei in dieser Population erwartungs-gemäß eine zum Vergleichskollektiv deutlich niedrigere Geburtenrate vorlag [65]. In beiden Studien zeigte sich keine erhöhte Rate an Krebserkrankungen bei den Nachkommen. Mögliche Konsequenzen hinsichtlich epigeneti-scher Risiken oder erhöhter Fehlbildungsraten, auf-grund der Methodik selbst vergleichbar mit den bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion gefundenen [66], können aufgrund der fehlenden Datenlage nicht beurteilt werden. Zusammenfassend besteht die Herausforderung der kommenden Jahre zum einen in der gezielten Durchführung der ovariellen Kryokonservierung zur Sicherung einer möglichen späteren Option. Hierzu un-ter Abwägung von Nutzen und Risiko sorgfältig ausge-wählte Patientinnen sollten in logistisch dafür eingerich-teten Zentren individuell und interdisziplinär beraten werden. Zum anderen müssen die wissenschaftlichen Bemühungen auf eine Etablierung sicherer und effizien-ter Verwendungsmöglichkeiten kryokonservierten Ovar-gewebes gerichtet sein, um somit einer größeren Zahl be-troffener Frauen die Erfüllung ihres Kinderwunsches zu ermöglichen.

Literatur:

1. Birch JM, Marsden HB, Jones PH, Pearson D, Blair V. Improve-ments in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1372–6.
2. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3163–72.
3. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO-CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3742–51.
4. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4: 45–54.
5. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 355–67.

6. Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535–43.
7. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964–1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 245–54.
8. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8–29.
9. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86: 697–709.
10. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, Rosenberg R, Przybyl M, Rein A, Winer EP. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4174–83.
11. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 788–93.
12. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004; 428: 145–50.
13. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1718–29.
14. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003; 18: 2368–74.
15. Hensley ML, Reichman BS. Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 28: 121–8.
16. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251–66.
17. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117–21.
18. Moore HC. Fertility and the impact of systemic therapy on hormonal status following treatment for breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 587–93.
19. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209–18.
20. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophorectomy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 1999; 86: 2138–42.
21. Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169: 73–7.
22. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, Crowther D, Rees LH, Besser GM, Malpas JS. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19: 159–62.
23. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1620–6.
24. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3748–51.
25. Ginsburg ES, Yanushpolsky EH, Jackson KV. In vitro fertilization for cancer patients and survivors. *Fertil Steril* 2001; 75: 705–10.
26. Dolmans MM, Demylle D, Martinez-Madrid B, Donnez J. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril* 2005; 83: 897–901.
27. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3858–9.
28. Yoon TK, Chung HM, Lim JM, Han SY, Ko JJ, Cha KY. Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2000; 74: 180–1.
29. Shaw JM, Oranratnachai A, Trounson AO. Fundamental cryobiology of mammalian oocytes and ovarian tissue. *Theriogenology* 2000; 53: 59–72.
30. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 1: 884–6.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2004; 82: 993–8.
32. Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M, Flamigni C. Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2004; 82: 601–5.
33. Boldt J, Cline D, McLaughlin D. Human oocyte cryopreservation as an adjunct to IVF-embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2003; 18: 1250–5.
34. Chen SU, Lien YR, Chao K, Lu HF, Ho HN, Yang YS. Cryopreservation of mature human oocytes by vitrification with ethylene glycol in straws. *Fertil Steril* 2000; 74: 804–8.
35. Liebermann J, Tucker MJ, Sills ES. Cryoloop vitrification in assisted reproduction: analysis of survival rates in > 1000 human oocytes after ultra-rapid cooling with polymer augmented cryoprotectants. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 125–9.
36. Meiorow D, Fasouliotis SJ, Nugent D, Schenker JG, Gosden RG, Rutherford AJ. A laparoscopic technique for obtaining ovarian cortical biopsy specimens for fertility conservation in patients with cancer. *Fertil Steril* 1999; 71: 948–51.
37. Wang X, Chen H, Yin H, Kim SS, Lin Tan S, Gosden RG. Fertility after intact ovary transplantation. *Nature* 2002; 415: 385.
38. Bedaiwy MA, Falcone T. Ovarian tissue banking for cancer patients: reduction of post-transplantation ischaemic injury: intact ovary freezing and transplantation. *Hum Reprod* 2004; 19: 1242–4.
39. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837–40.
40. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, Watson AJ, Clayton JA, Harris M, Gosden RG, Shalet SM. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001; 357: 1172–5.
41. Rahimi G, Isachenko E, Isachenko V, Sauer H, Wartenberg M, Tawadros S, Hescheler J, Mallmann P, Nawroth F. Comparison of necrosis in human ovarian tissue after conventional slow freezing or vitrification and transplantation in ovariectomized SCID mice. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 187–93.
42. Isachenko E, Rahimi G, Isachenko V, Nawroth F. In-vitro maturation of germinal-vesicle oocytes and cryopreservation in metaphase I/II: a possible additional option to preserve fertility during ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 553–7.
43. Revel A, Koler M, Simon A, Lewin A, Laufer N, Safran A. Oocyte collection during cryopreservation of the ovarian cortex. *Fertil Steril* 2003; 79: 1237–9.
44. Schroder CP, Timmer-Bosscha H, Wijchman JG, De Leij LF, Hollema H, Heineman MJ, De Vries EG. An in vitro model for purging of tumour cells from ovarian tissue. *Hum Reprod* 2004; 19: 1069–75.
45. Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. *Hum Reprod* 2004; 19: 477–80.
46. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at –196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9: 597–603.
47. Szein J, Sweet H, Farley J, Mobraaten L. Cryopreservation and orthotopic transplantation of mouse ovaries: new approach in gamete banking. *Biol Reprod* 1998; 58: 1071–4.
48. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
49. Oktay K, Tilly J. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 2004; 364: 2091–2; author's reply 2–3.
50. Meiorow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318–21.
51. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1919.
52. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 1490–3.
53. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 1975; 78: 34–44.
54. Oktay K, Nugent D, Newton H, Salha O, Chatterjee P, Gosden RG. Isolation and characterization of primordial follicles from fresh and cryopreserved human ovarian tissue. *Fertil Steril* 1997; 67: 481–6.
55. Aubard Y, Piver P, Cogni Y, Fermeaux V, Poulin N, Driancourt MA. Orthotopic and heterotopic autografts of frozen-thawed ovarian cortex in sheep. *Hum Reprod* 1999; 14: 2149–54.

56. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. *Endocrinology* 1999; 140: 462-71.
57. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1668-73.
58. Jahnukainen K, Hou M, Petersen C, Setchell B, Soder O. Intra-testicular transplantation of testicular cells from leukemic rats causes transmission of leukemia. *Cancer Res* 2001; 61: 706-10.
59. Eppig JJ, O'Brien MJ. Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod* 1996; 54: 197-207.
60. Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996; 11: 1487-91.
61. Weissman A, Gottlieb L, Colgan T, Jurisicova A, Greenblatt EM, Casper RF. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60: 1462-7.
62. Oktay K, Newton H, Gosden RG. Transplantation of cryopreserved human ovarian tissue results in follicle growth initiation in SCID mice. *Fertil Steril* 2000; 73: 599-603.
63. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 1622-8.
64. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, Pendergrass TW, Robison LL. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1070-80.
65. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Apperley JF. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001; 358: 271-6.
66. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 413-9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)