

Aus dem
CharitéCentrum17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie und Hämatologie
Direktorin Frau Prof. Dr. med. Angelika Eggert

HABILITATIONSSCHRIFT

Aufklärung über Fertilitätsaspekte in der Kinderonkologie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach experimentelle Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité–Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Magdalena Balcerek
geboren in Berlin

Eingereicht: 12/2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid, Basel

2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Bettina Toth, Innsbruck

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	- 5 -
1. Einleitung.....	- 7 -
1.1. Fruchtbarkeitsstörungen als Spätfolge der kideronkologischen Behandlung.....	- 7 -
1.2. Barrieren in der Fertilitätsaufklärung in der Kinderonkologie	- 8 -
1.3. Fertilitätserhaltende Maßnahmen im kideronkologischen Setting	- 9 -
1.3.1. Bei männlichen Jugendlichen und Jungen	- 10 -
1.3.2. Bei weiblichen Jugendlichen und Mädchen.....	- 11 -
1.4. Zielsetzung.....	- 13 -
2. Eigene Arbeiten	- 14 -
2.1.1. Was wissen jugendliche Krebspatient:innen über das Thema Fruchtbarkeit und wie stärkt Aufklärungsmaterial die eigenständige Entscheidung für oder gegen fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen?	- 15 -
2.1.2. Wie stellt sich die Inanspruchnahme fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bei jugendlichen Krebspatient:innen dar und welche Faktoren sind damit assoziiert?	- 27 -
2.2. Gesundheit der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen.....	- 39 -
2.2.1. Welchen Einfluss hat die Anwendung assistierter Reproduktionstechniken bei ehemaligen kideronkologischen Patient:innen auf die Gesundheit der Kinder?	- 41 -
2.2.2. Wie ist das gesundheitsbezogene Verhalten bezogen auf die Nachkommen ehemaliger Patient:innen?	- 61 -
2.2.3. Wie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen?	- 71 -
3. Diskussion.....	- 85 -
4. Zusammenfassung.....	- 95 -
5. Literaturverzeichnis	- 99 -
Danksagung	- 105 -
Erklärung.....	- 107 -

Abkürzungen

Anti-Müller-Hormon (AMH)

Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

In-vitro-Maturation (IVM)

Luteinisierendes Hormon (LH)

Standard Operating Procedures (SOPs)

Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS-Studie)

Testikuläre Spermienextraktion (TESE)

Aufklärung über Fertilitätsaspekte in der Kinderonkologie

1. Einleitung

1.1. Fruchtbarkeitsstörungen als Spätfolge der kideronkologischen Behandlung

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung ist aufgrund verbesserter Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten über die letzten Jahrzehnte deutlich gestiegen [1]. Wesentlich zu diesem Erfolg beigetragen hat dabei die Durchführung von Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) seit den 1970er Jahren [2]. Etwa 90% aller an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen in Deutschland werden gemäß einer solchen Therapieoptimierungsstudie behandelt [1]. Dies ermöglicht eine umfassende Erhebung von Krankheits- und Behandlungsverläufen. Aktuell liegen die Langzeitüberlebensraten von Kindern und Jugendlichen 15 Jahre nach der Erstdiagnose bei 82% [1]. Aufgrund der gestiegenen Überlebenschancen nimmt der Anteil ehemaliger Patient:innen in der Allgemeinbevölkerung und auch das Wissen hinsichtlich der Langzeitfolgen einer Krebstherapie im Kindes- oder Jugendalter zu. Derzeit sind mehr als 38 000 Langzeitüberlebende im Deutschen Kinderkrebsregister seit Beginn der Erhebung 1980 erfasst [1]. Etwa zwei Drittel (67%) der ehemaligen Patient:innen (behandelt 1970 bis 1987) leiden jedoch 25 Jahre nach Erstdiagnose – und somit bereits im jungen Erwachsenenalter – an chronischen gesundheitlichen Beeinträchtigungen [3]. Hierbei ist eine Vielzahl an Langzeitfolgen, wie u.a. das Auftreten von Sekundärmalignomen, endokrinologischen oder neurokognitiven Störungen, sowie kardiologischen oder nephrologischen Erkrankungen, dokumentiert [4]. Diese können zu sowohl physischen als auch psychosozialen Einschränkungen bei den Betroffenen führen [4]. Die Reduktion dieser Langzeitfolgen hat einen bedeutenden Stellenwert in der onkologischen Behandlung, um eine möglichst hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen während und nach der Therapie sicherzustellen. Ein Aspekt einer hohen Lebensqualität ist die Erfüllung eines bestehenden Kinderwunsches [5]. Das Gründen einer eigenen Familie kann zum psychischen Wohlbefinden [6] und damit zur sozialen Stabilität der Betroffenen im Erwachsenenalter beitragen. Der Großteil ehemaliger Patient:innen gibt an, dass ihre durchlebte Krebserkrankung die Relevanz einer eigenen Familie für sie erhöht [7]. Entsprechend wünschen sich die meisten (85-90%) Langzeitüberlebenden im Erwachsenenalter ein eigenes Kind [8, 9]. Jedoch deuten Ergebnisse früherer Studien unserer Forschungsgruppe darauf hin, dass ein relevanter Anteil an ehemaligen Patient:innen im Erwachsenenalter eine Fruchtbarkeitsstörung infolge ihrer Krebstherapie erleidet [10-12]. So zeigte sich eine Fruchtbarkeitsstörung bei etwa einem Drittel der ehemaligen Patientinnen (31%) und Patienten (29%) in Deutschland, die eine Chemo- und/oder Strahlentherapie erhalten hatten [12]. Vergleichbare Prävalenzen wurden auch international beschrieben [13, 14]. Noch höher lag der Anteil an Fruchtbarkeitsstörungen bei jenen Patient:innen, die

eine Konditionierungstherapie mit intensivierter Chemotherapie und/oder Strahlentherapie im Rahmen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation erhielten: Mehr als zwei Drittel der im Kindes- und Jugendalter stammzelltransplantierten Patientinnen (83%) und Patienten (69%) wiesen im Erwachsenenalter eine Unfruchtbarkeit auf [11]. Im Median trat diese bereits zwei Jahre nach Ende der Therapie auf [15] und nur in Einzelfällen zeigte sich sowohl bei Frauen als auch Männern eine Reversibilität der Fruchtbarkeitsstörung [15, 16]. Nicht nur nach einer Stammzelltransplantation kann das reproduktive Zeitfenster bei kideronkologischen Patient:innen verkürzt sein [17]. Da ehemalige Patient:innen ihre Lebensziele jedoch tendenziell später im Leben als ihre Geschwister oder die Allgemeinbevölkerung erreichen [18, 19], könnten sie ihr reproduktives Zeitfenster verpassen. Der Zeitpunkt der Umsetzung des Kinderwunsches ist daher für den Erfolg mitentscheidend.

Die Verwendung von fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen vor einer onkologischen Behandlung wird in aktuellen Leitlinien empfohlen [20] und kann die Realisierung des Kinderwunsches nach Therapieende unterstützen [21]. Eine frühzeitige Aufklärung der Betroffenen ist hierfür essenziell und sollte nicht nur auf das individuelle Risiko für eine therapiebedingte Fertilitätsstörung eingehen, sondern auch Informationen über etablierte und experimentelle fertilitätserhaltende Maßnahmen, inklusive deren Abläufe, Risiken, Erfolgsaussichten und alternative Behandlungsoptionen, beinhalten. Gleichzeitig eröffnet das ärztliche Gespräch über Fertilitätsaspekte die Hoffnung auf eine Zukunft nach überstandener Krebserkrankung und somit auf eine Heilung [22].

1.2. Barrieren in der Fertilitätsaufklärung in der Kinderonkologie

Längst nicht alle (ehemaligen) kideronkologischen Patient:innen erinnern sich an eine Aufklärung über das potenzielle Risiko für eine therapiebedingte Störung der Fruchtbarkeit oder die zur Verfügung stehenden protektiven Maßnahmen. In vorangegangenen Studien gab nur die Hälfte (50%) der Befragten an, sich an eine solche Aufklärung zu erinnern [8, 23], obwohl die Rate jener, die eine Aufklärung erinnerten, über den betrachteten Diagnosezeitraum gestiegen war [8]. Die Sorge um die eigene Fruchtbarkeit stellt jedoch ein Hauptanliegen von Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung dar [24]. Die meisten (96%) Patient:innen wünschen sich weiterführende Informationen zu Fertilitätsaspekten [9], nicht nur zu Beginn, sondern auch zum Ende der Krebsbehandlung sowie im Rahmen der Langzeitnachsorge – nach Möglichkeit durch ihre/n behandelnde/n Onkolog:in [25].

Obwohl nahezu alle (97%) pädiatrisch-onkologisch tätigen Ärzt:innen in Studien angaben, die Aufklärung über den Fruchtbarkeitserhalt ihrer Patient:innen als bedeutsam zu erachten [26, 27], gab in anderen Studien etwa nur jede/r dritte bis zweite Onkolog:in (34-45%) an, mit jedem ihrer Patient:innen über therapie-assoziierte Fertilitätsaspekte zu sprechen [28, 29]. Verschiedene Barrieren tragen dazu bei, dass das Risiko einer Unfruchtbarkeit und die Möglichkeit von fertilitätserhaltenden

Maßnahmen nicht ausreichend mit den jungen Patient:innen und deren Familien besprochen werden [30, 31]. Hierzu zählen unzureichendes Wissen der Ärzt:innen über Fertilität und fertilitätserhaltende Maßnahmen [26, 32, 33] sowie über existierende Informationsmaterialien oder Leitlinien [31, 34]. Ebenso beeinflusst die ärztliche Einschätzung der Priorität [33], der Effektivität von fertilitätsprotektiven Maßnahmen und der Möglichkeit eines Therapieaufschubs [26, 35] die Aufklärung. Bedeutend ist hierbei auch, inwieweit in der betreuenden Klinik die entsprechenden Maßnahmen angeboten werden können oder ob ausreichend personelle und zeitliche Ressourcen zur Verfügung stehen [27]. Sowohl unzureichende Erfahrung in der ärztlichen Gesprächsführung [33] und Schamgefühl bei der Diskussion über Sexualität und Fertilität [26], als auch die Befürchtung, dass das Thematisieren einer möglichen Unfruchtbarkeit zusätzliche Ängste bei den Patient:innen verursachen könnte, stellen weitere Hindernisse dar [32, 33]. Die Art und der Umfang des ärztlichen Aufklärungsgesprächs werden zudem durch Patient:innenfaktoren beeinflusst, wie etwa das Geschlecht und Alter, den aktuellen Gesundheitszustand, die Prognose, sprachliche und kulturelle Barrieren und finanzielle Möglichkeiten zur Übernahme der entstehenden Kosten [31, 32, 35-37].

Das Erkennen und die Reduktion dieser Barrieren in der Fertilitätsaufklärung in der Kinderonkologie sind notwendig, um die Aufklärung der Betroffenen und ihrer Familien zu stärken. In einem gemeinsamen Gespräch zwischen Ärzt:in, Patient:in und Eltern sollten die Betroffenen somit befähigt werden, eine eigenständige Entscheidung bezogen auf fertilitätsprotektive Maßnahmen zu treffen [20].

1.3. Fertilitätserhaltende Maßnahmen im kideronkologischen Setting

Die interdisziplinären und internationalen Bemühungen bezogen auf die Fertilitätsprotektion in der Onkologie haben dazu beigetragen, dass nicht nur für junge Erwachsene, sondern auch für Kinder und Jugendliche mit einer Krebsbehandlung zunehmend spezifischere Leitlinien zum Einsatz von fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen verfasst werden konnten [21, 38-40]. Für das Erwachsenenalter bereits etablierte Methoden des Fruchtbarkeitserhalts haben im pädiatrisch-onkologischen Setting u.a. aufgrund der Erkrankungsverläufe und der damit verbundenen Behandlungsstrategien allerdings Limitationen, insbesondere für jüngere und weibliche Betroffene [21, 39]. Bei der Entscheidung, ob und welche fertilitätserhaltende Maßnahme genutzt werden soll/kann, müssen daher u.a. das Alter und Geschlecht der Patient:in, die Diagnose sowie die Gonadotoxizität und Dringlichkeit der Krebstherapie in Betracht gezogen werden. Hiervon abhängig stehen sowohl standardisierte als auch experimentelle fertilitätsprotektive Maßnahmen für Patient:innen in der Kinderonkologie zur Verfügung (*Abbildung 1*).

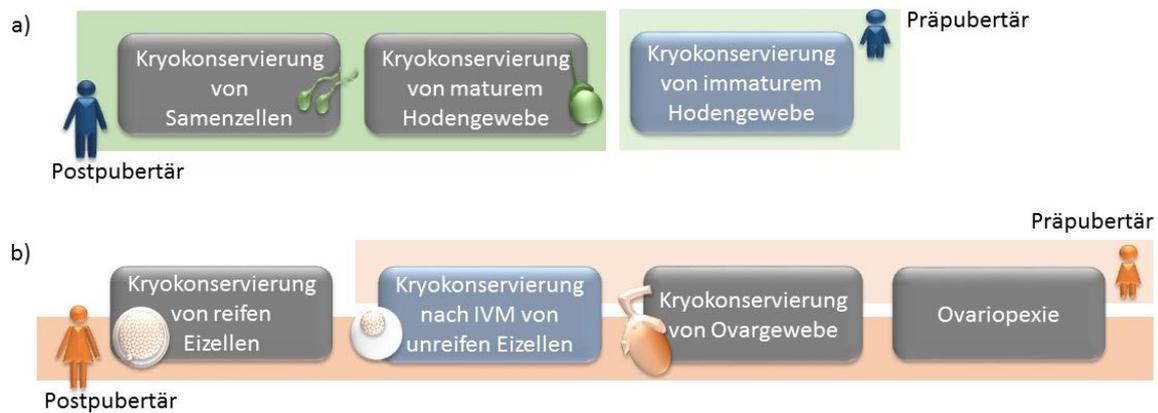


Abbildung 1 Methoden der Fertilitätsprophylaxe bei kinderonkologischen a) Patienten und b) Patientinnen (Eigene Darstellung). IVM = in-vitro-Maturation von unreifen Eizellen um ein kryokonservierungsfähiges Stadium zu erreichen. ■ = noch experimentell.

1.3.1. Bei männlichen Jugendlichen und Jungen

Kryokonservierung von Samenzellen

Für männliche Jugendliche und junge Männer gilt das Einfrieren von Samenzellen vor einer potenziell fruchtbarkeitsschädigenden Therapie seit langem als etablierter Standard für den Fruchtbarkeitserhalt [21]. Die Gewinnung von Samenzellen kann peri-/postpubertär entweder direkt aus dem Ejakulat, mittels Masturbation oder Elektroejakulation, oder mithilfe einer Hodenbiopsie (kombiniert mit einer *Testikulären Spermienextraktion* (TESE)) erfolgen [21]. Nicht alle Versuche, Samenzellen zu gewinnen, sind am Ende erfolgreich; so können etwa bei 15% der Jugendlichen keine Samenzellen für eine Kryokonservierung gewonnen werden [41]. Eine wichtige Rolle spielen hierbei, neben der körperlichen und geistigen Reife [42], der Einfluss der psychischen Belastungssituation aufgrund der neudiagnostizierten Krebserkrankung [43] sowie das Schamgefühl auf Seiten des Jugendlichen, insbesondere wenn ein Elternteil den Jugendlichen zum Termin der Probengewinnung begleitet [43, 44]. Kann kein Ejakulat gewonnen werden oder sind im Ejakulat nicht ausreichend bzw. keine Samenzellen für eine Kryokonservierung zu finden (Azoospermie), besteht die Möglichkeit geeignete Hodengewebsstückchen einzufrieren. Aus diesen können bei Vorliegen einer Azoospermie im Ejakulat in knapp der Hälfte (44%) der Fälle noch einzelne, vitale Spermien gewonnen werden (TESE) [41]. Eine Hodenbiopsie gilt als sicher in der Durchführung und vorangegangene Studien konnten keine post-interventionelle Langzeitschädigung des Hodengewebes feststellen [45].

Kryokonservierung von immaturrem Hodengewebe

Für präpubertäre Patienten besteht in Deutschland derzeit nur die Möglichkeit, im Rahmen von klinischen Studien immatures Hodengewebe bzw. die darin enthaltenen spermatogonialen Stammzellen einzufrieren [46]. Verschiedene experimentelle Ansätze zur späteren Nutzung des Hodengewebes bzw. der spermatogonialen Stammzellen werden derzeit verfolgt, wie etwa die autologe

Transplantation des Hodengewebes nach Therapieende oder die *in-vitro-Spermatogenese* [46, 47]. Bei der autologen Transplantation des Hodengewebes ist im Besonderen die Gefahr, dass noch maligne Zellen im Gewebe enthalten sind, zu beachten [20].

1.3.2. Bei weiblichen Jugendlichen und Mädchen

Kryokonservierung von reifen Eizellen

Das Einfrieren von reifen Eizellen für eine künftige Kinderwunschbehandlung gilt als etablierte Methode des Fertilitätserhalts bei Patientinnen ab einem peri-/postpubertären Status [21]. Um ausreichend reife Eizellen gewinnen zu können, muss die Patientin eine vorangehende, üblicherweise 14-tägige, hormonelle Stimulation erhalten [21]. Diese kann nur dann durchgeführt werden, wenn ein Therapieaufschub den Gesundheitszustand nicht gefährdet. Für einige Krebserkrankungen im Jungendalter ist jedoch ein unverzüglicher Therapiebeginn erforderlich und ein Aufschub nicht vertretbar [21]. Neben der zeitlichen Limitation ist das Risiko einer ovariellen Überstimulation eine Nebenwirkung, die vor einer anstehenden Krebsbehandlung abgewogen werden muss. Dass stimulierte, reife Eizellen meist mittels transvaginaler Punktion gewonnen werden, kann sowohl zu einer psychischen Belastung für die Jugendliche als auch zu einer religiös-/kulturell-bedingten Ablehnung der Methode führen [48]. Werden reife Eizellen (unbefruchtet oder befruchtet) nach einer Kryokonservierung für eine Kinderwunschbehandlung genutzt, so liegt die Schwangerschaftsrate bei etwa einem Drittel im Rahmen eines ersten Behandlungszyklus (33%) [49].

In-vitro-Maturation (IVM) von immaturren Eizellen

Besteht keine Möglichkeit reife Eizellen zu gewinnen, können unreife Eizellen *in vivo* gewonnen und mittels IVM für eine anschließende Kryokonservierung herangereift werden. Hierbei ist keine oder nur eine verkürzte ovarielle Stimulation erforderlich und eine Entnahme zu jedem Zykluszeitpunkt möglich [50], sodass kein wesentlicher Therapieaufschub erforderlich ist. Unreife Eizellen können auch aus dem für eine Kryokonservierung operativ entnommenen Ovargewebe extrakorporal gewonnen und *in vitro* maturiert werden [51]. Es konnten bereits erfolgreich *in vitro* maturierte Eizellen sowohl von peri-/postpubertären Patient:innen [52] als auch von präpubertären Mädchen [53] kryokonserviert werden. Durch die Verwendung von *in vitro* maturierten, kryokonservierten Eizellen postpubertärer Patientinnen konnten zudem bereits erfolgreich Schwangerschaften erreicht und Kinder geboren werden. Diese Kinder zeigten in Studien, die ihre ersten zwei Lebensjahre nachverfolgten, eine altersentsprechende Entwicklung [54]. Die IVM gilt als innovatives Verfahren [40] und wurde bislang nur an sehr wenigen internationalen Standorten als Möglichkeit des Fertilitätserhalts implementiert [55]. Da die gewonnenen Eizellen zum Teil für viele Jahre kryokonserviert werden, bevor sie für eine Kinderwunschbehandlung genutzt werden, bietet dies Zeit, um weitere Optimierungen in der Anwendung für höhere Erfolgsraten zu erzielen [56].

Kryokonservierung von Ovargewebe

Ovargewebe kann vor Beginn einer onkologischen Therapie operativ entnommen und für eine autologe Transplantation nach Therapieende kryokonserviert werden [57]. Idealerweise wird diese Maßnahme mit anderen notwendigen operativen Eingriffen, wie der Anlage eines zentralvenösen Katheters, kombiniert. Ein Behandlungsaufschub ist nicht erforderlich. Für postpubertäre Patientinnen gilt die Kryokonservierung von Ovargewebe und anschließende autologe Transplantation als effektive Methode des Fertilitätserhalts [40], wohingegen bisher nur vereinzelte Berichte erfolgreicher autologer Transplantationen von Ovargewebe, das vor der Menarche entnommen wurde, existieren [58]. Die Schwangerschaftsrate nach autologer Transplantation des Ovargewebes liegt hierbei bei etwa 29% [49]. Die autologe Transplantation des kryokonservierten Ovargewebes kann nicht nur spontane Schwangerschaften im Verlauf ermöglichen, sondern auch grundsätzlich zur hormonellen Rekonstitution und somit Reduktion vorzeitiger menopausaler Beschwerden beitragen [59]. Eine Langzeitkryokonservierung beeinträchtigt in der Regel nicht die Gewebequalität [60]. Trotz dieser Erfolge ist die Kryokonservierung von Ovargewebe bisher in Deutschland nicht flächendeckend verfügbar. Besonders problematisch ist, dass das Ovargewebe nicht nur bei Patientinnen mit systemischen malignen Erkrankungen (wie etwa Leukämien oder Lymphomen), sondern auch mit soliden Tumoren maligne Zellen aufgrund einer gonadalen Infiltration enthalten kann [61-63]. Somit birgt die autologe Transplantation dieses Gewebes die Gefahr eines Krebsrezidivs, v.a. wenn das Gewebe vor Beginn der onkologischen Therapie entnommen wird. Mit den aktuellen Untersuchungsmethoden können maligne Zellen im Ovargewebe nicht sicher ausgeschlossen werden [64]. Es gibt jedoch experimentelle Ansätze, dieses Risiko zu umgehen. Eine Kryokonservierung von Ovargewebe kann in Hinblick auf diese potenziellen künftigen Optionen, wie der Verwendung von künstlichen Ovarien („artificial ovary“) [65] oder der IVM unreifer Eizellen aus dem Ovargewebe, daher dennoch erwogen werden.

Weitere fertilitätsprotektive Maßnahmen, die an dieser Stelle nur erwähnt werden sollen, sind die operative Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld (*Ovariopexie*) bzw. für Patienten die Ummantelung der Hoden mit einer bleiernen Kapsel (*Gonadenschutz*) bei Bestrahlung sowie die Gabe von *Gonadotropin Releasing Hormon Analoga*, die das Ovar vorübergehend in einen Ruhezustand versetzen und somit vor dem Einfluss einer Chemo- und Strahlentherapie schützen sollen. Der Nutzen letzterer Methode liegt v.a. in der Vermeidung von Hypermenorrhagien und stellt keine sichere Fertilitätsprophylaxe dar [21]. Für Kinder ist dieses Vorgehen nicht indiziert [21].

1.4. Zielsetzung

Vorangegangene Studien zeigten, dass ein Handlungsbedarf für die Verbesserung der Fertilitätsaufklärung von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung und deren Familien besteht [8]. Ein Ziel unserer bisherigen wissenschaftlichen Arbeit war es, die Informationsgrundlage für eine Aufklärung zu Fertilitätsaspekten in der Kinderonkologie zu erweitern, u.a. auch um den in der klinischen Praxis von Patient:innen gestellten Fragen und geäußerten Sorgen künftig besser begegnen zu können und ihnen letztlich eine informierte Entscheidung bezogen auf fertilitätsprophylaktische Maßnahmen zu ermöglichen. Zudem sollten die vorhandenen Informationen zum Thema Fruchtbarkeit und fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen sowohl den betreuenden Ärzt:innen als auch den Betroffenen in geeigneter Form zur Verfügung gestellt werden. In diesem Zusammenhang entstanden Leitlinien, klinik-interne *Standard Operating Procedures* (SOPs) und Informationsmaterialien für Patient:innen. Letztere evaluierten wir im Rahmen der Interventionsstudie *PanCareLIFE-Patient Education* (siehe 2.1.). Darüber hinaus erfassten wir in dieser Interventionsstudie auch Einflussfaktoren auf die Aufklärung sowie die Inanspruchnahme fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei jugendlichen Krebspatient:innen.

Um im ärztlichen Gespräch künftig auch weiterführende Informationen zur Nachkommengesundheit geben zu können, untersuchten wir in der *Multizentrischen Nachkommenstudie* Gesundheitsaspekte, einschließlich dem gesundheits-bezogenen Verhalten oder der gesundheits-bezogenen Lebensqualität, bei Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patient:innen (siehe 2.2.), denn zum einen ist die Datenlage zur Gesundheit dieser Nachkommen bislang limitiert, zum anderen äußerten Patient:innen Ängste bezogen auf die Gesundheit ihrer Kinder [8, 66]. Insbesondere gingen wir hierbei auch der Frage nach, inwiefern die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken einen Einfluss auf die Gesundheit der Nachkommen hat.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Fertilitätsaufklärung und Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei jugendlichen Krebspatient:innen

Im Rahmen von *PanCareLIFE*, gefördert durch das 7. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union (Förderbescheid Nummer 602030), untersuchten wir in der Interventionsstudie *PanCareLIFE-Patient Education* die gängige Praxis der Fertilitätsaufklärung bei jugendlichen Krebspatient:innen [67], deren Wünsche und Sorgen bezogen auf die eigene Fertilität [68], ihr Wissen über Fertilitätsaspekte (*siehe 2.1.1.*, [69]), die selbsteingeschätzte Fähigkeit, eine eigenständige Entscheidung für oder gegen fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen zu treffen (*siehe 2.1.1.*, [69]) sowie die Inanspruchnahme fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen (*siehe 2.1.2.*, [39]). Insgesamt nahmen elf pädiatrisch-onkologische Zentren in vier Europäischen Ländern (Deutschland, Österreich, Polen und der Tschechischen Republik) an dieser prospektiven Interventionsstudie teil. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des leitenden Studienzentrums an der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA2/155/11) sowie durch die Ethikkommissionen der beteiligten Institutionen genehmigt.

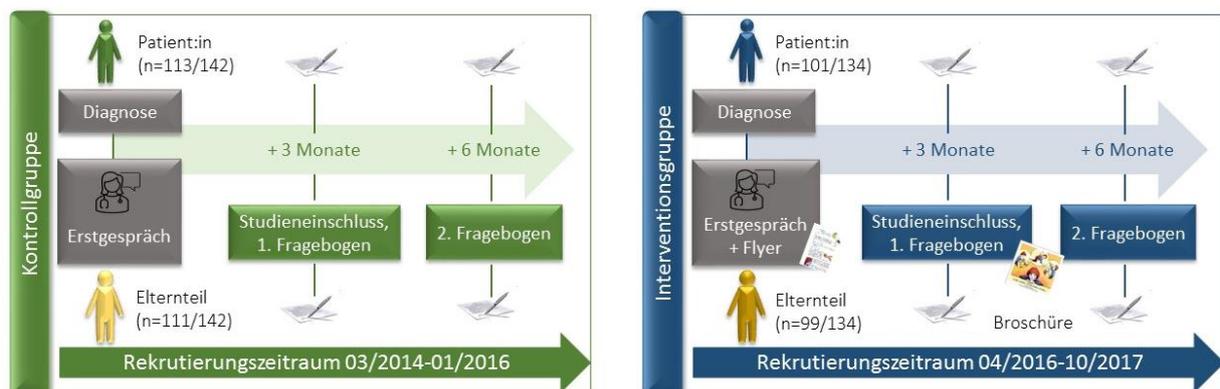


Abbildung 2 Studiendesign der Interventionsstudie *PanCareLIFE – Patient Education* (angepasst nach Balcerek et al. 2019 [39]).

Zunächst befragten wir jugendliche Krebspatient:innen sowie deren Eltern, die die bislang übliche Aufklärung auf Grundlage der Therapieoptimierungsstudienprotokolle der jeweiligen zugrundeliegenden Krebserkrankung im Rahmen des Erstdiagnosegesprächs erhielten (Kontrollgruppe). Anschließend rekrutierten wir die Interventionsgruppe, welche im Rahmen des Erstdiagnosegesprächs zusätzlich mit einem Informationsflyer zur Fertilität aufgeklärt wurde (*Abbildung 2*). Drei Monate nach der Erstdiagnose und bei Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme erhielten teilnehmende Jugendliche und deren Erziehungsberechtigte beider Gruppen jeweils einen ersten Studienfragebogen. Nachdem die Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe den Fragebogen ausgefüllt hatten, wurde ihnen eine alters- und geschlechtsspezifische Broschüre mit ausführlicheren Informationen zu Fertilität nach Krebserkrankung ausgehändigt. Sechs Monate nach Diagnosestellung erhielten Patient:innen und Eltern beider Kohorten erneut einen Fragebogen. Die verwendeten

Fragebögen umfassten Fragen zur Patient:innenaufklärung, zur Fertilität, zur Einschätzung des eigenen Fertilitätsrisikos, zur Inanspruchnahme fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen sowie zu soziodemographischen Angaben. Im jeweiligen Rekrutierungszeitraum wurden alle jugendlichen Krebspatient:innen, die die Einschlusskriterien (*Abbildung 3*) erfüllten, und deren Eltern in den teilnehmenden Zentren konsekutiv gebeten, an der Studie teilzunehmen. Stamm- und Therapiedaten der Patient:innen wurden ergänzend aus der medizinischen Routedokumentation erfasst.

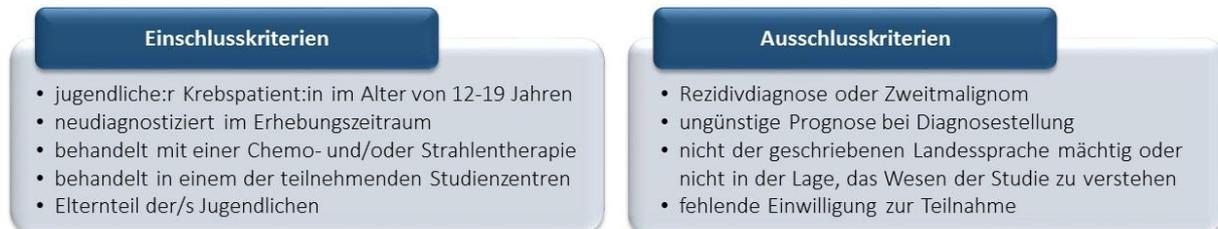


Abbildung 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudie *PanCareLIFE – Patient Education* (erstellt nach Borgmann-Staudt et al. 2019 [69]).

2.1.1. Was wissen jugendliche Krebspatient:innen über das Thema Fruchtbarkeit und wie stärkt Aufklärungsmaterial die eigenständige Entscheidung für oder gegen fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen?

Ein Ziel des Aufklärungsgesprächs zu Fruchtbarkeitsaspekten in der Kinderonkologie sollte es sein, dass junge Patient:innen gemeinsam mit ihren Eltern eine informierte Entscheidung bezogen auf fertilitätsprophylaktische Maßnahmen treffen können. Im Rahmen unserer Interventionsstudie *PanCareLIFE – Patient Education* untersuchten wir das Wissen von jugendlichen Krebspatient:innen und deren Eltern zum Thema Fruchtbarkeit bei onkologischer Therapie (inklusive Risikofaktoren, Zeichen von Fruchtbarkeit, Hormonersatztherapie und fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen) nach dem initialen Aufklärungsgespräch und inwieweit sich die Betroffenen befähigt sahen, eine selbstbestimmte Entscheidung bezogen auf die eigene Familienplanung zu treffen [69]. Hierbei war es nicht entscheidend, ob Patient:innen sich für oder gegen fertilitätserhaltende Maßnahmen entschieden, sondern, ob sie sich informiert genug fühlten, diesbezüglich eine Entscheidung zu treffen. Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich zur Routineaufklärung Informationsmaterialien - einen Informationsflyer bei Diagnosestellung und eine Broschüre nach drei Monaten - eingebettet in das ärztliche Gespräch, unter der Annahme, dass durch den Einsatz von diesem speziell entworfenen Aufklärungsmaterial das Wissen erhöht und damit eine selbstbestimmte Entscheidung gefördert wird. Im Rahmen von bi- und multivariaten Analysen ermittelten wir Faktoren, die mit dem Wissen und der Entscheidungsfähigkeit von Jugendlichen und deren Eltern im Zusammenhang stehen. Hierdurch sollten Zielgruppen, die von der Intervention profitieren bzw. jene, auf die im Rahmen des ärztlichen Gesprächs künftig noch besser geachtet werden sollte, definiert werden.

Die folgende Zusammenfassung entspricht dem Abstract der folgenden, bereits publizierten Arbeit:

Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, **Balcerek M**, Dirksen U, Cario H, Kepakova K, Klco-Brosius S, Korte E, Kruseova J, Lackner H, Langer T, Roslan KM, Stefanowicz J, Strauß G, Byrne J, PanCareLIFE. *Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients*. *Psychooncology*. 2019 Nov;28(11):2218-2225. doi: 10.1002/pon.5210.

„Einleitung/Zielsetzung: Der Erhalt der eigenen Fruchtbarkeit stellt für jugendliche Krebspatient:innen eine relevante Sorge dar, dennoch gibt es Lücken in der Aufklärung dieser Patient:innen. Unsere Interventionsstudie untersuchte, ob speziell entworfenes Aufklärungsmaterial zum Fertilitätserhalt das Wissen von Patient:innen und deren Eltern sowie die selbsteingeschätzte Fähigkeit eine eigenständige Entscheidung zu treffen, steigert.

Methoden: Elf pädiatrisch-onkologische Zentren in vier europäischen Ländern schlossen Patient:innen und deren Eltern, die die Einschlusskriterien erfüllten, konsekutiv in einer Fragebogenerhebung nach je drei (t0) und sechs (t1) Monaten nach Diagnosestellung ein. Die behandelnden Ärzt:innen wurden darüber hinaus zu ihrer medizinischen Beratung zur Fruchtbarkeit befragt.

Ergebnisse: Die Intervention in der Patient:innenaufklärung führte zu einem Wissenszuwachs sowohl bei Patient:innen (n=113 in der Kontrollgruppe und n=101 in der Interventionsgruppe) als auch deren Eltern (n=111 in der Kontrollgruppe und n=99 in der Interventionsgruppe). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (Unterschied im Wissen der Patient:innen=5.6% (t0)/13.1% (t1); und der Eltern=6.4% (t0)/3.8% (t1)). Eltern älterer Patient:innen (OR=1.3, 95%CI=1.1-1.7) und jene mit höherem Bildungsstatus (OR=6.2, 95%CI=2.1-18.3) erreichten in der Interventionsgruppe (OR=1.9, 95%CI=1.03-3.7) einen höheren Wissensstand. Die selbsteingeschätzte Fähigkeit eine eigenständige Entscheidung zu treffen (*Empowerment*) war sowohl bei den Patient:innen in der Interventionsgruppe (p=0.046, d=0.27) als auch deren Eltern (p=0.046, d=0.48) signifikant verbessert.

Diskussion/Schlussfolgerung: In unserer Studie zeigte sich, dass das speziell entworfene Aufklärungsmaterial (Flyer und Broschüren) erfolgreich den Wissensstand zum Fertilitätserhalt insbesondere bei Eltern älterer Patient:innen als auch Eltern mit höherem Bildungsstatus unterstützte. Insgesamt verbesserte die Intervention die von Patient:innen und deren Eltern selbsteingeschätzte Fähigkeit eine Entscheidung zu treffen. Folgestudien sollten auch vereinfachtere Informationen und digitale Medien nutzen um vor allem auch jüngere Individuen und Familien mit niedrigerem Bildungsstatus zu erreichen.“ (Übersetzt durch die Autorin)

Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, **Balcerek M**, Dirksen U, Cario H, Kepakova K, Klco-Brosius S, Korte E, Kruseova J, Lackner H, Langer T, Roslan KM, Stefanowicz J, Strauß G, Byrne J, PanCareLIFE. *Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients*. *Psychooncology*. 2019 Nov;28(11):2218-2225. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5210>

2.1.2. Wie stellt sich die Inanspruchnahme fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bei jugendlichen Krebspatient:innen dar und welche Faktoren sind damit assoziiert?

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Fruchtbarkeitsstörung, sollten Patient:innen mit einer Krebserkrankung zu Behandlungsbeginn über fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden, um diese frühzeitig in Anspruch nehmen zu können [21]. In der Vergangenheit wurde über niedrige Raten der Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen junger Patient:innen berichtet [70, 71]. Wir untersuchten im Rahmen unserer Interventionsstudie, inwieweit zusätzliches Aufklärungsmaterial zu einer Erhöhung der Inanspruchnahme führt und welche Faktoren mit der Entscheidung für eine Durchführung im Zusammenhang stehen [39]. Insbesondere sollten unterversorgte Patient:innengruppen identifiziert werden. Langfristig sollten weiterführende Handlungsstrategien entwickelt werden, um auch diesen Patient:innen eine erfolgreiche Familienplanung zu ermöglichen.

Die folgende Zusammenfassung entspricht dem Abstract der folgenden, bereits publizierten Arbeit:

Balcerek M, Schilling R, Byrne J, Dirksen U, Cario H, Fernandez-Gonzalez MJ, Kepak T, Korte E, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Sawicka-Zukowska M, Stefanowicz J, Strauß G, Borgmann-Staudt A; PanCareLIFE. *Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries*. Eur J Pediatr. 2020 Jan;179(1):51-60. doi: 10.1007/s00431-019-03459-9.

„Infertilität ist eine relevante Spätfolge einer Krebstherapie. Dennoch kann sich ein großer Anteil der ehemaligen Patient:innen nicht an eine Aufklärung zu diesem Risiko erinnern. In einer Interventionsstudie untersuchten wir, ob und inwieweit unterstützendes Informationsmaterial zu Fertilität und fertilitätserhaltenden Maßnahmen die Inanspruchnahme einer Kryokonservierung durch jugendliche Krebspatient:innen beeinflussen. Die Kontrollgruppe, rekrutiert zwischen 03/2014 und 01/2016, erhielt die bis dato gängige Patientenaufklärung im Rahmen des Erstdiagnosegesprächs. Die Interventionsgruppe, rekrutiert zwischen 04/2016 und 10/2017, erhielt eine Patientenaufklärung, die durch einen Flyer und eine Broschüre über Fertilitätsaspekte unterstützt wurde. Patient:innen und Eltern beider Gruppen wurden jeweils drei und sechs Monate nach Diagnosestellung gebeten in einem Fragebogen Angaben zur Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen zu machen. Stamm- und Therapiedaten der Patient:innen wurden aus der medizinischen Dokumentation erhoben. Insgesamt unterschied sich die Rate der Kryokonservierungen nicht signifikant zwischen der Kontroll- (32.7%, n=37/113) und der Interventionsgruppe (36.6%, n=37/101). In der Kontrollgruppe war eine Kryokonservierung mit dem Geschlecht (OR 0.100, CI 0.023-0.427), dem Alter (OR 1.559, CI 1.077-2.258) und der Erinnerung an eine Aufklärung über fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen (OR 33.663, CI

2.100-539.574) assoziiert. In der Interventionsgruppe hingegen zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Geschlecht (OR 0.093, CI 0.026-0.330) sowie dem eingeschätzten therapie-assoziierten Infertilitätsrisiko (OR 43.665, CI 2.157-883.974). Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Die Rate an Kryokonservierungen stieg insgesamt durch die Intervention nicht an. Jedoch zeigte sich, dass das individuelle Risiko stärker berücksichtigt wurde: Jene mit einem höheren Risiko für eine Fruchtbarkeitsstörung, jüngere Patient:innen mit eingeschlossen, ließen häufiger eine Kryokonservierung durchführen.“ *(Übersetzt durch die Autorin)*

Balcerek M, Schilling R, Byrne J, Dirksen U, Cario H, Fernandez-Gonzalez MJ, Kepak T, Korte E, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Sawicka-Zukowska M, Stefanowicz J, Strauß G, Borgmann-Staudt A; PanCareLIFE. *Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries.* Eur J Pediatr. 2020 Jan;179(1):51-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03459-9>

2.2. Gesundheit der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen

In vorangegangenen Studien gaben ehemalige kideronkologische Patient:innen an, dass die Angst vor gesundheitlichen Beeinträchtigungen eines eigenen Kindes ein Grund dafür sei, einen bestehenden Kinderwunsch noch nicht realisiert zu haben [8]. Die Aufklärung zum Thema Fruchtbarkeit nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollte daher auch Informationen zur Gesundheit der Nachkommen ehemaliger Patient:innen beinhalten. Ziel der *Multizentrischen Nachkommenstudie* war vor diesem Hintergrund die Erfassung gesundheitsbezogener Daten von Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen bezogen auf akute und chronische Erkrankungen, die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen [72, 73], das gesundheitsbezogene Verhalten (*siehe 2.2.2, [74]*), das Wohlbefinden (*siehe 2.2.3., [75]*), sowie die Lebensumstände. Hierbei betrachteten wir auch den Einfluss einer künstlichen Befruchtung auf die Gesundheit der Nachkommen (*siehe 2.2.1., [76]*). Ehemalige Patient:innen in Deutschland, Österreich, Polen, der Schweiz und der Tschechischen Republik wurden von 2013 bis 2016 gebeten, an unserer multizentrischen Fragebogenerhebung teilzunehmen [77, 78]. Als Vergleichskollektiv wurden die Geschwister dieser ehemaligen kideronkologischen Patient:innen zu ihren leiblichen Kindern befragt (Einschlusskriterien *siehe Abbildung 4*).



Abbildung 4 Einschlusskriterien der *Multizentrischen Nachkommenstudie* für ehemalige Patient:innen und für die Geschwistervergleichskohorte (Erstellt nach Balcerek et al 2015 [77] und Schuster et al 2020 [72]). Ausschlusskriterien: nicht erfüllte Einschlusskriterien.

Darüber hinaus standen für das deutsche Kollektiv der Nachkommen ehemaliger Patient:innen für den Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung die Daten der *Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, KIGGS*, zur Verfügung. An der *KIGGS Studie*, durchgeführt 2003-2006 durch das Robert Koch-Institut, nahmen 17 640 Kinder und Jugendliche der deutschen Allgemeinbevölkerung teil [79]. Für den Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung führten wir matched-pair Analysen der Daten der Nachkommen des deutschen Kollektivs ehemaliger Patient:innen mit den Daten der *KIGGS Studien-*Teilnehmer:innen durch (*siehe 2.2.1-2.2.3*).

Die Studie wurde sowohl von der Ethikkommission des leitenden Studienzentrums an der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA2/237/05, EA2/103/11) als auch durch die Ethikkommissionen der teilnehmenden Studienzentren bewilligt. Die ausführliche Methodik der *Multizentrischen*

Nachkommenstudie, inklusive der Charakteristika von Teilnehmer:innen und Nichtteilnehmer:innen, wurden publiziert [77, 78], eine Kurzdarstellung bietet *Abbildung 5*.

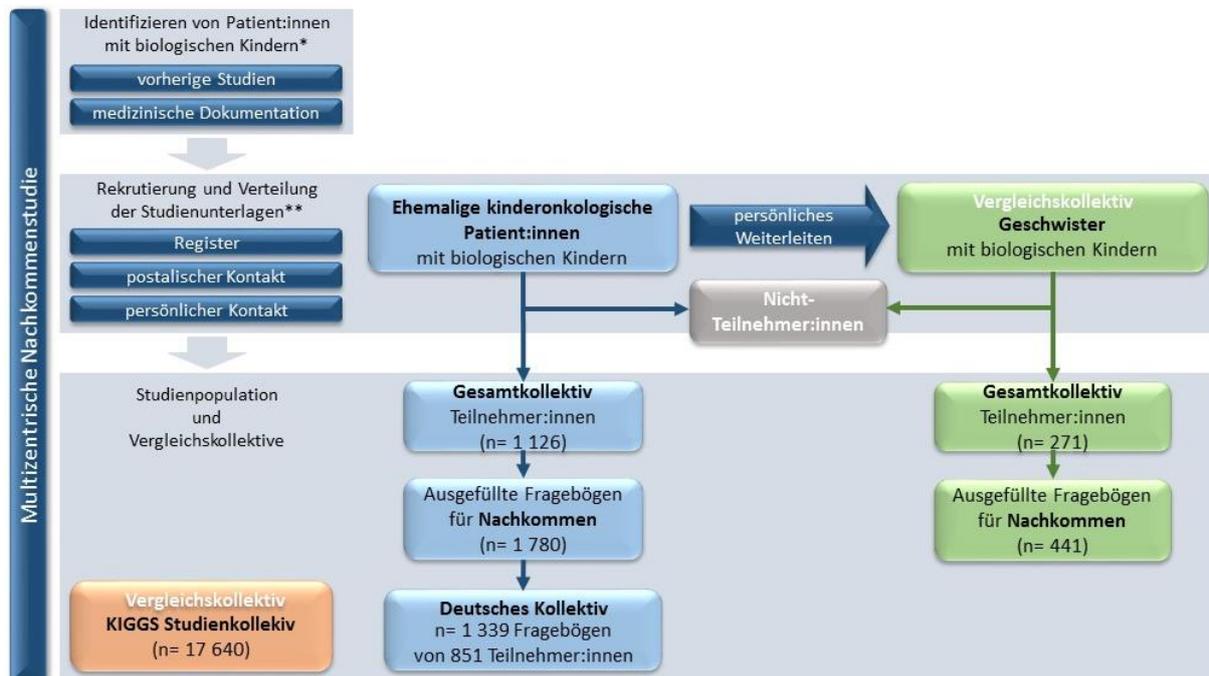


Abbildung 5 Identifikation und Rekrutierung der Teilnehmer:innen der *Multizentrischen Nachkommenstudie* aus Deutschland, Österreich, Polen, Österreich, der Tschechischen Republik und der Schweiz (Eigene Darstellung). *Für Polen sowie die Zentren Wien (Österreich) und Hradec Králové (Tschechische Republik) standen keine Vorinformationen darüber zur Verfügung, ob ehemalige Patient:innen bereits biologische Kinder hatten. In diesen Zentren wurden daher alle Langzeitüberlebenden kontaktiert, und im Falle einer Elternschaft, zur Teilnahme eingeladen. Aufgrund dessen, dass somit für das europäische Kollektiv keine Information über die Gesamtzahl der angeschriebenen Patient:innen, die die Einschlusskriterien erfüllten, vorlag, konnten für diese Zentren keine Nicht-Teilnehmer Analysen durchgeführt werden und entsprechende Zahlen können an dieser Stelle nicht dargestellt werden. **Ehemalige Patient:innen wurden entweder über die Kinderkrebsregister (sofern für die teilnehmenden Zentren vorhanden), postalisch oder persönlich (Nachsorgesprechstunde, Telefon, E-Mail, Internet wie bspw. über eine geschlossene Facebook Gruppe für ehemalige Patient:innen in Polen) kontaktiert. Die Geschwisterkohorte wurde über die ehemaligen Patient:innen rekrutiert. [78]

2.2.1. Welchen Einfluss hat die Anwendung assistierter Reproduktionstechniken bei ehemaligen kideronkologischen Patient:innen auf die Gesundheit der Kinder?

Im Rahmen der *Multizentrischen Nachkommenstudie* untersuchten wir die Auswirkungen einer künstlichen Befruchtung auf die Gesundheit der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen [76]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der gonadotoxischen Therapie, die eine Inanspruchnahme einer künstlichen Befruchtung notwendig machen kann, von Interesse. Die Inanspruchnahme von assistierten Reproduktionstechniken (ART) hat bei ehemaligen Krebspatient:innen in den letzten Jahren zugenommen [80]. Studien zeigten eine Assoziation von ART mit einem gehäuften Auftreten von perinatalen Komplikationen, Krebs im Kindesalter, kongenitalen Fehlbildungen, sowie einem etwas erhöhtem Risiko für eine arterielle Hypertonie und Asthma bei den Kindern [76, 81-86]. Inwieweit bei den mittels ART gezeugten Nachkommen ehemaliger Krebspatient:innen ein erhöhtes Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen besteht, untersuchten wir in dem deutschen Kollektiv unserer Nachkommenkohorte [76]. Ebenso verglichen wir gesundheitsbezogene Outcomes der Nachkommen ehemaliger Patient:innen mit denen in der deutschen Allgemeinbevölkerung [76].

Die folgende Zusammenfassung entspricht dem Abstract der folgenden, bereits publizierten Arbeit:

Sommerhäuser G, Borgmann-Staudt A, Astrahantseff K, Baust K, Calaminus G, Dittrich R, Fernández González MJ, Hölling H, König CJ, Schilling R, Schuster T, Lotz L, **Balcerek M**. *Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies*. J Cancer Surviv. 2020 Aug 26. doi: 10.1007/s11764-020-00929-0.

„Hintergrund/Zielsetzung: Ein zunehmender Anteil an ehemaligen kideronkologischen Patient:innen nutzt assistierte reproduktionsmedizinische Maßnahmen (ART) aufgrund einer krebstherapiebedingten Fruchtbarkeitsstörung. Wir berichten über perinatale und gesundheitsbezogene Outcomes von Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen, die nach Inanspruchnahme von ART geboren wurden.

Methodik: Die *Multizentrische Nachkommenstudie* untersuchte Gesundheitsaspekte von Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen. Die Gesundheitsoutcomes der Nachkommen, die nach ART (n =57, 4.6%) oder nach spontaner Empfängnis (n=1 182) geboren wurden, wurden in dem deutschen Kollektiv der multizentrischen Studie (n=1 239) mittels bivariater Analysen betrachtet. Das Gesundheitsoutcome von Nachkommen ehemaliger Krebspatient:innen wurde mittels 1:1 matched-pair Analysen (n=2 478) mit dem der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen.

Ergebnisse: Beinahe doppelt so viele ehemalige Patient:innen nutzten ART verglichen mit den berichteten Zahlen für die deutsche Allgemeinbevölkerung (4.6% vs. 2.6%). Erfolgreiche

Schwangerschaften wurden im Median nach zwei Behandlungszyklen erreicht, vor allem mit nicht-kryokonservierten Ei- bzw. Spermazellen. Mehrlingsgeburten ($p < 0.001$, 28.1% vs. 3.0%) und ein niedriges Geburtsgewicht (LBW, *low birth weight*) ($p = 0.008$; OR=2.659, 95% CI=1.258-5.621) traten häufiger bei Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die ART genutzt hatten, auf, als bei jenen Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die spontan empfangen wurden. Vergleichbar waren die Raten an Frühgeborenen oder Kindern, die zu klein für ihr Gestationsalter geboren wurden (SGA, *small for gestational age*). Die Nutzung von ART führte nicht zu einem Anstieg der Prävalenz von Krebs im Kindesalter oder angeborenen Fehlbildungen bei den Nachkommen ehemaliger Patient:innen.

Zusammenfassung: Eine künstliche Befruchtung sowohl mit Verwendung von nicht-kryokonservierten als auch kryokonservierten Ei- bzw. Spermazellen führte erfolgreich zu Geburten und hatte, unter Berücksichtigung bekannter Confounder, keinen Einfluss auf die perinatalen oder gesundheitsbezogenen Outcomes.

Bedeutung für ehemalige Krebspatient:innen: Die Onkofertilität ist ein bedeutsamer Bestandteil der Patient:innenversorgung. Unsere Studie liefert erste Hinweise, dass die Inanspruchnahme von ART von erwachsenen Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter für die Nachkommen kein erhöhtes Risiko für negative perinatale oder Gesundheitsoutcomes birgt.“ (Übersetzt durch die Autorin)

Sommerhäuser G, Borgmann-Staudt A, Astrahantseff K, Baust K, Calaminus G, Dittrich R, Fernández González MJ, Hölling H, König CJ, Schilling R, Schuster T, Lotz L, **Balcerek M**. *Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies*. J Cancer Surviv. 2020 Aug 26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00929-0>

2.2.2. Wie ist das gesundheitsbezogene Verhalten bezogen auf die Nachkommen ehemaliger Patient:innen?

Ehemalige Krebspatient:innen sind sich oft ihrer erhöhten Vulnerabilität für psychische und physische gesundheitliche Beeinträchtigungen bewusst [87]. Entsprechend zeigten vorangegangene Studien, dass sich ehemalige Betroffene oft sogar gesünder verhalten als Gleichaltrige oder Geschwister [88, 89]. Im Rahmen der *Multizentrischen Nachkommenstudie* untersuchten wir das gesundheitsbezogene Verhalten ehemaliger Patient:innen gegenüber ihrer Kinder bzw. in dieser Generation der Nachkommen [74], unter der Annahme, dass sich ehemalige Patient:innen auch in Hinblick auf ihre Kinder gesünder verhalten.

Die Zusammenfassung entspricht dem Abstract der folgenden, bereits publizierten Arbeit:

Balcerek M., Schuster T, Korte E, Seidel J, Schilling R, Hölling H, Borgmann-Staudt A. *Health-related behaviour among children of childhood cancer survivors in Germany*. *Klin Padiatr*. 2017 May;229(3):118-125. doi: 10.1055/s-0042-116151.

“Hintergrund/Zielsetzung: Ehemalige kinderonkologische Patient:innen befürchten, dass die vorherige Krebstherapie nicht nur die eigene, sondern auch die Gesundheit eigener Kinder beeinträchtigen könnte. Wir untersuchten, ob sich das gesundheitsbezogene Verhalten gegenüber Nachkommen ehemaliger Krebspatient:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

Methodik: Unsere erste bundesweite Erhebungswelle (2013-2014) untersuchte die Gesundheit der Nachkommen von 396 ehemaligen kinderonkologischen Patient:innen in Deutschland, von denen bekannt war, dass sie ein eigenes Kind hatten. Die Antworten zum Gesundheitsverhalten wurden deskriptiv ausgewertet. Daten von 418 Nachkommen wurden erhoben, von denen 394 für die matched-pair Analysen mit vergleichenden Daten aus der deutschen Allgemeinbevölkerung (KIGGS, n=17641) verwendet werden konnten.

Ergebnisse: Die Zahnputzroutine, der Body-Mass-Index und die elterliche Einschätzung des Körperbildes unterschieden sich nicht zu den Angaben für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung. Eltern, von denen ein Elternteil ehemals an Krebs erkrankt war, rauchten seltener im Beisein ihrer Kinder ($p=0.01$). Während der Schwangerschaft tranken Mütter, die selbst oder deren Partner ehemals an Krebs erkrankt waren, seltener Alkohol ($p=0.01$) und rauchten auch seltener ($p=0.05$). Kinder ehemaliger Krebspatient:innen spielten seltener im Freien als Kinder der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung ($p=0.01$), hierbei waren die berechneten Effektstärken (Φ) niedrig (0.135-0.247). Jungen trieben häufiger Sport außerhalb eines Vereins ($p=0.05$) und schauten unter der Woche weniger Fernsehen ($p=0.01$). Mädchen verbrachten unter der Woche mehr Zeit am Computer als Mädchen der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung ($p=0.01$).

Zusammenfassung: Die vorliegende Studie gibt einen ersten Einblick in das gesundheitsbezogene Verhalten ehemaliger Krebspatient:innen gegenüber ihren Kinder und deutet auf Unterschiede in der Erziehung zur Allgemeinbevölkerung hin. Multivariate Analysen in einer größeren Studienpopulation sollten diese Unterschiede zu den Ängsten der ehemaligen Patient:innen in Bezug setzen." (*Übersetzt durch die Autorin*)

Balcerek M., Schuster T, Korte E, Seidel J, Schilling R, Hölling H, Borgmann-Staudt A. *Health-related behaviour among children of childhood cancer survivors in Germany.* *Klin Padiatr.* 2017 May;229(3):118-125. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-116151>

2.2.3. Wie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen?

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist in der medizinischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen ein wichtiger Aspekt [90]. Trotz der möglichen physischen und psychischen Langzeitfolgen der onkologischen Behandlung, zeigte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von ehemaligen kideronkologischen Patient:innen im Allgemeinen vergleichbar zur Allgemeinbevölkerung [91]. Wir untersuchten die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder ehemaliger kideronkologischer Patient:innen mit Hilfe des KINDL^R-Fragebogen [90, 92], um einen weiteren Anhaltspunkt zur Auswirkung der Krebserkrankung und –therapie des ehemals erkrankten Elternteils auf Gesundheitsaspekte in diesen Kinder zu gewinnen [75].

Die Zusammenfassung entspricht dem Abstract der folgenden, bereits publizierten Arbeit:

Balcerek M, Sommerhäuser G, Schilling R, Hölling H, Klco-Brosius S, Borgmann-Staudt A. *Health-related quality of life of children born to childhood cancer survivors in Germany.* *Psycho-Oncology.* 2021 June. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5752>.

“Zielsetzung: Steigende Überlebensraten von Patient:innen mit Krebs im Kindesalter haben dazu geführt, dass die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine zunehmende Bedeutung erhält. Während ehemalige Patient:innen eine gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, die mit der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist, äußerten sie die Sorge, dass die Krebstherapie einen Einfluss auf die Gesundheit eigener Kinder haben könnte. Bislang gibt es keine Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen.

Methoden: Wir erfassten die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Nachkommen ehemaliger Patient:innen mithilfe des KINDL^R-Fragebogens für Eltern. Matched-pair Analysen wurden mit Daten der deutschen Allgemeinbevölkerung (KIGGS Studie) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildungsstatus durchgeführt (1:1, n=1206 Fälle). Multivariate Analysen wurden durchgeführt, um den Einfluss der elterlichen Diagnose und Krebstherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Nachkommen zu untersuchen.

Ergebnisse: Ehemalige Patient:innen berichteten für die KINDL-Dimensionen eine zu Kindern der Allgemeinbevölkerung vergleichbare bis höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Insbesondere für jüngere Nachkommen ehemaliger Patient:innen (3–6 Jahre alt) wurden signifikant höhere ($p < .001$) Werte für das psychologische (86.7% vs. 83.0%, Cohen’s $d=0.3$) und selbstbewusstseins-bezogene (79.1% vs. 73.3%, Cohen’s $d=0.5$) Wohlbefinden berichtet. Je länger die elterliche Diagnose her war, desto besser wurde das berichtete Wohlbefinden der Kinder eingeschätzt. Entsprechend gaben jene

ehemaligen Patient:innen, deren Diagnose zeitlich kürzer zurücklag, signifikant häufiger ein niedriges psychologisches Wohlbefinden für ihre Kinder an ($p=0.28$; $OR=0.457$; $95\%-CI=0.228-0.918$). Mit steigendem Alter der Kinder nahm die durchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Kohorten ab; diese Abnahme war bei Kindern ehemaliger Patient:innen jedoch weniger stark ausgeprägt. Der größte Unterschied bezogen auf die Altersgruppen (7–10- vs. 14–17 Jahren) konnte für das schulische Wohlbefinden beobachtet werden (Abfall um 6.2 Punkte bei Kindern ehemaliger Patient:innen vs. 18.2 Punkte bei KIGGS-Kindern).

Zusammenfassung: Ehemalige Patient:innen schätzten die gesundheitsbezogene Lebensqualität ihrer Kinder vergleichbar bis höher ein, als Eltern von Kindern aus der Allgemeinbevölkerung. Diese Ergebnisse entsprechen den Berichten von ehemaligen Patient:innen zu ihrer eigenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Art der elterlichen Diagnose und Behandlung zeigte keinen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Nachkommen." (*Übersetzt durch die Autorin*)

Balcerek M, Sommerhäuser G, Schilling R, Hölling H, Klco-Brosius S, Borgmann-Staudt A. *Health-related quality of life of children born to childhood cancer survivors in Germany*. *Psycho-Oncology*. 2021 June. doi: <https://doi.org/10.1002/pon.5752>

3. Diskussion

Insbesondere zu Beginn einer onkologischen Behandlung müssen Betroffene und ihre Familien eine Vielzahl an teils komplexen Entscheidungen in kurzer Zeit treffen. Hierzu zählt auch die Entscheidung über fertilitätsprotektive Maßnahmen [93], u.a. da bei Kindern und Jugendlichen auch experimentelle oder invasive Verfahren zur Anwendung kommen. Dies kann wiederum für betroffene Familien in der ohnehin durch die Eröffnung der Krebsdiagnose belastenden Situation zu einer zusätzlichen Belastung führen [93], die die Aufnahmefähigkeit notwendiger Informationen weiter reduziert [94]. Die Begleitung der jungen Patient:innen und deren Eltern durch diese Entscheidungsprozesse erfordert Erfahrung seitens der betreuenden Onkolog:in [25]. Eine erfolgreiche Aufklärung unterstützt dabei nicht nur eine informierte, eigenständige Entscheidung bezogen auf fertilitätsprophylaktische Maßnahmen, sondern kann zudem die Rate an Fertilitätsuntersuchungen nach Behandlungsende und somit die Chance auf leibliche Kinder erhöhen [8, 67].

Die Rolle von Informationsmaterialien für die Fertilitätsaufklärung in der Kinderonkologie

Inwieweit sich Patient:innen befähigt sehen, eine selbstbestimmte Entscheidung für oder gegen fertilitätserhaltende Maßnahmen zu treffen, hängt maßgeblich von der Art der Fertilitätsaufklärung ab [24]. Informationsmaterialien für Patient:innen begünstigen, dass Ärzt:innen Fertilitätsaspekte mit ihren Patient:innen besprechen [69]. Gleichzeitig können sie Entscheidungskonflikte bei Betroffenen reduzieren [93]. Allerdings gaben in Studien nur die wenigsten (14-26%) befragten Ärzt:innen an, regelmäßig schriftliches Informationsmaterial an ihre Patient:innen weiter zu geben [29, 31], obwohl Fertilitätsinformationsbroschüren von Patient:innen als hilfreich erachtet werden [93]. Für die Aufklärung von Kindern und Jugendlichen verwendete Materialien sollten hierbei auf die jungen Patient:innen zugeschnitten sein [95]. Gemeinsam mit Fachexpert:innen, Patient:innen und Angehörigen entwickelte unsere Arbeitsgruppe altersentsprechende, illustrierte, geschlechtsspezifische und laienverständliche Informationsflyer und Broschüren über Fertilitätsrisiken und fertilitätserhaltende Maßnahmen für Kinder und Jugendliche mit einer Krebserkrankung. Im Rahmen der Interventionsstudie *PanCareLIFE-Patient Education* evaluierten wir, inwiefern dieses Informationsmaterial die Aufklärung unterstützen kann [69]. Sowohl die Jugendlichen als auch die Eltern der Interventionsgruppe zeigten ein höheres Fertilitätswissen verglichen zu jenen Teilnehmer:innen, die ohne zusätzliche Informationsmaterialien aufgeklärt wurden (Kontrollgruppe), auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren [69]. Die selbstverantwortete Entscheidungsfähigkeit war hierbei sowohl bei den Patient:innen der Interventionsgruppe als auch deren Eltern signifikant erhöht [69]. Ähnlich zeigte sich auch in anderen Studien, dass Informationsmaterialien nicht nur zu einem Wissenszuwachs bei Patient:innen führten [95], sondern auch eine selbstbestimmte Entscheidung unterstützten [93]. Insbesondere Eltern bevorzugten Broschüren, u.a. weil Bedenken hinsichtlich der

Genauigkeit und Relevanz der im Internet abgerufenen Informationen bestehen [24]. Zeitgleich ist das Internet die mit am häufigste von Patient:innen verwendete Informationsquelle [93]. Die Teilnehmer:innen unserer Studie, die unterstützendes Aufklärungsmaterial erhielten, nutzten seltener andere Medien als zusätzliche Informationsquellen als jene Teilnehmer:innen, die eine bis dato übliche Aufklärung erhalten hatten (Kontrollgruppe) [69]. Das persönliche Überreichen bereits vorausgewählter Materialien durch die/den betreuende:n Ärzt:in kann unterstützen, dass diese auch gelesen werden [69]. Ebenso unterstützt es die ärztliche Gesprächsführung [95] und ermöglicht eine vertiefende und nachhaltige Diskussion. Die Kombination von Informationsquellen (verbal/schriftlich) kann hierbei die Aufnahmefähigkeit der Patient:innen erhöhen. Um Betroffenen weiterführende Informationen zur Verfügung zu stellen, veröffentlichten wir Übersichtsarbeiten und Studienergebnisse in Zeitschriften und auf Webseiten für Betroffene, ebenso stellten wir die Informationsflyer und Broschüren nach Studienende zum kostenlosen Download online [96-98]. Im Anschluss an unsere Studie erstellte und veröffentlichte unsere Arbeitsgruppe zudem animierte Videos für Patient:innen auf Basis unserer Fertilitätsbroschüren [97].

Einschätzung des therapie-assoziierten Risikos für eine Unfruchtbarkeit

Für die Entscheidung, ob und welche fertilitätserhaltende Maßnahme genutzt werden soll, ist das therapie-assoziierte Risiko in besonderem Maße entscheidend. Studien deckten eine Diskrepanz in der subjektiven Einschätzung des therapie-assoziierten Infertilitätsrisiko durch die befragten Jugendlichen bzw. deren Eltern zu der Einschätzung durch die betreuenden Ärzt:innen auf [99]. Bei über der Hälfte der Jugendlichen (60%) und Eltern (59%) zeigte sich eine Fehleinschätzung des Risikos, obwohl sie sich alle an eine Aufklärung erinnerten [100]. Ebenso entsprach das Ausmaß der Besorgtheit nicht immer dem eigentlichen Infertilitätsrisiko [66]. Umso wichtiger erscheint es vor diesem Hintergrund, den Patient:innen ihr individuelles Risiko zu verdeutlichen. In dem in unserer Studie verwendeten Informationsmaterial wurden die entsprechenden Risikofaktoren bzw. der Grad der Gonadotoxizität der Behandlungsregime durch Ampelfarben visualisiert. Das ärztlich eingeschätzte Risiko (niedrig, mittel, hoch) sollte im gemeinsamen Gespräch mit der/dem Jugendlichen und den Eltern auf dem Flyer dokumentiert werden. Durch die Verwendung von begleitendem Informationsmaterial zeigte sich in unserer Studie zwar kein Anstieg der Inanspruchnahme von fertilitätsprotektiven Maßnahmen insgesamt [39], jedoch wurden diese von Patient:innen mit einem höheren Risiko für eine therapie-assoziierte Unfruchtbarkeit mit höherer Wahrscheinlichkeit genutzt [39].

Die Rolle von Kindern und Jugendlichen im Aufklärungsgespräch

Leitlinien betonen die Notwendigkeit, auf die individuellen Bedürfnisse in der Gesprächsführung zu achten [40]. Die Aufklärung in der Kinderheilkunde stellt eine Besonderheit dar, denn das Gespräch findet nicht vorrangig zwischen Patient:in und Ärzt:in, sondern auch gemeinsam mit den

Sorgeberechtigten statt. Während rechtlich i.d.R. ausschließlich die Eltern einwilligen, sollte von einem ethischen Standpunkt aus nach Möglichkeit eine gemeinsame Entscheidung mit dem Kind bzw. dem/der Jugendlichen getroffen werden [101]. Dies ist insbesondere deswegen wichtig, da im Kindes- bzw. Jugendalter Entscheidungen für das spätere Erwachsenenalter getroffen werden. Sprache und Gestaltung der Informationsflyer und Broschüren unserer Studie adressierten primär die jungen Patient:innen. Die Informationsflyer beinhalteten zudem die Abfrage, ob weitere Fragen vorhanden und ob fertilitätserhaltende Maßnahmen gewünscht sind. Hierdurch sollten Patient:innen und Eltern ermutigt werden, eine gemeinsame Entscheidung zu treffen. Eine Befragung von behandelnden Kinderonkolog:innen zeigte, dass beinahe alle (87%) der Ansicht waren, dass Kinder, egal welchen Alters, in die Diskussion soweit wie möglich eingebunden werden sollten [26]. Während jüngere Kinder nicht immer in der Lage sind, das Wesen und die Tragweite der Fertilitätsdiskussion zu verstehen [102], zeigte eine Studie, dass selbst Kinder mit einem Alter von sieben Jahren eine Aufklärung zur Fertilitätsprophylaxe mit altersgerechter Sprache verstanden [35]. Dies reduzierte bspw. auch die unmittelbare Angst vor invasiven fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei den betroffenen Kindern [35]. Dennoch zeigt sich, dass ein junges Alter der Patient:innen dazu führen kann, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen von Seiten der Ärzt:innen nicht angesprochen werden [103, 104]. In unserer Interventionsstudie wurden Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren eingeschlossen. Wir sahen, dass jüngere Jugendliche seltener eine Aufklärung erinnerten und sich seltener befähigt sahen, eine eigenständige Entscheidung zu treffen als ältere Jugendliche [69]. Jugendliche Krebspatient:innen möchten jedoch in die Diskussion und Entscheidungsfindung rund um ihre Behandlung involviert werden [105]. Knapp die Hälfte (44%) bevorzugt hierbei ein initiales Fertilitätsgespräch ohne die Anwesenheit ihrer Eltern [106]. Gleichzeitig finden sie es aber hilfreich, wenn die Eltern in die Entscheidungsfindung eingebunden sind. So erachteten Jugendliche in diesem Zusammenhang die familiäre Unterstützung als genauso wichtig wie die medizinische Beratung [35]. Dies betont die Notwendigkeit einer Aufklärung, die die jungen Patient:innen aktiv mit einbezieht, um eine gemeinsame Entscheidung der betroffenen Familien zu ermöglichen.

Stärkung des Wissens und der Kompetenzen der behandelnden Ärzt:innen

Nicht nur Patient:innen, sondern auch die behandelnden Ärzt:innen gaben in vorangegangenen Befragungen an, mehr Informationen zu therapie-relevanten Fertilitätsaspekten zu benötigen [26, 31, 107]. So empfanden Ärzt:innen Unsicherheiten bezüglich aktueller Informationen zu Fertilität und prophylaktischen Maßnahmen [27, 29]. Auch wenn die meisten (78%) pädiatrischen Onkolog:innen um die potenzielle Gonadotoxizität der Krebstherapie wussten [34] und potenzielle therapie-assoziierte Risikofaktoren (wie etwa die Anwendung von Alkylanzien (91%) oder einer Beckenbestrahlung 100%) nahezu allen bekannt waren [26], wusste nur die Hälfte (50%) um den Einfluss des Alters oder des

Geschlechts auf das Infertilitätsrisiko [26]. Ebenso waren nicht alle (25% - 53%) mit den aktuellen und experimentellen fertilitätserhaltenden Maßnahmen vertraut [26, 27, 108]. Demnach würden Patient:innen von einem breiteren Wissen ihrer betreuenden Ärzt:innen profitieren [28]. Existierende Leitlinien, die den aktuellen Wissensstand zu Fertilitätsaspekten im Rahmen der onkologischen Therapie zusammenfassen, waren jedoch nur einem Teil (24%-44%) der Ärzt:innen bekannt [34, 109]. Für Deutschland war unsere Arbeitsgruppe an der Erstellung von Leitlinien zu Fertilität bei Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung beteiligt [20, 21], welche auch in eine internationale Leitlinienharmonisierung einfließen [38]. Weniger als die Hälfte der Ärzt:innen (39%), die um existierende Leitlinien wussten, nutzen diese allerdings um die Entscheidungsfindung ihrer Patient:innen zu begleiten [109]. Entsprechend bedeutend ist es, die für Ärzt:innen zur Verfügung stehenden Informationen einfach zugänglich zu machen, da im Klinikalltag die personellen und zeitlichen Ressourcen oft limitiert sind [27]. Hierfür stellen klinikinterne SOPs (*standard operating procedures*) eine geeignete Möglichkeit dar. Unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien übertragen sie diese auf die lokalen Infrastrukturen und legen standardisierte Handlungsabläufe fest. SOPs können so wesentlich zum Qualitätsmanagement, sowie zur Verbesserung und Effektivität der internen und interdisziplinären Abläufe bei fertilitätserhaltenden Maßnahmen beitragen [110]. Doch selbst wenn solche Strukturen vorhanden sind, werden nicht immer alle Patient:innen optimal informiert [35]. Dies zeigt, dass auch gezielte Fortbildungen der Teams notwendig sind [35]. Die Mehrheit (93%) der in einer Studie befragten Ärzt:innen gab allerdings an, keine Fortbildung bezüglich der Diskussion von Fertilitätsaspekten erhalten zu haben [111]. Dabei können gezielte Schulungen dazu beitragen, die Sicherheit der Ärzt:innen in der Fertilitätsberatung zu stärken und den Anteil derer, die verbale oder/und schriftliche Informationen an ihre Patient:innen weitergeben, erhöhen [112, 113]. Dies wiederum kann zur häufigeren Diskussion von Fertilitätsrisiken sowie zur Durchführung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen anregen [112, 113]. Im Rahmen von *PanCareLIFE-Patient Education* erfragten wir, inwiefern die Studienteilnahme die eigene Aufklärungspraxis der involvierten Ärzt:innen verändert hatte. Zwölf der 13 beteiligten Ärzt:innen gaben an, dass in ihrem Zentrum mit der Studienteilnahme ein stärkerer Fokus auf Fertilitätsaspekte gesetzt und ihr eigenes Wissen erhöht wurde, was unter anderem auch zur Implementierung von SOPs und fertilitätsprophylaktischen Angeboten führte [69].

Weiterleitung an Reproduktionsmediziner:innen und Verfügbarkeit von Maßnahmen

Weiterhin besteht ein Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Rate an Fertilitätsberatungen durch die/den behandelnde:n Kinderonkolog:in und Überweisungen von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung an Fertilitätsspezialist:innen. Nur ein Drittel bis die Hälfte (30%-52%) der Onkolog:innen vermittelten Patient:innen mit einem therapie-assoziierten Risiko für

Fertilitätsstörungen an Fertilitätsspezialist:innen [26, 114]. Dies gilt auch für Patient:innen vor einer hochgonadotoxischen Chemo- bzw. Strahlentherapie im Rahmen einer Stammzelltransplantation [31]. Von jenen Ärzt:innen, die angaben, ihre Patient:innen zur weiteren Beratung zu einer/m Fertilitätsspezialist:in überwiesen zu haben, vermittelten über ein Drittel (38%) ausschließlich postpubertäre Patient:innen [34]. Dabei zeigte sich, dass auch jüngere Patient:innen das Angebot einer Weiterleitung an Fertilitätsspezialist:innen annehmen würden [35]. Neben dem Alter gibt es auch Unterschiede in der Rate an Überweisungen hinsichtlich des Geschlechts: Eine Studie ermittelte, dass etwa jeder zweite (50%) männliche Jugendliche mit Krebs von der/dem Kinderonkolog:in überwiesen wurde, aber nur zwei von zehn (23%) behandelten weiblichen Jugendlichen [109]. Beinahe zwei Drittel (64%) der Ärzt:innen gaben an, keine geeigneten Fertilitätszentren bzw. erfahrene Spezialist:innen für ihre Patient:innen zu kennen [26]. Das Fehlen von Fertilitätszentren bzw. etablierter Überweisungsabläufe sowie die Frage nach der Übernahme der Behandlungskosten für den Fertilitätserhalt wurden in Studien immer wieder als Gründe angeführt, warum Patient:innen nicht überwiesen oder zumindest aufgeklärt wurden [115].

Auch in unserer Studie *PanCareLIFE-Patient Education* standen fertilitätsprophylaktische Maßnahmen nicht all jenen Patient:innen, die diese nutzen wollten, zur Verfügung [39]. Insbesondere betraf dies weibliche Jugendliche [39]. Mehr als zwei Drittel (69%) der Patientinnen, die angaben, fertilitätserhaltende Maßnahmen nutzen zu wollen, taten dies am Ende doch nicht; bei den männlichen Jugendlichen setzte hingegen nur ein Drittel (32%) das Vorhaben einer Kryokonservierung letztlich nicht um [39]. Während die Kryokonservierung von Spermien in allen vier teilnehmenden Ländern (Deutschland, Österreich, Polen und der Tschechischen Republik) verfügbar war, war eine Kryokonservierung von Eizellen nur den in Deutschland behandelten Studienteilnehmerinnen zugänglich [39]. Eine Kryokonservierung von Hodengewebe konnte nur Teilnehmern in Deutschland und eine Kryokonservierung von Ovargewebe nur Teilnehmerinnen in Deutschland und Österreich angeboten werden [39]. Auch die Ovariopexie wurde während des Erhebungszeitraums lediglich in Deutschland und der Tschechischen Republik angeboten [39]. Dennoch: Auch in Deutschland stehen die oben genannten Methoden noch längst nicht allen Kindern und jugendlichen Krebspatient:innen gleichermaßen zur Verfügung. Durch das Netzwerk FertiProtekt e. V. wurden seit der Gründung 2006 zunehmend flächendeckende reproduktionsmedizinische Beratungs- und Behandlungsstrukturen geschaffen, die eine verbesserte Versorgung von jungen Patient:innen mit einer Krebserkrankung in Deutschland, Österreich und der Schweiz ermöglichen [116].

Kosten fertilitätserhaltender Maßnahmen

Neben der Verfügbarkeit von fertilitätserhaltenden Maßnahmen spielen in der Fertilitätsaufklärung auch die Kosten dieser Maßnahmen, die in Deutschland bis dato meist durch die bereits belasteten

Familien selbst getragen werden mussten, eine maßgebliche Rolle [108]. In Einzelfällen unterstützten dankenswerterweise Elternvereine oder (lokale) Stiftungen Patient:innen und Familien bei der Finanzierung. In Umfragen gab die überwiegende Mehrheit (77%-100%) der pädiatrischen Onkolog:innen vor diesem Hintergrund an, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen im Rahmen einer gonadotoxischen Therapie eine grundständige Leistung innerhalb der medizinischen Regelversorgung sein sollten [115, 117]. Erfreulicherweise ist in Deutschland durch eine Gesetzesänderung im *Fünften Sozialgesetzbuch* (SGB V §27a Absatz 4), sowie durch die Anhörungen vor dem *Gemeinsamen Bundesausschuss* (G-BA), auch unter Mitwirken unserer Arbeitsgruppe, nunmehr die Grundlage zur Kostenübernahme von Fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen im Rahmen gonadotoxischer Behandlungen durch die Krankenkassen geschaffen worden [118]. Somit wurde ein wichtiger Schritt für eine Chancengleichheit für Patient:innen, die ein Risiko für eine therapiebedingte Fertilitätsstörung haben, erzielt.

Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen

Leitlinien empfehlen, vor Beginn einer onkologischen Therapie bei Patient:innen mit einem erhöhtem therapiebedingten Infertilitätsrisiko fertilitätsprotektive Maßnahmen einzuleiten [20, 21, 40]. Allerdings nimmt nur ein kleiner Teil der betroffenen Patientinnen (16%) und Patienten (28%) diese Maßnahmen vor Behandlungsbeginn in Anspruch [70, 71]. Einige Gründe für die niedrigen Raten der Inanspruchnahme wurden bereits beleuchtet, wie etwa die fehlende (Erinnerung an eine) Aufklärung, das fehlende Bewusstsein über das eigene Infertilitätsrisiko, die fehlende Verfügbarkeit von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen oder die finanzielle Belastung der Patient:innen bzw. deren Familien. In unserer Interventionsstudie *PanCareLIFE-Patient Education* zeigte sich, dass die Rate an Kryokonservierungen in der Kontrollgruppe bei jüngeren Patient:innen deutlich niedriger lag als bei älteren Jugendlichen [39]. Zum einen mag dies mit einer ebenfalls niedrigeren Rate an (erinnerten) Aufklärungen bei jüngeren Patient:innen zusammenhängen [8], zum anderen stehen für präpubertäre Mädchen und Jungen vor allem experimentelle Maßnahmen des Fertilitätserhalts zur Verfügung [21, 40]. Deutliche Unterschiede in der Rate der Inanspruchnahme zeigten sich auch in Bezug auf das Geschlecht der Patient:innen, sowohl in der Kontroll- als auch der Interventionsgruppe [39]. Wurde über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt, wurden diese häufiger von Patienten als von Patientinnen genutzt [39] – so war die Wahrscheinlichkeit, eine Kryokonservierung in Anspruch zu nehmen, bei weiblichen Jugendlichen um 86% geringer [39]. Auch eine vorangegangene Studie zeigte, dass nur etwa zwei von zehn Patientinnen (18%) Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen ergriffen [71]. Der Fruchtbarkeitserhalt bei Patientinnen ist komplex und (zeit-)aufwändig [21, 119] und steht darüber hinaus nicht allen Patientinnen gleichermaßen zur Verfügung [39], weswegen Patientinnen wiederum möglicherweise nicht ausreichend aufgeklärt werden [69]. Eine Aufklärung durch die/den Onkolog:in

war in unserer Studie jedoch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, dass Patient:innen fertilitätserhaltende Maßnahmen in Anspruch nahmen, assoziiert [39]. Je jünger hierbei die Patientin ist, desto weniger häufig wurde sich allerdings an eine Aufklärung erinnert [67]. Patientinnen fühlten sich zudem seltener ausreichend in die Lage versetzt, eine Entscheidung bezogen auf die Fertilitätsprophylaxe zu treffen als Patienten, obwohl sie durchschnittlich über ein höheres fertilitätsbezogenes Wissen verfügten [69]. Für Patientinnen zur Verfügung stehende Maßnahmen sind in der Regel invasiv [21]. Dies könnte dazu beitragen, dass in unserer Interventionsstudie Eltern ihren Töchtern seltener fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen vor einer zu erwartend belastenden Krebsbehandlung empfahlen [68]. Die elterliche Empfehlung kann jedoch unterstützen, dass jugendliche Patient:innen einwilligen, fertilitätserhaltende Maßnahmen zu nutzen [42]. Dennoch ist auch bei männlichen Jugendlichen mit einer Krebserkrankung die Rate an Kryokonservierungen gering, obwohl die Gewinnung von Spermazellen verhältnismäßig einfach durchzuführen und etabliert ist. Vorangegangene Studien zeigten, dass nur etwa ein Fünftel bis ein Viertel (19-28%) der Patienten der Empfehlung zur Kryokonservierung nachkamen [70, 120]. In unserer Interventionsstudie nahm immerhin jeder zweite (50%) Jugendliche fertilitätserhaltende Maßnahmen in Anspruch [39], wobei das prospektive Studiendesign zu einer möglicherweise erhöhten Aufmerksamkeit für die Fertilitätsaufklärung seitens der Ärzt:innen und Wahrnehmung der Studienteilnehmer:innen beigetragen haben könnte [67]. Die Gewinnung von Spermazellen oder Hodengewebe mit reifen Spermazellen für eine Kryokonservierung kann Patienten ab der Spermatogenese, also bereits mit etwa 13 Jahren, mit Aussicht auf Erfolg angeboten werden [43]. Dennoch zeigte sich in unserem Kollektiv, dass im Vergleich zu jüngeren Patienten vor allem ältere eine Kryokonservierung in Anspruch nahmen [39]. In Befragungen gaben jüngere Patienten häufiger Schamgefühl an, über Fertilität und Masturbation zu sprechen und äußerten Unbehagen bezüglich des Besuchs in einer Fertilitätsklinik [35, 43]. Der aktuelle Gesundheitszustand hingegen hatte einen untergeordneten Einfluss auf die Entscheidung für eine Inanspruchnahme von fertilitätsprotektiven Maßnahmen [70].

Ist eine Durchführung von Maßnahmen vor Behandlungsbeginn nicht möglich, so stehen solche auch nach Therapieende für die Erfüllung eines (späteren) Kinderwunsches zur Verfügung. Hierbei muss allerdings dem unter Umständen drastisch verkürzten reproduktiven Zeitfenster, insbesondere nach hochdosierten Therapien, Rechnung getragen werden [15]. Hierfür sind regelmäßige pubertäts- und fertilitätsfokussierte Anamnesen sowie körperliche und laborchemische Untersuchungen der Patient:innen erforderlich. Leitlinien empfehlen daher ab dem Pubertätsalter mindestens einmal jährlich die Erfassung einer Menstruationszyklusanamnese, von Tannerstadien, Hormonwerten (FSH (*follikelstimulierendes Hormon*), LH (*luteinisierendes Hormon*), Östrogen und AMH (*Anti-Müller-Hormon*) für Patientinnen bzw. FSH, LH, Testosteron und Inhibin B für Patienten) und Spermioogrammen [20]. Die sonographische Erfassung der Anzahl antraler Follikel bietet zudem eine Einschätzungsmöglichkeit der

Ovarialreserve bei Patientinnen [20]. Zeichnet sich eine Störung der Fruchtbarkeit ab, sollten Patient:innen zeitnah an Fertilitätsspezialist:innen weitergeleitet werden. Keimzellen, die nach Ende der Therapie gewonnen wurden, können ebenfalls erfolgreich für eine Kinderwunschbehandlung genutzt werden; dies sahen wir auch in unserer *Multizentrischen Nachkommenstudie* [76]. Verglichen zur deutschen Allgemeinbevölkerung (3%) nahmen in der *Multizentrischen Nachkommenstudie* fast doppelt so viele ehemalige kideronkologische Patient:innen (5%) Kinderwunschbehandlungen in Anspruch [76]. Ähnliche Raten sind auch für Überlebende einer Krebserkrankung im jungen Erwachsenenalter beschrieben worden [121]. Für den Fall, dass auch nach Therapie keine Maßnahmen mehr ergriffen werden können, sollten immer auch Alternativen der Kinderwunscherfüllung bereits vor Therapie besprochen werden, wie etwa die Möglichkeit einer Adoption [20, 122].

Gesundheit der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen

Eine Aufklärung zur Fertilität sollte auch Informationen zur Gesundheit der (künftigen) Nachkommen (ehemaliger) kideronkologischer Patient:innen enthalten. Studien zeigten, dass sich sowohl ehemalige Patient:innen als auch deren Eltern um die Gesundheit eines eigenen Kindes sorgten [8]. So äußerte ein relevanter Anteil (50%) der Patient:innen u.a. die Befürchtung, dass die Krebstherapie Schädigungen der Oozyten bzw. Spermien verursachen [66] und somit die Gesundheit der Nachkommen beeinträchtigen könnte. In dem großen Kollektiv von Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen, die an unserer *Multizentrischen Nachkommenstudie* teilnahmen, zeigte sich keine Häufung von angeborenen Fehlbildungen oder Krebserkrankungen verglichen zu Kindern der Allgemeinbevölkerung [76]. Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch vorangegangene (Register-)Studien [123-125]. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass zunehmend eine künstliche Befruchtung von ehemaligen Patient:innen für eine Kinderwunscherfüllung in Anspruch genommen wird, ist es von Interesse, ob diese für die (künftigen) Kinder ein Gesundheitsrisiko mit sich bringt. Vorangegangene Studien untersuchten bereits, inwieweit Maßnahmen der assistierten Reproduktion zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der Kinder in der Allgemeinbevölkerung führen. Eine künstliche Befruchtung wurde hierbei mit einem gehäuften Auftreten von perinatalen Komplikationen, von Krebserkrankungen und kongenitale Fehlbildungen, mit arteriellem Hypertonus und Asthma bei den Kindern assoziiert [81-86]. Für ehemalige kideronkologische Patient:innen gab es bislang keine Informationen über den Einfluss assistierter Reproduktion auf die Gesundheit ihrer Nachkommen. Unsere *Multizentrische Nachkommenstudie* adressierte diese Fragestellung erstmals explizit. Die Anwendung assistierter Reproduktion führte in unserem Kollektiv hierbei zu keinem Anstieg der Prävalenz von Krebserkrankungen oder angeborenen Fehlbildungen in den Nachkommen ehemaliger Patient:innen [76]. Obwohl die meisten (82%) Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die an unserer Studie teilnahmen, zum Termin und eutroph geboren wurden [76], zeigte der Vergleich von

Geburtsoutcomes ehemaliger Patient:innen zu Geburtsverläufen in der Allgemeinbevölkerung eine Häufung an Frühgeburten bei Nachkommen von ehemaligen kideronkologischen Patient:innen [76]. Das häufigere Auftreten von Frühgeburten bei Patientinnen mit einer Krebsanamnese ist u.a. mit einer Schädigung des Uterus, infolge einer Strahlentherapie, assoziiert [126]. Zudem sind Mehrlingsschwangerschaften, die vermehrt nach der Anwendung assistierter Reproduktion auftreten, mit perinatalen Komplikationen, wie etwa einer Frühgeburtlichkeit, assoziiert [49]. Teilnehmer:innen der *Multizentrischen Nachkommenstudie* berichteten analog hierzu ebenfalls von einer höheren Rate an Mehrlingsschwangerschaften nach ART verglichen zu nach spontaner Konzeption [76]. Bei Berücksichtigung des Einflusses von Mehrlingsschwangerschaften auf das perinatale Outcome sahen wir keine Häufung von perinatalen Komplikationen (wie Frühgeburtlichkeit, *small for gestational age* oder ein niedriges Geburtsgewicht) bei Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die eine künstliche Befruchtung in Anspruch genommen hatten, verglichen zu Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die spontan gezeugt wurden [76].

Bislang gibt es nur wenige Studien bezogen auf weitere Gesundheitsaspekte bei Nachkommen ehemaliger Patient:innen. Eine frühere Auswertung von Registerdaten zu Krankenhausaufenthalten der Nachkommen ehemaliger Patient:innen zeigte im Allgemeinen keine Unterschiede in der Häufigkeit stationärer Aufnahmen oder Vorstellungsgründen verglichen zur Allgemeinbevölkerung [127]. Allerdings zeigte sich, dass Nachkommen von Krebspatient:innen häufiger wegen (hereditärer) maligner Erkrankungen aufgenommen wurden als Kinder der Allgemeinbevölkerung [127]. In unserer *Multizentrischen Nachkommenstudie* berichteten ehemalige Patient:innen für ihre Kinder eine zur Allgemeinbevölkerung vergleichbare Rate an Vorstellungen im ambulanten Gesundheitswesen (Hausärzt:innen/Kinderärzt:innen), allerdings wurden die Nachkommen ehemaliger Patient:innen häufiger bei Spezialist:innen vorgestellt [72]. Die Kinder ehemaliger Patient:innen nahmen signifikant häufiger an Vorsorgeuntersuchungen teil [73] und zeigten eine ähnliche bis höhere Durchimpfungsrate für die im Kindesalter empfohlenen Impfungen verglichen zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung [73]. Die Sorge der Eltern bezogen auf eine mögliche Gesundheitsbeeinträchtigung des eigenen Kindes beeinflusste hierbei die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, einschließlich der Rate an Impfungen [72, 73], sowie das gesundheitsbezogene Verhalten der Nachkommen bzw. der Eltern für ihre Kinder [74]. Zeitgleich schätzten ehemalige kideronkologische Eltern den Gesundheitsstatus ihrer Kinder subjektiv signifikant häufiger als sehr gut/gut, ein verglichen mit der Einschätzung von Eltern aus der Allgemeinbevölkerung für deren Kinder [75]. Insbesondere das Rauchverhalten während der Schwangerschaft gilt als guter Anhaltspunkt des mütterlichen gesundheits-bezogenen Verhaltens [128]. In unserer *Multizentrischen Nachkommenstudie* rauchten Eltern, von denen ein Elternteil ehemals an Krebs erkrankt war, seltener in der Umgebung/im Beisein ihrer Kinder [74]. Während der Schwangerschaft tranken Mütter, die selbst oder deren Partner ehemals an Krebs erkrankt waren,

seltener Alkohol und rauchten auch seltener [74]. Dies unterstützt auch die Ergebnisse vorangegangener Studien, die ein erhöhtes Gesundheitsverhalten von ehemaligen Patient:innen nach überlebter Krebserkrankung zeigten [74]. Wir betrachteten zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die ein wichtiges Maß in der medizinischen Beurteilung von Patient:innen ist [90]. Es zeigte sich eine gesundheitsbezogene Lebensqualität, die vergleichbar mit bis höher als die von Kindern aus der Allgemeinbevölkerung war und auch ein Abfall der durchschnittlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit steigendem Alter war bei Kindern ehemaliger Patient:innen weniger stark ausgeprägt [75]. Insbesondere für jüngere Nachkommen ehemaliger Patient:innen (3–6 Jahre alt) wurden signifikant höhere Werte für das psychologische und selbstbewusstseins-bezogene Wohlbefinden berichtet [75]. Jene ehemaligen Patient:innen, deren Diagnose noch nicht so lange zurück lag, gaben signifikant häufiger ein niedriges psychologisches Wohlbefinden für ihre Kinder an [75]. Die Art der Diagnose oder Therapie zeigte jedoch keinen negativen Einfluss auf das kindliche Wohlbefinden im Allgemeinen [75].

Unsere Studienergebnisse erweitern das Wissen um die Gesundheit der Nachkommen ehemaliger Patient:innen und zeigen ermutigende Ergebnisse. Auch vorangegangene Studien zeigten bislang kein wesentliches Gesundheitsrisiko für die Nachkommen ehemaliger Patient:innen [123, 127]. Dennoch, um unsere explorativen Studienergebnisse zu bestätigen, bedarf es weiterer Studien in größeren Kollektiven, ebenso sind Langzeitdaten der Kohorte der Nachkommen ehemaliger Patient:innen bisher nicht publiziert und somit können noch nicht alle Gesundheitsfragen ausreichend beantwortet werden. Weitere Analysen u.a. bezogen auf akute und chronische Erkrankungen in unserem europäischen Nachkommenkollektiv sind geplant.

4. Zusammenfassung

In der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung hat die Sicherstellung einer hohen Lebensqualität einen besonderen Stellenwert. Während eine hohe Lebensqualität im Erwachsenenalter für viele Betroffene die Erfüllung eines bestehenden Kinderwunsches beinhaltet, erleidet ein relevanter Anteil eine Unfruchtbarkeit infolge ihrer Krebstherapie. Dies macht es in der medizinischen Betreuung notwendig, sich bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Themen des Erwachsenenalters auseinanderzusetzen. In einer an das individuelle Risiko für Fertilitätsstörungen adaptierten Aufklärung sollten ausreichend Informationen über zur Verfügung stehende etablierte und experimentelle fertilitätserhaltende Maßnahmen (inklusive Abläufe, Risiken, Erfolgsaussichten und alternative Behandlungsoptionen) zu Beginn der onkologischen Behandlung und in Folge zur Verfügung gestellt werden. Zudem sollten gesundheitsbezogene Aspekte der Nachkommen adressiert werden, um Betroffenen unnötige Ängste zu nehmen. Um der besonderen Gesprächssituation in der Kinderonkologie Rechnung zu tragen, können Informationsmaterialien für Patient:innen zur Unterstützung der Informationsweitergabe genutzt werden. Die Entscheidung bezogen auf fertilitätsprotektive Maßnahmen im Rahmen der Krebsbehandlung sollte hierbei gemeinsam mit den Kindern und Jugendlichen getroffen werden.

In unserer Interventionsstudie *PanCareLIFE-Patient Education* untersuchten wir, inwieweit altersentsprechendes und geschlechtsspezifisches Informationsmaterial die Aufklärung von jungen Krebspatient:innen und deren Eltern unterstützen kann. Es zeigte sich, dass die Verwendung von Informationsflyern und Broschüren zu einem Wissenszuwachs bei den Betroffenen führte und sie sich häufiger in der Lage sahen, eine eigenständige Entscheidung für oder gegen fertilitätsprotektive Maßnahmen zu treffen. Zeitgleich nutzten Patient:innen, die Informationsmaterial ausgehändigt bekommen hatten, seltener andere Medien als Informationsquellen. Da die prinzipiell am häufigsten genutzte Informationsquelle jedoch das Internet ist, haben wir zudem laienverständliche Informationen zu Fertilitätsaspekten in der Kinderonkologie für Betroffene und deren Familien auch online zur Verfügung gestellt. Obwohl sich die Rate der Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe in unserer Studie nicht unterschied, schien eine Aufklärung mit Informationsmaterialien das individuelle Risiko stärker in den Fokus zu rücken und somit zu einer individuelleren Entscheidungsfindung beizutragen. Defizite sahen wir sowohl in der Aufklärung von jüngeren als auch weiblichen Patient:innen, ebenso standen fertilitätserhaltende Maßnahmen noch längst nicht allen Patient:innen zur Verfügung. Die interdisziplinären Bemühungen im Rahmen von Netzwerken wie FertiPROTEKT e.V. tragen dazu bei, diese Versorgungslücken weiter zu schließen. Vorgegangene Studien anderer Arbeitsgruppen zeigten auch Barrieren seitens der behandelnden Ärzt:innen hinsichtlich der Fertilitätsaufklärung auf. Um diese Barrieren abzubauen, ist die Stärkung der Kompetenzen des ärztlichen Teams ein notwendiger Schritt, um letztlich auch die

Weiterleitung der betroffenen Patient:innen an reproduktionsmedizinische Teams und schließlich die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu fördern. Wir erstellten vor diesem Hintergrund medizinische Leitlinien und klinikinterne *Standard Operating Procedures* (SOPs). Ein wichtiger Aspekt in der Aufklärung stellt zudem auch die Frage nach der Übernahme der Kosten fertilitätserhaltender Maßnahmen dar, die dazu führen kann, dass Patient:innen seltener aufgeklärt und entsprechend auch seltener an Reproduktionsmediziner:innen überwiesen werden. Von großer Bedeutung für die Chancengleichheit von Betroffenen ist daher die aktuelle Gesetzesänderung, mit welcher die Grundlage zur Kostenübernahme fertilitätserhaltender Maßnahmen bei Patient:innen mit gonadotoxischer Therapie geschaffen wurde.

Trotzdem Leitlinien fertilitätsprotektive Maßnahmen vor einer gonadotoxischen Therapie empfehlen, ist dies mit den aktuell zur Verfügung stehenden Möglichkeiten nicht immer realisierbar. Da insgesamt nur ein kleiner Anteil der Patient:innen fertilitätsprotektive Maßnahmen ergriff, ist es umso wichtiger, die bereits in Leitlinien empfohlenen Kontrollen der Pubertäts-/ Fruchtbarkeitsentwicklung bei (ehemaligen) Patient:innen durchzuführen. So sollte auch im Nachgang zur Therapie ein Augenmerk auf die Pubertäts- und Fruchtbarkeitsentwicklung bei den heranwachsenden Patient:innen gelegt werden. Dies eröffnet die Möglichkeit, falls vor Therapie nicht möglich, auch nach Therapie noch fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen einzuleiten. Für den Fall, dass eine Fertilitätsprotektion weder vor noch nach Therapie durchgeführt werden kann, sollten auch frühzeitig Alternativen der Kinderwunscherfüllung, wie etwa die Option einer Adoption, mit den Betroffenen besprochen werden. Ist die Erfüllung eines bestehenden Kinderwunsches erfolgreich, so zeigten Studien, dass Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder (nicht-hereditäre) Krebserkrankungen hatten. In unserer *Multizentrischen Nachkommenstudie* zeigte sich, auch nach Anwendung einer künstlichen Befruchtung bei Krebspatient:innen, weitestgehend keine Beeinträchtigung der Nachkommengesundheit bezogen auf perinatale Outcomes sowie auf das Auftreten von kongenitalen Fehlbildungen oder Krebserkrankungen. Ehemalige Patient:innen berichteten für ihre Nachkommen zudem eine zur Allgemeinbevölkerung vergleichbare bis höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Während die Sorge um die Gesundheit der eigenen Kinder einen Einfluss auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, das gesundheitsbezogene Verhalten und auf die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von ehemaligen Patient:innen für ihre Nachkommen hatte, zeigte sich keine negative Assoziation mit Art der Krebsdiagnose oder –therapie hinsichtlich dieser Gesundheitsaspekte. Dennoch, um die Ergebnisse unserer *Multizentrischen Studie* zu bestätigen, bedarf es weiterer Studien in größeren Kollektiven, um auch kleinere Effekte zu detektieren.

In den vergangenen Jahren gab es einen deutlichen Zuwachs an Informationen zu Fertilitätsaspekten bei kideronkologischen Patient:innen, hingegen gibt es noch große Wissenslücken für andere Patient:innengruppen, die eine potenziell gonadotoxische Therapie benötigen. Künftige Studien sollten

diese Patient:innen gezielt adressieren, um für diese Kinder und Jugendlichen ebenfalls eine optimierte Familienplanung zu ermöglichen.

5. Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Kaatsch P., Grabow D, Spix C., *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)*. 2020, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.
2. Creutzig U Henze G., Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J-H, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H., *Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren*. Dtsch Arztebl, 2003. **100**(13): A-842 / B-712 / C-665.
3. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., Meadows A.T., Friedman D.L., Marina N., Hobbie W., Kadan-Lottick N.S., Schwartz C.L., Leisenring W., Robison L.L., and Childhood Cancer Survivor Study, *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(15): p. 1572-82.
4. Schuster S, Hahn B., Beck J.D., Calaminus G, Timmermann B, am Zehnhoff-Dinnesen A, Gebauer J, Langer T. *Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen* 2021 [zitiert 07/10/2021; Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf].
5. Johnson A.C., Mays D., Rehberg K., Shad A., and Tercyak K.P., *Knowledge and Beliefs About Oncofertility and Associations with Quality of Life Among Adolescent and Young Adult Survivors of Pediatric Cancer*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2018. **7**(4): p. 424-429.
6. Ussher J.M. and Perz J., *Infertility-related distress following cancer for women and men: A mixed method study*. Psychooncology, 2019. **28**(3): p. 607-614.
7. Schover L.R., *Motivation for parenthood after cancer: a review*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005(34): p. 2-5.
8. Hohmann C., Borgmann-Staudt A., Rendtorff R., Reinmuth S., Holzhausen S., Willich S.N., Henze G., Goldbeck L., and Keil T., *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): p. 274-85.
9. Sandheinrich T., Wondmeneh S.B., Mohrmann C., Gettinger K., Henry J., and Hayashi R.J., *Knowledge and perceptions of infertility in female cancer survivors and their parents*. Support Care Cancer, 2018. **26**(7): p. 2433-2439.
10. Balcerek M., Reinmuth S., Hohmann C., Keil T., and Borgmann-Staudt A., *Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(7): p. 126-31.
11. Borgmann-Staudt A., Rendtorff R., Reinmuth S., Hohmann C., Keil T., Schuster F.R., Holter W., Ehlert K., Keslova P., Lawitschka A., Jarisch A., and Strauss G., *Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(2): p. 271-6.
12. Reinmuth S., Hohmann C., Rendtorff R., Balcerek M., Holzhausen S., Muller A., Henze G., Keil T., and Borgmann-Staudt A., *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. **139**(12): p. 2071-8.
13. Green D.M., Kawashima T., Stovall M., Leisenring W., Sklar C.A., Mertens A.C., Donaldson S.S., Byrne J., and Robison L.L., *Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(16): p. 2677-85.
14. Green D.M., Kawashima T., Stovall M., Leisenring W., Sklar C.A., Mertens A.C., Donaldson S.S., Byrne J., and Robison L.L., *Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(2): p. 332-9.
15. Pfitzer C., Orawa H., Balcerek M., Langer T., Dirksen U., Keslova P., Zubarovskaya N., Schuster F.R., Jarisch A., Strauss G., and Borgmann-Staudt A., *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): p. 135-42.
16. Vatanen A., Wilhelmsson M., Borgstrom B., Gustafsson B., Taskinen M., Saarinen-Pihkala U.M., Winiarski J., and Jahnukainen K., *Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(2): p. 211-8.
17. Levine J.M., Whitton J.A., Ginsberg J.P., Green D.M., Leisenring W.M., Stovall M., Robison L.L., Armstrong G.T., and Sklar C.A., *Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer, 2018. **124**(5): p. 1044-1052.
18. Stam H., Grootenhuis M.A., and Last B.F., *The course of life of survivors of childhood cancer*. Psychooncology, 2005. **14**(3): p. 227-38.
19. Dieluweit U., Debatin K.M., Grabow D., Kaatsch P., Peter R., Seitz D.C., and Goldbeck L., *Educational and vocational achievement among long-term survivors of adolescent cancer in Germany*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **56**(3): p. 432-8.
20. Borgmann-Staudt A. Balcerek M., Jantke A, Hinz S. *Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten*. 2020; [Cited 07/10/2021] Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-034l_S1_Beeintr%C3%A4chtigung_Gonadenfunktion_Chemo_Strahlentherapie_Kindesalter_2020-08.pdf.
21. Dittrich R., Kliesch S., Schuring A., Balcerek M., Baston-Bust D.M., Beck R., Beckmann M.W., Behringer K., Borgmann-Staudt A., Cremer W., Denzer C., Diemer T., Dorn A., Fehm T., Gaase R., Germeyer A., Geue K., Ghadjar P., Goeckenjan M., Gotte M., Guth D., Hauffa B.P., Hehr U., Hetzer F., Hirchenhain J., Hoffmann W., Hornemann B., Jantke A., Kentenich H., Kiesel L., Kohn F.M., Korell M., Lax S., Liebenthron J., Lux M., Meissner J., Micke O., Nassar N., Nawroth F., Nordhoff V., Ochsendorf F., Oppelt P.G., Pelz J., Rau B., Reisch N., Riesenbeck D., Schlatt S., Sender A., Schwab R., Siedentopf F.,

- Thorn P., Wagner S., Wildt L., Wimberger P., Wischmann T., von Wolff M., and Lotz L., *Fertility Preservation for Patients with Malignant Disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) - Recommendations and Statements for Girls and Women*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018. **78**(6): p. 567-584.
22. Stein D.M., Victorson D.E., Choy J.T., Waimey K.E., Pearman T.P., Smith K., Dreyfuss J., Kinahan K.E., Sathwani D., Woodruff T.K., and Brannigan R.E., *Fertility Preservation Preferences and Perspectives Among Adult Male Survivors of Pediatric Cancer and Their Parents*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2014. **3**(2): p. 75-82.
 23. Zebrack B.J., Casillas J., Nohr L., Adams H., and Zeltzer L.K., *Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer*. Psychooncology, 2004. **13**(10): p. 689-99.
 24. Wakefield C.E., Butow P., Fleming C.A., Daniel G., and Cohn R.J., *Family information needs at childhood cancer treatment completion*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(4): p. 621-6.
 25. Cherven B.O., Mertens A., Wasilewski-Masker K., Williamson R., and Meacham L.R., *Infertility Education: Experiences and Preferences of Childhood Cancer Survivors*. J Pediatr Oncol Nurs, 2016. **33**(4): p. 257-64.
 26. Goodwin T., Elizabeth Oosterhuis B., Kiernan M., Hudson M.M., and Dahl G.V., *Attitudes and practices of pediatric oncology providers regarding fertility issues*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(1): p. 80-5.
 27. Overbeek A., van den Berg M., Louwe L., Wendel E., ter Kuile M., Kaspers G., Stiggelbout A., van Dulmen-Den Broeder E., and Hilders C., *Practice, attitude and knowledge of Dutch paediatric oncologists regarding female fertility*. Neth J Med, 2014. **72**(5): p. 264-70.
 28. Louwe L.A., Stiggelbout A.M., Overbeek A., Hilders C., van den Berg M.H., Wendel E., van Dulmen-den Broeder E., and Ter Kuile M.M., *Factors associated with frequency of discussion of or referral for counselling about fertility issues in female cancer patients*. Eur J Cancer Care (Engl), 2018. **27**(1).
 29. Kemertzis M.A., Ranjithakumaran H., Hand M., Peate M., Gillam L., McCarthy M., Super L., McQuillan S., Drew S., Jayasinghe Y., and Orme L., *Fertility Preservation Toolkit: A Clinician Resource to Assist Clinical Discussion and Decision Making in Pediatric and Adolescent Oncology*. J Pediatr Hematol Oncol, 2018. **40**(3): p. e133-e139.
 30. Vindrola-Padros C., Dyer K.E., Cyrus J., and Lubker I.M., *Healthcare professionals' views on discussing fertility preservation with young cancer patients: a mixed method systematic review of the literature*. Psychooncology, 2017. **26**(1): p. 4-14.
 31. Loren A.W., Brazauskas R., Chow E.J., Gilleece M., Halter J., Jacobsohn D.A., Joshi S., Pidala J., Quinn G.P., Wang Z., Apperley J.F., Burns L.J., Hale G.A., Hayes-Lattin B.M., Kamble R., Lazarus H., McCarthy P.L., Reddy V., Warwick A.B., Bolwell B.J., Duncan C., Socie G., Sorror M.L., Wingard J.R., and Majhail N.S., *Physician perceptions and practice patterns regarding fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients*. Bone Marrow Transplant, 2013. **48**(8): p. 1091-7.
 32. Quinn G.P., Vadaparampil S.T., King L., Miree C.A., Wilson C., Raj O., Watson J., Lopez A., and Albrecht T.L., *Impact of physicians' personal discomfort and patient prognosis on discussion of fertility preservation with young cancer patients*. Patient Educ Couns, 2009. **77**(3): p. 338-43.
 33. Armuand G.M., Nilsson J., Rodriguez-Wallberg K.A., Malmros J., Arvidson J., Lampic C., and Wettergren L., *Physicians' self-reported practice behaviour regarding fertility-related discussions in paediatric oncology in Sweden*. Psychooncology, 2017. **26**(10): p. 1684-1690.
 34. Garrido-Colino C., Lassaletta A., Vazquez M.A., Echevarria A., Gutierrez I., Andion M., Berlanga P., and en representacion del Comité de Adolescentes de la S., *[Current situation on fertility preservation in cancer patients in Spain: Level of knowledge, information, and professional involvement]*. An Pediatr (Barc), 2017. **87**(1): p. 3-8.
 35. Wyns C., Collienne C., Shenfield F., Robert A., Laurent P., Roegiers L., and Brichard B., *Fertility preservation in the male pediatric population: factors influencing the decision of parents and children*. Hum Reprod, 2015. **30**(9): p. 2022-30.
 36. Panagiotopoulou N., van Delft F.W., Hale J.P., and Stewart J.A., *Fertility Preservation Care for Children and Adolescents with Cancer: An Inquiry to Quantify Professionals' Barriers*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2017. **6**(3): p. 422-428.
 37. Quinn G.P., Vadaparampil S.T., Gwede C.K., Miree C., King L.M., Clayton H.B., Wilson C., and Munster P., *Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views*. J Cancer Surviv, 2007. **1**(2): p. 146-55.
 38. Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C., Hudson M.M., Constine L.S., Bardi E., Boekhout A., Borgmann-Staudt A., Brown M.C., Cohn R., Dirksen U., Giwercman A., Ishiguro H., Jahnukainen K., Kenney L.B., Loonen J.J., Meacham L., Neggers S., Nussey S., Petersen C., Shnorhavorian M., van den Heuvel-Eibrink M.M., van Santen H.M., Wallace W.H., and Green D.M., *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*. Lancet Oncol, 2017. **18**(2): p. e75-e90.
 39. Balcerek M., Schilling R., Byrne J., Dirksen U., Cario H., Fernandez-Gonzalez M.J., Kepak T., Korte E., Kruseova J., Kunstreich M., Lackner H., Langer T., Sawicka-Zukowska M., Stefanowicz J., Strauss G., Borgmann-Staudt A., and PanCareLife, *Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries*. Eur J Pediatr, 2020. **179**(1): p. 51-60.
 40. Preservation E.G.o.F.F., Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chua de Sousa Lopes S.M., Demeestere I., Dwek S., Frith L., Lambertini M., Maslin C., Moura-Ramos M., Nogueira D., Rodriguez-Wallberg K., and Vermeulen N., *ESHRE guideline: female fertility preservation*. Hum Reprod Open, 2020. **2020**(4): p. hoaa052.
 41. Picton H.M., Wyns C., Anderson R.A., Goossens E., Jahnukainen K., Kliesch S., Mitchell R.T., Pennings G., Rives N., Tournaye H., van Pelt A.M., Eichenlaub-Ritter U., Schlatt S., and Diseases E.T.F.O.F.P.I.S., *A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys*. Hum Reprod, 2015. **30**(11): p. 2463-75.

42. Klosky J.L., Lehmann V., Flynn J.S., Su Y., Zhang H., Russell K.M., Schenck L.A.M., and Schover L.R., *Patient factors associated with sperm cryopreservation among at-risk adolescents newly diagnosed with cancer*. *Cancer*, 2018. **124**(17): p. 3567-3575.
43. Edge B., Holmes D., and Makin G., *Sperm banking in adolescent cancer patients*. *Arch Dis Child*, 2006. **91**(2): p. 149-52.
44. Bahadur G., Spoudeas H., Davies M.C., and Ralph D., *Factors affecting sperm banking for adolescent cancer patients*. *Arch Dis Child*, 2006. **91**(8): p. 715-6.
45. Ming J.M., Chua M.E., Lopes R.I., Maloney A.M., Gupta A.A., and Lorenzo A.J., *Cryopreservation of testicular tissue in prepubertal and adolescent boys at risk for infertility: A low risk procedure*. *J Pediatr Urol*, 2018. **14**(3): p. 274 e1-274 e5.
46. Kliesch S., *[Androprotect and prospects for fertility treatment]*. *Urologe A*, 2016. **55**(7): p. 898-903.
47. Wyns C., Curaba M., Vanabelle B., Van Langendonck A., and Donnez J., *Options for fertility preservation in prepubertal boys*. *Hum Reprod Update*, 2010. **16**(3): p. 312-28.
48. Balcerek M., von Wolff M., Borgmann-Staudt A., *Kinderonkologische Erkrankungen, in Perspektive Fertilität. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen.*, M. von Wolff, Nawroth F., Editor. 2020, Schmidt & Klaunig, Druckerei und Verlag. p. 117-131.
49. Barnitzky S B.V., Czeromin U, Fehr D, Gnoth C, Grewe C, Krüssel JS, Kupka MS, Tandler-Schneider A, Tauchert S, *D.I.R-Annual 2020 - The German IVF Registry*. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 2021. **18**(5)(5): p. 204-247.
50. Creux H., Monnier P., Son W.Y., Tulandi T., and Buckett W., *Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment*. *Fertil Steril*, 2017. **107**(1): p. 198-204.
51. Prasath E.B., Chan M.L., Wong W.H., Lim C.J., Tharmalingam M.D., Hendricks M., Loh S.F., and Chia Y.N., *First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient*. *Hum Reprod*, 2014. **29**(2): p. 276-8.
52. Anderson R.A., Wallace W.H.B., and Telfer E.E., *Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives*. *Hum Reprod Open*, 2017. **2017**(1): p. hox001.
53. Abir R., Ben-Aharon I., Garor R., Yaniv I., Ash S., Stemmer S.M., Ben-Haroush A., Freud E., Kravarusic D., Sapir O., and Fisch B., *Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy*. *Hum Reprod*, 2016. **31**(4): p. 750-62.
54. Strowitzki T., Bruckner T., and Roesner S., *Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction with in-vitro matured oocytes-a systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod Update*, 2021. **27**(3): p. 460-473.
55. European I.V.F.-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., and Goossens V., *ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE*. *Hum Reprod Open*, 2020. **2020**(3): p. hoaa032.
56. Brouillet S., Ferrieres-Hoa A., Fournier A., Martinez G., Bessonnat J., Gueniffey A., Gala A., Loup V., and Hamamah S., *Cryopreservation of Oocytes Retrieved from Ovarian Tissue to Optimize Fertility Preservation in Prepubertal Girls and Women*. *J Vis Exp*, 2020(164).
57. Lobo R.A., *Potential options for preservation of fertility in women*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(1): p. 64-73.
58. Lotz L., Barbosa P.R., Knorr C., Hofbeck L., Hoffmann I., Beckmann M.W., Antoniadis S., and Dittrich R., *The safety and satisfaction of ovarian tissue cryopreservation in prepubertal and adolescent girls*. *Reprod Biomed Online*, 2020. **40**(4): p. 547-554.
59. Van der Ven H., Liebenthron J., Beckmann M., Toth B., Korell M., Krussel J., Frambach T., Kupka M., Hohl M.K., Winkler-Crepaz K., Seitz S., Dogan A., Griesinger G., Haberlin F., Henes M., Schwab R., Sutterlin M., von Wolff M., Dittrich R., and Ferti P.n., *Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates*. *Hum Reprod*, 2016. **31**(9): p. 2031-41.
60. Fabbri R., Macciocca M., Vicenti R., Pasquinelli G., Caprara G., Valente S., Seracchioli R., and Paradisi R., *Long-term storage does not impact the quality of cryopreserved human ovarian tissue*. *J Ovarian Res*, 2016. **9**(1): p. 50.
61. Kamiyama R. and Funata N., *A study of leukemic cell infiltration in the testis and ovary*. *Bull Tokyo Med Dent Univ*, 1976. **23**(4): p. 203-10.
62. Reid H. and Marsden H.B., *Gonadal infiltration in children with leukaemia and lymphoma*. *J Clin Pathol*, 1980. **33**(8): p. 722-9.
63. Somjee S., Kurkure P.A., Chinoy R.F., Deshpande R.K., and Advani S.H., *Metastatic ovarian neuroblastoma: a case report*. *Pediatr Hematol Oncol*, 1999. **16**(5): p. 459-62.
64. Bastings L., Beerendonk C.C., Westphal J.R., Massuger L.F., Kaal S.E., van Leeuwen F.E., Braat D.D., and Peek R., *Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review*. *Hum Reprod Update*, 2013. **19**(5): p. 483-506.
65. Dolmans M.M. and Amorim C.A., *FERTILITY PRESERVATION: Construction and use of artificial ovaries*. *Reproduction*, 2019. **158**(5): p. F15-F25.
66. Oosterhuis B.E., Goodwin T., Kiernan M., Hudson M.M., and Dahl G.V., *Concerns about infertility risks among pediatric oncology patients and their parents*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **50**(1): p. 85-9.
67. Korte E., Schilling R., Balcerek M., Campbell H., Dirksen U., Herrmann G., Kepakova K., Kepak T., Klco-Brosius S., Kruseova J., Kunstreich M., Lackner H., Langer T., Panasiuk A., Stefanowicz J., Strauss G., Ranft A., Byrne J., Goldbeck L., and Borgmann-Staudt A., *Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2020. **29**(5): p. e13279.

68. Korte E., Schilling R., Balcersek M., Byrne J., Dirksen U., Herrmann G., Kepak T., Klco-Brosius S., Kruseova J., Kunstreich M., Langer T., Panasiuk A., Stefanowicz J., Strauss G., Wiegele K., and Borgmann-Staudt A., *Fertility-Related Wishes and Concerns of Adolescent Cancer Patients and Their Parents*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2020. **9**(1): p. 55-62.
69. Borgmann-Staudt A., Kunstreich M., Schilling R., Balcersek M., Dirksen U., Cario H., Kepakova K., Klco-Brosius S., Korte E., Kruseova J., Lackner H., Langer T., Roslan K.M., Stefanowicz J., Strauss G., Byrne J., and PanCareLife, *Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients*. Psychooncology, 2019. **28**(11): p. 2218-2225.
70. Klosky J.L., Randolph M.E., Navid F., Gamble H.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Daw N., Morris E.B., and Hudson M.M., *Sperm cryopreservation practices among adolescent cancer patients at risk for infertility*. Pediatr Hematol Oncol, 2009. **26**(4): p. 252-60.
71. Benedict C., Thom B., D N.F., Diotallevi D., E M.P., N J.R., and Kelvin J.F., *Young adult female cancer survivors' unmet information needs and reproductive concerns contribute to decisional conflict regarding posttreatment fertility preservation*. Cancer, 2016. **122**(13): p. 2101-9.
72. Schuster T., Korte E., Schilling R., Holling H., Balcersek M., and Borgmann-Staudt A., *Ambulant health care utilisation among children of childhood cancer survivors in Germany*. Support Care Cancer, 2020. **28**(2): p. 787-795.
73. Schuster T., Borgmann-Staudt A., König C.J., Sommerhauser G., Korte E., Holling H., Schilling R., and Balcersek M., *Klin Padiatr*, 2020. **232**(3): p. 143-150.
74. Balcersek M., Schuster T., Korte E., Seidel J., Schilling R., Holling H., and Borgmann-Staudt A., *Health-Related Behaviour Among Children of Childhood Cancer Survivors in Germany*. Klin Padiatr, 2017. **229**(3): p. 118-125.
75. Balcersek M., Sommerhauser G., Schilling R., Holling H., Klco-Brosius S., and Borgmann-Staudt A., *Health-related quality of life of children born to childhood cancer survivors in Germany*. Psychooncology, 2021.
76. Sommerhauser G., Borgmann-Staudt A., Astrahantseff K., Baust K., Calaminus G., Dittrich R., Fernandez-Gonzalez M.J., Holling H., König C.J., Schilling R., Schuster T., Lotz L., and Balcersek M., *Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies*. J Cancer Surviv, 2021. **15**(2): p. 259-272.
77. Balcersek M., Schilling R., Schlack R., and Borgmann-Staudt A., *Nationwide Survey on the Health of Offspring from Former Childhood Cancer Patients in Germany*. Klin Padiatr, 2015. **227**(6-7): p. 350-4.
78. Sommerhauser G., Borgmann-Staudt A., Schilling R., Frey E., Hak J., Janhubova V., Kepakova K., Kepak T., Klco-Brosius S., Krawczuk-Rybak M., Kruseova J., Lackner H., Luks A., Michel G., Panasiuk A., Tamesberger M., Vetsch J., and Balcersek M., *Health of children born to childhood cancer survivors: Participant characteristics and methods of the Multicenter Offspring Study*. Cancer Epidemiol, 2021. **75**: p. 102052.
79. Holling H., Schlack R., Kamtsiuris P., Butschalowsky H., Schlaud M., and Kurth B.M., *[The KiGGS study. Nationwide representative longitudinal and cross-sectional study on the health of children and adolescents within the framework of health monitoring at the Robert Koch Institute]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6-7): p. 836-42.
80. Melin J., Madanat-Harjuoja L., Hirvonen E., Seppä K., Malila N., Pitkaniemi J., Gissler M., and Tiitinen A., *Use of fertility drugs in early-onset female cancer survivors-A Finnish register-based study on 8,929 survivors*. Int J Cancer, 2020. **146**(3): p. 829-838.
81. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A., and Barnhart K.T., *In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes*. Semin Perinatol, 2017. **41**(6): p. 345-353.
82. Reigstad M.M., Oldereid N.B., Omland A.K., and Storeng R., *Literature review on cancer risk in children born after fertility treatment suggests increased risk of haematological cancers*. Acta Paediatr, 2017. **106**(5): p. 698-709.
83. Chen L., Yang T., Zheng Z., Yu H., Wang H., and Qin J., *Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2018. **297**(5): p. 1115-1130.
84. Giorgione V., Parazzini F., Fesslova V., Cipriani S., Candiani M., Inversetti A., Sigismondi C., Tiberio F., and Cavoretto P., *Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **51**(1): p. 33-42.
85. Guo X.Y., Liu X.M., Jin L., Wang T.T., Ullah K., Sheng J.Z., and Huang H.F., *Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2017. **107**(3): p. 622-631 e5.
86. Carson C., Sacker A., Kelly Y., Redshaw M., Kurinczuk J.J., and Quigley M.A., *Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study*. Hum Reprod, 2013. **28**(2): p. 471-9.
87. Hudson M.M. and Findlay S., *Health-risk behaviors and health promotion in adolescent and young adult cancer survivors*. Cancer, 2006. **107**(7 Suppl): p. 1695-701.
88. Larcombe I., Mott M., and Hunt L., *Lifestyle behaviours of young adult survivors of childhood cancer*. Br J Cancer, 2002. **87**(11): p. 1204-9.
89. Badr H., Paxton R.J., Ater J.L., Urbauer D., and Demark-Wahnefried W., *Health behaviors and weight status of childhood cancer survivors and their parents: similarities and opportunities for joint interventions*. J Am Diet Assoc, 2011. **111**(12): p. 1917-23.
90. Ravens-Sieberer U., Ellert U., and Erhart M., *[Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 810-8.
91. Shin H., Bartlett R., and De Gagne J.C., *Health-Related Quality of Life Among Survivors of Cancer in Adolescence: An Integrative Literature Review*. J Pediatr Nurs, 2019. **44**: p. 97-106.

92. Ravens-Sieberer U. and Bullinger M., *Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results*. Qual Life Res, 1998. **7**(5): p. 399-407.
93. Muller M., Urech C., Boivin J., Ehrbar V., Moffat R., Daellenbach R.Z., Rochlitz C., and Tschudin S., *Addressing decisional conflict about fertility preservation: helping young female cancer survivors' family planning decisions*. BMJ Sex Reprod Health, 2018. **44**(3): p. 175-180.
94. Eden O.B., Black I., MacKinlay G.A., and Emery A.E., *Communication with parents of children with cancer*. Palliat Med, 1994. **8**(2): p. 105-14.
95. Tam S., Puri N., Stephens D., Mitchell L., Giuliani M., Papadakis J., and Gupta A.A., *Improving Access to Standardized Fertility Preservation Information for Older Adolescents and Young Adults with Cancer: Using a User-Centered Approach with Young Adult Patients, Survivors, and Partners to Refine Fertility Knowledge Transfer*. J Cancer Educ, 2018. **33**(3): p. 528-535.
96. *Link zu Artikeln der AG Borgmann-Staudt in der Patientenzeitschrift WIR*. [zitiert 07/10/2021] Verfügbar unter: https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/publikationen_in_der_zeitschrift_wir/.
97. *Videos, Broschüren und Flyer zu Fertilität zum kostenlosen Download*. [Zitiert 07/10/2021] Verfügbar unter: https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/videosbroschuerenflyer/.
98. *Patienteninformationsmaterialien zur Fruchtbarkeit und fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen zum kostenlosen Download*. [Zitiert 07/10/2021]; Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/nachsorge/spaetfolgen_langzeitnachsorge/spaetfolgen_der_krebstherapie/betroffene_organe/fortpflanzungsorgane/index_ger.html.
99. Meacham L.R., Williamson-Lewis R., Cherven B.O., Effinger K.E., Klosky J.L., and Gilleland-Marchak J., *Educational Intervention to Address Infertility-Related Knowledge Gaps Among Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2020. **9**(4): p. 472-480.
100. Lehmann V., Flynn J.S., Foster R.H., Russell K.M., and Klosky J.L., *Accurate understanding of infertility risk among families of adolescent males newly diagnosed with cancer*. Psychooncology, 2018. **27**(4): p. 1193-1199.
101. Schelling P. G.T., *Aufklärungspflicht und Einwilligungsfähigkeit: Regeln für diffizile Konstellationen*. Dtsch Arztebl, 2012. **109**((10)): p. A-476 / B-410 / C-406.
102. Grundy R., Larcher V., Gosden R.G., Hewitt M., Leiper A., Spoudeas H.A., Walker D., and Wallace W.H., *Fertility preservation for children treated for cancer (2): ethics of consent for gamete storage and experimentation*. Arch Dis Child, 2001. **84**(4): p. 360-2.
103. Vadapampil S., Quinn G., King L., Wilson C., and Nieder M., *Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists*. Patient Educ Couns, 2008. **72**(3): p. 402-10.
104. Vesali S., Navid B., Mohammadi M., Karimi E., and Omani-Samani R., *Little information about fertility preservation is provided for cancer patients: A survey of oncologists' knowledge, attitude and current practice*. Eur J Cancer Care (Engl), 2019. **28**(1): p. e12947.
105. Quinn G.P., Murphy D., Knapp C., Stearsman D.K., Bradley-Klug K.L., Sawczyn K., and Clayman M.L., *Who decides? Decision making and fertility preservation in teens with cancer: a review of the literature*. J Adolesc Health, 2011. **49**(4): p. 337-46.
106. Ginsberg J.P., Ogle S.K., Tuchman L.K., Carlson C.A., Reilly M.M., Hobbie W.L., Rourke M., Zhao H., and Meadows A.T., *Sperm banking for adolescent and young adult cancer patients: sperm quality, patient, and parent perspectives*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(3): p. 594-8.
107. Frederick N.N., Campbell K., Kenney L.B., Moss K., Speckhart A., and Bober S.L., *Barriers and facilitators to sexual and reproductive health communication between pediatric oncology clinicians and adolescent and young adult patients: The clinician perspective*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(8): p. e27087.
108. Tholeti P., Uppangala S., Bhat V., Udupa K.S., Kumar V., Patted S., Natarajan P., Spears N., Kalthur G., Woodruff T.K., and Adiga S.K., *Oncofertility: Knowledge, Attitudes, and Barriers Among Indian Oncologists and Gynecologists*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2021. **10**(1): p. 71-77.
109. Kohler T.S., Kondapalli L.A., Shah A., Chan S., Woodruff T.K., and Brannigan R.E., *Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer*. J Assist Reprod Genet, 2011. **28**(3): p. 269-77.
110. Diesch T., Rovo A., von der Weid N., Faraci M., Pillon M., Dalissier A., Dalle J.H., and Bader P., *Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey*. Bone Marrow Transplant, 2017. **52**(7): p. 1022-1028.
111. Fuchs A., Kashanian J.A., Clayman M.L., Gosiengfiao Y., Lockart B., Woodruff T.K., and Brannigan R.E., *Pediatric Oncology Providers' Attitudes and Practice Patterns Regarding Fertility Preservation in Adolescent Male Cancer Patients*. J Pediatr Hematol Oncol, 2016. **38**(2): p. 118-22.
112. Kaneva K., Erickson L., Rowell E., and Badawy S.M., *Fertility preservation education for pediatric hematology-oncology fellows, faculty and advanced practice providers: a pilot study*. Pediatr Hematol Oncol, 2021: p. 1-6.
113. Behl S., Joshi V.B., Hussein R.S., Walker D.L., Lampat K.L., Krenik A.G., Barud K.M., Fredrickson J.R., Galanits T.M., Rian K.J., Delgado A.M., Byrne J.H., Potter D., Jr., Pittock S.T., Arndt C.A.S., Zhao Y., Gargollo P.C., Granberg C.F., Khan Z., and Chattha A.J., *Consult and procedure incidence outcomes following establishment of a fertility preservation program for children with cancer*. J Assist Reprod Genet, 2021. **38**(2): p. 495-501.
114. Takeuchi E., Kato M., Wada S., Yoshida S., Shimizu C., and Miyoshi Y., *Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers*. Support Care Cancer, 2017. **25**(4): p. 1079-1085.

115. Affdal A.O., Grynberg M., Hessissen L., and Ravitsky V., *Impact of legislation and public funding on oncofertility: a survey of Canadian, French and Moroccan pediatric hematologists/oncologists*. BMC Med Ethics, 2020. **21**(1): p. 25.
116. Lawrenz B. v.W.M., *FertiProtekt - Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie*. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, 2010. **7**((3)): p. 147-150.
117. Chung J.P., Lao T.T., and Li T.C., *Evaluation of the awareness of, attitude to, and knowledge about fertility preservation in cancer patients among clinical practitioners in Hong Kong*. Hong Kong Med J, 2017. **23**(6): p. 556-61.
118. Hecken J. V.G.B. *Beschluss. Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) vom 17. Dezember 2020*. 2021; [zitiert 07/10/2021] Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4393/2020-07-16_2020-12-17_Kryo-RL_Erstfassung_konsolidiert_BAnz.pdf.
119. Fathi R., Rezazadeh Valojerdi M., Ebrahimi B., Eivazkhani F., Akbarpour M., Tahaei L.S., and Abtahi N.S., *Fertility Preservation in Cancer Patients: In Vivo and In Vitro Options*. Cell J, 2017. **19**(2): p. 173-183.
120. Chong A.L., Gupta A., Punnett A., and Nathan P.C., *A cross Canada survey of sperm banking practices in pediatric oncology centers*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(7): p. 1356-61.
121. Melin J., Madanat-Harjuoja L., Heinavaara S., Malila N., Gissler M., and Tiitinen A., *Fertility treatments among female cancer survivors giving birth - a Finnish register-based study*. Acta Oncol, 2017. **56**(8): p. 1089-1093.
122. Morgan T.L., Young B.P., Lipak K.G., Lehmann V., Klosky J., Quinn G.P., Gerhardt C.A., and Nahata L., *"We Can Always Adopt": Perspectives of Adolescent and Young Adult Males with Cancer and Their Family on Alternatives to Biological Parenthood*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2020. **9**(5): p. 572-578.
123. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., Munro H.M., Stovall M., Weathers R.E., Mertens A.C., Whitton J.A., Robison L.L., and Boice J.D., Jr., *Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(3): p. 239-45.
124. Seppanen V.I., Artama M.S., Malila N.K., Pitkaniemi J.M., Rantanen M.E., Ritvanen A.K., and Madanat-Harjuoja L.M., *Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors*. Int J Cancer, 2016. **139**(8): p. 1721-30.
125. Winther J.F., Boice J.D., Jr., Mulvihill J.J., Stovall M., Frederiksen K., Tawn E.J., and Olsen J.H., *Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study*. Am J Hum Genet, 2004. **74**(6): p. 1282-5.
126. van Dorp W., Haupt R., Anderson R.A., Mulder R.L., van den Heuvel-Eibrink M.M., van Dulmen-den Broeder E., Su H.I., Winther J.F., Hudson M.M., Levine J.M., and Wallace W.H., *Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review*. J Clin Oncol, 2018. **36**(21): p. 2169-2180.
127. Winther J.F., Boice J.D., Jr., Christensen J., Frederiksen K., Mulvihill J.J., Stovall M., and Olsen J.H., *Hospitalizations among children of survivors of childhood and adolescent cancer: a population-based cohort study*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2879-87.
128. Giglia R.C., Binns C.W., and Alfonso H.S., *Which women stop smoking during pregnancy and the effect on breastfeeding duration*. BMC Public Health, 2006. **6**: p. 195.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner kleinen Familie, die mir nicht nur den notwendigen Halt gegeben hat, um meine klinische und wissenschaftliche Arbeit voranzubringen und auch neue Ideen verfolgen zu können, sondern hierbei auch viel Geduld bewiesen hat - Insbesondere Philipp, der mir immer wieder tapfer den Rücken freigehalten und es mir dadurch oft ermöglicht hat, „alles unter einen Hut zu kriegen“. Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, meiner Schwester mit Familie und meinen Schwiegereltern, die mich in meinen Plänen stets ermuntert wie auch unterstützt haben.

Ebenso herzlich möchte ich unserem wunderbaren Forschungsteam danken: Prof. Anja Borgmann-Staudt für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, für die langjährige, lehrreiche Zusammenarbeit sowie für ihr entgegengebrachtes Vertrauen. Dipl.-Soz. Ralph Schilling für seinen Rat und für die vielen konstruktiven Diskussionen. Unserer Doktorandin Greta Sommerhäuser, ebenfalls eine wichtige Wegbegleiterin in dieser Arbeit, für ihren stets engagierten und zielstrebigem Einsatz, ihre Bereitschaft, sich neuen Herausforderungen gemeinsam zu stellen und für die damit verbundenen vielen arbeitsintensiven Stunden. Auch möchte ich unserer ehemaligen Doktorandin Elisabeth Korte sowie unseren Doktorandinnen Marta Julia Fernández-González, Anne-Catherine Radauer-Plank, Lucía Alácan Friedrich und Vivienne Salow von Herzen danken. Sie alle haben mit ihrer Kollegialität, ihrer Wertschätzung, ihren Ideen und ihrem Elan zu einem tollen Arbeitsklima beigetragen. Ich freue mich sehr auf die weitere Zusammenarbeit in unseren (anderen) Projekten.

Mein Dank richtet sich auch an unsere zahlreichen Kooperationspartnerinnen und –partner im In- und Ausland für die wertvolle Zusammenarbeit.

Frau Prof. Angelika Eggert danke ich für ihr stets offenes Ohr sowie ihren Zuspruch und ihre Unterstützung meiner Vorhaben.

Mein Dank gilt auch dem Berlin Institute of Health (BIH), insbesondere Frau Prof. Duška Dragun, Frau Dr. Nathalie Huber und Herrn Dr. Iwan Meij, für die Chance Teil des *Clinician Scientist Programms* sein zu dürfen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, Dr. med. Magdalena Balcerek, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 26.11.2021
Ort, Datum

.....
Unterschrift