

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 FertiProtect, 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

HINTERGRUND

Zur Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie betrifft Patienten, die in ihrer Kindheit oder Jugend aufgrund einer pädiatrisch onkologischen Erkrankung eine Operation oder eine Strahlentherapie im Hypothalamus-, Hypophysen- oder Beckenbereich oder eine Chemotherapie erhalten werden oder erhalten haben. Dargestellt werden neben den Risikofaktoren für einen möglichen Hypogonadismus oder für eine Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung, auch deren Diagnostik, sowie etablierte und experimentelle Prophylaxe- und Behandlungsmaßnahmen.

Diese Leitlinie ergänzt und erweitert die S1 Leitlinie 025/003 „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“ und die S3- Leitlinie 025/030 „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ unter Berücksichtigung des internationalen Harmonisierungsprozesses von Leitlinien zur Nachsorge kideronkologischer Patienten [Kremer L 2013; Brown MC 2014]. Die vorliegende Leitlinie soll nicht nur dem behandelnden Kinderonkologen, sondern auch den betreuenden ambulanten ärztlichen Kollegen vor und nach Abschluss der onkologischen Therapie dienen.

Epidemiologie

Nach Einführung der Therapieoptimierungsstudien zur Behandlung von kideronkologischen Patienten sind die 5-Jahres-Überlebensraten der jungen Patientinnen und Patienten, bei denen eine maligne Erkrankung vor dem 15. Lebensjahr auftrat, von 67% in den 80er Jahren auf aktuell 84% angestiegen [Deutsches Kinderkrebsregister 2012]. Zunehmend rücken im klinischen Alltag auch die Spätfolgen der onkologischen Erkrankung und Therapie in den Vordergrund. Eine mögliche Spätfolge ist hierbei die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit der jungen Frauen und Männern.

Bei Mädchen beträgt die Rate einer späteren Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bis zu ein Drittel [Green DM 2009; Rentdorff R 2010; Balcerek M 2012] und nach einer Stammzelltransplantation über zwei Drittel [Borgmann-Staudt A 2011]. In einzelnen Fällen ist nach einigen Jahren nach Chemo- und Strahlentherapie eine Erholung der Ovarfunktion möglich [Pfitzer C 2014].

Bei Jungen beträgt die Rate einer späteren Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung ebenfalls bis zu ein Drittel [Green DM 2009; Rentdorff R 2010; Balcerek M 2012] und nach einer Stammzelltransplantation über zwei Drittel [Borgmann-Staudt A 2011]. Auch bei Jungen ist in einzelnen Fällen nach einigen Jahren

nach Chemo- und Strahlentherapie eine Erholung der Samenzellproduktion beschrieben [Pfitzer C 2014].

Doch wünschen sich fast alle ehemaligen Patienten ein eigenes Kind [Hohmann C/ Borgmann-Staudt A 2011]. So ist, während die Häufigkeit an Fehlgeburten bei ehemaligen Patientinnen etwas erhöht sein kann [Hohmann C/ Borgmann-Staudt A 2011], die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen signifikant niedriger als in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland [Hohmann C 2011].

Beratung von Patienten und Angehörigen

Eine ausführliche und vor allem auf das individuelle Risiko abgestimmte Aufklärung und Beratung von jungen Patienten und deren Angehörigen zu Risiken, Diagnostik sowie zu Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten einer Fruchtbarkeitsstörung ist eine wichtige Grundlage für die individuelle Familienplanung. Ziel der Aufklärung sollte hierbei die selbstbestimmte Entscheidung von Patienten und deren Sorgeberechtigten bezogen auf die Familienplanung sein.

Die Pubertäts- und Fruchtbarkeitsentwicklung sollte bei allen kinder-onkologischen Patienten im Rahmen der Nachsorge beobachtet und mit dem Patienten besprochen werden, um individuell weitere Maßnahmen abzustimmen.

RISIKOFAKTOREN

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Die Risikofaktoren für eine spätere Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit unterscheiden sich teilweise bei Mädchen und Jungen (s.u.). Postpubertäres Alter bei Therapie erhöht hierbei bei Mädchen und Jungen zusätzlich das Risiko [Reinmuth S 2013], ebenso eine Operation im Becken- oder Hypothalamus-/ Hypophysenbereich oder Morbus Hodgkin als Grunderkrankung [Reinmuth S 2013; Wallace WH 2005; Wasilewski-Masker K 2014; Krawczuk-Rybak M 2012].

Hohes Risiko

- Beckenbestrahlung: ovarielle Bestrahlungsdosis ≥ 10 Gray bzw. testikuläre Bestrahlungsdosis ≥ 4 Gray [Reinmuth S 2013; Wallace WH 2005; Wasilewski-Masker K 2014]

Bei Mädchen:

- gonadotoxische Strahlendosis ist altersabhängig, wobei das postpubertäre Organ strahlensensibler ist [Reinmuth S 2013]
- bedenklich, wenn Bestrahlung unterhalb LWK 5 erfolgt
- gonadotoxisch, wenn Bestrahlung iliakal erfolgt. Inguinal individuell zu untersuchen!

Bei Jungen:

- Hodenkapsel schützend bei inguinaler und iliakaler Bestrahlung. Wenn Hoden im Bestrahlungsfeld liegt, kann Kapsel jedoch verstärkend wirken!
- TBI ≥ 10 Gray bei Mädchen bzw. ≥ 4 Gray bei Jungen [Borgmann-Staudt A 2011; Wallace WH 2005; Wasilewski-Masker K 2014]
- Bei Mädchen: Busulfan ≥ 14 mg/kg/KG kumulative Dosis, [Borgmann-Staudt A 2011; Pfitzer C 2014] bei Jungen: Procarbazin ≥ 6 g/m² [Brämswig JH 1990]

Mittleres Risiko [AMWF 025/030; Wallace WH 2005; Jahnukainen K 2011]

- Busulfan (> 0.4 g/m²) [Borgmann-Staudt A 2011; Pfitzer C 2014]
- Carboplatin (> 2 g/m²)¹
- Cisplatin (> 0.5 g/m²) [Reinmuth S 2013]
- Cyclophosphamid (> 10 g/m²)
- Etoposid (> 5 g/m²) [Reinmuth S 2013]
- Ifosfamid (> 42 g/m²)
- Melphalan (> 0.14 – 0.24 g/m²)
- Procarbazin (bei Mädchen: > 6 g/m², bei Jungen: > 3 g/m²) [Brämswig JH 1990]

¹ Unsichere Datenlage bezüglich Carboplatin und dem Effekt auf die Fruchtbarkeitsentwicklung

Abbildung 1 (siehe Anhang) gibt einen Überblick über das Risiko einer Gonadenschädigung im Zusammenhang mit den in der Kinderonkologie verwendeten Therapieprotokollen.

Hypogonadismus

Darüber hinaus kann eine Schädelbestrahlung, die die Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit erfasst, mit einer Hypophysendosis ≥ 30 Gray durch einen Mangel an Gonadotropin-Releasing-Hormonen (GnRH) bzw. an follikelstimulierendem Hormon (FSH)/ luteinisierendem Hormon (LH) zur Funktionsstörung der Gonaden im Sinne eines hypogonadotropen Hypogonadismus führen [Green DM 2009; Koustenis E 2013].

Als Risikofaktoren für eine Androgendefizienz sind hochdosierte Gaben von Procarbazin [Howell SJ 2000], eine testikuläre Bestrahlung ≥ 20 Gray [Howell SJ 2002] oder eine Schädelbestrahlung ≥ 30 Gray [Koustenis E 2013] bekannt.

Pubertätsentwicklung

Ebenfalls kann bei einer Schädelbestrahlung eine Abweichung des Menarchealters im Sinne einer pubertas praecox als auch im Sinne einer pubertas tarda auftreten [Wessel T 2011].

Beeinträchtigung der Uterusfunktion mit dadurch bedingten Schwangerschaftskomplikationen

Vor allem nach abdomineller Bestrahlung (> 14 Gray), die den Uterus mit einschließt, können vermehrt Schwangerschaftskomplikationen auftreten: Diese umfassen häufigere Fehlgeburten, Frühgeburtlichkeit und/oder ein zu niedriges Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter und – damit folglich verbunden – eine erhöhte perinatale Sterblichkeit [AMWF Leitlinie 025/030; Green DM 2009; Reulen RC 2009].

DIAGNOSTISCHE NACHSORGE

Die Überwachung der Pubertäts- und Fruchtbarkeitsentwicklung erachten wir als wichtigen Bestandteil innerhalb der Betreuung ehemaliger kideronkologischer Patienten. So sollten jährlich Anamnese und Tannerstadien, sowie bei entsprechendem Risiko und Wunsch der Betroffenen Hormon- und Spermienanalysen ab dem 14. Lebensjahr [AWMF Leitlinie 025-030] vom behandelnden Arzt angeboten werden:

Bei Mädchen

Anamnese inklusive Angaben zur Menstruation und Hormoneinnahme. Das Auftreten einer transienten Amenorrhö ist hierbei auch über 1 Jahr hinausgehend nach Chemo- und Strahlentherapie möglich [Jantke A 2012].

Körperliche Untersuchung inklusive Tannerstadien (verzögerte Pubertät: Tanner 2 bei Mädchen ≥ 13 Jahre (beginnende Entwicklung der Brustknospe, wenige lange, flaumige Haare mit geringer Pigmentierung) oder kein Progress in 12 Monaten)

Hormonanalyse bei 28 Tage Zyklus (einschließlich Normwerte):

- 1.–5. Zyklustag: LH <10 U/l, FSH <10 U/l, Östradiol <50 pg/ml und Anti-Müller-Hormon (AMH) >1 ng/ml im Blut.
- 21. Zyklustag: Estradiol >100 pg/ml, Progesteron >12 ng/ml

AMH ist ein Maß für die Eizellreserve, jedoch in der Abschätzung der Fruchtbarkeit als alleiniger Marker nicht immer eindeutig interpretierbar v. a. in den mittleren Bereichen [Jantke A 2012] und sollte daher im Verlauf wiederholt bestimmt oder mit anderen Parametern kombiniert werden. Die Beurteilung der Ergebnisse von LH, FSH, Östradiol und Progesteron muss unter Berücksichtigung der Sexualhormoneinnahme erfolgen.

Durch Ultraschalluntersuchung mit Bestimmung der antralen Follikelanzahl (Follikeldurchmesser unter 10 mm am Zyklusanfang) im Ovar kann die Einschätzung der Eizellreserve ergänzt werden [Nawroth F 2013].

Bei Jungen

Anamnese inklusive Angaben zur Hormoneinnahme.

Körperliche Untersuchung inklusive Tannerstadien (verzögerte Pubertät: Tanner 2 bei Jungen >13 Jahre (zunehmendes Hodenvolumen; Skrotalhaut wird rötlicher; unveränderte Penislänge, wenige lange, flaumige Haare mit geringer Pigmentierung), bzw. kein Progress in 12 Monaten). Ein Hodenvolumen <12 ml bei einem Erwachsenen ist verdächtig für eine Azoospermie [AWMF Leitlinie 025-030, Marshall WA 1970].

Das Spermogramm ist der Goldstandard zur Beurteilung der männlichen Fertilität [WHO Manual for standardized investigation and diagnosis for the infertile couple: Cambridge University Press 1993] jedoch nur eine Momentaufnahme. Erhebliche Variationen im zeitlichen Verlauf sind möglich. Ein auffälliges Ergebnis (Azoospermie, Oligospermie) sollte mehrfach und frühestens nach 10 Wochen durch eine weitere Samenzellanalyse bestätigt werden. Ein spontaner Wiedereintritt der Spermatogenese ist auch Jahre nach Chemo- bzw. Radiotherapie möglich [Pfitzer C 2014].

Abbildung 2 (siehe Anhang) gibt einen Überblick über die Normwerte des Spermogramms

Hormonanalyse (inklusive Normwerte), vor allem im Verlauf bzw. vor und nach Therapie interessant:

- Testosteron (Erwachsene ≥ 12 nmol/l); LH (präpubertär 0,2-0,8 IU/L; postpubertär 2-10 IU/L), FSH (1,4-10 IU/ml ab dem 12. LJ), Sexualhormon-bindendes Globulin (13-55 nmol/L)

Die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der Sexualhormoneinnahme zu betrachten.

Der Testosteronwert unterliegt erheblichen Schwankungen. Auffällige Ergebnisse sollten durch mindestens eine weitere Hormonanalyse bestätigt werden.

PRÄVENTION BEI ERHÖHTEM RISIKO UND BEHANDLUNG BEI BEEINTRÄCHTIGUNG DER FRUCHTBARKEIT [www.fertiprotekt.de]

Für Mädchen

Fertilitätsprotektive Maßnahmen ab Pubertät, vor Therapiebeginn

Die Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen erfordert eine vorausgehende, ca. 14-tägige hormonelle Stimulation. Ein Start ist ab jedem Zyklustag möglich, jedoch ein Verschieben der onkologischen Therapie ist nicht immer möglich.

Die Kryokonservierung von Ovargewebe ist noch experimentell, erfordert jedoch keine vorausgehende hormonelle Stimulation. CAVE: Die Retransplantation von malignen Zellen ist, v. a. bei systemischen Erkrankungen, denkbar [Dolmans MM 2013]. Die Kombination der Gewinnung von Ovargewebe und anderen notwendigen Maßnahmen (z.B. Anlage Broviak Katheter) in einer operativen Sitzung ist sinnvoll.

Ovaropexie bei Bestrahlung im Beckenbereich.

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Protektion (i. B. GnRH-Agonisten) ist bislang noch fraglich. Werden GnRH-Agonisten [z.B: 3,57 mg Leuprorelin/ Monat s.c. oder i.m.] während einer Chemotherapie appliziert, so sollte die Gabe idealerweise 1-2 Wochen vor dem Beginn der Chemotherapie verabreicht werden, da die initiale FSH-Freisetzung („Flare up“) zu einer ungewünschten ovariellen Stimulation führt. Ist das Zeitfenster bis zum Beginn der Chemotherapie deutlich kürzer als eine Woche, so besteht entweder die Möglichkeit, die GnRH-Agonisten mit GnRH-Antagonisten zu kombinieren, um den „Flare up“ zu verringern oder die erste Gabe des GnRH-Agonisten erst 1-2 Wochen nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie zu applizieren.

Zu empfehlen sind monatlich oder 3-monatlich zu applizierende Depotpräparate, deren supprimierende Wirkung bis 1-2 Wochen nach der letzten Chemotherapie anhalten sollte

Fertilitätsprotektive Maßnahmen vor der Pubertät, vor Therapiebeginn

Ovaropexie bei Bestrahlung im Beckenbereich.

Die Kryokonservierung von Ovargewebe erfordert eine spätere Eizellreifung, die noch experimentell ist. Jedoch wurde bereits von der erfolgreichen Replantation von präpubertärem Ovargewebe berichtet [Ernst E 2013]. CAVE: Die Replantation von malignen Zellen ist denkbar!

Therapiemöglichkeiten bei V. a. Infertilität nach onkologischer Therapie

Hormonbehandlung bei Kinderwunsch bei hypogonadotropem Hypogonadismus.

- LH/ FSH bei Kinderwunsch: Tägliche über 2 Wochen Gonadotropin s.c. 25-75 IE, in Abhängigkeit von der Ovarresponse, zur Follikelreifung unter Ultraschall- und Hormonanalyse (E2, P, LH) Kontrollen

Hormonersatztherapie bei prämaturer Ovarialinsuffizienz (POF)

- Östrogen/Gestagenpräparat: z.B. tägliche Gabe von einer Kombination aus Progesteron 100mg/d (wegen erhöhtem Gebärmutterkarzinomrisiko) und Estradiol 1mg/d (zur Vermeidung von Osteoporose und Arteriosklerose), Auslassversuch zu erwägen

Hormonbehandlung bei pubertas praecox und pubertas tarda nach kranialer Radiatio

- Pubertas tarda: Testosteron/ Östrogen, [Leitlinie pubertas tarda]
- Pubertas praecox: GnRH Analoga – in Hinblick auf Knochenwachstum/Längenwachstum [AWMF 027/026 Pubertas praecox]

Künstliche Befruchtung (in-vitro-Fertilisation (IVF), intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)) mittels vor Therapie, oder nach Stimulation bei Subfertilität, gewonnener kryokonservierter Eizellen.

Für Jungen**Fertilitätsprotektive Maßnahmen ab Pubertät, vor Therapiebeginn**

Kryokonservierung von Spermien (Ejakulation, Elektrostimulation, Hodenbiopsie [TESE]) als Fertilitätsreserve für spätere assistierte reproduktive Maßnahmen. Empfohlen vor Therapiebeginn ab: 13. LJ, Tanner 3 (Wachstum von Skrotum und Testes; Längenwachstum des Penis; Schamhaare kräftiger mit umschriebener Ausdehnung) und Hodenvolumen $\geq 10\text{ml}$ [Nielsen CT 1986].

Wenn eine Ejakulation nicht möglich ist, ist die TESE hierbei am erfolgversprechendsten:

- am Besten in Intubationsnarkose, prinzipiell in Lokalanästhesie möglich allerdings schmerzhaft und nicht empfohlen (CAVE: vasovagale Reaktionen)
- Empfehlung: multifokale oder mikrochirurgische TESE in Vollnarkose mit gleichzeitiger mikroskopischer Beurteilung der Hodenpräparate. Bei fehlendem Nachweis reifer Spermien im Nativpräparat: wiederholte Biopsate in unterschiedlichen Lokalisationen!
- Eine Kombination von TESE und anderen notwendigen Maßnahmen (z.B. Anlage Broviak Katheter) in einer Sitzung ist sinnvoll.
- Wenn keine Spermien im Hoden gebildet werden, kann eine Hodenbiopsie mit noch unreifen Zellen separat kryokonserviert werden, um die spermatogoniale Stammzellen zu asservieren (s. u.)
- Die Kryokonservierungsprotokolle von Hodengewebsproben mit und ohne Spermien unterscheiden sich voneinander ebenso wie die Kryokonservierungsprotokolle von Ejakulatspermien. Das zuständige Labor sowie die entnehmende Einrichtung müssen AMG-konform arbeiten und eine Erlaubnis nach AMG vorweisen.

Eine Elektro- bzw. Vibratorstimulation ist ggf. in Narkose nach Spermarche möglich.

Eine Kryokonservierung von Hodengewebe erfordert aufgrund einer geringeren Spermienanzahl immer eine spätere ovarielle Stimulation der Partnerin und eine ICSI-Behandlung. Die Erfolgsraten sind hierbei abhängig von multiplen Faktoren (Spermienqualität, Alter der Frau zum Zeitpunkt der Therapie, weitere Sterilitätsfaktoren auf Seiten der Frau etc.).

Fertilitätsprotektive Maßnahmen vor Pubertät, vor Therapiebeginn

Die Kryokonservierung von immatorem Hodengewebe, welches mittels Biopsie entnommen wird, ist noch ein rein experimenteller Ansatz: die erforderliche, anschließende Spermienreifung aus den spermatogonialen Stammzellen ist beim Menschen aktuell noch nicht möglich. Nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen.

Die protektive Verabreichung von GnRH-Analoga zur vorübergehenden Unterbrechung der Spermatogenese (theoretisches Ziel: Schutz der Samenzellen) ist bisher ohne positiven Einfluss auf die Wiederherstellung der Fertilität nach Therapieende [[Kreuser ED 1993](#)].

Therapiemöglichkeiten bei Infertilität und Androgendefizienz nach onkologischer Therapie

Hormonersatztherapie in Abhängigkeit von der Ursache und dem Alter des Patienten:

- Hypogonadotroper Hypogonadismus (bei Patienten mit Hirntumor oder kranialer Radiatio):

Vor Pubertät:

- Pubertäts- und Fertilitätsinduktion ab 13. bis 14. Lebensjahr
- Zunächst: HCG 1500–3000 IE s.c. 2x/Woche + FSH 150 IE s.c. 3x/Woche
- Umstellung auf Testosteronsubstitution (s. u.) bei adultem Phänotyp, abgeschlossenem Hodenwachstum und aktuell keinem Kinderwunsch
Gonadotropin- und Testosterondosierung entsprechend dem Testosteronspiegel (Ziel: mittlerer Normbereich) anpassen und alle 3 Monate überprüfen.

Nach Abschluss der Pubertät:

- Zunächst: Testosteronsubstitution (s. u.) bis Kinderwunsch besteht
- Bei Kinderwunsch: Umstellung auf HCG + FSH s.c. (Dosis s. o.)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus (bei testikulären Synthesestörungen)
Testosteronsubstitution
- Indikation: ab 12.-13. LJ, abhängig vom Serumspiegel und klinischer Symptomatik
- Vor Therapiebeginn: Kryokonservierung von Spermien anbieten, da Spermatogenese unter Substitution durch negativen Feedbackmechanismus eingeschränkt ist
- Applikationsformen: transdermal, intramuskulär oder oral
Die transdermale Applikation ist zu bevorzugen, da hier die Simulation physiologischer zirkadianer Testosteronschwankungen mit hohem morgendlichen Testosteronspiegel am ehesten möglich (in niedriger Dosierung beginnen, dann entsprechend dem Serum Testosteron anpassen)
 - Testosterongele oder Lösungen sind in Dosierungen von 25 mg bis 125 mg verfügbar. Einstiegsdosis liegt meist bei 50-60 mg/d. Angestrebter Testosteron Wert >12nmol/l, Testosteronpflaster sind ebenfalls verfügbar, Standardeinstiegsdosis 2 Pflaster alle 2 d. Transdermale Applikationsformen sind erst ab dem 18. Lebensjahr zugelassen.
 - Intramuskulär z.B.: Testosteron Undecanoat 1000mg (Nebido) alle 12 Wochen (ab 18. Lebensjahr) oder Testosteron Enantat 250 mg (Testosteron Depot 250) alle 2-3 Wochen, zugelassen für den minderjährigen Patienten.
 - Oral z. B. Testosteron Undecanoat (Andriol Testocaps) Kapseln 2-3/d einzunehmen mit einer fettreichen Mahlzeit mit nur kurzer Bioverfügbarkeit und erst ab dem 18. Lebensjahr zugelassen.
- Therapieüberwachung:
 - Klinik: Behaarungsmuster, Bartwuchs, Fettverteilungsmuster, Gewichtsveränderung, Zunahme von Muskelmasse, Gynäkomastie inklusive anamnestischer Evaluation von Libido, sexueller Aktivität, kognitive Fähigkeiten, depressive Stimmung bzw. Stimmungsschwankungen
 - Hormonwerte: vorerst Kontrollen z.B. alle 3 Monate , ggf. regelmäßige Reevaluation unter Therapiepause, z.B. nach 6-12 Monaten
 - Zusätzlich Kontrollen von Hämoglobin, Hämatokrit

Künstliche Befruchtung

- Prinzipiell möglich: Insemination, IVF, ICSI
 - Bei Vorliegen einer persistierenden Azoospermie können mittels mikrochirurgischer testikulärer Spermienextraktion je nach vorausgegangener Erkrankung und Therapie in bis zu 50% der Fälle vitale Spermien gewonnen und kryokonserviert

werden, die für eine künstliche Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion geeignet sind.

- Der optimale Zeitpunkt für eine TESE nach einer onkologischen Therapie ist nicht bekannt. Es sollte jedoch mindestens zwei Jahre nach Ende der Therapie abgewartet werden, ob eine Erholung der Spermatogenese eintritt. Auch nach 12 Jahren nach Therapieende wird noch eine Spermatogeneseinduktion beobachtet. Liegen allerdings weitere Pathologien, wie ein Hypogonadismus oder eine Ejakulationsstörung vor, sollte die Therapie nicht verzögert werden.

Weitere Möglichkeiten der Erfüllung des Kinderwunsches

Samenzellspende

Für den Fall, dass keine eigenen Spermien vorhanden sind, dürfen unter strikter Einhaltung der juristischen Bedingungen Samen eines Spenders auf die Partnerin übertragen werden.

Embryonenspende

Die Embryonenspende ist im Gegensatz zur Eizellspende in Deutschland unter bestimmten Voraussetzungen möglich.

Eizellspende

Eine Eizellspende ist in Deutschland durch das deutsche Embryonenschutzgesetz (1991) verboten. Ärzte, die Eizellspende unterstützen und dazu beraten, setzen sich prinzipiell dem Risiko der Strafverfolgung aus.

Leihmutterschaft

Leihmutterschaft ist in Deutschland gemäß Embryonenschutzgesetz (1991) bzw. deren Vermittlung gemäß Adoptionsvermittlungsgesetz verboten. Ärzte, die eine Leihmutterschaft unterstützen und dazu beraten, setzen sich prinzipiell dem Risiko der Strafverfolgung aus.

Adoption

Für eine Inlandsadoption soll der Altersunterschied zwischen dem Kind und den Eltern 40 Jahre nicht überschreiten. Für eine Auslandsadoption können die Eltern älter sein.

Bundesweite Informationen sind unter folgendem Weblink des Bundesministeriums für Familie und Soziales zu finden: <http://www.bmfsfj.de/BMFSFJ/freiwilliges-engagement,did=152740.html>.

SCHWANGERSCHAFTSVERLÄUFE UND GESUNDHEIT DER NACHKOMMEN

Schwangerschaftsverläufe: wie unter „Risiken“ beschrieben, können bei einer Uterusbestrahlung häufiger Schwangerschaftskomplikationen (s.o.) auftreten.

Bei den Nachkommen ehemaliger Patienten mit einer Chemo- und/ oder Strahlentherapie gibt es kein Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen oder nicht hereditär-bedingten Krebserkrankungen [Nagarajan 2005; Winther 2009; Winther 2010]. Allgemeine Gesundheitsdaten dieser Nachkommen werden aktuell in einer europäisch-multizentrischen Studie (Borgmann-Staudt A/ Balcerek M) erhoben [paedonko.charite.de/forschung/fertilitaet_nach_chemotherapie/].

ANHANG

Abbildung 1

Überblick über das Risiko einer Gonadenschädigung im Zusammenhang mit den in der Kinderonkologie verwendeten Therapieprotokollen:

Hohes Risiko

- **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)

Mittleres Risiko

- **CWS-SoTiSaR**: RMS Subgroup C1, D-H; Other „RMS-like“, „Non-RMS-like“ in HR, Metastatic STS; **CWS 02**: SR B, HR; **96**: SR, HR; **91**: SR, HR HR; **86**; **81**:
- **EURAMOS-1**: MAPIE; **COSS 96**: HR; **91**: IOR; **86**: LRV-VI, HR
- **Ewing 2008**; **Euro EWING 99**; **EICESS 92**; **CESS 86**; **81**:
- **HB 1999**: HB III SD/PD, IV PR; HCC: III/IV PR
- **EuroNET-PHL-C1**: TG2+3 random 07-11; **HD 2002 Pilot TG3**, **HD 95**: TG3; **90**: TG3; **82**: TG3
- **HIT 2000**: HIT2000-AB4, HIT2000-BIS4 -RT; MET-HIT2000-BIS4 CR/PR, P-HIT2000-AB4, P-HIT2000-BIS4-RT; E-HIT2000-AB4, E-HIT2000-BIS4 -RT
- **NB 2004**: MR <6M, HR; **97**: HR+Mega, HR+DT <6M; **90**: RG2+3 A/B-CR, RG3 C-D+4; **82**: III +LK, IV
- **SIOP LGG 2004**: Standard/Intensivierte Induktion; **96**
- **SIOP 2001/GPOH**: II-IV + HR; **93-01**: I-V + HR, IV Non-CR

Geringes Risiko

- **AIEOP-BFM ALL 2009**, **ALL-BFM 2000**, **95**, **90**, **86**, **83**, **81**, **79**, **77**
- **AML-BFM 2004**, **02**, **98**, **93**, **87**, **83**, **78**
- **Co-ALL-08-09**, **03**, **97**, **92**, **89**, **85**, **82**, **80**
- **CWS-SoTiSaR 2009**: RMS Subgroup A, B, C2; **02**: LR, SR A; **96**: LR; **91**: LR, HR LR
- **EURAMOS-1**: MAP, MAPifn; **COSS 96**: LR, S1, S2; **91**: COSS, COSS/IOR; **90**; **89**; **86** LR I-IV; **85**; **82**; **80**; **77**
- **EuroNET-PHL-C1 2007-2011** TG1, TG2 + 3 random, seit 2012 TG1-3; **EuroNETPHL-LP1**; **HD 2002 Pilot**; **HD 95**: TG1; **90**: TG1; **87**; **85**
- **HB 99**: I + II; III PR; HCC: I/II; III/IV PR operabel; SD/PD; PR (operabel, SD/PD); **94**; **89**
- **HIT-GBM D, C, B, A**
- **HIT-HGG 2007**
- **HIT 2000**: HIT2000-BIS4 + RT; MET-HIT2000-BIS4 SD/PD, MET-HIT2000-AB4; PHIT2000-BIS4 + RT; E-HIT2000-BIS4 + RT; **HIT-MED 99**; **HIT-SKK 92**; **HIT 91**; **89**; **88**; **HIT-SKK 87**
- **Kraniopharyngeom 2007**, **2000**; **HIT-Endo 99**, **96**
- **NB 2004**: Observation, MR N 6M; **97**: SR, HR + DT N 6M; **90**: RG2 + 3 A/B + CR, RGS-C 85; **82**: II-II, III-LK; **79**
- **NHL-BFM Registry 2012**, **B-NHL BFM 04**, **NHL-BFM 95**, **90**, **86**, **83**, **81**, **79**, **77**, **76**, **75**
- **MAHO 98**; **94**; **92**; **88**; **82**
- **MAKEI 96**; **89**; **86**; **83**
- **SIOP 2001/GPOH**: I, II-IV ohne HR; **93-01** I-V ohne HR; **89**; **82**; **80**; **79**

Abbildung 2

Spermiogramm Referenzbereiche:

Ejakulatvolumen	≥ 1,5 ml (1,4-1,7)
pH-Wert	≥ 7,2
Spermienkonzentration	≥ 15 Mio. Spermatozoen pro Milliliter
Spermiengesamtzahl	≥ 39 Mio. Spermatozoen
Beweglichkeit	≥ 32 % progressiv bewegliche Spermien
Morphologie	4 % (3,0-4,0 %)
Anteil lebender Spermien (Eosin-Test)	≥ 50 %
Spermatozoen-Antikörperbestimmung - Mixed antiglobulin reaction (MAR) - Immunobead-Test (IBT)	< 50 % Spermien mit anhaftenden Partikeln < 50 % Spermien mit anhaftenden Partikeln
Leukozyten	< 1 Mio. pro Milliliter

[WHO 2010]

Referenzen

AWMF S1 Leitlinie 025-003 „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013.pdf

AWMF S3 Leitlinie 025-030 „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030l_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014_03.pdf)

[030l_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014_03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030l_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014_03.pdf)

AWMF S1 Leitlinie 027-025 „Pubertas tarda“ [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-025l_S1_Pubertas_tarda_Hypogonadismus_2011-01.pdf)

[025l_S1_Pubertas_tarda_Hypogonadismus_2011-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-025l_S1_Pubertas_tarda_Hypogonadismus_2011-01.pdf)

AWMF S1 Leitlinie 027-026 „Pubertas praecox“ [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-026l_S1_Pubertas_praecox.pdf)

[026l_S1_Pubertas_praecox.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-026l_S1_Pubertas_praecox.pdf)

Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, et al. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Feb;109(7):126-31.

Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Feb;47(2):271-6.

Brämswig JH, Heimes U, Heiermann E, et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer.* 1990 Mar 15;65(6):1298-302.

Brown MC, Levitt GA, Frey E, et al. The views of European clinicians on guidelines for long-term follow-up of childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Nov 8. doi: 10.1002/pbc.25310. [Epub ahead of print]

Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2012.

http://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkkr/pdf/jb/jb2012/jb2012_final_s.pdf

Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1514-22.

Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, et al. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(4):911-4.

Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009 May 10;27(14):2374-81.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 1;27(16):2677-85.

Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):332-9.

Hohmann C, Borgmann A, Keil T. Re: Induced abortions in Danish cancer survivors: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Apr 20;103(8):698.

Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, et al. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(3):274-85.

Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Shalet SM. The impact of mild Leydig cell dysfunction following cytotoxic chemotherapy on bone mineral density (BMD) and body composition. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 May;52(5):609-16.

Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl.* 2002 Oct;25(5):269-76.

Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, et al. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 (2011) 287–302.

Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, et al. Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Oct;38(10):1254-9.

Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, et al. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klin Padiatr.* 2013 Nov;225(6):320-4.

Krawczuk-Rybak M, Płonowski M, Solarz E, et al. Assessment of gonadal function in boys and adolescents at the diagnosis of neoplastic disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):453-8.

Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Apr;60(4):543-9.

Kreuser ED, Klingmüller D, Thiel E. The role of LHRH-analogues in protecting gonadal functions during chemotherapy and irradiation. *Eur Urol.* 1993;23(1):157-63; discussion 163-4.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 Feb;45(239):13-23.

Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1180-6.

Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):72-6.

Nawroth F, Ludwig M, Gnath C, et al. Bewertung von ovarieller Reserve und Fertilität mit steigendem Lebensalter. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) e.V. und des Berufsverbandes der Frauenärzte (BVF) e.V. *FRAUENARZT* 2013 (54): 682-8

Nielsen CT, Skakkebaek NE, Richardson DW et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Mar;62(3):532-5.

Pfitzer C, Chen CM, Wessel T, et al. Dynamics of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Oct; 140(10):1759-67.

Pfitzer C, Orawa H, Balcerek M, et al. Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(1):135-42.

Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Dec; 139(12):2071-8.

Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, et al. Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr*. 2010 May;222(3):145-9.

Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Aug;18(8):2239-47.

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 Apr;6(4):209-18.

Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv*. 2014 Sep;8(3):437-47.

Wessel T, Balcerek M, Reinmuth S, et al. Age at Menarche in Childhood Cancer Survivors: Results of a Nationwide Survey in Germany *Horm Res Paediatr* 2012;77:108–114

WHO Manual for standardized investigation and diagnosis for the infertile couple : Cambridge University Press 1993

Winther JF, Boice JD Jr, Frederiksen K et al. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet*. 2009 Jan;75(1):50-6.

Winther JF, Boice JD Jr, Christensen J et al. Hospitalizations among children of survivors of childhood and adolescent cancer: a population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2879-87.

World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. 2010; ISBN: 978 92 4 154778 9

www.fertiprotekt.de Version 2015

Leitlinieninformationen

Verfahren der Konsensbildung

Diese Leitlinie wurde federführend durch die Mandatsträgerin der ¹Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) im Auftrag der GPOH mit Koautoren und unter Berücksichtigung von Stellungnahmen der Mandatsträger der ²Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) der ³Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), dem ⁴Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ), Deutsche Gesellschaft für Andrologie⁵ und den Netzwerken ⁶FertiProtekt, ⁷Androprotect und ⁸PanCare erstellt. Alle Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt.

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen basierend auf Literaturrecherchen (nicht-systematisch) und Expertenmeinungen. Diese Leitlinie entspricht somit der Stufe „S1“.

Autoren und Experten

Anja Borgmann-Staudt^{1,8}, Magdalena Balcerek⁸, Andreas Jantke⁴, Stefan Hinz³

unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von Matthias Beckmann², Ralf Dittrich^{2,6}, Jan-Steffen Krüssel^{4,6}, Sabine Kliesch^{3,5,7}

Interessenskonflikt

An alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung und/ oder Teilnahme an Konsensprozessen wurde das AWMF Formular „zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand 08.02.2010) verschickt und an die Leitlinienkoordination weitergeleitet.

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Ursula Creutzig, Hannover (ursula@creutzig.de)

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Erste Fassung: 03/2015

Nächste Aktualisierung geplant: 03/2020

Erstellungsdatum: 03/2015

Nächste Überprüfung geplant: 03/2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online