

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

### **Kinderwunscherfüllung und Nachkommengesundheit nach gonadotoxischer Therapie**

### ***The effects of gonadotoxic therapy on parenthood and offspring health***

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Greta Sommerhäuser

aus Berlin

Datum der Promotion: **03.03.2023**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>TABELLENVERZEICHNIS, ABBILDUNGSVERZEICHNIS &amp; ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1 Spätfolgen in der Kinderonkologie .....	7
1.2 Fertilitätserhalt und Kinderwunscherfüllung .....	8
1.3 Nachkommengesundheit .....	11
1.4 Fragestellung .....	13
<b>2. METHODEN.....</b>	<b>14</b>
2.1 Studiendesign .....	14
2.2 Messinstrumente.....	17
2.3 Statistische Methoden .....	18
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>21</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>26</b>
4.1 Stärken und Limitationen .....	31
4.2 Schlussfolgerung & Ausblick.....	33
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>35</b>
<b>6. STUDIENFRAGEBOGEN .....</b>	<b>41</b>
<b>7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>47</b>
<b>8. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>48</b>
<b>9. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>50</b>
Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies.....	50
Health of children born to childhood cancer survivors: Participant characteristics and methods of the <i>Multicenter Offspring Study</i> . .....	69
<b>10. LEBENSLAUF.....</b>	<b>88</b>
<b>11. PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>91</b>
<b>12. DANKSAGUNG.....</b>	<b>94</b>

## Tabellenverzeichnis, Abbildungsverzeichnis & Abkürzungsverzeichnis

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <b>Einschlusskriterien der Multizentrischen Nachkommenstudie für Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter und deren biologische Geschwister</b> (Ausschlusskriterien: keine).....	15
Tabelle 2 <b>Zusammenfassende Charakterisierung der Inanspruchnahme von ART durch Survivor</b> (nach Sommerhäuser et al.(49)).....	25

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 <b>Potenzielle Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter</b> (Eigene Darstellung - erstellt auf Basis der AWMF S1 Leitlinie Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen, 2021(2)) .....	7
Abbildung 2 <b>Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin</b> (Eigene Darstellung) .....	8
Abbildung 3 <b>Altersverteilung der Beratungen im FertiPROTEKT Netzwerk e.V.</b> (Daten aus Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz von 2016 bis 2019, Quelle: Deutsches IVF Register, Jahrbuch 2019(22)) .....	11
Abbildung 5 <b>Flussdiagramm zur Rekrutierung des europäischen Studienkollektivs</b> (nach Sommerhäuser et al.(44)) .....	16
Abbildung 4 <b>Flussdiagramm zur Rekrutierung des deutschen Studienkollektivs</b> (nach Sommerhäuser et al.(49)) .....	17
Abbildung 6 <b>Analysegruppen für die Beantwortung der Studienfragen II. bis IV. im Rahmen der nationalen Auswertung der Multizentrischen Nachkommenstudie</b> .....	20
Abbildung 7 <b>Angst vor einer Krebserkrankung des eigenen Kindes</b> (nach Sommerhäuser et al. (44). Angabe in Prozent; Erhebung mittels visueller Analogskala) .....	22

### Abkürzungsverzeichnis

95-%-KI .....	95-%-Konfidenzintervall
CCS .....	Childhood Cancer Survivor (Kinderkrebsüberlebende:r)
DKKR.....	Deutsches Kinderkrebsregister
GPOH.....	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
ICD-10 .....	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version
ICSI .....	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI.....	Intrauterine Insemination
IVF .....	In-vitro-Fertilisation
JIF .....	Journal Impact Factor
OR.....	Odds ratio
SGA.....	Small for gestational age
SSW .....	Schwangerschaftswochen
TESE.....	Testikuläre Spermienextraktion
TOS.....	Therapieoptimierungsstudien
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation

## Zusammenfassung

**Einleitung** Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter können auch Jahre nach Therapieabschluss Langzeitfolgen erleiden. Dazu zählt die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, die bei Kinderwunsch die Anwendung assistierter Reproduktionstechniken (ART) notwendig machen kann. Trotz einer wachsenden Anzahl Krebsüberlebender, die ART in Anspruch nehmen, ist bisher wenig zur Gesundheit der Nachkommen bekannt. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte erstmals das Auftreten perinataler Komplikationen (Frühgeburtslichkeit, niedriges Geburtsgewicht und small for gestational age), maligner Erkrankungen und angeborener Fehlbildungen bei Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen nach spontaner und assistierter Konzeption.

**Methodik** Unserer *Multizentrischen Nachkommenstudie* liegt ein exploratives, retrospektives Kohortenstudiendesign zugrunde. Mithilfe eines 10-seitigen Fragebogens befragten wir ehemalige Patient:innen in fünf europäischen Ländern ( $n=1\,126$ ; *davon 852 aus Deutschland*) zur Gesundheit ihrer Nachkommen ( $n=1\,780$ ; *davon 1\,340 aus Deutschland*). Als Vergleichskohorte dienten die Nachkommen von Geschwistern ehemaliger Patient:innen ( $n=441$ ) sowie Kinder aus der deutschen Allgemeinbevölkerung, die im Rahmen der *KiGGS* Studie des Robert Koch-Instituts erfasst wurden ( $n=17\,640$ ). Zur Beantwortung unserer Studienfragen im deutschen Studienkollektiv führten wir eine Matched-Pair Analyse (Nachkommen ehemaliger Patient:innen vs. Kinder der *KiGGS* Studie) und eine Subgruppen-Analyse (spontan vs. nach ART geborene Nachkommen ehemaliger Patient:innen) durch. Interaktionseffekte wurden mittels binärer logistischer Regression berechnet.

**Ergebnisse** Sorgen hinsichtlich der Gesundheit eigener Nachkommen, insbesondere eine Krebsdiagnose betreffend, waren bei ehemaligen Patient:innen stärker ausgeprägt als bei ihren Geschwistern. Die Nachkommen ehemaliger Patient:innen wurden im Vergleich zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung etwas häufiger vor der 38. Schwangerschaftswoche geboren. Dennoch kam die Mehrheit der Nachkommen ehemaliger Patient:innen, unabhängig vom Konzeptionsmodus, zum Termin und eutroph zur Welt. Maligne Erkrankungen und angeborene Herzfehler traten bei den Nachkommen ehemaliger Patient:innen nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf; Fehlbildungen wurden seltener berichtet. Eine Inanspruchnahme

von ART durch Krebspatient:innen hatte keinen negativen Einfluss auf die Nachkommengesundheit.

**Schlussfolgerung** In unserer Studie wurde erstmalig der Einfluss von ART auf die Gesundheit der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen untersucht. Für die untersuchten Parameter ergab sich kein Anhalt für eine gesundheitliche Beeinträchtigung nach Inanspruchnahme von ART durch Überlebende einer Krebserkrankung. Unter Berücksichtigung der Studienlimitationen können unsere Ergebnisse die Aufklärung vor und nach gonadotoxischer Therapie ergänzen und einen Beitrag dazu leisten, Ängste Betroffener zu reduzieren.

---

## Abstract

**Introduction** Survivors of childhood cancer may suffer long-term treatment-related effects years after the end of therapy. Assisted reproductive techniques (ART) are required for fertility-impaired survivors to have biological children. Despite the increased usage of ART, little is yet known about the health of survivor offspring. Our working group investigated the occurrence of perinatal complications (prematurity, low birth weight, small for gestational age), malignancies and congenital malformations—including heart defects—in offspring born to childhood cancer survivors conceived either spontaneously or with reproductive assistance.

**Methods** The Multicenter Offspring Study is based on an explorative, retrospective cohort study design. Using a 10-page questionnaire, survivors from five European countries (n=1126; 852 from Germany) were surveyed on the health of their offspring (n=1 780; 1 340 from Germany). Offspring born to survivor siblings (n=441) as well as children from the German general population, who were enrolled in the KiGGS study conducted by the Robert Koch Institute, (n=17640) served as comparison cohorts. Our study questions were examined in a matched-pair analysis (former patient's offspring vs. children from KiGGS) and a subgroup analysis (former patient's offspring conceived spontaneously vs. ART). Interaction effects were calculated using binary logistic regression.

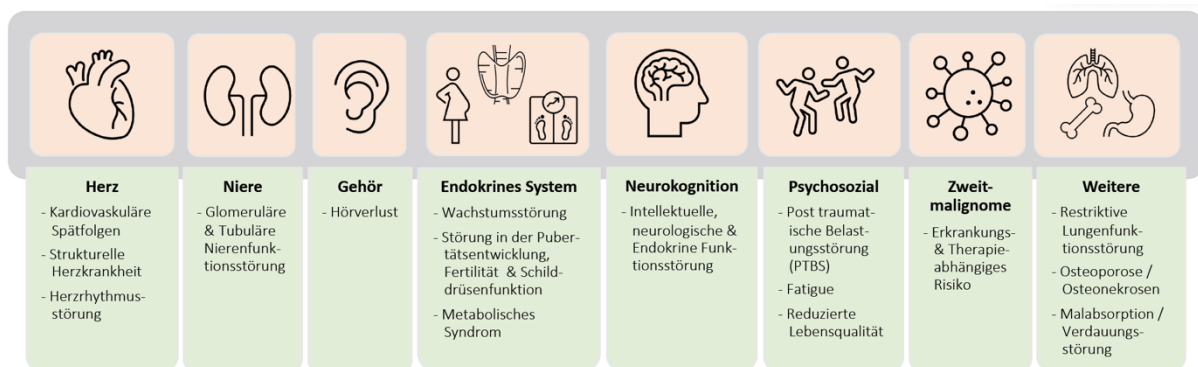
**Results** Concerns regarding offspring health, especially possible cancer occurrence, were more often reported by survivors than their siblings. Compared to the general population, survivor offspring had a slightly higher chance of being born prior to the completion of gestation week 37. Nevertheless, the majority of survivor offspring were born full term and eutrophic regardless of conception mode. Malignancies and congenital heart defects did not occur more frequently in survivor offspring than in children from the German general population; malformations were reported less frequently. Conception facilitated by ART had no effect on the outcomes studied.

**Conclusion** Our study is the first to examine the impact of ART on the health of children born to childhood cancer survivors. The health-related parameters we studied showed no evidence of health impairment for survivors who implemented ART. Considering the study limitations, our results may complement patient education before and after gonadotoxic therapy and help to alleviate fears of those affected.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Spätfolgen in der Kinderonkologie

Erkrankt ein junger Mensch in Deutschland vor dem 18. Lebensjahr an Krebs, so liegt seine Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung mindestens 15 Jahre zu überleben, heute bei 82% (1). Entsprechend nimmt der Anteil von Personen mit einer Krebsanamnese in der Kindheit bzw. Jugend in der Bevölkerung zu. Krebspatient:innen, deren erfolgreiche Behandlung länger als 5 Jahre zurückliegt, werden in der Medizin als *Survivor* (Überlebende) bezeichnet. Die Heilung einer Krebserkrankung ist jedoch nicht immer mit Gesundheit gleichzusetzen. Eine Chemo- und Strahlentherapie sowie deren Anwendung in intensivierter Form vor einer Stammzelltransplantation, richten sich auch gegen gesunde Körperzellen und können daher auf alle Organsysteme Auswirkungen haben. Spätfolgen der Erkrankung und Therapie wie das Auftreten von Rezidiven oder Zweitmalignomen und die Schädigung verschiedener Organsysteme (*Abbildung 1*) erfordern eine individuelle, meist lebenslange Nachsorge der Survivor (2). Zentrales Ziel ist es hierbei, den jungen Betroffenen, die viele Jahrzehnte mit möglichen Folgen ihrer Erkrankung leben müssen, eine hohe Lebensqualität zu ermöglichen.



*Abbildung 1* **Potenzielle Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter** (Eigene Darstellung - erstellt auf Basis der AWMF S1 Leitlinie Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen, 2021(2))

Für viele Menschen, mit oder ohne Krebsanamnese, stellt die Gründung einer eigenen Familie einen wichtigen Baustein ihrer Zukunftsplanung dar und ist Bestandteil eines erfüllten Lebens (3). Die Fruchtbarkeit von Survivoren kann jedoch durch die gonadotoxische Behandlung beeinträchtigt sein: Nach einer Chemo- und/oder Strahlentherapie sind etwa ein Drittel der jungen Krebspatient:innen von Fruchtbarkeitsstörungen betroffen, im Zusammenhang mit einer Stammzelltransplantation steigt diese Rate auf über zwei Drittel (4). Das Risiko ist von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von Geschlecht und Alter, der Grunderkrankung, dem verabreichten Chemotherapeutikum und der kumulativen Dosis sowie

von der Bestrahlungsdosis und –lokalisierung (4). Bleibt ein Kinderwunsch aufgrund der erhaltenen Krebstherapie unerfüllt, können eine emotionale Belastung, Probleme in der Partnerschaft und eine subjektiv eingeschränkte Lebensqualität die Folge sein (5).

## 1.2 Fertilitätserhalt und Kinderwunscherfüllung

Besteht bei Survivorn nach abgeschlossener Therapie ein unerfüllter Kinderwunsch (6)<sup>1</sup>, können Betroffene verschiedene Verfahren der assistierten Reproduktionstechniken (ART) wie die Intrauterine Insemination (IUI), die In-vitro-Fertilisation (IVF) oder die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) nutzen (Abbildung 2).

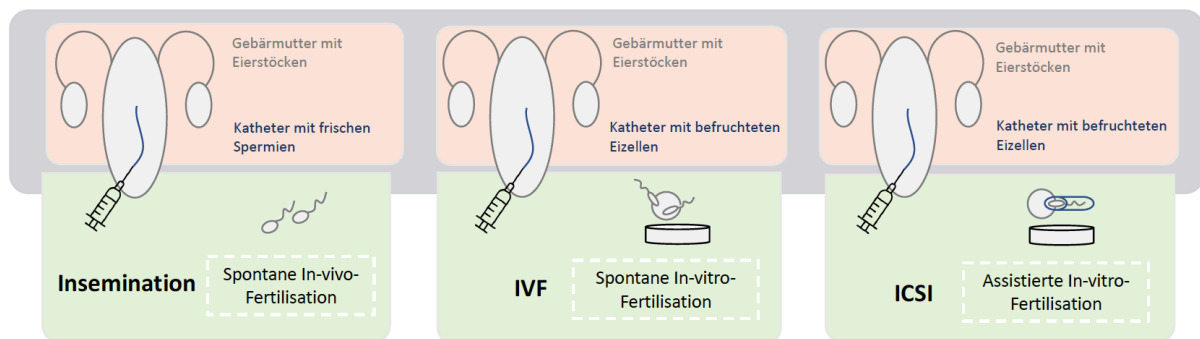


Abbildung 2 Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin (Eigene Darstellung)

IVF, In-vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Die **IUI** bezeichnet eine In-vivo-Fertilisation, bei der frische Spermien mittels eines Katheters direkt in die Gebärmutter eingebracht werden. In der Regel wird bei der Frau vorher eine Hormonstimulation der Eierstöcke durchgeführt und der Eisprung gezielt ausgelöst. Zu den Indikationen zählen u.a. eine männliche Subfertilität oder Auffälligkeiten im Bereich der Zervix. Im Rahmen der **IVF** werden Eizellen mit aufbereiteten Spermien in vitro befruchtet. Hierfür werden Eizellen nach vorangegangener hormoneller Stimulation durch Punktion der Follikel im Eierstock gewonnen. Die befruchteten Eizellen (i.d.R. zwischen ein bis drei Embryonen) werden nach mehrtägiger Kultivierung mittels Katheter schließlich in die Gebärmutter eingebracht. Indiziert ist eine IVF z.B. bei reduzierter Spermienanzahl und -motilität, Endometriose oder Eileiterfunktionsstörungen. Die Methode der **ICSI** unterscheidet sich von der IVF nur hinsichtlich der Eizellbefruchtung: Hier wird ein Spermium mit einer Glaspipette unter dem Mikroskop direkt in die Eizelle injiziert. Notwendig wird eine ICSI, wenn die Spermienanzahl, -

<sup>1</sup> Definiert als ein Zeitraum von mindestens einem Jahr, in dem trotz regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft eingetreten ist (6).



motilität oder -morphologie deutlich beeinträchtigt ist und eine IVF keinen Erfolg zeigte. (7) Mithilfe dieser Methoden kamen bis heute weltweit mehr als acht Millionen Kinder zur Welt (8). In Deutschland liegt die Anzahl der Geburten nach ART aktuell bei 2,7% (9). Bei Survivorn zeigt sich die Inanspruchnahme von ART deutlich erhöht: In einer aktuellen Registerstudie aus Finnland von 2020 nutzten mehr als doppelt so viele Survivor ART im Vergleich zu ihren Geschwistern (10).

Die Datenlage zur erfolgreichen Anwendung der verschiedenen ART Methoden bei Survivorn ist jedoch limitiert. Da der Erfolg einer Gewinnung von Keimzellen nach Chemo- und/oder Strahlentherapie aufgrund einer verminderten ovariellen Reserve bzw. eingeschränkten Spermatogenese reduziert sein kann, wird für Krebspatient:innen empfohlen, Ei- bzw. Samenzellen bereits vor Beginn der onkologischen Therapie zu gewinnen und für eine ggf. später notwendige ART zu kryokonservieren (11). So wurden für weibliche Survivor, die ART in Anspruch nahmen, ohne vor Therapiebeginn Eizellen kryokonserviert zu haben, etwas niedrigere Schwangerschaftsraten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung berichtet (12-14). Verwendeten weibliche Survivor Spender-Eizellen, so war die Erfolgsrate der ART hingegen mit der einer gesunden Kontrollgruppe vergleichbar (12).

Neben der gängigsten Methode, der Kryokonservierung von Ei- und Samenzellen, gibt es weitere - teils etablierte, teils noch experimentelle - Möglichkeiten, die Fruchtbarkeit vor Therapiebeginn zu schützen. Bei Patienten, bei denen die Samenzellgewinnung durch Masturbation nicht möglich ist, können Samenzellen im Rahmen einer erweiterten Biopsie (Testikuläre Spermienextraktion, *TESE*) aus dem Hoden entnommen und für eine Kryokonservierung genutzt werden. Bei postpubertären Patientinnen kann Ovarialgewebe entnommen und nach Beendigung der Therapie autolog transplantiert werden. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass bei einer Rückgabe des Gewebes im Rahmen einer autologen Transplantation das Risiko besteht, noch vorhandene maligne Zellen mit zu übertragen. Diese Methode kann z.B. dann erwogen werden, wenn eine Therapieverzögerung, die für eine Kryokonservierung von Eizellen aufgrund der Stimulationsbehandlung vor Eizellentnahme notwendig ist, nicht vertretbar erscheint. Bei postpubertären Patientinnen können als weitere Maßnahmen zum Erhalt der Fruchtbarkeit zudem Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten (GnRHa) zum Einsatz kommen, die die Empfindlichkeit des Ovarialgewebes gegenüber einer Chemotherapie herabsetzen und damit deren Schädlichkeit reduzieren sollen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme wird diskutiert und scheint als alleinige Schutzmaßnahme unzureichend.

Besteht die therapeutische Notwendigkeit einer Bestrahlung im Bereich des kleinen Beckens, können bei Patientinnen die Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld verlagert werden (Ovariopexie). Unter Umständen ist hierzu eine Durchtrennung der Adnexen und damit ebenfalls die spätere Nutzung von ART notwendig. Bei Patienten können die Hoden mit einer bleiernen Ummantelung (Hodenkapsel) geschützt werden. Im präpubertären Alter kann immatures Ovarial- bzw. Hodengewebe entnommen werden. Die Rückgabe dieses Gewebes sowie die In-vitro-Maturation der darin enthaltenen immaturen Eizellen bzw. spermatogoniale Stammzellen sind noch Gegenstand aktueller Forschung. (4, 15)

Vor dem Hintergrund verbesserter Einfrier- und Auftautechnologien können in der Allgemeinbevölkerung inzwischen annähernd hohe Schwangerschaftsraten bei Verwendung kryokonservierter Ei- bzw. Samenzellen erzielt werden, wie mit der Verwendung von frischen Zellen (15, 16). So lag laut den aktuellsten Zahlen des deutschen IVF-Registers die Schwangerschaftsrate nach Embryonentransfer 2018/2019 bei 29% pro Auftau-Zyklus und 32,2% pro Frischzyklus (9). Insgesamt beruhen die vorhandenen Daten zur Nutzung von kryokonservierten Ei- und Samenzellen durch Survivor auf einzelnen Fallberichten und Studien mit sehr kleinen Fallzahlen, jedoch sind diese vielversprechend (17-19). So wurden ähnlich hohe Lebendgeburtensraten pro Embryonentransfer bei weiblichen Survivor im Vergleich zu Frauen ohne Krebsanamnese erzielt (19) und auch von erfolgreichen Lebendgeburten nach Verwendung von kryokonservierten Spermien männlicher Survivor für eine ART wurde berichtet (20).

Unabhängig davon, ob fertilitätserhaltende Maßnahmen vor Therapiebeginn ergriffen wurden oder nicht, sollte im Rahmen der Nachsorge junger Betroffener auf eine regelrechte Pubertätsentwicklung geachtet und bei Auffälligkeiten weitere diagnostische Maßnahmen wie Hormon- bzw. Spermienanalysen angeboten werden. Funktionsstörungen der Gonaden, die durch einen hypothalamisch – hypophysären Hormonmangel (hypogonadotroper Hypogonadismus), z.B. nach kranialer Bestrahlung bedingt sind, können so erfasst und mit einer entsprechenden Hormonersatztherapie gut behandelt werden. Da das reproduktive Zeitfenster nach Chemo-/ Strahlentherapie verkürzt sein kann, sollten regelmäßig Fertilitätskontrollen erfolgen und Möglichkeiten eines Fertilitätserhalts, z.B. durch Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen, erneut evaluiert werden. Um den betroffenen Patient:innen und ihren Familien eine informierte Entscheidung für oder gegen fertilitätserhaltende Maßnahmen zu ermöglichen, ist neben der Langzeitnachsorge eine

frühzeitige und dem individuellen Risikoprofil der/des Patient\_in angepasste Aufklärung essentiell. Gemäß aktuellen Leitlinien sollten bereits präpubertäre Betroffene im Rahmen des ärztlichen Gesprächs zu diesen Maßnahmen aufgeklärt werden. (4, 11)

Trotzdem werden Fertilitätsberatungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen seltener durchgeführt: In einer aktuellen Studie von 2020 stellte sich die Aufklärungsrate von Krebspatient:innen unter 16 Jahren signifikant niedriger dar im Vergleich zu älteren Betroffenen (21).

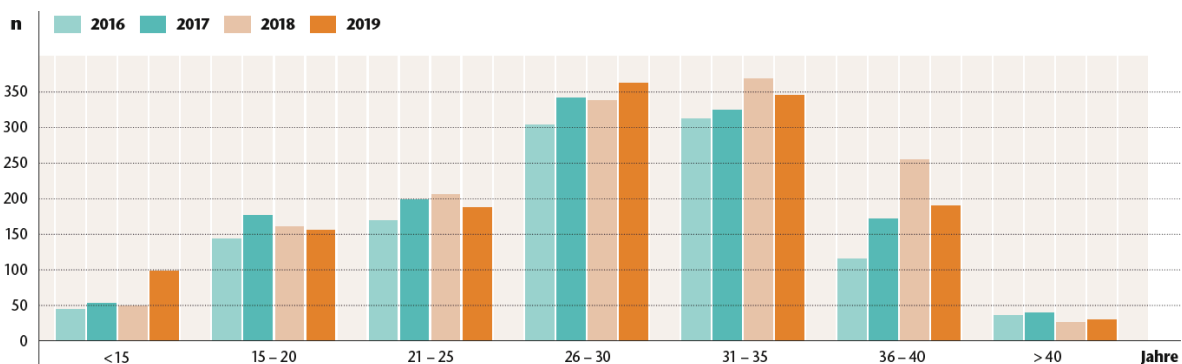


Abbildung 3 Altersverteilung der Beratungen im FertiPROTEKT Netzwerk e.V. (Daten aus Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz von 2016 bis 2019, Quelle: Deutsches IVF Register, Jahrbuch 2019(22))

Erfreulich hingegen erscheint die altersübergreifende Zunahme der Beratungen insgesamt innerhalb der letzten Jahre (Abbildung 3). Es ist damit zu rechnen, dass entsprechende Beratungsangebote vor dem Hintergrund einer aktuellen Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), künftig von einer wachsenden Zahl Betroffener genutzt werden. Diese sieht die Kostenübernahme fertilitätserhaltender Maßnahmen vor gonadotoxischer Therapie ab Juli 2021 durch die gesetzliche Krankenversicherung vor (23).

### 1.3 Nachkommengesundheit

Vor dem Hintergrund der wachsenden Zahl von Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter und damit einhergehend der zunehmenden Inanspruchnahme von ART in dieser Gruppe, rückt auch die Frage nach der Gesundheit der Nachkommen zunehmend in den Vordergrund. Verschiedene Studien berichten über ein diagnose- und therapieabhängig erhöhtes Risiko ehemaliger Patient:innen für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit, einem niedrigen Geburtsgewicht und von *small for gestational age* geborenen<sup>2</sup> Kindern (24, 25). Die Forschung aus den letzten Jahrzehnten konnte jedoch erfreulicherweise zeigen, dass bei diesen

<sup>2</sup> international gebräuchliche, in den deutschen Sprachgebrauch implementierte, medizinische Bezeichnung für Neugeborene, deren Gewicht in Bezug auf das Gestationsalter unter der 10. Perzentile liegt.

Nachkommen kein erhöhtes Auftreten von angeborenen Fehlbildungen (26), genetischen oder chromosomalen Erkrankungen (27, 28) oder von malignen Erkrankungen (29, 30) im Vergleich mit den Geschwistern oder der Allgemeinbevölkerung zu beobachten ist. Ausgenommen hiervon sind Krebsprädispositionssyndrome, die etwa 10% der kinderonkologischen Diagnosen ausmachen (31). Trotzdem zeigten Befragungen, dass bei Survivorn Ängste bezüglich der Gesundheit der eigenen Kinder, insbesondere hinsichtlich einer malignen Erkrankung, existieren (32, 33).

Spezifische Untersuchungen zur Gesundheit der Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patient:innen, die ART in Anspruch genommen haben, existieren bisher nicht. In der Allgemeinbevölkerung sind hingegen zahlreiche Studien zur Gesundheit der Kinder nach ART publiziert und im Rahmen aktueller Meta-Analysen zusammengefasst worden (34, 35). Die meisten dieser Untersuchungen beziehen sich auf kurzfristige Endpunkte wie die perinatale Gesundheit oder angeborene Fehlbildungen. Langfristige Gesundheitsergebnisse sind in der Literatur bisher nur in wenigen großen Studienkollektiven untersucht worden und umfassen u.a. maligne Erkrankungen (36, 37), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (38) und respiratorische Erkrankungen wie Asthma (39). Während die Mehrheit der nach ART geborenen Kinder gesund ist, wird ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und angeborene Fehlbildungen in dieser Gruppe berichtet (34, 35). Dies ist in Teilen, aber nicht vollständig, durch das häufigere Auftreten iatrogen (im Rahmen der ART) verursachter Mehrlingsschwangerschaften zu erklären (40). Eine Meta-Analyse von 2017 fasste Daten zur perinatalen Gesundheit von 182 000 Einlingen nach IVF/ICSI und 4,6 Mio. spontan geborenen Einlingen aus 52 Kohorten-Studien zusammen und stellte eine höhere Prävalenz nachteiliger Schwangerschaftsausgänge, u.a. Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht, fest (35). In einer Meta-Analyse von 2018 wurden 160 000 Einlinge nach IVF/ICSI mit 6,7 Mio. spontan geborenen Einlingen hinsichtlich des Auftretens von angeborenen Fehlbildungen verglichen (34). Hier stellte sich das Risiko sowohl für die Gesamtzahl der berichteten Fehlbildungen, als auch für schwere und für spezifische Fehlbildungen, u.a. eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, erhöht dar (34), wobei dies häufiger für Kinder nach ICSI als nach IVF berichtet wurde. Bezüglich des Auftretens von malignen Erkrankungen nach ART ist die aktuelle Datenlage widersprüchlich. Eine Publikation von 2020 fasste hierzu die Ergebnisse aus neun größeren Kohortenstudien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2019 zusammen (41). Der Großteil der eingeschlossenen Studien fand kein erhöhtes Krebsrisiko insgesamt in der ART-

Population, für einige Krebs-Subgruppen wurde jedoch ein erhöhtes Risiko berichtet, u.a. für Lebertumoren (37) sowie Leukämien und Tumoren des zentralen Nervensystems (42). Limitierte Daten zu Herz-Kreislaufkrankungen legen ein erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Gefäßalterung sowie erhöhte Blutdruckwerte nach ART nahe (38). Erste Untersuchungen zu asthmatischen Erkrankungen deuten auf ein etwas höheres Risiko für die nach ART geborenen Kinder hin (39). Die Ätiologie hinter den berichteten Befunden ist gegenwärtig noch unklar und es bedarf weiterer Forschung auf diesem Gebiet. In der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ursachenabklärung stehen zwei gleichwertige Theorien, bzw. die Kombination aus beiden, im Vordergrund: Zum einen, dass die Anwendung von ART selbst, u.a. durch die medikamentöse Ovulationsinduktion, den Einfrier- und Auftauprozess, die Manipulation von Gameten und Embryonen und weitere assoziierte Faktoren für die Beobachtungen ursächlich sind und zum anderen, dass Faktoren, die der elterlichen Unfruchtbarkeit zugrunde liegen mit den beobachteten Befunden im Zusammenhang stehen (34, 35).

Die wachsende Inanspruchnahme von ART durch ehemalige kideronkologische Patient:innen und das damit verbundene, spezielle Risikoprofil dieser Bevölkerungsgruppe erfordern entsprechende Studien, um den Betroffenen eine individuelle und evidenzbasierte Beratung anbieten und mögliche Ängste adressieren zu können. Hierbei sollte auch die Gesundheit von (künftigen) Nachkommen besprochen werden, um Patient:innen bzw. Survivor zu einer informierten Familienplanung zu befähigen. Vor diesem Hintergrund führten wir die *Multizentrische Nachkommenstudie* zur Gesundheit von Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen durch.

#### 1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- I. Unterscheiden sich ehemalige kideronkologische Patient:innen von ihren nicht-erkrankten Geschwistern hinsichtlich der Sorge vor (künftigen) Gesundheitsproblemen ihrer Kinder?
- II. Unterscheidet sich die Gesundheit der Nachkommen ehemaliger Patient:innen im Vergleich zur Gesundheit von Kindern aus der Allgemeinbevölkerung in Bezug auf die Prävalenz von
  - a) perinatalen Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und *small for gestational age* (SGA)?

- b) malignen Erkrankungen?
  - c) angeborenen Fehlbildungen inklusive angeborenen Herzfehlern?
- III. Unterscheidet sich die Gesundheit von Nachkommen von ehemaligen kideronkologischen Patient:innen, die nach ART oder spontaner Konzeption geboren wurden, in Bezug auf die oben genannten Parameter?
- IV. Können im Rahmen multivariater Analysen Einflussfaktoren identifiziert werden, die das Gesundheitsrisiko bestimmter Subgruppen erhöhen?

## 2. Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die *Multizentrische Nachkommenstudie* ist eine retrospektive, fragebogenbasierte Kohortenstudie, die im Rahmen von zwei nationalen Erhebungswellen sowie einer parallelen, europaweiten Erhebung von 2013 bis 2016 durchgeführt wurde. Mit Hilfe eines 10-seitigen Fragebogens wurden die teilnehmenden Eltern - ehemalige kideronkologische Patient:innen und ihre biologischen Geschwister - gebeten, Angaben zur Gesundheit ihrer Nachkommen zu machen. Abgefragt wurden Aspekte aus fünf gesundheitsbezogenen Teilgebieten: 1) akute und chronische Erkrankungen, 2) Wohlbefinden, 3) Lebensbedingungen, 4) Gesundheitsverhalten und 5) Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sowie zusätzlich personenbezogene und soziodemographische Angaben. Der Fragebogen wurde in Anlehnung an die Langzeitstudie des Robert Koch-Instituts *KiGGS – Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland* konzipiert, die von 2003 bis 2017 die gesundheitliche Lage von 0-17 Jährigen in Deutschland erfasste (43). Unser Studienfragebogen ist auf unserer Arbeitsgruppen-Website ([https://kideronkologie.charite.de/forschung/ag\\_borgmann\\_staudt/](https://kideronkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/)) in mehreren Sprachen veröffentlicht sowie in der Anlage zu finden.

Unsere Studienfrage I. untersuchten wir im europäischen Gesamtkollektiv im Vergleich zur Geschwisterkohorte. Das detaillierte Studiendesign der europaweiten Erhebung wurde 2021 veröffentlicht (44). Die Studienfragen II. bis IV. untersuchten wir zunächst für das nationale Studienkollektiv, welches den größten und homogensten Anteil der europäischen Gesamtkohorte ausmacht und für welches durch eine Kooperation mit dem Robert Koch-Institut ein großes Vergleichskollektiv von 17640 Kindern und Jugendlichen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung (*KiGGS* Studie, Basisbefragung (43)) zur Verfügung stand. Das detaillierte Studiendesign unserer nationalen Erhebung wurde 2015 veröffentlicht (45). Die

*Multizentrische Nachkommenstudie* wurde von der Ethikkommission des federführenden Studienzentrums (Charité-Universitätsmedizin Berlin; EA2/237/05, EA2/103/11) und den jeweiligen Ethikkommissionen der kooperierenden Zentren genehmigt. Alle Teilnehmenden wurden schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und darüber aufgeklärt, dass ein Rückzug der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen möglich ist. Die Richtlinien der Deklaration von Helsinki (2004) wurden eingehalten.

### Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

Ehemalige Patient:innen, bei denen im Alter von 0 bis 18 Jahren eine Krebserkrankung, basierend auf der *International Classification of Childhood Cancer*, 3. Revision (46) oder eine behandlungspflichtige Langerhans-Zell-Histiozytose diagnostiziert wurde, wurden gebeten, an der Studie teilzunehmen. Zudem musste die Diagnose zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mehr als 5 Jahre zurückliegen. In Tabelle 1 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme dargestellt.

**Tabelle 1** Einschlusskriterien der *Multizentrischen Nachkommenstudie* für Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter und deren biologische Geschwister (Ausschlusskriterien: keine).

<u>Ehemalige kideronkologische Patient:innen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 Jahre</li> <li>• Behandlung nach GPOH Studien-Protokollen</li> <li>• Behandlung in einem der teilnehmenden Zentren</li> <li>• Biologische Elternschaft nach Therapieende</li> <li>• Kognitive und verbale Fähigkeit, den Fragebogen zu verstehen</li> <li>• Einverständnis wurde schriftlich erteilt</li> </ul>
<u>Biologische Geschwister</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 Jahre</li> <li>• Biologische Elternschaft</li> <li>• Kognitive und verbale Fähigkeit, den Fragebogen zu verstehen</li> <li>• Einverständnis wurde schriftlich erteilt</li> </ul>

GPOH, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

### Rekrutierung

Insgesamt wurden in fünf europäischen Ländern (Deutschland, Österreich, Polen, der Schweiz und der Tschechischen Republik) Teilnehmende für die *Multizentrische Nachkommenstudie* rekrutiert. Survivor mit biologischen Kindern wurden anhand der medizinischen Dokumentation der teilnehmenden Zentren oder aus vorangegangenen Studien identifiziert und bei Erfüllung der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Teilnehmende

kinderonkologische Patient:innen wurden gebeten, das Studienmaterial an ihre biologischen Geschwister mit eigenen Kindern weiterzugeben. (Abbildung 5)

### Multizentrische Nachkommenstudie

- Europaweite Befragung -

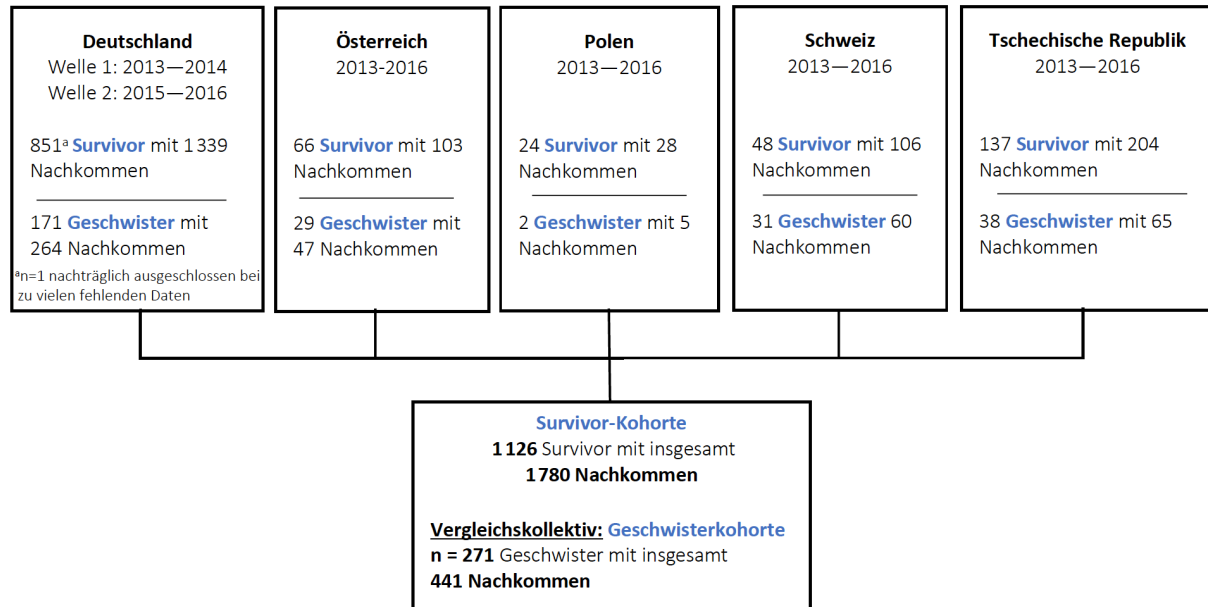


Abbildung 4 Flussdiagramm zur Rekrutierung des europäischen Studienkollektivs (nach Sommerhäuser et al.(44))

In Deutschland wurden für die Studienteilnahme alle Survivor, von denen aus zwei vorangegangenen Studien bekannt war (47, 48), dass sie eigene Kinder hatten, und die die Einschlusskriterien (Tab. 1) erfüllten, über das deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) kontaktiert. Dieser vorherige Screening-Schritt wurde in Hinblick auf die sensible Thematik der Familienplanung innerhalb dieser Gruppe durchgeführt und trug zudem dazu bei, die Studienbelastung für die ehemaligen Patient:innen zu reduzieren (Abbildung 4).



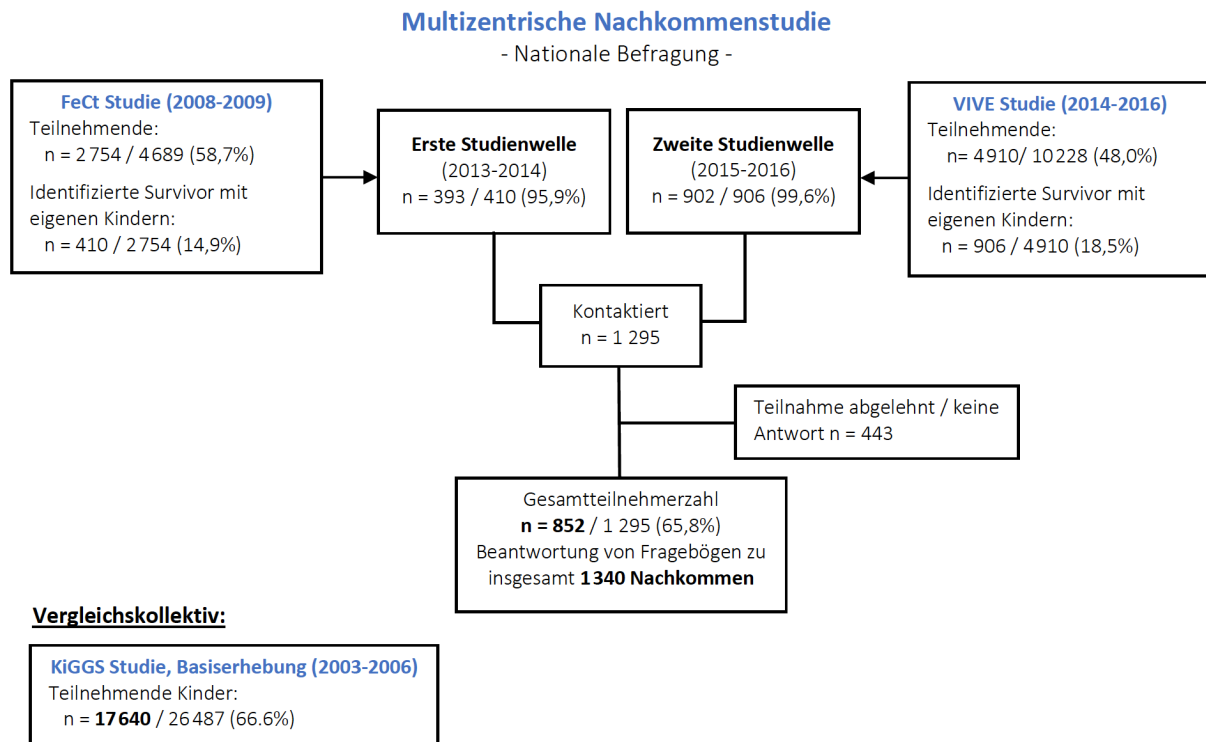


Abbildung 5 Flussdiagramm zur Rekrutierung des deutschen Studienkollektivs (nach Sommerhäuser et al.(49))

## 2.2 Messinstrumente

Für die dargestellten Analysen wurden Fragen aus dem Studienfragebogen sowie personenbezogene und diagnosespezifische Daten, die entweder durch vorangegangene Studien (Abbildung 4), medizinische Dokumentation oder durch Kooperation mit Kinderkrebsregistern zur Verfügung standen, ausgewertet. Mithilfe eines telefonischen, strukturierten Interviews (siehe Anlage) wurden detaillierte Angaben zu Art und Ursache der Unfruchtbarkeit sowie zur durchgeführten ART-Prozedur von den entsprechenden Teilnehmenden erfragt (Juni bis Juli 2019).

### Variablen der europaweiten Auswertung

Für die Darstellung der Methodik unserer europaweiten Erhebung wurde das Studienkollektiv deskriptiv charakterisiert. Die Berufsausbildung wurde mittels der international vergleichbaren ISCED-Klassifikation abgebildet (50). Potenzielle Confounder im Rahmen künftiger Analysen wurden zusätzlich analysiert. Dazu zählten die elterliche Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands der Nachkommen sowie die Frage nach der Angst vor möglichen, künftigen Gesundheitseinschränkungen (Ja/Nein-Abfrage) und vor einer Krebserkrankung der eigenen Kinder. Letzteres wurde zunächst mithilfe einer visuellen Analogskala abgefragt und

für die Analysen in fünf Kategorien eingeteilt: *keine/wenig Angst* (0—20,0mm), *moderate* (>20—40,0mm), *mittlere* (>40—60,0mm), *große* (>60mm—80,0mm) und *sehr große Angst* (>80mm—100,0mm).

### Variablen der nationalen Auswertung

Aus den insgesamt 46 erfassten Fragebogen-Items wurden für die Beantwortung der Studienfragen Angaben zum Gestationsalter und Geburtsgewicht der Nachkommen sowie zum Auftreten von Krebs im Kindesalter, angeborenen Fehlbildungen, inklusive angeborener Herzfehler, ausgewertet. Gestationsalter und Geburtsgewicht wurden als offene Fragen, Krebs und Fehlbildungen mittels Ja/Nein-Angabe abgefragt. Bei Ja-Angabe wurde mittels offener Frage um Spezifizierung der Krebserkrankung bzw. Fehlbildung gebeten. Als Grundlage für die Definition und Kategorisierung der Outcome-Variablen dienten Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie die von ihr herausgegebene *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)*. Frühgeburtlichkeit wurde als eine Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche, ein Gewicht von unter 2500 Gramm bei Geburt als niedriges Geburtsgewicht definiert (6). Als *small for gestational age* wurde ein Geburtsgewicht bezeichnet, das in Bezug auf das Gestationsalter unterhalb der 10. Perzentile lag (6). Krebserkrankungen im Kindesalter wurden, wie auch für die Survivor selbst, mittels der *International Classification of Childhood Cancer, 3. Revision* beschrieben (6). Zusätzliche Variablen für die deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs und die multivariaten Analysen wurden wie folgt definiert: Der Bildungsstand wurde mittels CASMIN-Klassifikation als *hoch*, *mittel* oder *niedrig* abgebildet (51). Die Definition eines Migrationshintergrunds war erfüllt, wenn Teilnehmende selbst, ihre Eltern oder ihre Großeltern in einem anderen Land geboren wurden.

### 2.3 Statistische Methoden

Die Datenanalysen wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 25 durchgeführt. Vor Beginn der Datenanalysen erfolgte die Aufbereitung sowie die formale und inhaltliche Prüfung des Gesamt-Datensatzes der *Multizentrischen Nachkommenstudie*. Auf Grundlage des bereits aufbereiteten Datensatzes des nationalen Kollektivs, setzte ich diese statistische Vorarbeit unter Anleitung von Dipl. Soz. Ralph Schilling, MPH für das europäische Studienkollektiv um. Noch nicht erfasste Fragebögen wurden in SPSS eingegeben, offene Angaben vereinheitlicht

und ggf. mithilfe von Muttersprachler:innen aus dem Polnischen bzw. Tschechischen ins Deutsche übersetzt. Für die Erstellung der fünf länderspezifischen Clean-Files wurde eine Konsistenzprüfung und Datenbereinigung bei fehlenden, nicht-codierten oder ungültigen Werten durchgeführt und anschließend jede Variable separat auf Richtigkeit überprüft. Dazu wurden Häufigkeitstabellen erstellt und die einzelnen Variablen unter Berücksichtigung assoziierter Variablen eines Fragenkomplexes auf Plausibilität und Konsistenz überprüft. Im Anschluss wurde die Variablen-Codierung der Clean-Files auf Einheitlichkeit hin kontrolliert, entsprechende Anpassungen vorgenommen und ein europäischer Gesamt-Datensatz erstellt. Auf Basis der verschiedenen Therapieprotokolle, die für die Teilnehmenden erfasst wurden, erstellten wir die Variablen *Chemotherapie* (Ja/Nein) und *Radiotherapie* (Ja/Nein). Eine Zuordnung war nicht immer möglich und musste für jeden Fall individuell überprüft werden, da Daten zur Risikostratifizierung und Einteilung der ehemaligen Patient:innen in die unterschiedlichen Studienarme nicht vollständig dokumentiert worden waren.

Für die Analysen zur Gesundheit der Nachkommen mit und ohne Inanspruchnahme von ART im deutschen Studienkollektiv (Studienfragen II. bis IV.) schlossen wir alle Fragebögen aus, die keine Information zum Alter, Geschlecht oder Konzeptionsmodus (Spontan vs. ART) enthielten (n=69) sowie Fragebögen zu allen Kindern, die zum Studieneinschluss älter als 17 Jahre waren (n=32). Letzteres war notwendig, um die Vergleichbarkeit mit der *KiGGS* Kohorte, die nur 0 bis 17-Jährige beinhaltet, zu gewährleisten und die Voraussetzungen für das Matching-Verfahren zu schaffen. Anschließend wurden die verbleibenden 1 239 Survivor-Nachkommen auf Basis von Alter, Geschlecht und Mehrlings-Status (Einling vs. Mehrling) den Kindern der *KiGGS* Studie mittels 1:1 Case-Control Matching zugeordnet. Aufgrund der uns zur Verfügung stehenden großen Kontrollgruppe von 17 340 Kindern der *KiGGS* Studie, konnte jedem Nachkommen eine Kontrolle mit genauer Übereinstimmung der Matching-Variablen (Match Toleranz = 0) zugeordnet werden. Somit zeigten sich für die Matching-Variablen keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Unsere Studienfragen II. bis IV. werteten wir im Rahmen von zwei Analysegruppen aus: Einer großen Matched-Pair Analyse zum Vergleich der Survivor-Nachkommen mit Kindern aus der deutschen Allgemeinbevölkerung und einer Subgruppen-Analyse zur Detektion von Gruppenunterschieden zwischen den Nachkommen ehemaliger Patient:innen, die nach spontaner oder assistierter Konzeption geboren wurden (Abbildung 6). Details zum Studieneinschluss, Antwortverhalten und zur endgültigen Datenauswertung wurden in einem CONSORT Flussdiagramm dargelegt (49).

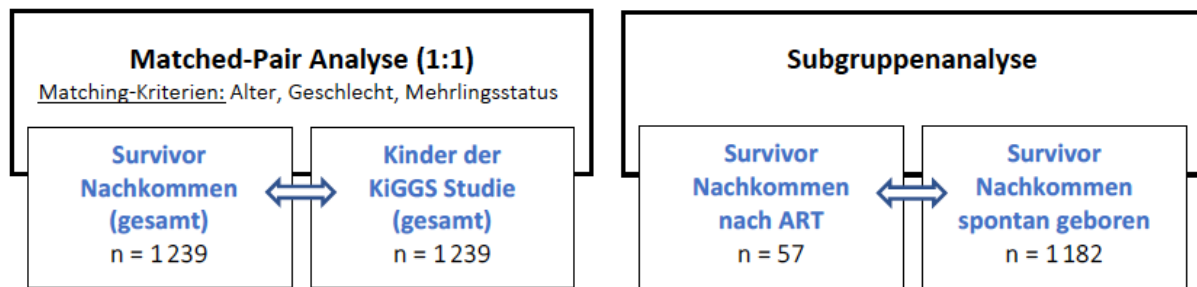


Abbildung 6 Analysegruppen für die Beantwortung der Studienfragen II. bis IV. im Rahmen der nationalen Auswertung der Multizentrischen Nachkommenstudie

ART, Assistierte Reproduktionstechniken

Für die untersuchten metrischen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Mediane und die Interquartilsabstände ausgewiesen. Nominale und kategorisierte Variablen wurden als absolute und relative Anteile dargestellt. Bivariate Analysen der gematchten Gruppen wurden mittels McNemar-Test und Wilcoxon Signed-Rank Test für nicht-parametrische, gepaarte Stichproben durchgeführt. Gruppenunterschiede im Rahmen der Subgruppenanalyse wurden mittels nichtparametrischer Testung unter Verwendung von zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests und Mann-Whitney-U-Tests für ungepaarte Stichproben untersucht. Alle Tests erfolgten zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von 5%. Effektstärken, in Form von unadjustierten Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervallen sowie dem *Cohen's d* Effektmaß (Größe der ermittelten Effekte: 0,2 = kleiner Effekt; 0,5 = mittlerer Effekt; 0,8 = großer Effekt) wurden entsprechend des Messniveaus der Studiendaten berechnet. Anschließend überprüften wir im Rahmen multivariater Analysen mittels binär logistischer Regression Interaktionseffekte unter Berücksichtigung soziodemographischer Faktoren wie Geschlecht, Alter und Bildungsgrad sowie weiterer Einflussgrößen wie Mehrlingsschwangerschaft, Nikotin- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft und der elterlichen Einschätzung des kindlichen Gesundheitszustands. Ebenso fanden in den multivariaten Analysen die Diagnose und das Diagnosealter der Eltern Berücksichtigung. Zur Bestimmung der Modellgüte für die Varianzaufklärung der in unserem Modell berücksichtigten Variablen wurde *Nagelkerke R<sup>2</sup>* ausgewiesen. Fälle mit fehlenden Werten wurden für die Berechnungen ausgeschlossen (fallweiser Ausschluss). Eine Post-hoc-Kalkulation der statistischen Power zur Überprüfung der Modell-Power der Subgruppenanalyse, ergab für die gegebene Stichprobengröße von n = 57 der Survivor-Nachkommen, die nach ART geboren wurden, eine Power von 80% für die Detektion von Gruppenunterschieden bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Odds Ratio von 2,8 (mittlerer Effekt) durch die logistische

Regression. Die Erstellung der Manuskripte erfolgte unter Beachtung der STROBE Kriterien zur Publikation von Kohortenstudien (52).

### 3. Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Analysen im Rahmen der *Multizentrischen Nachkommenstudie* wurden 2020 und 2021 in Form von zwei Originalarbeiten (44, 49) publiziert. Im Folgenden werden die Hauptergebnisse dieser Arbeiten präsentiert. Die Auswertungen zur Inanspruchnahme von ART im europäischen Gesamtkollektiv werden derzeit für die Publikation vorbereitet und können daher zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht dargestellt werden.

#### Nonresponse-Analysen

Nicht für alle Studienzentren der fünf teilnehmenden Länder waren Informationen zur Gesamtzahl der für die Studienteilnahme angefragten ehemaligen Patient:innen verfügbar. Informationen zur Response lagen für 1 741 Survivor vor, von denen 1 039 an der Studie teilnahmen (59,7%). Für das deutsche Kollektiv waren diese Informationen vollständig vorhanden: Hier nahmen 852 der angefragten 1 295 Survivor an unserer Studie teil (65,8%). Im Vergleich zu den Nicht-Teilnehmenden waren die Responder häufiger weiblich (68,3% vs. 55,8%;  $p < 0,001$ ) und hatten häufiger einen hohen Bildungsstand (44,7% vs. 30,7%;  $p < 0,001$ ). In Bezug auf Alter bei Studieneinschluss und Alter bei Diagnose sowie die Verteilung der Diagnosen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### Charakterisierung der europäischen Gesamtkohorte (44)

Mit 75,6% der insgesamt 1 126 Survivor und 63,1% der 271 Geschwister stellte die deutsche Studienpopulation den größten Anteil an der europäischen Gesamtkohorte. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss lag bei den Survivorn im Mittel bei 35,1 Jahren, bei den Geschwistern bei 38,6 Jahren ( $p < 0,001$ ). Bei Geburt des ersten Kindes waren die Survivor durchschnittlich jünger als ihre Geschwister (28,7 vs. 29,9 Jahre;  $p < 0,001$ ). Die Anzahl der Kinder pro Elternpaar zeigte sich bei den Survivorn etwas geringer als bei den Geschwistern bei (1,7 vs. 1,8 Kinder;  $p = 0,019$ ). Etwa 20% der Teilnehmenden beider Kohorten wiesen einen Migrationshintergrund auf. 25-30% hatten einen Universitäts- oder äquivalenten Abschluss, während sich die Arbeitslosenrate beider Gruppen im niedrigen einstelligen Prozentbereich und damit unterhalb des europäischen Durchschnittswerts von 10,1% (2010-2019) bewegte (53). Die große Mehrheit

der befragten Survivor war – mit einem durchschnittlichen Alter von 10 Jahren - zwischen 1980 und 1999 diagnostiziert worden (94%), womit die Diagnosestellung bei der Hälfte der Teilnehmenden (50,2%) zwischen 20 und 29 Jahren zurücklag. Fast alle Survivor hatten eine Behandlung mit Chemotherapie erhalten (98,7%), knapp die Hälfte (48,7%) war zusätzlich oder ausschließlich bestrahlt worden. Die Nachkommen ehemaliger Patient:innen und ihrer Geschwister wiesen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf (48,1% vs. 47,7% weibliche Nachkommen) und unterschieden sich hinsichtlich der übrigen untersuchten Charakteristika (Migrationshintergrund, Bildungsstand, Wohnsituation) nicht signifikant voneinander. Signifikante Unterschiede zeigten sich nur in Bezug auf das Alter bei Studieneinschluss: Die Survivor-Nachkommen waren im Schnitt drei Jahre jünger als die Kinder der befragten Geschwister (6 vs. 9 Jahre;  $p < 0,001$ ).

#### Gesundheitsbezogene Ängste der Survivor (Studienfrage I.) (44)

Survivor wie Geschwister schätzten den allgemeinen Gesundheitszustand ihrer Kinder in 95% der Fälle sehr gut ein, während in beiden Gruppen etwa 20% der Befragten angaben, Sorgen vor künftigen, gesundheitlichen Einschränkungen ihrer Kinder zu haben. In Bezug auf die abgefragte Ausprägung der Angst hinsichtlich einer Krebserkrankung der eigenen Kinder zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Survivoren und ihren Geschwistern: Während ehemalige Patient:innen seltener angaben, keine oder wenig Ängste zu haben, gaben sie häufiger eine große oder sehr große Angst bezüglich einer Krebsdiagnose bei ihren Kindern an (31,6% vs. 18,7%;  $p < 0,001$ ; Cramer's  $V = 0,126$ ; Abbildung 7).

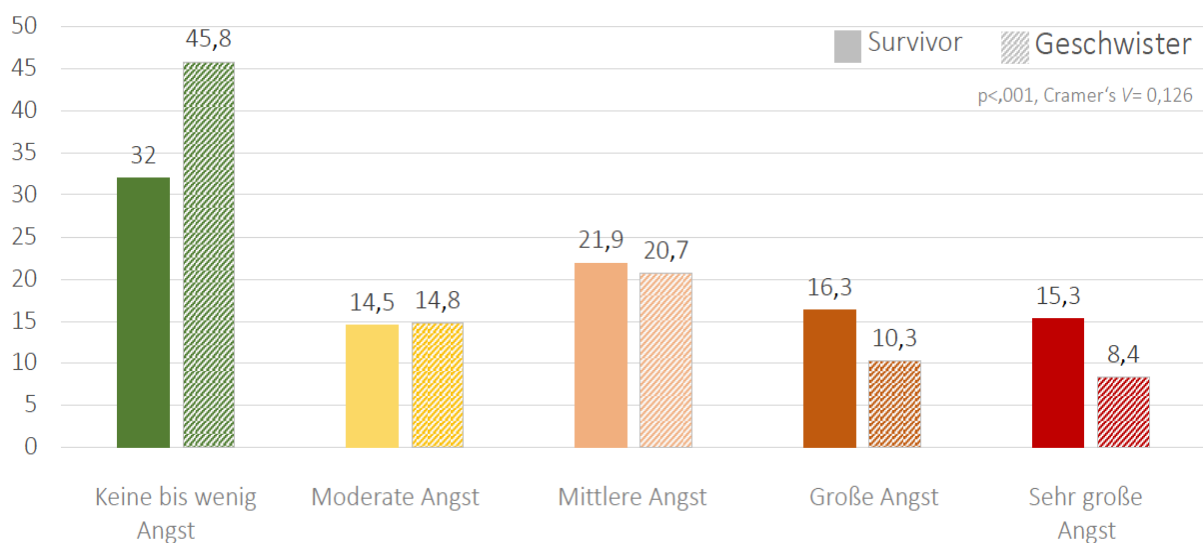


Abbildung 7 **Angst vor einer Krebserkrankung des eigenen Kindes** (nach Sommerhäuser et al. (44). Angabe in Prozent; Erhebung mittels visueller Analogskala)

### Charakterisierung der deutschen Nachkommenkohorte (49)

Die überwiegende Mehrheit der Survivor-Nachkommen, die an unserer Studie teilnahmen, wurde nach 2000 geboren, während bei den Kindern der *KiGGS* Kohorte 60% zwischen 1985 und 1999 zur Welt kamen ( $p < 0,001$ ). Da das Matching auf Basis der Variablen Alter, Geschlecht und Mehrlingsstatus erfolgte, war ihre Verteilung in beiden Gruppen identisch. Unterschiede zeigten sich in Bezug auf den Bildungsstand, der sich insgesamt etwas höher bei den Nachkommen ehemaliger Patient:innen im Vergleich zur *KiGGS* Kohorte darstellte (hoher Bildungsgrad: 41,9% vs. 31,5%;  $p < 0,001$ ) und in Bezug auf den Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, welcher bei den Survivorn seltener berichtet wurde ( $p < 0,001$ ).

### Gesundheit der Nachkommen (*gesamt*, Studienfragen II. und IV. (49)

Hinsichtlich der untersuchten Parameter zur perinatalen Gesundheit der Nachkommen zeigte sich in unseren bivariaten Analysen ein im Mittel etwas niedrigeres Gestationsalter bei den Survivor-Nachkommen im Vergleich zur gematchten Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung (39,0 Wochen vs. 39,3 Wochen;  $p < 0,036$ ;  $d = 0,07$ ). Ebenso zeigte sich die Prävalenz von Frühgeburtlichkeit (10,3% vs. 6,4%;  $p = 0,008$ ;  $OR = 1,7$ ; 95%-KI=1,23-2,31) und niedrigem Geburtsgewicht (7,0% vs. 5,0%;  $p = 0,047$ ;  $OR = 1,4$ ; 95%-KI=1,02-2,01) in der Gruppe der Survivor-Nachkommen erhöht. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hingegen hinsichtlich *small for gestational age* geborener Kinder (7,4% vs. 6,7%;  $p = 0,616$ ). Nach Adjustierung im Rahmen multivariater Analysen bestätigte sich nur das erhöhte Risiko für Frühgeburtlichkeit in der Gruppe der Survivor-Nachkommen ( $p < 0,001$ ; adjustierte  $OR = 2,0$ ; 95%-KI=1,40-2,87). Mehrlingsschwangerschaften wurden als stärkster Confounder in Bezug auf alle drei untersuchten perinatalen Gesundheitsparameter identifiziert, insbesondere für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit ( $p < 0,001$ ; adjustierte  $OR = 7,0$ ; 95%-KI=4,20-11,67).

Eine maligne Erkrankung wurde bei acht der 1239 Survivor-Nachkommen (0,6%) angegeben, wobei zwei Diagnosen ein hereditäres Tumorsyndrom zugrunde lag (Retinoblastom) und eine Diagnose nicht weiter spezifiziert wurde (entsprechende Prävalenz non-hereditärer Diagnosen: 0,4%). Für das gematchte Vergleichskollektiv aus der Allgemeinbevölkerung wurden zwei Fälle (0,2%; Hirn- und Nierentumor) dokumentiert. Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Fehlbildungen wurden insgesamt seltener bei den Survivor-Nachkommen berichtet als in der Vergleichskohorte (5,8% vs. 11,1%;  $p < 0,001$ ;  $OR = 0,4$ ; 95%-KI=0,28-0,54), darunter auch angeborene Herzfehler (2,0% vs. 3,3%;  $p = 0,049$ ;  $OR = 0,6$ ; 95%-

KI=0,35-1,00). Nach Adjustierung für potenzielle Confounder, bestätigte sich die erniedrigte, berichtete Prävalenz angeborener Fehlbildungen bei den Survivor-Nachkommen, während Unterschiede bezüglich des Auftretens angeborener Herzfehler nicht mehr signifikant waren. Zu den häufigsten Fehlbildungen zählten in beiden Vergleichsgruppen Diagnosen im Bereich des muskuloskelettalen Systems (Hüftluxation, Fußdeformitäten, angeborene Skoliose/Trichterbrust u.a.) sowie Fehlbildungen der Herzsepten (v.a. Vorhof-/ Ventrikelseptumdefekt).

#### Charakterisierung der deutschen Nachkommenkohorte nach Inanspruchnahme von ART (49)

Der Anteil an Survivor-Nachkommen, die nach Inanspruchnahme von ART zur Welt kamen, lag in unserer Studienkohorte mit 4,6% deutlich über den 2,6%, die im gleichen Zeitraum vom deutschen IVF Register in der deutschen Allgemeinbevölkerung berichtet wurden (54). Die nach ART geborenen Survivor-Nachkommen waren bei Studieneinschluss im Mittel jünger als diejenigen, die spontan gezeugt worden waren (3,9 Jahre vs. 5,8 Jahre;  $p < 0,001$ ) und in der Mehrzahl nach 2010 geboren (77,2% vs. 47,5%;  $p < 0,001$ ). Die Rate an Mehrlingsschwangerschaften lag nach ART mit 28,1% deutlich über der mit 3% angegebenen Rate der spontan geborenen Survivor-Nachkommen ( $p < .001$ ). Nach ART wurde kein Fall von Nikotin-Konsum während der Schwangerschaft berichtet (0% vs. 7,7%;  $p = 0,031$ ). Eltern, die ART in Anspruch nahmen, waren zum Zeitpunkt ihrer Diagnose älter im Vergleich zu denjenigen, deren Kinder spontan zur Welt kamen (9,7 Jahre vs. 8,5 Jahre;  $p = 0,032$ ). Hinsichtlich der anderen untersuchten Charakteristika (Migrationshintergrund, Bildungsgrad, Alkoholkonsum während der Schwangerschaft sowie Diagnose und Diagnosejahr des Survivor-Elternteils) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Rahmen eines telefonbasierten, strukturierten Interviews erfassten wir zusätzlich Details zur Inanspruchnahme von ART und onkologischen Behandlung der entsprechenden Survivor. Insgesamt nahmen von den 40 Survivoren, die in unserer Fragebogenerhebung angegeben hatten, Kinder nach ART ( $n=57$ ) bekommen zu haben, 27 an einer telefonischen Befragung teil und beantworteten Fragen zu ihren Nachkommen ( $n=44$ ). ART-spezifische Charakteristika sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Häufigste elterliche Krebsdiagnosen waren Leukämien und Lymphome (33/40 Survivor, 83%), 18 Survivor waren zusätzlich zu einer Chemotherapie bestrahlt worden (45%), in zwei Fällen war eine Stammzelltransplantation erfolgt.



Tabelle 2 Zusammenfassende Charakterisierung der Inanspruchnahme von ART durch Survivor (nach Sommerhäuser et al.(49))

<b>Befragung</b>	27 Survivor mit 44 nach ART geborene Kinder
<b>Geschlechterverhältnis</b> nach ART	Ausgeglichen (45,5% weiblich)
Hauptursache der <b>Unfruchtbarkeit</b>	Männlicher Faktor (68,3%)
Häufigstes angewandtes <b>Verfahren</b> der ART	ICSI (61,4%)
Verwendung <b>frischer / kryokonservierter</b> Ei- und Samenzellen	V.a. frische Ei- bzw. Samenzellen (75,0%) Kryo.: 8 Männer (vor & nach Therapie) 3 Frauen (nach Therapie)
Anzahl notwendiger <b>Behandlungszyklen</b>	Durchschnittlich 1-2 Zyklen (IVF/ICSI)
<b>Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen</b>	Mehrheit komplikationslos (81,8%) Komplikationen (18,2%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 x Gestationsdiabetes (3 x insulinpflichtig)</li> <li>• 1 x vorzeitige Wehen</li> <li>• 1 x Vanishing twin Syndrom</li> <li>• 2 x Notfallsectio</li> </ul>
Häufigster <b>Geburtsmodus</b>	Nicht-operative, vaginale Entbindung (66,0%)

ART, Assistierte Reproduktionstechniken; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-vitro-Fertilisation

### Gesundheit der Nachkommen nach ART (Studienfragen III und IV) (49)

In der durchgeführten Subgruppen-Analyse zur perinatalen Gesundheit der nach ART geborenen Survivor-Nachkommen zeigte sich ein niedrigeres Gestationsalter (38,5 vs. 39,1 Schwangerschaftswochen (SSW);  $p=0,028$ ;  $d=0,127$ ) und eine erhöhte Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht im Vergleich zu den spontan geborenen Survivor-Nachkommen (15,8% vs. 6,6%;  $p=0,008$ ;  $OR=2,7$ ; 95%-KI=1,26-5,62). In den multivariaten Analysen bestätigten sich diese Unterschiede nicht. Einflussgrößen, die mit Frühgeburtlichkeit assoziiert waren, umfassten auch hier Mehrlingsschwangerschaften ( $p=0,001$ ; adjustierte  $OR=3,9$ ; 95%-KI=1,80-8,44) sowie das Rauchen während der Schwangerschaft ( $p=0,018$ ; adjustierte  $OR=2,2$ ; 95%-KI=1,14-4,10) und angeborene Fehlbildungen ( $p=0,004$ ; adjustierte  $OR=3,0$ ; 95%-KI=1,42-6,30). In den bi- und multivariaten Subgruppenanalysen zeigten sich hinsichtlich des Auftretens von malignen Erkrankungen, Fehlbildungen und angeborenen Herzfehlern keine signifikanten Unterschiede zwischen den nach ART und den spontan geborenen Nachkommen ehemaliger Patient:innen.

## 4. Diskussion

Fortschritte bei der Diagnosestellung und Behandlung onkologischer Erkrankungen haben in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Überlebensraten junger Krebspatient:innen geführt. Acht von zehn Patient:innen mit einer Krebserkrankung in jungem Alter werden heute geheilt – ebenso viele wünschen sich, nach überstandener Erkrankung eine eigene Familie gründen zu können (32). Hierfür sind Survivor häufiger auf Unterstützung durch Verfahren der assistierten Reproduktion angewiesen (55), u.a. dann, wenn nach Therapie eine eingeschränkte Fruchtbarkeit vorliegt und keine Schwangerschaft auf spontanem Weg erreicht werden konnte. Hier können die im Rahmen der Fertilitätsprotektion vor Therapiebeginn kryokonservierten Ei- bzw. Spermazellen zur Erfüllung eines Kinderwunsches genutzt werden. Parallel verlaufende Forschungsanstrengungen auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin ermöglichen es heutzutage, einem Großteil der Betroffenen Optionen zum Fertilitätserhalt vor Beginn einer gonadotoxischen Therapie anzubieten. Die Notwendigkeit, auf reproduktionsmedizinische Maßnahmen zurückgreifen zu müssen, kann für Survivor eine zusätzliche Belastung darstellen: Eine Befragung werdender Eltern aus der Allgemeinbevölkerung, die ART nutzten, zeigte dass diese im Vergleich zu Eltern, deren Schwangerschaft spontan eintrat, ein erhöhtes Angstniveau in Bezug auf das Überleben und die normale Entwicklung ihrer Kinder aufwiesen (56). In unserer Untersuchung gaben ehemalige Patient:innen häufiger ausgeprägte Ängste bezüglich der gesundheitlichen Entwicklung ihrer Kinder im Vergleich zu ihren nicht-erkrankten Geschwistern an, signifikant seltener wurde berichtet, dass keine oder nur sehr geringe Ängste beständen – eine Beobachtung, die auch von vorangegangenen Studien berichtet wird (3, 32). Vor diesem Hintergrund erscheint es notwendig, diesen Befürchtungen auf wissenschaftlicher Ebene und im Patient:innengespräch zu begegnen. Die *Multicenter Offspring Study* ist die erste Studie, die die Gesundheit der Nachkommen von Survivoren umfassend und in Hinblick auf mögliche Effekte einer Inanspruchnahme von ART untersucht.

### Zeitliche Einordnung des Studienkollektivs

Ein Großteil der befragten Survivor aus dem deutschen Studienkollektiv wurde zwischen 1980 und 1990 diagnostiziert und behandelt. Zu dieser Zeit stand die Prognose der Betroffenen, die sich nach Einführung der Therapieoptimierungsstudien (TOS) durch die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu Beginn der 1970er Jahre drastisch

verbessert hatte, im Vordergrund (57). Die angewandten Therapien waren wirkungsvoll, aber aufgrund ihrer Intensität mit zahlreichen Nebenwirkungen und Spätfolgen assoziiert (57). Erst in den folgenden Jahrzehnten erwies sich die Zuordnung der Patient:innen in verschiedene Risikogruppen (Risikostratifikation) zunehmend als richtungsgebend für die Gestaltung der kideronkologischen Behandlungsschemata, mit der Folge, dass die Toxizität vieler angewandter Therapieregime reduziert werden konnte (58).

Eine Aufklärung zum Risiko von Fruchtbarkeitsstörungen und den Optionen einer Fertilitätsprotektion, die heute als fester Bestandteil des ärztlichen Diagnosegesprächs in den entsprechenden Leitlinien (4, 11) verankert ist, wurde damals nicht regelhaft durchgeführt (3). Entsprechend selten wurden Maßnahmen der Fertilitätsprotektion durch Survivor genutzt (59). Bis in die frühen 2000er Jahre war in Deutschland noch keine standardisierte und ausreichend verfügbare Beratung zur Fertilitätsprotektion in den klinischen Alltag implementiert (60). Unter anderem durch den Zusammenschluss universitärer Reproduktionszentren und die Gründung des FertiPROTEKT Netzwerks e.V. konnten in den letzten Jahren flächendeckende Beratungsstrukturen etabliert werden (60).

Neben der selteneren Aufklärung spielten auch finanzielle Aspekte bei der Entscheidung für oder gegen fertilitätserhaltende Maßnahmen eine Rolle: So wurden die Kosten fertilitätserhaltender Maßnahmen bis zu der entsprechenden Gesetzesänderung, die im Juli 2021 in Kraft trat, nicht von den Krankenkassen übernommen (23). Für Patientinnen beliefen sich die Kosten für die Stimulationsbehandlung, Eizellentnahme und Kryokonservierung im ersten Jahr auf etwa 4000 Euro; pro weiteres Jahr Lagerung fielen etwa 250 Euro an (15). Bei Patienten, die Spermien durch Masturbation gewinnen konnten, kosteten Kryokonservierung und Lagerung der Spermien im ersten Jahr etwa 500 Euro, die weitere Lagerung etwa 300 Euro pro Jahr. Für weniger finanzstarke Familien oder junge Betroffene, die sich zum Diagnosezeitpunkt noch in ihrer Ausbildung befanden, stellte diese zusätzliche finanzielle Belastung eine weitere Hürde dar – mit der Folge, dass sie sich häufig gegen schützende Maßnahmen entschieden (61).

#### ART - Anwendung bei ehemaligen kideronkologischen Patient:innen

In unserer Kohorte von Survivoren wurde bei überwiegend männlich bedingter Unfruchtbarkeit ICSI als häufigstes Verfahren der ART angewandt. Hierzu wurden überwiegend frische Ei- bzw. Spermien verwendet. Die insgesamt niedrige Rate an Kryokonservierungen vor Therapie ist

neben den oben genannten Punkten auch auf das junge Diagnosealter der Patient:innen in unserer Kohorte zurückzuführen, das im Median bei 9 Jahren lag. Präpubertären Betroffenen stehen einerseits nur experimentelle Verfahren zum Schutz der Fertilität zur Verfügung (4), andererseits wird in dieser Altersgruppe insgesamt seltener über Möglichkeiten des Fertilitätserhalts durch die behandelnden Onkolog:innen aufgeklärt (21). Ähnlich wie beim Alter werden in der Literatur aber auch geschlechterbezogene Unterschiede bezüglich der Aufklärung beschrieben, die eine niedrigere Inanspruchnahme durch weibliche Survivor begünstigen können (62). Männliche Survivor konnten in unserer Studie häufiger auf kryokonserviertes Keimzellen zurückgreifen als weibliche. Diese geschlechterspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zeigten sich auch in einer aktuellen europäischen Studie, an der unsere Arbeitsgruppe beteiligt war (63). Hierfür mitverantwortlich kann die meist weniger invasive, leicht und zeitnah durchführbare Gewinnung der Keimzellen und die niedrigeren Kosten der Maßnahmen bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Betroffenen sein. Der Großteil der befragten Survivor benötigte 1-2 Zyklen IVF bzw. ICSI und gab unauffällige Schwangerschaften und Geburten an. In Bezug auf Schwangerschaftskomplikationen zeigte sich bei Survivoren nach ART verglichen zu Survivoren, bei denen es zu spontanen Schwangerschaften kam, ein erhöhtes Auftreten von Gestationsdiabetes, der in der Hälfte der Fälle insulinpflichtig war. Dieser Zusammenhang von einem ART-assoziierten erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes wird in der Literatur ebenfalls beschrieben (64) und ist mit negativen Effekten für die perinatale Gesundheit der Kinder assoziiert (65). Bei frühzeitiger Diagnosestellung des Gestationsdiabetes und einer entsprechenden Therapieeinleitung können sowohl Schwangerschaftsraten erhöht (66) als auch kindliche Risiken reduziert werden (67).

#### Mehrlingsschwangerschaften als Risikofaktor

Ähnlich wie in der Kinderonkologie, in der lange Zeit einzig das Überleben der Betroffenen im Fokus der medizinischen Forschung stand und die Aufmerksamkeit erst später auf die Prävention von Langzeitfolgen gerichtet wurde, war oberstes Therapieziel der assistierten Reproduktionsmedizin zunächst die erfolgreiche Befruchtung (68). Entsprechend groß war die Anzahl der übertragenen Embryonen pro Behandlungszyklus und die Rate der daraus resultierenden Mehrlingsschwangerschaften bei den Patientinnen (68). Viele der in den vergangenen Jahren beobachteten nachteiligen Gesundheitsoutcomes nach ART, zu denen

insbesondere Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und Fehlbildungen zählen, können auf die häufigeren Mehrlingsschwangerschaften zurückgeführt werden (69). Im Rahmen unserer multivariaten Analysen war dieser Zusammenhang ebenfalls ersichtlich: Mehrlingsschwangerschaften, deren Anteil nach ART knapp 30% betrug, wurden als wichtigster Confounder identifiziert. Durch die Zunahme von *single embryo transfers*, d.h. der Übertragung eines einzelnen Embryonen, konnte in Deutschland 2018 erstmals ein Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften erreicht werden (9). Im internationalen Vergleich stellen sich die deutschen Zahlen mit aktuell 19,2% Zwillings- sowie 0,4% Drillingschwangerschaften immer noch erhöht dar - in den Niederlanden und Schweden bewegen sich diese im einstelligen Prozentbereich (9). Die Entwicklung hin zu *single embryo transfers* erscheint insbesondere bei Patient:innen mit weiteren Risikofaktoren für perinatale Komplikationen sinnvoll und damit für bestimmte Subgruppen von Survivorn, z.B. nach einer Beckenbestrahlung, vorteilhaft.

#### Perinatale Komplikationen bei Survivorn

Die große Mehrheit der Survivor-Nachkommen (83,7%) in unserem Studienkollektiv kam zum Termin und normalgewichtig (81,6%) zur Welt – unabhängig davon, ob die Schwangerschaften auf natürlichen Weg oder mit Hilfe von ART realisiert wurden. Das in unserer Studie etwas häufigere Auftreten von Frühgeburtlichkeit bei den Nachkommen ehemaliger Patient:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung findet sich auch in der Literatur (70, 71). Bei weiblichen Survivorn liegt diesen Beobachtungen meist eine Bestrahlung des kleinen Beckens bereits mit niedrigen Dosen zugrunde (70); bei männlichen Survivorn wurde ein Zusammenhang zwischen einer malignen Erkrankung des zentralen Nervensystems und einer Nachkommen-Frühgeburtlichkeit hergestellt (71). Von den 10,3% der Survivor-Nachkommen in unserer Studienkohorte, die vorzeitig geboren wurden, kamen 9,0% als moderat Frühgeborene bzw. *late preterm infants* zur Welt (32+0 SSW bis <37+0). Nur einige wenige Kinder wurden sehr früh (28+0 bis <32+0 SSW; 0,8%) oder extrem früh (<28+0 SSW; 0,5%) geboren. Diese Einteilung ist insofern hilfreich, da in der Literatur eine Abnahme der Mortalität und Morbidität mit steigenden Gestationsalter beschrieben wird (72). Das größte gesundheitliche Risiko zeigte sich bei extremer Frühgeburtlichkeit, während die Prävalenz untersuchter Morbiditäten nach der 32. SSW abnahm (73). Dennoch werden auch für moderat Frühgeborene erhöhte gesundheitliche Risiken berichtet, u.a. respiratorische Probleme wie das Atemnotsyndrom beim Neugeborenen, Hyperbilirubinämien und Hypoglykämien aber auch spätere

neurologische Entwicklungsdefizite (74), denen im Rahmen der medizinischen Betreuung Beachtung geschenkt werden sollte.

#### Angeborene Fehlbildungen und kideronkologische Erkrankungen bei Survivor-Nachkommen

In unseren Untersuchungen zeigte sich kein erhöhtes Auftreten angeborener Fehlbildungen oder maligner Erkrankungen bei den Nachkommen ehemaliger Patient:innen, weder nach spontaner noch nach assistierter Konzeption. Diese Erkenntnisse liefern erste wertvolle Hinweise dafür, dass die Anwendung von ART durch Survivor nicht mit zusätzlichen Risiken in Bezug auf die untersuchten Outcomes assoziiert zu sein scheint - aufgrund unseres kleinen Studienkollektivs und der niedrigen Gesamtinzidenz kideronkologischer Erkrankungen in Deutschland sind hierzu jedoch keine abschließenden Aussagen möglich. Das seltener berichtete Auftreten von angeborenen Fehlbildungen bei den Nachkommen von Survivorn im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung interpretieren wir am ehesten als Folge methodischer Einschränkungen im Rahmen der Datenerfassung. Während in der *KIGGS* Studie Informationen zu Fehlbildungen durch ein ärztliches Interview persönlich erfragt und durch Hinzunahme medizinischer Dokumentation ergänzt wurden, wurden Teilnehmende unserer Studie lediglich mittels offener Frage um schriftliche Angabe gebeten. Es ist anzunehmen, dass insbesondere Minor-Formen angeborener Fehlbildungen, wie etwa eine Hüftdysplasie oder ein Vorhofseptumdefekt ohne therapeutische Konsequenz, seltener von Survivorn erinnert und im Fragebogen dokumentiert wurden.

Zusammenfassend zeigten sich in unserer Studie bis auf eine etwas häufiger berichtete Frühgeburtlichkeit keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Nachkommen von Survivorn im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die in der Literatur zum Teil berichteten gesundheitlichen Risiken nach ART wurden in unserem Kollektiv nicht berichtet. Vor dem Hintergrund der reduzierten Toxizitäten der in der Kinderonkologie gegenwärtig verwendeten Therapieprotokolle und der in der assistierten Reproduktionsmedizin vermehrt angewandten *single embryo transfers* zur Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften stimmen unsere Ergebnisse in besonderem Maße zuversichtlich und können dabei unterstützen, Bedenken von Patient:innen und Survivorn im ärztlichen Gespräch zu adressieren und Ängste zu nehmen.

#### 4.1 Stärken und Limitationen

Zu den Stärken der *Multicenter Offspring Study* zählt insbesondere die Größe des Studienkollektivs mit knapp 1 800 beantworteten Fragebögen zu den Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patient:innen sowie zu knapp 450 Nachkommen der ebenfalls befragten Geschwister dieser Survivor. Für die nationale Auswertung der mehr als 1300 Fragebögen zu den Survivor-Nachkommen aus Deutschland konnte durch Kooperation mit der *KiGGS* Studie auf eine ebenso große Anzahl an Datensätzen zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung zurückgegriffen werden. Zudem waren alle Survivor gemäß der GPOH Behandlungsprotokolle (und somit mit vergleichbaren Wirkstoffen, Chemo- und Bestrahlungsdosen) therapiert worden. Die Relevanz der untersuchten Thematik für die Betroffenen spiegelt sich in der hohen Teilnahmerate von über 65% der kontaktierten Survivor in Deutschland wider. Der Einsatz etablierter Instrumente in Anlehnung an die *KiGGS* Studie (z.B. Visuelle Analog Skala, KINDL Instrument(75)) und die leserfreundliche Gestaltung unseres 10-seitigen Fragebogens konnte zur Erhöhung der Validität unserer Messungen beitragen.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse müssen verschiedene Limitationen berücksichtigt werden. Aufgrund der bis dato weitestgehend unerforschten Thematik der Nachkommengesundheit von Survivorn liegt unserem Studiendesign ein explorativer Forschungsansatz zugrunde. Die Studie dient in erster Linie der Identifizierung von Gruppenunterschieden und möglichen Einflussfaktoren in Bezug auf gesundheitspezifische Aspekte der Nachkommen und kann bedingt durch das Querschnittsstudiendesign nur eine Momentaufnahme abbilden.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden konnte aufgrund von länder- und klinikspezifischen strukturellen Unterschieden nicht einheitlich durchgeführt werden, was ein Risiko für Selektionsbias bedeutet: Während Teilnehmende in Deutschland und der Schweiz auf Basis vorangegangener Studien prä-selektiert und über die jeweiligen Kinderkrebsregister gezielt angeschrieben werden konnten, wurden Survivor aus Österreich, Polen und der Tschechischen Republik durch ihre behandelnden Ärzt:innen und unter Einbezug verschiedener Medien zur Teilnahme eingeladen. Für die Patient:innenbefragung in Deutschland über das DKKR wurde durch den *Forschungsausschuss Langzeitfolgen* der GPOH vorgegeben, dass nur Patient:innen

für eine Teilnahme angeschrieben werden durften, von denen aus vorangegangenen Studien bekannt war, dass sie eigene Kinder haben. Dadurch sollte zum einen eine Belastung der Survivor durch zu häufige Kontaktierung vermieden und zum anderen Rücksicht auf die sensible Thematik der Kinderwunscherfüllung für die Betroffenen genommen werden. Da das DKKR zudem keine Kontaktinformationen der Geschwister ehemaliger kideronkologischer Patient:innen erfasst, musste die Geschwisterrekrutierung durch die Weitergabe des Studienmaterials durch die teilnehmenden Survivor selbst erfolgen. Selektionsbias auf dieser Ebene können daher nicht ausgeschlossen werden. Ebenso sind dem fragebogenbasierten Studiendesign geschuldete Antwortverzerrungen auf formaler (z.B. Tendenz zur Mitte bei den verwendeten Likert-Skalen) oder inhaltlicher Ebene (z.B. Erinnerungseffekte (*recall bias*) in Bezug auf vergangene Begebenheiten) möglich. Eine in der Literatur häufig beschriebene Verzerrung wissenschaftlicher Befragungen (76) wurde auch in unserer Responder-Analyse offenbart: Etwa doppelt so viele weibliche wie männliche Survivor nahmen an der Studie teil, was eine Überrepräsentation der weiblichen Survivor-Nachkommen zur Folge hatte.

Um Fehler bei der Dateneingabe zu minimieren, wurden die mit der Dateneingabe betrauten Mitarbeiter:innen in Schulungen zunächst mit den Fragebögen vertraut gemacht. Für die Fragebögen wurden die Datenmatrizes mit einem Feld zur Problemdokumentation versehen und die Dateneingebenden aufgefordert, alle Zweifelsfälle sowie inkonsistente und unklare Angaben zunächst dort zu dokumentieren. Diese Problemfälle wurden dann im Wissenschaftler:innenteam im Rahmen einer Einzelfallprüfung besprochen und anschließend nach wissenschaftlichen Standards bearbeitet. Die Übersetzung der offenen Angaben wurde ausschließlich von Muttersprachler:innen durchgeführt. Aus Gründen limitierter zeitlicher und personeller Ressourcen konnten gängige Qualitätssicherungsmethoden nur eingeschränkt angewandt werden, wodurch die Möglichkeit von Fehlern bei der Dateneingabe nicht gänzlich auszuschließen ist.

Für unsere multivariaten Analysen konnte zwar ein relevanter Anteil, aber nicht alle potenziellen Einflussfaktoren, die in der Literatur in Bezug auf perinatale Ereignisse beschrieben sind, untersucht werden. Nicht mit einbezogen wurden u.a. das mütterliche Alter bei Geburt des ersten Kindes, der Body-Maß-Index der Mutter sowie die Prävalenz von Schwangerschaftsinfektionen, die möglicherweise zur Varianzaufklärung im Rahmen der multivariaten Analysen beitragen (77-79). Die kleine Stichprobengröße von  $n = 57$  nach ART



geborener Survivor Nachkommen war ausreichend, um mittlere Effekte zu detektieren - kleinere Effekte wurden möglicherweise nicht als signifikant ausgewiesen.

Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme betrug der Altersdurchschnitt der befragten Survivor 35,1 Jahre – die Diagnosestellung ihrer Krebserkrankung lag bei über 85% der Betroffenen mehr als 20 Jahre zurück. Die Nachkommen dieser ehemaligen Patient:innen waren bei Studieneinschluss im Schnitt 6,3 Jahre alt. Aussagen zur langfristigen gesundheitlichen Entwicklung sowohl von den Survivoren selbst als auch ihren Nachkommen sind mit unserem jungen Studienkollektiv daher nur eingeschränkt möglich. Die Durchführung der *Multizentrischen Nachkommenstudie* zum damaligen Zeitpunkt ermöglichte jedoch durch Kooperation mit der *KiGGS* Studie Gruppenvergleiche mit Kindern gleichen Alters aus der Allgemeinbevölkerung und war daher unter methodischen Gesichtspunkten sinnvoll.

#### 4.2 Schlussfolgerung & Ausblick

Unsere Studie konnte erste Hinweise dafür liefern, dass die Inanspruchnahme von ART durch Survivor nicht mit zusätzlichen gesundheitlichen Risiken für die Gesundheit der Nachkommen assoziiert ist. Weitere klinische Studien, insbesondere mit größeren Fallzahlen der nach ART geborenen Studienpopulation, sind allerdings notwendig, um confirmatorische Analysen durchführen und definitive Schlüsse ziehen zu können. Besonders interessant erscheint hier der Einfluss aktuell angewandter Krebstherapien: Wie wirken sich dosisreduzierte Therapien aktueller Therapieprotokolle und der Einsatz neuer Substanzen wie der zielgerichteten Krebstherapie auf die Fruchtbarkeit und die Gesundheit der Nachkommen aus?

Um Betroffenen eine Chance auf eigene Kinder nach einer Krebsbehandlung zu erhalten, ist eine frühzeitige Aufklärung über die Möglichkeiten eines Fruchtbarkeitserhalts und den aktuellen Wissensstand zur Nachkommengesundheit essenziell. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, ist es unserer Arbeitsgruppe ein besonderes Anliegen, die gewonnenen Erkenntnisse sowohl für Fachkreise als auch laienverständlich aufbereitet weiterzugeben. In diesem Zusammenhang entwarf unsere Arbeitsgruppe altersgerechte, geschlechtsspezifische Flyer und Broschüren zur Fertilitätsaufklärung für junge Patient:innen, deren zweite Auflage wir Anfang 2021 unter Einbezug aktueller Studienergebnisse auf unserer Arbeitsgruppen-Website veröffentlichten ([https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag\\_borgmann\\_staudt/](https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/)). Um auch den weniger leseaffinen Anteil der jungen Zielgruppe zu erreichen, erstellten wir zudem

animierte Videos, die die Inhalte des schriftlichen Informationsmaterials leicht verständlich zusammenfassen.

Die bisherige Forschungsarbeit unserer Arbeitsgruppe zur Fruchtbarkeit nach gonadotoxischer Therapie soll nun auf Patient:innen mit einer nicht-malignen hämatologischen Erkrankung ausgeweitet werden. Hämoglobinopathien wie die Sichelzellerkrankung und die Thalassämie gehören zu den häufigsten Erbkrankheiten weltweit und die Anzahl der Erkrankten steigt aufgrund von Migrationsbewegungen auch in Deutschland. Inzwischen erreichen mehr als 90% der Betroffenen das Erwachsenenalter und Langzeitfolgen wie Unfruchtbarkeit rücken - ebenso wie in der pädiatrischen Onkologie – zunehmend in den Vordergrund. In diesem Zusammenhang führen wir derzeit eine Pilotstudie durch und planen die Ausweitung der Erhebung im Rahmen einer Hauptstudie.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, C S. German Childhood Cancer Registry GCCR - Annual Report. 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2020 [Available from: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/jahresberichte/jahresbericht-2019.html>].
2. 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. AWMF-Register-Nr. 025/003. Nachsorge von krebskranken Kindern. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. 2021 [Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-003l\\_S1\\_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%933Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%933Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf)].
3. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, Henze G, Goldbeck L, 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):274-85.
4. Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, Balcersek M, Baston-Büst DM, Beck R, Beckmann MW, 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, Götte M, Guth D, Hauffa BP, Hehr U, Hetzer F, Hirchenhain J, Hoffmann W, Hornemann B, Jantke A, Kentenich H, Kiesel L, Köhn FM, Korell M, Lax S, Liebenthron J, Lux M, Meißner J, Micke O, Nassar N, Nawroth F, Nordhoff V, Ochsendorf F, Oppelt PG, 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, 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):567-84.
5. Canada AL, Schover LR. The psychosocial impact of interrupted childbearing in long-term female cancer survivors. Psychooncology. 2012;21(2):134-43.
6. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision). 2019 [Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>].
7. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion. 2018 [Available from: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Ass-Reproduktion\\_Richtlinie.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Ass-Reproduktion_Richtlinie.pdf)].
8. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers G, egers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S, Kupka M. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology. 2015.
9. Blumenauer V, Czeromin U, Daniel F, Friese K, Gnoth C, Kruessel J, Kupka M, Andreas O, Andreas T-S. D·I·R Annual 2019. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. 2020;17:196-239.

10. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Hirvonen E, Seppa K, Malila N, Pitkaniemi J, Gissler M, 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):829-38.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S1 Leitlinie 025-034. Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten. 2020.
12. Luke B, Brown MB, Missmer SA, Spector LG, Leach RE, Williams M, Koch L, Smith YR, Stern JE, Ball GD, Schymura MJ. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. *Hum Reprod*. 2016;31(1):183-9.
13. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2012;97(2):381-6.
14. Keefe KW, Lanes A, Stratton K, Green DM, Chow EJ, Oeffinger KC, Barton S, Diller L, Yasui Y, Leisenring WM, Armstrong GT, Ginsburg ES. Assisted reproductive technology outcomes in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15\_suppl):10528-.
15. Balcerek M, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Bürkle C, Fehm T, Fey M, Germeyer A, Goeckenjan M, Gökbüget N, Henes J, Henes M, JHirchenhain J, Imboden S, Jarisch A, Kliesch S, Kohl Schrtz A, Morell M, Liebenthron J, Nawroth F, Rodriguez-Wallberg KA, Sager P, Schüring A, Stute P, Suerdieck MB, Sängler N, von Wolff M, Wimberger P, Ziller V. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. 2. Auflage 2021. FertiPROTEKT. Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen.2021.
16. Dittrich R, Lotz L, Müller A, Hackl J, Oppelt PG, Hildebrandt T, Beckmann MW. Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Eizellen. *Der Gynäkologe*. 2013;46(9):616-23.
17. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;29(6):722-8.
18. Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE, Dickinson KA, Wright DL, Sabatini ME. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(4):587-96.
19. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A, Noyes N. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;127(3):474-80.
20. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):208-14.
21. 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, Borgmann-Staudt A. Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(5):e13279.
22. Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Fiedler K, Gnoth C, Kruessel J, Kupka A, Ott A, Tandler S. D-I-R Annual 2018 -The German IVF-Registry. 2019.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen

- wegen keimzellschädigender Therapie: Erstfassung. 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4393/>].
24. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, Winter DL, Hawkins MM. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2239-47.
  25. van Dijk M, van Leeuwen FE, Overbeek A, Lambalk CB, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dorp W, Tissing WJ, Kremer LC, Loonen JJ, Versluys B, Bresters D, Ronckers CM, van der Pal HJ, Beerendonk CCM, Kaspers GJL, van Dulmen-den Broeder E, van den Berg MH. Pregnancy, time to pregnancy and obstetric outcomes among female childhood cancer survivors: results of the DCOG LATER-VEVO study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2020;146(6):1451-62.
  26. Seppänen VI, Artama MS, Malila NK, Pitkaniemi JM, Rantanen ME, Ritvanen AK, Madanat-Harjuoja LM. Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Int J Cancer.* 2016;139(8):1721-30.
  27. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD, Jr. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):239-45.
  28. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M, Nielsen A, Schmiegelow M, Boice JD, Jr. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(1):27-33.
  29. Mueller BA, Chow EJ, Kaminen A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, Mineau GP, Hamre MR, Severson RK, Drews-Botsch C. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(10):879-86.
  30. Shliakhtsitsava K, Romero SAD, Dewald SR, Su HI. Pregnancy and child health outcomes in pediatric and young adult leukemia and lymphoma survivors: a systematic review. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(2):381-97.
  31. Stanulla M, Erdmann F, Kratz. Risikofaktoren für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Risk factors for cancer in childhood and adolescence. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2020.
  32. Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):281-4.
  33. Schover LR. Motivation for parenthood after cancer: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005(34):2-5.
  34. Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, 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):1115-30.
  35. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):285-301.
  36. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW, van Leeuwen FE. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2019;34(4):740-50.

37. Spector LG, Brown MB, Wantman E, Letterie GS, Toner JP, Doody K, Ginsburg E, Williams M, Koch L, Schymura MJ, Luke B. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States. *JAMA Pediatr.* 2019;173(6):e190392.
38. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):622-31.e5.
39. Tsabouri S, Lavasidis G, Efstathiadou A, Papasavva M, Bellou V, Bergantini H, Priftis K, Ntzani EE. Association between childhood asthma and history of assisted reproduction techniques: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021.
40. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, Callaghan WM, Barfield WD. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2019;68(4):1-23.
41. Arshad A, Sutcliffe AG. Cancer risk in children born after assisted reproductive technology. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2020;18(4):226-30.
42. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(1):150-61.
43. Hölling H, Schlack R, Kamtsiuris P. Bundesweite Längs- und Querschnittsstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut: Die KiGGS-Studie. *Bundesgesundheitsbl* 2012;55(6-7):836-42.
44. Sommerhäuser G, Borgmann-Staudt A, Schilling R, Frey E, Hak J, Janhubová 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, Balcerek M. Health of children born to childhood cancer survivors: Participant characteristics and methods of the Multicenter Offspring Study. *Cancer Epidemiol.* 2021;75:102052.
45. Balcerek M, Schilling R, Schlack R, Borgmann-Staudt A. Nationwide Survey on the Health of Offspring from Former Childhood Cancer Patients in Germany. *Klin Padiatr.* 2015;227(6-7):350-4.
46. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 2005;103(7):1457-67.
47. Calaminus G, KP, Creutzig U., Langer T. VIVE - Langzeitbefragung ehemaliger Patienten mit Krebs im Kindes- und Jugendalter - Ein Verbundprojekt von TOS/DKKR/LESS/AG LQ. *Klinische Pädiatrie.* 2012;224.
48. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, 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):2071-8.
49. 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.
50. Division of Statistics on Education OoS. International Standard Classification of Education (ISCED): Abridged edition. Paris : Unesco, 1975.; 1975.
51. Brauns H, Scherer S, Steinmann S. (2003) The CASMIN Educational Classification in International Comparative Research. In: Hoffmeyer-Zlotnik J.H.P. WC, editor. *Advances in Cross-National Comparison.* Springer, Boston, MA2003.
52. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

- statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
53. Wirtschaftskammer Österreich. Europa - Arbeitslosenquoten. 2021 [Available from: <http://wko.at/statistik/eu/europa-arbeitslosenquoten.pdf>].
  54. Blumenauer V CU, Fehr D, Fiedler K, Gnoth C, Krüssel JS KM, Ott A, Tandler-Schneider A. D.I.R-Annual 2017. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. 2018;15(5-6):216-49.
  55. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Heinavaara S, Malila N, Gissler M, Tiitinen A. Fertility treatments among female cancer survivors giving birth - a Finnish register-based study. *Acta Oncol*. 2017;56(8):1089-93.
  56. McMahon CA, Ungerer JA, Beaurepaire J, Tennant C, Saunders D. Anxiety during pregnancy and fetal attachment after in-vitro fertilization conception. *Hum Reprod*. 1997;12(1):176-82.
  57. Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, Klesse LJ, Watt TC, Laetsch TW. Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):315-32.
  58. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, Stovall M, Oeffinger KC, Bhatia S, Krull KR, Nathan PC, Neglia JP, Green DM, Hudson MM, Robison LL. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(9):833-42.
  59. Hudson JN, Stanley NB, Nahata L, Bowman-Curci M, Quinn GP. New Promising Strategies in Oncofertility. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2017;2(2):67-78.
  60. Nawroth F, Wolff M. FertiPROTEKT Netzwerk e. V. – das interdisziplinäre Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen. *Der Gynäkologe*. 2018;51.
  61. Bokemeyer C, Borgmann-Staudt A, Dittrich R, Freund M, Oldenburg M, Modl H. Vom Krebs geheilt, aber nicht gesund. Keine Hoffnung auf eigene Kinder. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 11. 2017 [Available from: <https://repository.publisso.de/resource/frl:6415540/data>].
  62. 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. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psychooncology*. 2019;28(11):2218-25.
  63. 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. Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries. *Eur J Pediatr*. 2020;179(1):51-60.
  64. Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2554-61.
  65. Kouhkan A, Khamseh ME, Pirjani R, Moini A, Arabipoor A, Maroufizadeh S, Hosseini R, Baradaran HR. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):495.
  66. Bals-Pratsch M, Fill Malfertheiner S. Glukosestoffwechsel und assistierte Reproduktion. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2017;15(2):108-15.

67. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2. Auflage. 2018.
68. Reimundo P, Romero J, Pérez T, Veiga E. Single-embryo transfer: a key strategy to reduce the risk for multiple pregnancy in assisted human reproduction. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2021;2:20210013.
69. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):158-66.
70. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, Robison LL, Boice JD, Jr. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(20):1453-61.
71. Huang W, Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Risk of Being Born Preterm in Offspring of Cancer Survivors: A National Cohort Study. *Frontiers in Oncology*. 2020;10(1352).
72. Guo X, Li X, Qi T, Pan Z, Zhu X, Wang H, Dong Y, Yue H, Sun B. A birth population-based survey of preterm morbidity and mortality by gestational age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):291.
73. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita AT, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):103.e1-.e14.
74. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants - Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7(1):36-44.
75. Ravens-Sieberer U, 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):399-407.
76. Galea S, Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol*. 2007;17(9):643-53.
77. Sukalich S, Mingione MJ, Glantz JC. Obstetric outcomes in overweight and obese adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):851-5.
78. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002.
79. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-7.



## 6. Studienfragebogen

### **Fragebogen** *Nachkommenstudie*

Herausgeber: „FeCt-Studie“, Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit der „KiGGS-Studie“, Robert Koch-Institut, Berlin  
Gestaltung und Satz: da vinci design GmbH, Berlin  
Fotonachweis: Anja Borgmann-Staudt  
© Berlin, 2012 (D)



### Studie zur Fertilität (Fruchtbarkeit) nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (FeCt)

In Kooperation mit dem Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung

## Nachkommenstudie

Liebe Studienteilnehmerin, lieber Studienteilnehmer,

herzlichen Dank für die Teilnahme an unserer FeCt-Nachkommenstudie durch die wir den Gesundheitszustand der Nachkommen ehemaliger kideronkologischer Patienten erfassen möchten.

Bitte füllen Sie, als ehemalige Patientin/ehemaliger Patient beziehungsweise als Bruder oder Schwester eines ehemaligen Patienten, einen Bogen für jedes Ihrer leiblichen Kinder gesondert aus. Fehlende Fragebögen senden wir Ihnen gerne zu. Um diese anzufordern, sowie bei Rückfragen, können Sie uns jederzeit unter unten stehender E-Mail-Adresse oder Telefonnummer erreichen.

Falls Sie sich bei einigen Fragen nicht sicher sind, beantworten Sie diese bitte so gut wie möglich. Bitte kreuzen Sie für sich oder Ihr Kind entweder die entsprechenden Kästchen an oder tragen Sie die Antwort auf die vorgegebene Linie ein.

Alle Antworten werden ohne Rückschlussmöglichkeit auf Ihre Person gespeichert und ausgewertet.

#### Ihr Team der FeCt-Studie

Otto-Heubner-Centrum für Kinder und Jugendmedizin

Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Telefon: +49 (0)30 450 66 62 04

E-Mail: FeCt-Studie@charite.de

#### Impressum:

Herausgeber: „FeCt-Studie“, Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit der „KIGGS-Studie“, Robert Koch-Institut, Berlin  
Gestaltung und Satz: da vinci design GmbH, Berlin  
Fotonachweis: Anja Borgmann-Staudt  
© Berlin, 2012 (D)



Das bin ich, 7 Jahre alt, mit meiner Schwester. Wir waren bei jedem Wetter gerne draußen und es gab immer viel zu entdecken. Eine Erkältung blieb trotzdem nicht immer aus, aber auch diese Erfahrung konnten wir dann wenigstens teilen.

So, nun wissen Sie etwas von mir als ich klein war.

Jetzt sind Sie an der Reihe. Ihre Angaben werden helfen mehr über die Gesundheit von Kindern ehemaliger kideronkologischer Patienten herauszufinden, um Sie und zukünftige kideronkologische Patienten besser beraten zu können.

PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt

Kinderärztin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Leiterin der FeCt-Studien

### Angaben zu den Personen

1 In welchem Land sind Sie als Mutter/Vater und die Großeltern des Kindes geboren? (Bitte für beide Eltern- und Großelternanteile angeben!)

	In Deutschland	In einem anderen Land	In welchem?
Mütter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Großmutter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Großvater	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Vater	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Großmutter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Großvater	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....

2 Wie viele leibliche Kinder haben Sie?

leibliche Kinder

3 In welcher Schwangerschaftswoche wurde Ihr Kind geboren?

Schwangerschaftswoche

Wurde Ihr Kind nach Durchführung einer künstlichen Befruchtung geboren?

Ja  Wenn ja, durch: In-vitro Fertilisation (IVF)   
Nein  Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)

4 Allgemeine Angaben zum Kind

Geburtsdatum Ihres Kindes:  Tag  Monat    Jahr

Geschlecht Ihres Kindes: Männlich  Weiblich

Wie schwer und wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?

Ca.     Gramm Ca.   Zentimeter

5 Bei wem lebt Ihr Kind hauptsächlich? (Hier bitte nur ein Kreuz machen!)

- Leiblichen Eltern
- Mutter und ihrem Partner
- Vater und seiner Partnerin
- Mutter
- Vater
- Großeltern oder anderen Verwandten
- Pflegeeltern/Adoptiveltern
- In einem Heim

### Krankheiten

6 Wie würden Sie den Gesundheitszustand Ihres Kindes im Allgemeinen beschreiben?

Sehr gut  Gut  Mittelmäßig  Schlecht  Sehr schlecht

7 Hatte Ihr Kind jemals folgende ansteckende Krankheiten?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Keuchhusten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Masern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mumps (Ziegenpeter)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Röteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Windpocken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Scharlach	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pfeiffersches Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Ja	Nein	Weiß nicht
Herpes-Infektion: Bläschen an Lippen und/oder Nase, Mundfäule (Stomatitis aphthosa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salmonelleninfektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatitis (ohne Neugeborenen-Gelbsucht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lungentzündung (Pneumonie)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mittelohrentzündung (Otitis media)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**8 Welche der folgenden Krankheiten hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten und wie oft? (Falls Ihr Kind keine dieser Krankheiten hatte, tragen Sie bitte jeweils eine 0 ein.)**

Erkältung, grippaler Infekt	<input type="text"/>	mal
Mandelentzündung (Angina)	<input type="text"/>	mal
Herpes-Infektion: Bläschen an Lippen und/oder Nase, Mundfäule (Stomatitis aphthosa)	<input type="text"/>	mal
Bronchitis (nicht bei Asthma)	<input type="text"/>	mal
Pseudokrupp/Kruppsyndrom	<input type="text"/>	mal
Durchfall, Magen-Darm-Infektion	<input type="text"/>	mal
Blasen- und/oder Hamwegsentzündung	<input type="text"/>	mal
Eitrige Bindehautentzündung (bakterielle Konjunktivitis)	<input type="text"/>	mal
Lungentzündung (Pneumonie)	<input type="text"/>	mal
Mittelohrentzündung (Otitis media)	<input type="text"/>	mal

**9 Hatte Ihr Kind jemals folgende Krankheiten?**

	Ja	Nein	Weiß nicht
Heuschnupfen (allergische, nicht eitrige Bindehautentzündung)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurodermitis (juckendes Ekzem, besonders in den Ellenbeugen und Kniekehlen, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Allergisches Kontaktekzem (Hautausschlag, z. B. durch Nickel in Uhren, Modeschmuck)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Psoriasis (Schuppenflechte, nicht Kopfschuppen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Obstruktive (spastische) Bronchitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**10 Leiden die leiblichen Eltern (Sie und/oder der zweite Elternteil) unter Allergien?**

Ja  Nein  Weiß nicht

Wenn ja, welche Allergien sind das?

	Mutter	Vater
Heuschnupfen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurodermitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Allergisches Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**11 Leiden andere, gemeinsam mit dem Kind im Haushalt lebende Personen unter einer der oben genannten Allergien?**

Ja  Nein  Wenn ja, wer ist das? .....

**12 Hatte Ihr Kind jemals eine onkologische Erkrankung (Krebs)?**

Ja  Wenn ja, welche? .....

Nein

Wenn nein, wie groß ist Ihre Angst Ihr Kind könnte Krebs bekommen? (Bitte kennzeichnen Sie die Stärke mit einem senkrechten Strich auf der Linie)

Geringe Angst  Große Angst

**13 Hatte Ihr Kind jemals eine Fehlbildung (zum Beispiel eine Spaltbildung)?**

Ja  Wenn ja, welche? .....

Nein

**14 Hatte Ihr Kind jemals eine Fehlsichtigkeit?**

	Ja	Nein	Weiß nicht
Kurzsichtigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weitsichtigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hornhautverkrümmung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wenn ja, hat Ihr Kind eine Sehhilfe (Brille, Kontaktlinsen)?

Ja  Nein

Mit wie vielen Jahren hat Ihr Kind die Sehhilfe bekommen?

Mit  Jahren

**15 Ist Ihr Kind dauerhaft schwerhörig?**

Ja  Nein  Weiß nicht

Wenn ja, hat Ihr Kind ein Hörgerät?

Ja  Nein

**16 Hatte Ihr Kind jemals eine der folgenden Erkrankungen, die durch einen Arzt festgestellt wurde?**

	Ja	Wenn ja, welche	Nein	Weiß nicht
Bluterkrankung (Hämato-logische Erkrankung wie z. B. Anämie [Blutarmut], Thrombopenie [Mangel an Blutplättchen])	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herzerkrankung	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Krampfanfall	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Migräne	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aufmerksamkeitsstörung/Hyperaktivität	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schilddrüsenerkrankung	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wirbelsäulenerkrankung	<input type="radio"/>	.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Hatte Ihr Kind jemals weitere Erkrankungen, die bisher nicht genannt wurden?

.....

Haben Sie Angst Ihr Kind könnte weitere gesundheitliche Probleme bekommen?

.....

## Schmerzen

### 17 Hatte Ihr Kind in den letzten 3 Monaten Schmerzen?

Nein, es hatte keine Schmerzen  Bitte weiter mit Frage 21

Ja, es hatte Schmerzen  Zutreffendes in der Liste bitte ankreuzen

	ja, einmalig	ja, wiederholt	Nein
Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rückenschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ohrenschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Augenschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bauchschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schmerzen im Unterleib	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Armschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beinschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schmerzen im Brustkorb	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Halsschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zahnschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andere, welche?			

### 18 Welcher dieser Schmerzen Ihres Kindes war in den letzten 3 Monaten der Hauptschmerz? (Bitte hier nur einen Schmerz angeben.)

Der Hauptschmerz meines Kindes war: .....

### 19 Wie stark war der Hauptschmerz (normalerweise)? (Bitte kennzeichnen Sie die Stärke mit einem senkrechten Strich auf der Linie!)

Kaum spürbare Schmerzen ..... Stärkste vorstellbare Schmerzen

### 20 Wegen dieses Hauptschmerzes ...

	Nie	Einmal	Manchmal	Häufig	Immer
... hat mein Kind Medikamente eingenommen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... habe ich mit meinem Kind einen Arzt aufgesucht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... konnte mein Kind nicht in die Schule gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... konnte mein Kind seine Freunde nicht treffen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind keinen Appetit/ konnte es nicht essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind Schlafprobleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... konnte mein Kind seine Hobbys nicht ausüben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... konnte ein Elternteil nicht zur Arbeit gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat mein Kind sich hingelegt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... war mein Kind anders beeinträchtigt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... worin? .....					
... hat mein Kind Folgendes getan: .....					
.....					
.....					

## Wohlbefinden

Bei den nun folgenden Fragen geht es um das gesundheitliche Wohlbefinden Ihres Kindes.

- ▶ Bitte lesen Sie jede Frage genau durch,
- ▶ überlegen Sie, wie Ihr Kind sich in der letzten Woche gefühlt hat,
- ▶ kreuzen Sie die Antwort an, die für Ihr Kind am besten zutrifft.

5

### 21 Körperliches Wohlbefinden:

In der letzten Woche ...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
... hat mein Kind sich krank gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind Kopf- oder Bauchschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... war mein Kind müde und schlapp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind viel Kraft und Ausdauer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### 22 Seelisches Wohlbefinden:

In der letzten Woche ...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
... hat mein Kind viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind zu nichts Lust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat mein Kind sich allein gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat mein Kind sich ängstlich oder unsicher gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### 23 Selbstwert:

In der letzten Woche ...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
... war mein Kind stolz auf sich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... fühlte mein Kind sich wohl in seiner Haut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... mochte mein Kind sich selbst leiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind viele gute Ideen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### 24 Familie:

In der letzten Woche ...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
... hat mein Kind sich gut mit uns als Eltern verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat mein Kind sich zu Hause wohl gefühlt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... fühlte mein Kind sich durch mich bevormundet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### 25 Freunde:

In der letzten Woche ...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
... hat mein Kind etwas mit Freunden zusammen gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... ist mein Kind bei anderen „gut angekommen“	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat mein Kind sich gut mit seinen Freunden verstanden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind das Gefühl, dass es anders ist als die anderen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### 26 Schule:

In der letzten Woche, in der mein Kind in der Schule war, ...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
... hat mein Kind die Schulaufgaben gut geschafft	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat meinem Kind der Unterricht Spaß gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hat mein Kind sich Sorgen um seine Zukunft gemacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... hatte mein Kind Angst vor schlechten Noten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6



### Lebensbedingungen

#### 27 Die Einschulung meines Kindes erfolgte ...

- ... mein Kind geht noch nicht zur Schule  **Bitte weiter mit Frage 30**
- ... regulär
- ... mit Zurückstellung
- ... vorzeitig

#### 28 Seit dem Schuleintritt hat mein Kind ...

- ... alle Klassenstufen regulär durchlaufen
- ... eine/mehrere Klasse(n) übersprungen
- ... eine/mehrere Klasse(n) wiederholt
- ... die erste Klasse noch nicht durchlaufen

#### 29 Wie beurteilen Sie die Schulleistungen Ihres Kindes?

Wenn Ihr Kind **noch keine** Schulnoten erhält:

Ungenügend     Unterdurchschnittlich     Durchschnittlich     Überdurchschnittlich

Wenn Ihr Kind **bereits** Schulnoten erhält:  
Welche Note hatte Ihr Kind auf dem letzten Zeugnis in ...

Mathematik .....

Deutsch .....

#### 30 Wie häufig ...

- |  |                       |                       |                       |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  | Fast jeden Tag        | 3-5 mal pro Woche     | 1-2 mal pro Woche     | Seltener              | Nie                   |
| ... spielt Ihr Kind im Freien?                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ... treibt Ihr Kind Sport in einem Verein?         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ... treibt Ihr Kind Sport außerhalb eines Vereins? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

#### 31 Wie lange sieht/spielt Ihr Kind durchschnittlich pro Tag ... (Bitte kreuzen Sie an, was am ehesten zutrifft.)

- |                           |                       |                       |                       |                       |                         |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
|                           | Gar nicht             | Ca. 30 Min. pro Tag   | Ca. 1-2 Std. pro Tag  | Ca. 3-4 Std. pro Tag  | Mehr als 4 Std. pro Tag |
| ... Fernsehen/Videofilme? |                       |                       |                       |                       |                         |
| an einem Wochentag        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>   |
| an einem Samstag/Sonntag  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>   |
| ... an einem Computer?    |                       |                       |                       |                       |                         |
| an einem Wochentag        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>   |
| an einem Samstag/Sonntag  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>   |

### Ernährung, Gesundheitsverhalten

#### 32 Wurde oder wird Ihr Kind gestillt?

Ja     Nein     Weiß nicht

Bis zu welchem Monat wurde es gestillt?  
Bis zum  . Lebensmonat

7

#### 33 Wie groß und wie schwer ist Ihr Kind derzeit?

Ca.     kg    Ca.    cm

#### 34 Sind Sie der Ansicht, dass Ihr Kind ...

- ... viel zu dünn ist?     ... ein bisschen zu dünn ist?     ... genau das richtige Gewicht hat?     ... ein bisschen zu dick ist?     ... viel zu dick ist?

#### 35 Wie oft putzt sich Ihr Kind die Zähne/werden die Zähne Ihres Kindes geputzt?

- Zweimal täglich oder häufiger     Einmal täglich     Mehrmals pro Woche     Einmal pro Woche oder seltener     Gar nicht

### Rauchen, Alkohol

#### 36 Hat die Mutter des Kindes während der Schwangerschaft Alkohol getrunken?

- Ja, regelmäßig     Ja, ab und zu     Nein, nie

#### 37 Hat die Mutter des Kindes während der Schwangerschaft geraucht?

- Ja, regelmäßig     Ja, ab und zu     Nein, nie

#### 38 Wird in der Gegenwart Ihres Kindes in der Wohnung geraucht?

- Täglich     Mehrmals pro Woche     Einmal pro Woche     Seltener     Nie

8

### Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

#### 39 Welche der nachfolgenden Ärzte, Zahnarzt oder Psychologe eingeschlossen, haben Sie für Ihr Kind in den letzten 12 Monaten in Anspruch genommen und wie häufig (Hausbesuche mitgerechnet)? Hinweis: Hier ist nicht die Behandlung in einem Krankenhaus gemeint!

	Arztbesuche		Haben Sie den Arzt gewechselt?		
	Wie oft?		Ja	Nein	Wie oft?
Kinderarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Arzt für Allgemeinmedizin/ Praktischer Arzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Frauenarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Internist (Innere Medizin)	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Augenarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Orthopäde	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Hals-Nasen-Ohrenarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Nervenarzt/Psychiater	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Psychologe	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Chirurg	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Hautarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Röntgenarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Urologe	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Arzt für Naturheilkunde	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Arzt mit Zusatzbezeichnung Homöopathie	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Arzt für Öffentliches Gesundheits- wesen, Amtsarzt, Schularzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Zahnarzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Sonstiger Arzt	<input type="text"/> mal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> mal
Und zwar .....					

**40 Welche der nachfolgenden Therapien haben Sie für Ihr Kind in den letzten 12 Monaten in Anspruch genommen und wie häufig?**

	Wie oft?	Zufriedenheit mit der Behandlung/Betreuung?	
		Ja	Nein
Heilpraktiker	<input type="checkbox"/> mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krankengymnast (Physiotherapeut)	<input type="checkbox"/> mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprachtherapeut (Logopäde)	<input type="checkbox"/> mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige	<input type="checkbox"/> mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Welche? .....			
Jugendamt	<input type="checkbox"/> mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**41 Welche Früherkennungsuntersuchungen haben Sie für Ihr Kind in Anspruch genommen?**

- U1 Nach der Geburt
- U2 3.-10. Lebenstag
- U3 4.-6. Lebenswoche
- U4 3.-4. Lebensmonat
- U5 6.-7. Lebensmonat
- U6 10.-12. Lebensmonat
- U7 21.-24. Lebensmonat
- U8 43.-48. Lebensmonat
- U9 Im 6. Lebensjahr
- Trifft nicht zu

↓

Haben Sie andere Vorsorgeuntersuchungen für Ihr Kind in Anspruch genommen (auch in Kindereinrichtungen und Schulen)?

Ja  Nein  Weiß nicht

Wurde nicht angeboten

**42 Wurde Ihr Kind gegen folgende Erkrankungen geimpft? (Bitte kreuzen Sie an, was am ehesten zutrifft.)**

	Ja	Nein	Weiß nicht
Diphtherie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wundstarrkrampf (Tetanus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keuchhusten (Pertussis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatitis B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kinderlähmung (Poliomyelitis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haemophilus influenzae Typ B (Hib)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumokokken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meningokokken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mumps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Röteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatitis A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Windpocken (Varizellen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Humanes Papillomavirus (HPV)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FSME (Zeckenimpfung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**43 In welcher Krankenversicherung/-kasse ist Ihr Kind versichert? (Bitte denken Sie dabei auch an Zusatzversicherungen und Beihilfen. Dann sind mehrere Kreuze möglich.)**

**Gesetzliche Krankenversicherung**

- Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK)
- Ersatzkrankenkasse (Barmer, DAK, TK, GEK usw.)
- Betriebskrankenkasse
- Innungskrankenkasse
- Andere gesetzliche Krankenkasse

**Private Krankenversicherung**

- Vollversicherung
- Zusatzversicherung

**Andere Krankenversicherungen**

- Beihilfe (z. B. Öffentlicher Dienst)
- Ausländische Krankenkasse
- Sonstiger Anspruch auf Krankenversorgung

**Keine Krankenversicherung**

**Soziodemographie**

Nun zum Abschluss noch einige Fragen zu Ihnen:  
Bitte denken Sie auch in diesem Fall daran, dass mit der Rubrik „Mutter“ oder „Vater“ auch diejenigen Personen gemeint sind, die für Ihr Kind diese Funktion übernehmen, wie z. B. der Lebenspartner der Mutter, die Lebenspartnerin des Vaters oder sonstige Personen.

**44 Haben Sie eine abgeschlossene Berufsausbildung? Wenn ja, welche? (Nennen Sie bitte nur den höchsten Abschluss. Bitte für beide Elternteile angeben!)**

	Mutter	Vater
Lehre (beruflich-betriebliche Ausbildung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Berufsschule, Handelsschule (beruflich-schulische Ausbildung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fachschule (z. B. Meister-Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fachhochschule, Ingenieurschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Universität, Hochschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anderer Ausbildungsabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kein beruflicher Abschluss (und auch nicht in der Ausbildung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildender, Student)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**45 Welche der folgenden Angaben zur Berufstätigkeit trifft auf Sie zu? (Bitte für beide Elternteile angeben!)**

Zurzeit ...	Mutter	Vater
... nicht berufstätig (Rentner, Student usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... arbeitslos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... vorübergehende Freistellung (z. B. Erziehungsurlaub)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Teilzeit oder stundenweise berufstätig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... voll berufstätig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Auszubildender (z. B. Lehrling)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**46 Wie hoch ist das durchschnittliche monatliche Haushaltseinkommen, d. h. das Nettoeinkommen, das alle Haushaltsmitglieder zusammen nach Abzug von Steuern und Sozialabgaben haben? (Einschließlich Erziehungsgeld und Kindergeld.)**

- Unter 500 €
- 500 bis unter 750 €
- 750 bis unter 1.000 €
- 1.000 bis unter 1.250 €
- 1.250 bis unter 1.500 €
- 1.500 bis unter 1.750 €
- 1.750 bis unter 2.000 €
- 2.000 bis unter 2.250 €
- 2.250 bis unter 2.500 €
- 2.500 bis unter 3.000 €
- 3.000 bis unter 4.000 €
- 4.000 bis unter 5.000 €
- 5.000 € und mehr

**Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!  
Bitte prüfen Sie Ihre Angaben noch einmal auf Vollständigkeit.**

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Greta Sommerhäuser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Kinderwunscherfüllung und Nachkommengesundheit nach gonadotoxischer Therapie - The effects of gonadotoxic therapy on parenthood and offspring health* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Greta Sommerhäuser hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1**

**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; doi:10.1007/s11764-020-00929-0.

#### Beitrag im Einzelnen:

Erstellung und Durchführung des telefonbasierten, strukturierten Interviews zur Befragung von Survivoren zu ART-spezifischen Charakteristika sowie Erstellung des SPSS-Datensatzes und Dateneingabe der Befragungsergebnisse; Literaturrecherche; Vorbereitung der statistischen Analysen (u.a. Erstellung gruppierter Variablen, Durchführung des Matchings); eigenständige statistische Auswertung und Erstellung aller Ergebnistabellen & Abbildungen in enger Rücksprache mit den Coautoren meiner Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, Dr. med. Magdalena Balcerek und Herrn Dipl.-Soz. Ralph Schilling); Interpretation und Einordnung der Ergebnisse; Erstellung des Manuskripts unter Beachtung der STROBE-Kriterien für Kohortenstudien; Ein- und Überarbeitung des Manuskripts auf Basis der Kommentare und Vorschläge aller Coautoren dieser Publikation. Sprachliche Überarbeitung in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Kathy Astrahantseff (Wissenschaftskoordination, Antragsmanagement, Scientific Writing & Veranstaltungsmanagement an der Klinik für Pädiatrie m.S. Hämatologie/Onkologie/KMT, Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin); Online-Einreichung des Manuskripts; Kritische Auseinandersetzung mit Gutachterkommentaren und Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens; Korrektur der Druckfahne.



## **Publikation 2**

**Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A, Schilling R, Frey E, Hak J, Janhubová 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, Balcerek M. Multicenter Offspring Study on the health of children born to childhood cancer survivors in Europe: Participant characteristics and study methods. *Cancer Epidemiol.* 2021;75:102052.

### Beitrag im Einzelnen:

Vervollständigung der Dateneingabe von Fragebögen in den SPSS-Datensatz; Aufbereitung und Harmonisierung der Daten (Vereinheitlichung offener Angaben, Erstellung des Clean-Files, therapiespezifische Zuordnung); Literaturrecherche; Vorbereitung der statistischen Analysen (u.a. Erstellung gruppierter Variablen); eigenständige statistische Auswertung und Erstellung aller Ergebnistabellen & Abbildungen in enger Rücksprache mit den Coautoren meiner Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, Dr. med. Magdalena Balcerek und Herrn Dipl.-Soz. Ralph Schilling); Interpretation und Einordnung der Ergebnisse; Erstellung des Manuskripts; Ein- und Überarbeitung des Manuskripts auf Basis der Kommentare und Vorschläge aller Coautoren dieser Publikation; Sprachliche Überarbeitung in Zusammenarbeit mit Stephanie Klco-Brosius (Englischsprachiges Lektorat und Beratung wissenschaftliches Schreiben, AG Borgmann-Staudt an der Klinik für Pädiatrie m.S. Hämatologie/Onkologie/KMT, Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin); Online-Einreichung des Manuskripts; Kritische Auseinandersetzung mit Gutachterkommentaren und Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens; Korrektur der Druckfahne.

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 9. Ausgewählte Publikationen

### Publikation 1

Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies

**Greta Sommerhäuser**, Anja Borgmann-Staudt, Kathy Astrahantseff, Katja Baust, Gabriele Calaminus, Ralf Dittrich, Marta J. Fernández-González, Heike Hölling, Charlotte J. König, Ralph Schilling, Theresa Schuster, Laura Lotz, Magdalena Balcerek

Journal of Cancer Survivorship

<https://doi.org/10.1007/s11764-020-00929-0>

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"ONCOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 229 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	32,410	223.679	0.077370
2	NATURE REVIEWS CANCER	50,529	51.848	0.074080
3	LANCET ONCOLOGY	48,822	35.386	0.146770
4	Nature Reviews Clinical Oncology	9,626	34.106	0.031890
5	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	154,029	28.245	0.281750
6	Cancer Discovery	13,715	26.370	0.064810
7	CANCER CELL	36,056	23.916	0.091050
8	JAMA Oncology	9,488	22.416	0.048340
9	ANNALS OF ONCOLOGY	40,751	14.196	0.103620
10	Journal of Thoracic Oncology	16,601	12.460	0.038810
11	Molecular Cancer	11,626	10.679	0.021350
12	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	36,790	10.211	0.051650
13	NEURO-ONCOLOGY	11,858	10.091	0.029150
14	LEUKEMIA	24,555	9.944	0.054750
15	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	6,992	9.658	0.010730
16	CLINICAL CANCER RESEARCH	78,171	8.911	0.134870
17	Trends in Cancer	1,420	8.884	0.006040
18	Journal of Hematology & Oncology	5,366	8.731	0.013620
19	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	2,716	8.676	0.011350
20	Cancer Immunology Research	5,420	8.619	0.025380
21	CANCER RESEARCH	130,932	8.378	0.123870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	CANCER TREATMENT REVIEWS	8,419	8.332	0.016930
23	Blood Cancer Journal	2,247	7.895	0.009060
24	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	5,746	7.570	0.019940
25	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER	5,226	6.887	0.008260
26	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	30,731	6.680	0.055220
27	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	6,011	6.667	0.006220
28	ONCOGENE	63,249	6.634	0.074600
29	CANCER LETTERS	30,146	6.508	0.043780
30	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	45,833	6.203	0.046810
31	Cancers	5,196	6.162	0.011780
32	CANCER	67,408	6.102	0.071820
33	Oncogenesis	2,016	5.995	0.006360
34	Molecular Oncology	5,016	5.962	0.013590
35	Liver Cancer	769	5.944	0.002210
36	JOURNAL OF PATHOLOGY	15,994	5.942	0.021030
37	Molecular Therapy-Oncolytics	486	5.710	0.001990
38	BREAST CANCER RESEARCH	10,943	5.676	0.017310
39	Therapeutic Advances in Medical Oncology	1,377	5.670	0.003110
40	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	6,309	5.646	0.010260
41	STEM CELLS	21,467	5.614	0.030220
42	Gastric Cancer	4,454	5.554	0.008650
43	Clinical Epigenetics	2,900	5.496	0.009690

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
44	BRITISH JOURNAL OF CANCER	45,886	5.416	0.062950
45	OncolImmunology	7,790	5.333	0.025470
46	ONCOLOGIST	11,831	5.252	0.021610
46	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,873	5.252	0.027470
48	CANCER EPIDEMIOLOGY BIOMARKERS & PREVENTION	19,542	5.057	0.031380
49	CELLULAR ONCOLOGY	1,382	5.020	0.001960
50	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	7,401	5.012	0.012890
51	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	50,955	4.982	0.072280
52	BIODRUGS	1,685	4.903	0.003370
53	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	7,779	4.900	0.012870
54	MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS	18,062	4.856	0.029010
55	Translational Lung Cancer Research	1,542	4.806	0.005080
56	ENDOCRINE-RELATED CANCER	6,958	4.774	0.012150
57	CANCER SCIENCE	12,382	4.751	0.016610
58	American Journal of Cancer Research	4,359	4.737	0.010100
59	CANCER GENE THERAPY	2,842	4.681	0.003200
60	BONE MARROW TRANSPLANTATION	12,031	4.674	0.020710
61	Advances in Cancer Research	2,355	4.667	0.003750
62	ONCOLOGY RESEARCH	2,368	4.634	0.003170
63	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	2,144	4.600	0.005380
64	LUNG CANCER	11,738	4.599	0.020200
65	MOLECULAR CANCER RESEARCH	7,899	4.484	0.013800

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
66	Cancer Biology & Medicine	1,043	4.467	0.003040
67	CANCER CYTOPATHOLOGY	2,863	4.425	0.005460
68	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	22,766	4.393	0.032090
69	Pigment Cell & Melanoma Research	4,249	4.172	0.006340
70	Frontiers in Oncology	8,031	4.137	0.025730
71	Clinical Lung Cancer	2,655	4.117	0.005970
72	CARCINOGENESIS	19,651	4.004	0.017920
73	Current Oncology Reports	1,961	3.949	0.004260
74	Cancer Prevention Research	5,130	3.866	0.009020
75	CURRENT TREATMENT OPTIONS IN ONCOLOGY	1,406	3.851	0.003650
76	NEOPLASIA	6,599	3.837	0.007700
77	ORAL ONCOLOGY	9,033	3.730	0.013340
78	CURRENT PROBLEMS IN CANCER	525	3.698	0.000880
79	Annals of Translational Medicine	3,430	3.689	0.010900
80	Targeted Oncology	1,135	3.683	0.002830
81	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	28,017	3.681	0.050930
82	Chinese Journal of Cancer	2,222	3.620	0.003930
83	SEMINARS IN ONCOLOGY	4,987	3.606	0.006590
84	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	3,552	3.589	0.004020
85	Journal of Cancer Survivorship	2,658	3.585	0.008310
86	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	15,977	3.571	0.021770

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "ONCOLOGY"



## Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies

Greta Sommerhäuser<sup>1</sup> · Anja Borgmann-Staudt<sup>1</sup> · Kathy Astrahantseff<sup>1</sup> · Katja Baust<sup>2</sup> · Gabriele Calaminus<sup>2</sup> · Ralf Ditttrich<sup>3</sup> · Marta J. Fernández-González<sup>1</sup> · Heike Hölling<sup>4</sup> · Charlotte J. König<sup>1</sup> · Ralph Schilling<sup>1,5</sup> · Theresa Schuster<sup>1</sup> · Laura Lotz<sup>3</sup> · Magdalena Balcerek<sup>1,6</sup>

Received: 29 May 2020 / Accepted: 15 August 2020  
© The Author(s) 2020

### Abstract

**Purpose** An increasing number of childhood cancer survivors are using assisted reproductive technologies (ART) to overcome treatment-related fertility impairment. We report perinatal and health outcomes of offspring born to survivors following ART.

**Methods** The FeCt Multicenter Offspring Study surveyed the health of offspring of childhood cancer survivors. Health outcomes in offspring born to survivors following ART ( $n = 57$ , 4.6%) or after spontaneous conception ( $n = 1182$ ) were assessed in the German cohort ( $n = 1239$ ) using bivariate analysis. Findings were put into the context of the general German population by health outcome assessment in 1:1 matched-pair analysis ( $n = 2478$ ).

**Results** Nearly twice the survivors used ART compared with numbers reported for the German general population (4.6% vs. 2.6%). Successful pregnancies were achieved after a median of two cycles, mainly using non-cryopreserved oocytes/sperm. Multiple sibling births ( $p < 0.001$ , 28.1% vs. 3.0%) and low birth weight ( $p = 0.008$ ; OR = 2.659, 95% CI = 1.258–5.621) occurred significantly more often in offspring born to survivors who utilized ART than spontaneously conceived children, whereas similar percentages were born preterm or too small for their gestational age. ART did not increase the prevalence of childhood cancer or congenital malformations in offspring born to survivors.

**Conclusion** ART use by childhood cancer survivors was successful with both fresh and cryopreserved oocytes/sperm, and did not influence perinatal health or health outcomes when known confounders were taken into account.

**Implications for Cancer Survivors** Oncofertility is an important component of patient care. Our study implicates that the utilization of ART by adult survivors of childhood cancer does not put offspring at additional risk for adverse perinatal or health outcomes.

**Keywords** Assisted reproductive technologies · Childhood cancer survivor · Pediatric cancer · Infertility · Offspring

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11764-020-00929-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Anja Borgmann-Staudt  
anja.borgmann@charite.de

<sup>1</sup> Department of Pediatric Oncology and Hematology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

<sup>2</sup> University Hospital Bonn (UKB), Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Erlangen University Hospital, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Maximiliansplatz 2, 91054 Erlangen, Germany

<sup>4</sup> Robert Koch-Institute Berlin, General-Papestr. 62-66, 12101 Berlin, Germany

<sup>5</sup> Charité-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute for Biometry and Clinical Epidemiology (IBiKE), Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>6</sup> Berlin Institute of Health (BIH), Anna-Louisa-Karsch-Straße 2, 10178 Berlin, Germany

Published online: 26 August 2020

Springer

## Introduction

Worldwide, >5,000,000 live births have been reported following assisted reproductive technologies (ART), mostly in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection [1], with annual numbers rising [2]. In 2016, 2.6% of children in Germany were born following ART [3]. While the majority of children conceived by ART are born healthy, ART has been associated with a higher risk of adverse birth outcomes than spontaneous conception [4]. These include increased occurrences of adverse perinatal events [5], childhood cancer [6], congenital malformations [7] (including heart defects [8]), hypertension [9, 10], and asthma [11]. Hypotheses explaining these observations implicate pharmaceutically induced ovulation, micromanipulation during ART procedures, effects associated with increased incidence of multiple sibling births [4], and subfertility itself [12].

Infertility is a known late effect of cancer treatment in childhood [13–15], yet national [16, 17] and international [18, 19] guidelines on fertility protection have only been developed in recent years. An increasing number of childhood cancer survivors are employing ART to fulfill the wish for biological children [20]. Survivors report being anxious about the general health of future children and the possibility that their previous cancer treatment may increase the risk of cancer in offspring [21]. Studies have shown that offspring of non-hereditary childhood cancer survivors do not have an increased risk for malformations, genetic diseases, or non-hereditary cancers [22–24]. Yet, whether ART affects offspring health when used by childhood cancer survivors has not been specifically addressed.

Within our *FeCt<sup>1</sup> Multicenter Offspring Study*, we compared perinatal outcomes and the prevalence of childhood cancer and congenital malformations, including heart defects, in children born to German survivors following ART and after spontaneous conception. To contextualize our findings, we also compared health outcomes in the survivor offspring cohort to children in the general German population.

## Methods

### Design and participants

Between 2013 and 2019, we conducted the FeCt Multicenter Offspring Study in Germany, Austria, Czech Republic, Poland, and Switzerland to survey childhood cancer survivors on health aspects of their biological children. The study was approved by the *Charité* local ethics committee (EA2/237/05, EA2/103/11) and the German Society for Pediatric Oncology

<sup>1</sup> FeCt, fertility after chemo- and radiation therapy in childhood and adolescence

and Hematology. Survey methods of the German cohort and our study questionnaire were published previously [21, 25, 26]. Childhood cancer survivors identified as having biological children in the previously conducted nationwide studies, FeCt on survivor fertility [21, 26] and *VIVE* on somatic and psycho-social late effects in survivors [27], were contacted via the German Childhood Cancer Registry ( $n = 1340$ , Supplemental Figure 1). Survivors of at least 18 years of age were included for study participation if informed consent was given. Participating survivors who had used ART were additionally interviewed by phone in June and July 2019 on details of their ART treatment and course of pregnancy. For comparison with the general German population, we drew data from the KiGGS Study (health examination survey for children and adolescents in Germany) conducted in 17,641 children by the *Robert Koch Institute* between 2003 and 2006 [28]. Survivor offspring ( $n = 1239$ ) were matched 1:1 with children from the KiGGS collective using gender, age, and born as singletons versus as multiple siblings in a case-control design for matched-pair analysis.

### Variables

In total, 46 items concerning diseases, pain, well-being, living conditions, diet, health-related behavior, healthcare utilization, and social determinants were measured. Core data for the participating survivors were available from the German Childhood Cancer Registry. Participating survivors reported whether children were conceived spontaneously or via ART (specifying type). World Health Organization definitions were used to describe perinatal outcomes (gestational age, birth weight, small for gestational age) [29] and to categorize congenital malformations including heart defects (International Classification of Disease, *ICD-10*) [29]. The International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3) was used to specify cancer diagnoses [30]. Whether survivors' children had a cancer, malformation, or heart condition were surveyed by yes/no questions, and the diagnosis was further described in answer to "If yes, which?". Whether survivors (who used ART) received chemotherapy, radiotherapy, and/or stem cell transplantation to treat their cancers were available via cooperation with the completed FeCt and *VIVE* studies (Supplemental Figure 1). Cause and type of infertility and details about ART procedure and pregnancy/birth-related complications were queried via phone interview.

### Statistical methods

Analyses were performed using IBM SPSS Statistics, Version 25. Questionnaires lacking child's gender, age or mode of conception, or (for comparability with the *KiGGS* cohort, age range 0–17 years) describing children  $\geq 18$  years at survey time were excluded from analyses (Supplemental Figure 1).



To minimize the amount of missing data, a user-friendly questionnaire containing standardized and validated instruments from the *KiGGS Study* was designed and a pilot study was performed. Cases with missing data were omitted and remaining data were analyzed (listwise deletion). Survivor offspring group differences were nonparametrically tested (2-sided chi-square and Mann-Whitney *U* tests for unpaired samples) with a 5% significance level. Even though the number of offspring born to childhood cancer survivors following ART ( $n = 57$ ) was small, post hoc calculation of statistical power revealed that the given sample size provided 80% power to detect group differences at the 5% significance level and an odds ratio (OR) of 2.8 (medium effect) by logistic regression. Bivariate analyses were carried out using McNemar and Wilcoxon signed-rank tests for paired nonparametric samples with a significance level of < 5% to detect group differences. Effect sizes were calculated including unadjusted OR with 95% confidence intervals (95% CI) and Cohen's *d* effect size [31] (thresholds: 0.2 = small, 0.5 = medium, 0.8 = large). Binary logistic regression was carried out to estimate adjusted ORs with 95% CI in multivariate analyses to assess the intervariable dependencies of the sociodemographic factors, gender, age, migration background, and educational attainment of parents (rated low, medium, or high using CASMIN classification [32], as well as multiple sibling birth, smoking/drinking habits during pregnancy, and parental estimation of their child's health). The age at diagnosis (grouped into 0–4, 5–9 and 10 or more years of age) and type of cancer (grouped into leukemia/lymphoma, brain tumors and extra-cranial solid tumors) in the parents were considered additional variables in multivariate analysis.

## Results

### Participants

We received responses from 852 German childhood cancer survivors (65.8% of those contacted), who returned 1340 questionnaires for their children (Supplemental Figure 1). Responders were more likely to be female ( $p < 0.001$ ) and moderately to highly educated ( $p < 0.001$ ). Survivors' diagnoses, age at diagnosis, and at time of survey were equally distributed among survey participants and non-participants (Supplemental Table 1). Of the 1239 children born to childhood cancer survivors, 57 were conceived after ART (4.6%) and were born, on average, closer to the time of survey (Table 1). Compared with those who spontaneously conceived, survivors using ART experienced more multiple sibling births, and none reported smoking or drinking during pregnancy. Survivors who utilized ART were older at cancer diagnosis, but parental cancer diagnoses were equally distributed between children born after ART or spontaneously

conceived children (Table 1). Of 40 survivors who reported ART, we successfully interviewed 27 survivors (67.5%, Supplemental Figure 1) about their 44 children born after ART. Clinical records available for 24 interviewed survivors showed that all received chemotherapy, 12 had also received radiotherapy and one underwent bone marrow transplantation. In both female and male childhood cancer survivors, male factor infertility contributed more strongly to the necessity for ART in couples including a childhood cancer survivor (Table 2). The majority of survivors used fresh oocytes/sperm for fertility treatment. In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection was successful after one cycle in half the couples; however, 18.2% (4/22 pregnancies in female survivors) required  $\geq 3$  cycles. Most childhood cancer survivors that used ART reported spontaneous vaginal deliveries (65.4% in female, 66.7% in male survivors), with only two emergency cesarean sections being reported (Table 2). Paired analysis of survivor offspring matched to children in the general German population (KiGGS cohort) showed a higher educational level in parents who survived childhood cancer than in the general population (Table 1). Survivors were also more careful about alcohol and tobacco use during pregnancy (Table 1).

### Perinatal outcomes

We evaluated the prevalence of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in survivor offspring from the survey responses. Children born to survivors, whether following ART or spontaneous conception, were born to term (37 to < 42 weeks of gestation, Table 3). The offspring born following ART, however, were delivered slightly but significantly earlier (mean 38.5 vs. 39.1 weeks of gestation,  $p = 0.028$ ; Cohen's *d* 0.127). While using ART did not significantly increase the risk for premature birth among childhood cancer survivors, bivariate analysis revealed that birth weight below 2500 g (low birth weight) was statistically more prevalent ( $p = 0.008$ ; OR = 2.659, 95% CI = 1.258–5.621, Table 3). In multivariate analyses, however, differences in the prevalence of low birth weight between groups were no longer apparent (Supplementary Table 2). Preterm birth ( $p < 0.001$ ; OR = 38.306, 95% CI = 21.044–69.727) and congenital heart defects ( $p = 0.046$ ; OR = 5.616, 95% CI = 1.030–30.610) were confirmed to be confounding variables affecting the prevalence of low birth weight in our cohort. When birth weight was related to the respective gestational age to identify children born too small for gestational age (< 10th percentile), no differences were detected between survivor offspring born after ART or spontaneous conception (Table 3). Paired analysis with the general population (KiGGS children) revealed that survivor offspring were delivered at term, although marginally earlier (mean 39.0 vs. 39.3 weeks of gestation,  $p = 0.036$ ; Cohen's *d* = 0.065, Table 3). Among survivor

**Table 1** Characteristics describing the offspring analyzed

	Childhood cancer survivor offspring				Paired analysis (matched 1:1)				p
	Conceived spontaneously		Conceived by ART		Children from the KIGGS collective		Childhood cancer survivor offspring		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Total</b>	1,182 (100.0)	57 (100.0)	-	-	1,239 (100.0)	-	-	1,239 (100.0)	1.0
<b>Gender<sup>a</sup></b>									
Female	569 (48.1)	29 (50.9)	-	-	598 (48.3)	-	-	598 (48.3)	
Male	613 (51.9)	28 (49.1)	-	-	641 (51.7)	-	-	641 (51.7)	
<b>Year of birth</b>									<0.001
1985 to 1999	59 (5.0)	1 (1.8)	-	-	747 (60.3)	-	-	60 (4.8)	
2000 to 2009	561 (47.5)	12 (21.1)	-	-	492 (39.7)	-	-	573 (46.2)	
≥ 2010	562 (47.5)	44 (77.2)	-	-	-	-	-	606 (48.9)	
<b>Age at time of survey<sup>a</sup></b>									1.0
Mean age (SD)	5.8 [4.1]	3.9 [3.4]	-	-	5.7 (4.13)	-	-	5.7 (4.13)	
Median age (IQR)	5 [5]	3 [3]	-	-	5 (6)	-	-	5 (6)	
0 to 6	771 (65.2)	48 (84.2)	-	-	819 (66.1)	-	-	819 (66.1)	
7 to 13	330 (27.9)	8 (14.0)	-	-	338 (27.3)	-	-	338 (27.3)	
≥ 14	81 (6.9)	1 (1.8)	-	-	82 (6.6)	-	-	82 (6.6)	
<b>Multiple sibling birth<sup>a</sup></b>	35 (3.0)	16 (28.18)	-	-	51 (4.1)	-	-	51 (4.1)	1.0
<b>Migration background</b>	240 (20.3)	10 (17.5)	-	-	267 (21.6)	1	1	250 (20.2)	0.439
<b>Educational attainment</b>									0.001
Low	170 (14.4)	4 (7.0)	-	-	162 (13.2)	-	-	174 (14.0)	
Medium	520 (44.0)	26 (45.6)	-	-	679 (55.3)	-	-	546 (44.1)	
High	492 (41.6)	27 (47.4)	-	-	386 (31.5)	-	-	519 41.9	
<b>Smoking during pregnancy</b>	12	-	1	-	203 (16.7)	22	13	90 (7.3)	<0.001
<b>Drinking during pregnancy</b>	11	-	1	-	198 (16.2)	17	12	43 (3.5)	<0.001
<b>Year of diagnosis (survivor parent)</b>									-
1980 to 1989	694 (58.8)	34 (59.6)	-	-	-	-	-	728 (58.8)	
1990 to 1999	462 (39.1)	23 (40.4)	-	-	-	-	-	485 (39.1)	
≥ 2000	25 (2.1)	-	-	-	-	-	-	25 (2.0)	
<b>Age at diagnosis (survivor parent)</b>									-
Mean age (SD)	8.5 [4.5]	9.7 [4.3]	-	-	-	-	-	8.6 (4.5)	
Median age (IQR)	9 [7]	10 [6]	-	-	-	-	-	9 (8)	
0 to 4	284 (24.0)	12 (21.1)	-	-	-	-	-	296 (23.9)	

Table 1 (continued)

	Childhood cancer survivor offspring				<i>p</i>	Paired analysis (matched 1:1)				<i>p</i>
	Conceived spontaneously		Conceived by ART			Children from the KIGGS collective		Childhood cancer survivor offspring		
	Missing data ( <i>n</i> )	<i>n</i> (%)	Missing data ( <i>n</i> )	<i>n</i> (%)		Missing data ( <i>n</i> )	<i>n</i> (%)	Missing data ( <i>n</i> )	<i>n</i> (%)	
5 to 9	325 (27.5)	8 (14.0)	-	-	-	-	-	333 (26.9)	-	
≥ 10	572 (48.4)	37 (64.9)	-	-	0.541	-	1	609 (49.2)	-	
<b>Diagnosis (ICCC-3)</b>	1									
Leukemia	486 (41.2)	29 (50.9)	-	-				515 (41.6)		
Lymphomas	182 (15.4)	8 (14.0)	-	-				190 (15.3)		
Brain tumors	86 (7.3)	5 (8.8)	-	-				91 (7.3)		
Neuroblastoma	46 (3.9)	1 (1.8)	-	-				47 (3.8)		
Retinoblastoma	23 (1.9)	-	-	-				23 (1.9)		
Renal tumors	70 (5.9)	4 (7.0)	-	-				74 (6.9)		
Hepatic tumors	3 (0.3)	-	-	-				3 (0.2)		
Bone tumors	112 (9.5)	6 (10.5)	-	-				118 (9.5)		
Soft tissue tumors	114 (9.7)	1 (1.8)	-	-				115 (9.3)		
Germ cell tumors	38 (3.2)	3 (5.3)	-	-				41 (3.3)		
Other malignant epithelial neoplasm	21 (1.8)	-	-	-				21 (1.7)		
Other neoplasm (unspecified)	-	-	-	-				-		

ART, assisted reproductive technologies; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; ICC-3, International Classification of Childhood Cancer, third revision (<https://seer.cancer.gov/iccc/>)

<sup>a</sup> Matching variables for paired analysis

**Table 2** ART characteristics (telephone interview)

Characteristics	Offspring born to survivors using ART				p
	Female survivor (parent)		Male survivor (parent)		
	Missing data (n)	n (%)	Missing data (n)	n (%)	
<b>Total of offspring born after ART<sup>a</sup></b>		26 (100.0)		18 (100.0)	
<b>Gender of offspring</b>	-		-		0.179
Female		12 (46.2)		12 (66.7)	
Male		14 (53.8)		6 (33.3)	
<b>Infertility diagnosed in survivor</b>	1		-		0.014
Female factor		10 (40.0)		14 (77.8)	
Male factor		7 (28.0)		2 (22.2)	
Both female and male factor		15 (60.0)		13 (72.2)	
Both female and male factor		3 (12.0)		1 (5.6)	
<b>ART</b>	-		-		-
IVF		3 (11.5)		4 (22.2)	
ICSI		17 (65.4)		10 (55.5)	
ICSI and TESE <sup>a</sup>		3 (11.5)		-	
ICSI (with donor sperm)		-		1 (5.5)	
IUI		3 (11.5)		1 (5.5)	
IUI (with donor sperm)		-		2 (11.1)	
<b>Use of sperm or oocytes</b>	-		-		0.025
Fresh		23 (88.5)		10 (55.6)	
Cryopreserved before cancer treatment		-		3 (16.7)	
Cryopreserved after cancer treatment		3 (11.5)		5 (27.8)	
<b>Number of IVF/ICSI treatment cycles</b>	1		-		0.187
1		10 (45.5)		8 (50.0)	
2 to 3		8 (36.4)		8 (50.0)	
≥ 4		4 (18.2)		-	
<b>Pregnancy complications</b>	-		-		0.009
Gestational diabetes (non-insulin dependent)		8 (30.8)		-	
Gestational diabetes (insulin dependent)		3 (11.5)		-	
Premature contractions		3 (11.5)		-	
Premature contractions		1 (3.8)		-	
Vanishing twin syndrome		1 (3.8)		-	
<b>Birth mode</b>	-		-		-
Vaginal delivery		17 (65.4)		12 (66.7)	
Vacuum extraction		1 (3.8)		1 (5.5)	
Elective cesarean section		3 (11.5)		4 (22.2)	
Cesarean section with medical indication		4 (15.4)		-	
Emergency cesarean section		1 (3.8)		1 (5.5)	
<b>Year of birth (survivor parent)</b>					0.140
1960 to 1969		2 (7.7)		3 (16.7)	
1970 to 1979		9 (34.6)		10 (55.6)	
≥ 1980		15 (57.7)		5 (27.8)	
<b>Age at diagnosis (survivor parent)</b>	-				0.434
Mean age (SDF)		9.0 [4.5]		10.2 [4.3]	
Median age (IQR)		9.5 [9.0]		12.5 [6.5]	
<b>Diagnosis (grouped)</b>	-				0.565
Leukemia/lymphomas		18 (69.2)		15 (83.3)	
Brain tumors		3 (11.5)		1 (5.6)	
Solid tumors		5 (19.2)		2 (11.1)	

**Table 2** (continued)

Characteristics	Offspring born to survivors using ART				p
	Female survivor (parent)		Male survivor (parent)		
	Missing data (n)	n (%)	Missing data (n)	n (%)	
<b>Treatment including radiotherapy</b>	3	11 (47.8)	1	7 (41.2)	0.676
Chemotherapy only		12 (52.2)		10 (58.8)	
Chemo- and radiotherapy		11 (47.8)		5 (29.4)	
Chemotherapy, radiotherapy and BMT		-		2 (11.8)	-
<b>Age at birth of offspring (in total)</b>	-		-		0.001
Mean age (SDF)		31.1 [2.5]		35.0 [3.7]	
Median age (IQR)		31 [3.3]		34 [6.5]	
<b>Partner's age at birth of offspring (in total)</b>	-		-		0.032
Mean age (SDF)		35.6 [4.9]		32.6 [2.3]	
Median age (IQR)		36 [9.25]		32 [3.0]	

ART, assisted reproductive technologies; IVF, in vitro fertilization; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; TESE, testicular sperm extraction; IUI, intrauterine insemination; BMT, bone marrow transplant; SD, standard deviation; IQR, interquartile range

offspring, the risk of prematurity (< 37 weeks of gestation,  $p = 0.008$ ; OR = 1.701, 95% CI = 1.253–2.308) and low birth weight (< 2500 g,  $p = 0.047$ ; OR = 1.431, 95% CI = 1.020–2.007) was slightly but significantly elevated compared with the general population. Multivariate analyses confirmed group differences for prematurity ( $p < 0.001$ ; OR = 2.002, 95% CI = 1.395–2.874), but not for low birth weight which was instead shown to be influenced by the epidemiologically known confounders, prematurity, and multiple sibling births [33] (Supplementary Table 2). The prevalence of being born too small for gestational age did not differ between survivor offspring and children in the general population.

### Prevalence of childhood cancer

All childhood cancer survivors surveyed submitted information about cancer occurrences in their children. Although eight children born to survivors (0.6%) were diagnosed with cancer before the age of 18 (including two retinoblastomas in children with hereditary predispositions), none of the affected children were born following ART (Table 4). Among the children from the *KiGGS* cohort used in paired analysis, one child was diagnosed with a brain tumor and a second child with renal tumor (0.2%,  $p = 0.180$ ). This comparison indicates that childhood cancer prevalence is no different in survivor offspring than in the general German population.

### Prevalence of congenital malformations and heart defects

The childhood cancer survivors surveyed also submitted information about the occurrence of congenital malformations and heart defects in their offspring. Neither congenital

malformations nor heart defects were more prevalent in survivor offspring born following ART compared with those spontaneously conceived (Table 4). The surveyed survivors reported 75 diagnoses of congenital malformations in 71 offspring of the 1224 offspring informed on in the survey (5.8%). In the paired analysis for children from the general German population (*KiGGS* cohort), 130 diagnoses of congenital malformations were reported in 119 children, yielding an even higher prevalence for congenital malformations (11.1%,  $p < 0.001$ ; OR = 0.393, 95% CI = 0.284–0.544, Table 4). The slightly higher prevalence for congenital malformations in the *KiGGS* cohort remained significant ( $p = 0.002$ , OR = 0.538, 95% CI = 0.364–0.796) in multivariate analyses (Supplementary Table 3). Congenital malformations were shown to be associated with a lower parental estimation of the child's overall health ("very good"  $p < 0.001$ ; OR = 0.312, 95% CI = 0.161–0.604). Significantly more congenital heart defects (bivariate analysis:  $p = 0.049$ ; OR = 0.592, 95% CI = 0.350–1.002) occurred in the general population, with 38 diagnoses in 35 *KiGGS* children reported (total = 1071, 3.3%) in comparison with 29 diagnoses in 24 survivor offspring (total = 1224, 2.0%, Table 4). Multivariate analysis, however, did not confirm this higher prevalence for congenital heart defects in *KiGGS* children (Supplementary Table 3). The prevalence of congenital malformations or heart defects was not increased in offspring of childhood cancer survivors in the surveyed cohort in any group comparisons conducted.

### Discussion

Here, we specifically investigate the impact of ART on the health of offspring born to childhood cancer survivors using

**Table 3** Perinatal outcomes in offspring (bivariate analyses)

Objectives	Childhood cancer survivor offspring			Paired analysis (matched 1:1)			Effect size (95% CI)	p
	Conceived spontaneously			Children from the KIGGS collective				
	Missing data (n)	n (%)	n	Missing data (n)	n (%)	Missing data (n)		
<b>Total</b>	1,182 (100.0)	57 (100.0)		1,239 (100.0)	1,239 (100.0)			
<b>Gestational age</b>	39	1		0.028	137	40	Cohen's d 0.065	0.036
Mean gestational age (SD)	39.1 [2.2]	38.5 [2.2]		39.3 [1.9]	39 [2.2]			
Median gestational age (IQR)	40 [2]	39 [2]		40 [1]	39 [2]			
Preterm birth (< 37 weeks gestation) <sup>a</sup>	115 (10.1)	9 (16.1)		70 (6.4)	124 (10.3)		OR 1.701 (1.253–2.308)	0.008
Extremely preterm (< 28 weeks gestation)	6 (0.5)	-		6 (0.5)	6 (0.5)			
Very preterm (28 to < 32 weeks gestation)	10 (0.9)	-		4 (0.4)	10 (0.8)			
Moderate preterm (32 to < 37 weeks gestation)	99 (8.7)	9 (16.1)		60 (5.4)	108 (9.0)			
Term (37 to < 42 weeks gestation)	958 (83.8)	45 (80.4)		971 (88.1)	1003 (83.7)			
Post term (42 weeks gestation or more)	70 (6.1)	2 (3.6)		61 (5.5)	72 (6.0)			
<b>Birth weight</b>	13	-		0.075	21	13		0.069
Mean birth weight in grams (SD)	3,340 [582.9]	3,900 [599.3]		3,410 [576.5]	3,334 [584.3]			
Median birth weight in grams (IQR)	3350 [685]	3310 [775]		3420 [670]	3350 [691]			
<b>Low birth weight (&lt; 2500 g)<sup>a</sup></b>	77 (6.6)	9 (15.8)		61 (5)	86 (7)		OR 1.431 (1.020–2.007)	0.047
Extremely low birth weight (< 1000 g)	5 (0.4)	-		5 (0.4)	5 (0.4)			
Very low birth weight (1000 to < 1500 g)	7 (0.6)	-		5 (0.4)	7 (0.6)			
Moderately low birth weight (1500 to < 2500 g)	65 (5.6)	9 (15.8)		51 (4.2)	74 (6.0)			
Normal birth weight (2500 to < 4000 g)	957 (81.9)	43 (75.4)		983 (80.7)	1000 (81.6)			
High birth weight (4000 g or more)	135 (11.5)	5 (8.8)		174 (14.3)	140 (11.4)			
Small for gestational age <sup>b</sup>	81 (7.1)	7 (12.5)		74 (6.7)	88 (7.4)			0.616

ART, assisted reproductive technologies; CI, confidence interval; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; OR, odds ratio

<sup>a</sup> World Health Organization definitions were employed (<https://www.who.int>)

<sup>b</sup> Small for gestational age was defined as a birth weight below the 10th percentile for the average at the respective gestational age

**Table 4** Health outcomes in offspring (bivariate analyses)

Objectives	Childhood cancer survivor offspring		Effect size (95% CI)	p	Paired analysis (matched 1:1)		Effect size (95% CI)	p
	Conceived spontaneously	Conceived by ART			Children from the K/GGS collective	Childhood cancer survivor offspring		
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
<b>Total</b>	1,182 (100.0)	57 (100.0)			1,239 (100.0)	1,239 (100.0)		
<b>Childhood cancer (ICCC-3 2008)</b>	-	8 (0.7)		0.533	168	2 (0.2)	8 (0.6)	0.180
<b>Non-hereditary childhood cancer<sup>a</sup></b>	1	5 (0.4)		0.623	-	2 (0.2)	5 (0.4)	0.687
<b>Diagnosis of childhood cancer</b>								
Leukemia	-	-		-	-	-	-	-
Lymphomas	1 <sup>d</sup>	-		-	-	-	1 <sup>d</sup>	-
Brain tumors	1 <sup>d</sup>	-		-	1 <sup>d</sup>	-	1 <sup>d</sup>	-
Neuroblastoma	1 <sup>d</sup>	-		-	-	-	1 <sup>d</sup>	-
Retinoblastoma <sup>a</sup>	2 <sup>d</sup>	-		-	-	-	2 <sup>d</sup>	-
Renal tumors	1 <sup>d</sup>	-		-	1 <sup>d</sup>	-	1 <sup>d</sup>	-
Hepatic tumors	-	-		-	-	-	-	-
Bone tumors	-	-		-	-	-	-	-
Soft tissue tumors	1 <sup>d</sup>	-		-	-	-	1 <sup>d</sup>	-
Germ cell tumors	-	-		-	-	-	-	-
Other malignant epithelial neoplasm	-	-		-	-	-	-	-
Other neoplasm (unspecified)	-	-		-	-	-	-	-
<b>Congenital malformations (Q00-Q99, ICD-10 2016)</b>	15	69 (5.9)		0.448	168	119 (11.1)	15	0.544 < 0.001
<b>Diagnosis</b>	4	-		-	-	4	-	-
Nervous system	1 (1.4)	-		-	-	2 (1.5)	2 (2.7)	-
Eye, ear, face, and neck	3 (4.2)	-		-	-	7 (5.4)	3 (4.0)	-
Circulatory system <sup>b</sup>	28 (38.9)	1 <sup>d</sup>		-	38 (29.2)	29 (38.7)	29 (38.7)	-
Respiratory system	-	-		-	-	-	-	-
Cleft lip and cleft palate	4 (5.6)	-		-	3 (2.3)	4 (5.3)	4 (5.3)	-
Digestive system	3 (4.2)	1 <sup>d</sup>		-	3 (2.3)	4 (5.3)	5 (6.7)	-
Genital organs	5 (6.9)	-		-	11 (8.5)	6 (8.0)	20 (26.7)	-
Urinary system	6 (8.3)	-		-	11 (8.5)	6 (8.0)	1 (1.3)	-
Musculoskeletal system	20 (27.8)	-		-	48 (36.9)	20 (26.7)	-	-
Other congenital malformations	1 (1.4)	-		-	6 (4.6)	1 (1.3)	-	-

Table 4 (continued)

Objectives	Childhood cancer survivor offspring			Paired analysis (matched 1:1)		
	Conceived spontaneously		Conceived by ART	Children from the KIGGS collective		Childhood cancer survivor offspring
	Missing data (n)	n (%)	Missing data (n)	n (%)	Missing data (n)	n (%)
Chromosomal abnormalities (not elsewhere classified)	1	(1.4)	-	-	1	(0.8)
Number of congenital malformations reported <sup>e</sup>	72	(6.2)	3	(5.3)	130	(12.1)
Number of children with congenital malformations	65	(5.6)	2	(3.5)	119	(11.1)
<b>Congenital heart defects</b> (Q20-28, ICD-10 2016)	15	23 (2.0)	-	1 <sup>d</sup>	35 (3.3)	15 (2.0)
<b>Diagnosis</b>	-	-	-	-	-	-
Cardiac chambers and connections	-	-	-	-	1	(2.6)
Cardiac septa	13	(46.4)	1 <sup>d</sup>	-	28	(73.7)
Pulmonary, tricuspid valves, aortic and mitral valves	5	(17.9)	-	-	2	(5.3)
Other congenital malformations of heart	1	(3.6)	-	-	1	(2.6)
Great arteries and great veins	9	(32.1)	-	-	5	(13.2)
Other malformations of peripheral vascular system	-	-	-	-	1	(2.6)
Other malformations of circulatory system	-	-	-	-	-	-
Number of reported congenital heart defects <sup>f</sup>	28	-	1 <sup>d</sup>	-	38	(3.5)
Numbers of children with congenital heart defects	23	(2.0)	1 <sup>d</sup>	-	35	(3.3)
						OR 0.592 (0.350 to 1.002) 0.049

ART, assisted reproductive technologies; CI, confidence interval; ICCC-3, International Classification of Childhood Cancer, third revision (<https://seer.cancer.gov/icc3/>); SD, standard deviation; IQR, interquartile range; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases, 10th revision; OR, odds ratio

<sup>a</sup> Two diagnoses (retinoblastomas) with hereditary predispositions were excluded

<sup>b</sup> Diagnoses of congenital malformations of the circulatory system are reported in detail in congenital heart defects

<sup>c</sup> Children with multiple diagnoses appear more than once in the table

<sup>d</sup> Numbers (n) were too small to report meaningful percentages



the only survey information published to date that was tailored to this question. Nearly twice the childhood cancer survivors used ART in our surveyed cohort (4.6%) compared with numbers reported by the German In Vitro Fertilization Registry (2.6%) [34]. This distribution parallels findings from Melin et al., who compared fertility treatments among female survivors of adult cancer and their siblings (5.2% vs. 2.8%) [35]. While current guidelines recommend fertility preservation before cancer treatment [36], patients in our cohort were treated (1980–1999) before its routine implementation. Only few patients cryopreserved oocytes/sperm prior to cancer treatment. In line with results from a recent European study [37], more male survivors cryopreserved, likely because sperm collection is less invasive and costly, but possibly also due to differences in counseling [38]. Our data showed that even in cases lacking pretreatment oocytes/sperm cryopreservation, successful ART pregnancies occurred in childhood cancer survivors. The increasing numbers of childhood cancer survivors who turn to ART [34] stress the importance of establishing an information base from which to counsel childhood cancer patients and survivors.

Our analyses revealed that the prevalence of multiple sibling births after ART was nearly tenfold higher than for children conceived spontaneously (28.1% vs. 3%). The higher prevalence of multiple sibling births after ART parallels the 34% reported for the general population in 2016 by the German In Vitro Fertilization Registry [34] and is in line with the 31.5% prevalence reported in 2016 in the USA [39]. Recent studies describe a mediating effect of multiple sibling births after ART on adverse obstetric outcomes [4, 5], indicating relevance for health also reflected in our findings from multivariate analyses on perinatal outcomes ( $p < 0.001$ ; OR = 3.902, 95% CI = 1.804 to 8.441, Supplementary Table 1). When known confounders including multiple sibling birth were taken into account [4, 5, 40–43], perinatal outcomes were no different in survivor offspring, whether conceived after ART or spontaneously. We detected a modest increase in the prevalence for moderate preterm birth (32 to < 37 weeks of gestation) in childhood cancer survivors compared to the *KiGGS* cohort, as a representative for the general German population. These findings are reassuring, since most medical consequences occur in very (28 to < 32 weeks of gestation) or extremely (< 28 weeks of gestation) preterm infants [44]. Recent studies have cited long-term treatment effects as a possible source for their detected increased prevalence of adverse pregnancy outcomes in childhood cancer survivors. Van de Loo et al. and van Dorp et al. both found that childhood cancer survivors exposed to radiation were at higher risk for preterm delivery and low birth weight [24, 45]. The majority of survivors in our collective (58.7%) were treated in the 1980s, typically receiving higher doses of radiation and alkylating agents (in multiagent chemotherapy schedules) than are currently used [46]. Against this backdrop of

progressively reduced toxicity regimens, our findings appear particularly reassuring for patients treated with the less toxic protocols for childhood cancer today. Our study confirms the known increase in multiple sibling births following ART and indicates that prevalence was no higher in childhood cancer survivors than in the general German population. Adverse obstetric outcomes in survivors, as described by preceding studies, were only reflected by a small increase of moderate preterm births in our survivor cohort.

We found that ART did not raise the prevalence of childhood cancer among survivor offspring. In this respect, currently available data collected for the general population are not consistent. Williams et al. reported no increase in the overall risk for cancer among 106,013 children conceived through ART in the British general population, while the risk for hepatoblastoma and rhabdomyosarcoma appeared slightly increased [47]. Likewise, Spaan et al. reported no increase in the overall cancer risk among 24,269 children conceived after ART in the general Dutch population after a median follow-up of 21 years [48]. A meta-analysis of 25 cohort and case-control studies published in 2013, however, calculated a slightly elevated overall risk for cancer in children born after ART (RR = 1.33, 95% CI = 1.08–1.63) [49]. The authors pointed out that subfertility and potential epigenetic defects in the gametes, rather than the ART procedure itself, might be the most important predisposing factor for childhood cancer underlying these data [49]. While a meta-analysis by Hoorsan et al. from 2017 arrived at a 53% higher risk for congenital malformations following ART in the general population [50], our data showed no increased risk for congenital malformations or heart defects among offspring born to childhood cancer survivors who used ART. Hoorsan et al. discuss genetic characteristics and conditions specifically occurring in infertile couples as causative, which may differ from characteristics of our study population. When comparing the prevalence of childhood cancer and congenital malformations in survivor offspring with children from the *KiGGS* Study, whether conceived by ART or spontaneous conception, our study confirmed findings from large studies [22–24], that showed no higher prevalence for childhood cancer in survivor offspring than in children in the general population. Similarly, the prevalence of congenital malformations, including heart defects, was not elevated in offspring born to our survivor cohort than the reported prevalence in the general population, in line with currently available data [51–55]. Our findings in the survivor cohort and in comparisons with the general German population support that the use of ART by childhood cancer survivors does not put offspring at additional risk for adverse health outcomes including childhood cancer or congenital malformations.

The study setting and conduct feasibility among childhood cancer survivors in Germany posed certain limitations. Recruitment was based on previous surveys identifying

survivors with biological children, potentially causing a selection bias. This approach was necessary to reduce the study burden for survivors, as required by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. The questionnaire-based setting could produce recall bias that could reduce data accuracy. However, all survivor parents had been treated according to standardized trial protocols, for which detailed treatment information was available through the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. Although we were able to examine a number of potential mediating factors, we had no information on maternal age, body mass index, and infections during pregnancy, which are further factors influencing perinatal events [46, 56–58]. Missing data of the main outcomes were rare in survivor offspring: 1.79% (0.08–3.95%) but more prevalent in the KiGGS cohort: 10.78% (1.70%–13.56%). Although we have no indication of this, it cannot be ruled out with certainty that these were not completely at random. Despite the explorative character of this study, which does not allow for confirmatory conclusions, our analyses offer new insights into health issues in offspring born to childhood cancer survivors, and the high response rate reflects the strong interest shown by survivors in these issues. The small sample size of 57 survivor offspring born after ART was adequate to detect medium effects ( $d$  0.5 or higher). Future studies are needed to further explore the effect of ART within a larger population. Our study delivers encouraging results for survivors of childhood cancer that demonstrate that the vast majority of offspring born to survivors do not experience adverse perinatal outcomes or later health problems, independently of whether conception was spontaneous or required ART.

**Acknowledgments** The authors thank the participants of our FeCt Multicenter Offspring Study for participation, as well as the Robert Koch Institute (Berlin), and the German Childhood Cancer Registry for the good cooperation. The FeCt Multicenter Offspring Study was supported by the *Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung, KINDerLEBEN e.V. Berlin*, the (Junior) Clinician-Scientist Program of *Charité-Universitätsmedizin Berlin*, and Berlin Institute of Health and by a doctoral grant from the *Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs*.

**Author contributions** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection, and analysis were performed by Anja Borgmann-Staudt, Magdalena Balcerek, Theresa Schuster, Ralph Schilling, and Greta Sommerhäuser. The first draft of the manuscript was written by Greta Sommerhäuser, Magdalena Balcerek, and Kathy Astrahantseff and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding information** Open Access funding provided by Projekt DEAL. This work was supported by the Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung and KINDerLEBEN e.V. Berlin to Anja Borgmann-Staudt, the (Junior) Clinician Scientist Program of Charité-Universitätsmedizin Berlin, and Berlin Institute of Health to Magdalena Balcerek and by a doctoral grant from the Deutsche Stiftung für Junge Erwachsene mit Krebs to Greta Sommerhäuser.

**Data availability** The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethics approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee, Charité local ethics committee (EA2/237/05, EA2/103/11), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

**Consent to participate** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(4):388–402. <https://doi.org/10.1017/s2040174417000228>.
- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger. *Hum Reprod.* 2014;29(10):2099–113. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu175>.
- Verona B, Czeromin U, Daniel F, Klaus F, Gnoth C, Kruessel J et al. German IVF Registry (D.I.R.) Annual Report 2017. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.* 2018;15:217–50.
- Liberman RF, Getz KD, Heinke D, Luke B, Stern JE, Declercq ER, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: effects of subfertility and multiple births. *Birth Defects Res.* 2017;109(14):1144–53. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1055>.
- Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017;41(6):345–53. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.001>.
- Reigstad MM, Oldereid NB, Omland AK, Storeng R. Literature review on cancer risk in children born after fertility treatment suggests increased risk of haematological cancers. *Acta Paediatr.* 2017;106(5):698–709. <https://doi.org/10.1111/apa.13755>.
- Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, 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):1115–30. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4712-x>.
8. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):33–42. <https://doi.org/10.1002/uog.18932>.
  9. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):622–31.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007>.
  10. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C, et al. Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1267–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.060>.
  11. Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod.* 2013;28(2):471–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/des398>.
  12. Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013;14(5):359–71. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1200348>.
  13. Balcerk M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(7):126–31. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0126>.
  14. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2677–85. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.1541>.
  15. Lehmann V, Chemaatilly W, Lu L, Green DM, Kutteh WH, Brinkman TM, et al. Gonadal functioning and perceptions of infertility risk among adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):893–902. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00965>.
  16. AWMF. S1 Leitlinie 025–034. Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten. 2015. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-034.html>.
  17. Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, Balcerk M, Baston-Büst DM, Beck R, et al. 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):567–84. <https://doi.org/10.1055/a-0611-5549>.
  18. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, et al. 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):e75–90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30026-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30026-8).
  19. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.1914>.
  20. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Hirvonen E, Seppä K, Malila N, Pitkaniemi J, et al. 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):829–38. <https://doi.org/10.1002/ijc.32346>.
  21. Balcerk M, Schilling R, Schlack R, Borgmann-Staudt A. Nationwide survey on the health of offspring from former childhood cancer patients in Germany. *Klin Padiatr.* 2015;227(6–7):350–4. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565082>.
  22. Shliakhtsitsava K, Romero SAD, Dewald SR, Su HI. Pregnancy and child health outcomes in pediatric and young adult leukemia and lymphoma survivors: a systematic review. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(2):381–97. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1352097>.
  23. Mueller BA, Chow EJ, Kaminen A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(10):879–86. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.112>.
  24. van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, et al. Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a review. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2169–80. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.3441>.
  25. Schuster T, Korte E, Schilling R, Holling H, Balcerk M, Borgmann-Staudt A. Ambulant health care utilisation among children of childhood cancer survivors in Germany. *Support Care Cancer.* 2020;28(2):787–95. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04861-7>.
  26. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, et al. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(3):274–85. <https://doi.org/10.1080/07347332.2011.563344>.
  27. Calaminus GKP, Creutzig U, Langer T, VIVE - Langzeitbefragung ehemaliger Patienten mit Krebs im Kindes- und Jugendalter - Ein Verbundprojekt von TOS/DKKR/LESS/AG LQ. *Klin Padiatr.* 2012;224. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306244>.
  28. Hölling H, Schlack R, Kamtsiuris P. Die KiGGS-Studie. Bundesweit repräsentative Längs- und Querschnittstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl.* 2012;55(6–7):836–42. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1486-3>.
  29. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision). <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.
  30. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer.* 2005;103(7):1457–67. <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>.
  31. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edition ed. New York: Routledge 1988.
  32. Brauns HSS, Steinmann S (2003) The CASMIN Educational classification in international comparative research. In: Hoffmeyer-Zlotnik J.H.P. WC, editor. *Advances in cross-national comparison*. Springer, Boston, MA2003.
  33. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health.* 2002;92(8):1323–30. <https://doi.org/10.2105/ajph.92.8.1323>.
  34. Blumenauer VCU, Fehr D, Fiedler K, Gnath C, Krüssel JSKM, Ott A, et al. D.I.R.-Annual 2017. *J Reprod Med Endocrinol.* 2018;15(5–6):216–49.
  35. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Heinavaara S, Malila N, Gissler M, Tiitinen A. Fertility treatments among female cancer survivors giving birth—a Finnish register-based study. *Acta Oncol.* 2017;56(8):1089–93. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.1304653>.
  36. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.1914>.
  37. Balcerk M, Schilling R, Byrne J, Dirksen U, Cario H, Fernandez-Gonzalez MJ, et al. Determinants of utilization of cryopreservation

- of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries. *Eur J Pediatr.* 2020;179(1):51–60. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03459-9>.
38. Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, Balcerek M, Dirksen U, Cario H, et al. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psychooncology.* 2019;28(11):2218–25. <https://doi.org/10.1002/pon.5210>.
  39. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2019;68(4):1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6804a1>.
  40. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):109.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.167>.
  41. Sbrana M, Grandi C, Brazan M, Junquera N, Nascimento MS, Barbieri MA, et al. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(2):146–52. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.02040211>.
  42. Klein J, von dem Knesebeck O. Inequalities in health care utilization among migrants and non-migrants in Germany: a systematic review. *Int J Equity Health.* 2018;17(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12939-018-0876-z>.
  43. David M, Borde T, Brenne S, Ramsauer B, Henrich W, Breckenkamp J, et al. Obstetric and perinatal outcomes among immigrant and non-immigrant women in Berlin, Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):745–62. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4450-5>.
  44. Raju TN. Moderately preterm, late preterm and early term infants: research needs. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):791–7. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.010>.
  45. van de Loo L, van den Berg MH, Overbeek A, van Dijk M, Damen L, Lambalk CB, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil Steril.* 2019;111(2):372–80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.016>.
  46. Io M, Council NR. *Childhood Cancer survivorship: improving care and quality of life.* Washington, DC: The National Academies Press; 2003.
  47. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1819–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301675>.
  48. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW, et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2019;34(4):740–50. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey394>.
  49. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(1):150–61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.017>.
  50. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F. Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis study. *J Prev Med Public Health.* 2017;50(6):347–60. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.122>.
  51. van der Kooi ALF, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal risks in female cancer survivors: a population-based analysis. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202805>.
  52. Seppanen VI, Artama MS, Malila NK, Pitkaniemi JM, Rantanen ME, Ritvanen AK, et al. Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Int J Cancer.* 2016;139(8):1721–30. <https://doi.org/10.1002/ijc.30226>.
  53. Winther JF, Boice JD Jr, Frederiksen K, Bautz A, Mulvihill JJ, Stovall M, et al. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet.* 2009;75(1):50–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01109.x>.
  54. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):239–45. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.2938>.
  55. Winther JF, Boice JD Jr, Christensen J, Frederiksen K, Mulvihill JJ, Stovall M, et al. Hospitalizations among children of survivors of childhood and adolescent cancer: a population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2879–87. <https://doi.org/10.1002/ijc.25286>.
  56. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>.
  57. Sukalich S, Mingione MJ, Glantz JC. Obstetric outcomes in overweight and obese adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):851–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.070>.
  58. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500–7. <https://doi.org/10.1056/nejm200005183422007>.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Publikation 2

### Health of children born to childhood cancer survivors: Participant characteristics and methods of the *Multicenter Offspring Study*.

**Greta Sommerhäuser**, Anja Borgmann-Staudt, Ralph Schilling, Eva Frey, Jiri Hak, Veronika Janhubová, Katerina Kepakova, Tomas Kepak, Stephanie Klco-Brosius, Maryna Krawczuk-Rybak, Jarmila Kruseova<sup>9</sup>, Herwig Lackner, Ales Luks, Gisela Michel, Anna Panasiuk, Melanie Tamesberger, Janine Vetsch, Magdalena Balcerek

Cancer Epidemiology

<https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102052>

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"ONCOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 242 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	55,868	508.702	0.105140
2	Nature Reviews Clinical Oncology	17,973	66.675	0.038760
3	NATURE REVIEWS CANCER	62,391	60.716	0.059170
4	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	189,443	44.544	0.249030
5	LANCET ONCOLOGY	72,804	41.316	0.138530
6	Cancer Discovery	27,030	39.397	0.072460
7	ANNALS OF ONCOLOGY	61,542	32.976	0.117180
8	JAMA Oncology	22,382	31.777	0.080430
9	CANCER CELL	50,839	31.743	0.081040
10	Molecular Cancer	24,931	27.401	0.030030
11	Journal of Hematology & Oncology	10,615	17.388	0.018360
12	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	11,552	15.707	0.012110
13	Journal of Thoracic Oncology	24,405	15.609	0.042780
14	Trends in Cancer	4,237	14.226	0.012440
15	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	11,042	13.751	0.028830
16	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	42,005	13.506	0.038260
17	CANCER RESEARCH	159,236	12.701	0.105150
18	CLINICAL CANCER RESEARCH	105,958	12.531	0.131040
19	NEURO-ONCOLOGY	17,812	12.300	0.029210
20	CANCER TREATMENT REVIEWS	11,834	12.111	0.016910

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	10,050	11.908	0.021920
22	Liver Cancer	1,579	11.740	0.002800
23	LEUKEMIA	34,181	11.528	0.045940
24	Clinical and Translational Medicine	2,201	11.492	0.003110
25	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	16,717	11.161	0.023310
26	Cancer Immunology Research	11,185	11.151	0.027290
27	Blood Cancer Journal	4,691	11.037	0.011440
28	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER	7,025	10.680	0.007000
29	Cancer Communications	1,307	10.392	0.002530
30	ONCOGENE	77,576	9.867	0.059180
31	Annual Review of Cancer Biology-Series	703	9.391	0.002910
32	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	7,809	9.264	0.006010
33	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	40,294	9.162	0.046490
34	CANCER LETTERS	42,174	8.679	0.040130
35	npj Precision Oncology	931	8.254	0.002500
36	Therapeutic Advances in Medical Oncology	3,021	8.168	0.005350
37	OncoImmunology	14,987	8.110	0.030230
38	JOURNAL OF PATHOLOGY	22,441	7.996	0.017610
39	BRITISH JOURNAL OF CANCER	54,924	7.640	0.042070
40	Oncogenesis	4,065	7.485	0.008320
41	European Urology Oncology	1,413	7.479	0.004350

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	64,014	7.396	0.059180
43	Gastric Cancer	7,698	7.370	0.011490
44	Molecular Therapy-Oncolytics	1,582	7.200	0.002970
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	50,525	7.038	0.039410
46	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	11,382	6.968	0.012190
47	npj Breast Cancer	1,236	6.923	0.004060
48	CANCER	79,706	6.860	0.059500
49	CELLULAR ONCOLOGY	2,462	6.730	0.002430
50	CANCER SCIENCE	18,834	6.716	0.020010
51	Cancers	28,128	6.639	0.039860
52	Molecular Oncology	8,378	6.603	0.012250
53	Clinical Epigenetics	5,526	6.551	0.011550
54	ESMO Open	2,452	6.540	0.006880
55	Translational Lung Cancer Research	3,169	6.498	0.006560
56	BREAST CANCER RESEARCH	13,841	6.466	0.013840
57	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	10,934	6.312	0.014090
58	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	22,462	6.280	0.024940
59	STEM CELLS	23,967	6.277	0.017860
60	MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS	23,832	6.261	0.024000
61	JACC: CardioOncology	267	6.250	0.000230
62	Frontiers in Oncology	24,690	6.244	0.040290
63	Advances in Cancer Research	3,144	6.242	0.002690

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
64	American Journal of Cancer Research	7,833	6.166	0.012710
65	Biomarker Research	1,170	6.148	0.001720
66	CANCER GENE THERAPY	3,768	5.987	0.002720
67	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,837	5.934	0.002710
68	MOLECULAR CANCER RESEARCH	11,253	5.852	0.013250
69	Journal of Hepatocellular Carcinoma	520	5.828	0.000910
70	BIODRUGS	2,581	5.807	0.003770
71	Cancer Cell International	7,159	5.722	0.008460
72	NEOPLASIA	9,289	5.715	0.007520
73	LUNG CANCER	15,504	5.705	0.019660
74	ENDOCRINE-RELATED CANCER	8,775	5.678	0.009680
75	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	21,346	5.650	0.019210
76	ONCOLOGY RESEARCH	3,615	5.574	0.004740
77	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	3,161	5.554	0.005150
78	BONE MARROW TRANSPLANTATION	16,801	5.483	0.015200
79	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	29,012	5.482	0.027670
80	Cancer & Metabolism	1,259	5.469	0.001800
81	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	37,490	5.344	0.043690
82	ORAL ONCOLOGY	13,860	5.337	0.014090
83	CANCER CYTOPATHOLOGY	3,904	5.284	0.004350
84	HEMATOLOGICAL ONCOLOGY	2,224	5.271	0.004660
85	CLINICAL & EXPERIMENTAL METASTASIS	4,158	5.150	0.002860

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
86	Experimental Hematology & Oncology	891	5.133	0.001300
87	Cancer Nanotechnology	533	5.095	0.000480
88	Chinese Journal of Cancer Research	2,176	5.087	0.003090
89	Current Oncology Reports	3,252	5.075	0.004970
90	CURRENT TREATMENT OPTIONS IN ONCOLOGY	2,418	5.036	0.004070
91	GENES CHROMOSOMES & CANCER	6,108	5.006	0.004810
92	CARCINOGENESIS	22,136	4.944	0.009010
93	SEMINARS IN ONCOLOGY	5,713	4.929	0.004550
94	BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT	25,781	4.872	0.027350
95	JCO Precision Oncology	2,232	4.853	0.009420
96	Clinical Lung Cancer	4,202	4.785	0.008040
97	MOLECULAR CARCINOGENESIS	7,350	4.784	0.007820
98	CANCER BIOLOGY & THERAPY	9,681	4.742	0.006280
99	Pigment Cell & Melanoma Research	5,765	4.693	0.004800
100	Cancer Research and Treatment	3,716	4.679	0.006980
101	Frontiers of Medicine	2,679	4.592	0.002830
102	JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY	10,431	4.553	0.011360
103	Expert Review of Anticancer Therapy	3,948	4.512	0.004500
104	Targeted Oncology	1,965	4.493	0.004070
105	Clinical Colorectal Cancer	2,521	4.481	0.004180
106	JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY	3,872	4.456	0.003070
107	Cancer Medicine	12,144	4.452	0.023440

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
108	Journal of Cancer Survivorship	4,029	4.442	0.006440
109	BMC CANCER	41,517	4.430	0.056790
110	EJSO	12,510	4.424	0.016820
111	Journal of Gynecologic Oncology	2,237	4.401	0.003890
112	Cancer Biomarkers	3,841	4.388	0.005460
113	BREAST	6,643	4.380	0.010160
114	Journal of Oncology	3,020	4.375	0.003470
115	CANCER EPIDEMIOLOGY BIOMARKERS & PREVENTION	23,046	4.254	0.021910
116	Cancer Biology & Medicine	1,987	4.248	0.003290
117	Translational Oncology	3,892	4.243	0.005670
118	Breast Cancer	2,704	4.239	0.003840
119	Journal of Cancer	11,142	4.207	0.018290
120	Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery	980	4.169	0.000840
121	OncoTargets and Therapy	16,157	4.147	0.026210
122	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	15,608	4.130	0.016390
123	CLINICAL ONCOLOGY	4,553	4.126	0.005380
124	ACTA ONCOLOGICA	9,703	4.089	0.013190
125	Journal of Bone Oncology	962	4.072	0.001770
126	Cancer Genomics & Proteomics	1,541	4.069	0.001680
127	American Journal of Translational Research	10,495	4.060	0.016710
128	Cancer Management and Research	7,924	3.989	0.013100
129	Current Hematologic Malignancy Reports	1,281	3.952	0.003060

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
130	Annals of Translational Medicine	9,967	3.932	0.020250
131	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	6,199	3.914	0.006060
132	CANCER IMAGING	2,143	3.909	0.002280
133	ONCOLOGY REPORTS	25,746	3.906	0.026360
134	EXPERIMENTAL CELL RESEARCH	24,581	3.905	0.016030
135	PSYCHO-ONCOLOGY	15,157	3.894	0.015880
136	Hormones & Cancer	929	3.869	0.001180
137	INVESTIGATIONAL NEW DRUGS	5,827	3.850	0.005160
138	Journal of Oncology Practice	5,368	3.840	0.013910
139	JOURNAL OF ENVIRONMENTAL SCIENCE AND HEALTH PART C-ENVIRONMENTAL CARCINOGENESIS & ECOTOXICOLOGY REVIEWS	1,349	3.781	0.000710
140	HEMATOLOGY-ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	3,117	3.722	0.003910
141	Journal of Gastric Cancer	988	3.720	0.001510
142	Current Oncology	3,567	3.677	0.005670
143	CURRENT OPINION IN ONCOLOGY	3,340	3.645	0.003580
144	Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	5,320	3.631	0.004610
145	STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE	3,742	3.621	0.003540
146	SUPPORTIVE CARE IN CANCER	18,289	3.603	0.023280
147	Journal of Geriatric Oncology	2,422	3.599	0.004540
147	MELANOMA RESEARCH	3,342	3.599	0.003800
149	Journal of Breast Cancer	1,532	3.588	0.002220

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

7

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
150	Practical Radiation Oncology	2,610	3.539	0.006290
151	Thoracic Cancer	3,140	3.500	0.005400
152	UROLOGIC ONCOLOGY-SEMINARS AND ORIGINAL INVESTIGATIONS	6,964	3.498	0.011560
153	Surgical Oncology Clinics of North America	1,726	3.495	0.002490
154	Cancer Prevention Research	6,205	3.491	0.005520
155	Radiation Oncology	7,613	3.481	0.010030
156	JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY	14,157	3.454	0.015960
157	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	9,207	3.437	0.009680
158	CURRENT CANCER DRUG TARGETS	3,578	3.428	0.002220
159	Clinical & Translational Oncology	4,231	3.405	0.005280
160	Future Oncology	6,735	3.404	0.009290
161	International Journal of Clinical Oncology	4,585	3.402	0.006160
162	TECHNOLOGY IN CANCER RESEARCH & TREATMENT	3,091	3.399	0.003630
163	World Journal of Gastrointestinal Oncology	1,922	3.393	0.002670
164	CANCER JOURNAL	3,408	3.360	0.003540
165	CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY	11,933	3.333	0.009870
166	Cancer Control	1,991	3.302	0.002260
167	Brain Tumor Pathology	866	3.298	0.001020
168	LEUKEMIA & LYMPHOMA	10,904	3.280	0.012320
169	INTEGRATIVE CANCER THERAPIES	2,626	3.279	0.002610
169	SURGICAL ONCOLOGY-OXFORD	3,000	3.279	0.003930
171	Bladder Cancer	601	3.269	0.001900

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
172	Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia	3,593	3.231	0.006280
173	Clinical Breast Cancer	3,803	3.225	0.006210
174	PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH	3,694	3.201	0.003590
175	CURRENT PROBLEMS IN CANCER	1,111	3.187	0.001940
176	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	16,078	3.167	0.020880
177	LEUKEMIA RESEARCH	7,027	3.156	0.005780
178	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	2,281	3.099	0.001630
179	MEDICAL ONCOLOGY	7,745	3.064	0.006540
180	JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	5,828	3.019	0.005830
181	Radiology and Oncology	1,289	2.991	0.001780
182	ONCOLOGY-NEW YORK	2,600	2.990	0.002230
183	Cancer Epidemiology	4,347	2.984	0.008080
184	Oncology Letters	26,298	2.967	0.039980
185	Infectious Agents and Cancer	1,273	2.965	0.001670
186	Molecular Medicine Reports	27,430	2.952	0.039590
187	ONCOLOGY	5,019	2.935	0.003730
188	Analytical Cellular Pathology	800	2.916	0.000990
189	NUTRITION AND CANCER-AN INTERNATIONAL JOURNAL	7,469	2.900	0.003650
190	Journal of Gastrointestinal Oncology	2,761	2.892	0.005420
191	Clinical Genitourinary Cancer	3,644	2.872	0.007910
192	Breast Care	1,290	2.860	0.001770
193	Hereditary Cancer in Clinical Practice	512	2.857	0.000830

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

## 10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11. Publikationsliste

- Erst- und Co-Autorenschaften im peer-review Verfahren JIF
1. **Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A, Schilling R, Frey E, Hak J, Janhubová V, 2.98  
Kepakova K, Kepak T, Klco-Brosius S, Krawczuk-Rybak M, Kruseova J, Lackner H,  
Luks A, Michel G, Panasiuk A, Tamesberger M, Vetsch J, Balcerek M.  
Multicenter Offspring Study on the health of children born to childhood cancer  
survivors in Europe: Participant characteristics and study methods. *Cancer  
Epidemiol.* 2021;75:102052.
  2. Balcerek M, **Sommerhäuser G**, Schilling R, Hölling H, Klco-Brosius S, Borgmann- 3.89  
Staudt A. Health-related quality of life of children born to childhood cancer  
survivors in Germany. *J Psycho-Oncology* 2021; doi: 10.1002/pon.5752.
  3. **Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A, Astrahantseff K, Baust K, Calaminus G, 3.58  
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;  
doi:10.1007/s11764-020-00929-0.
  4. Schuster T, Borgmann-Staudt A, König CJ, **Sommerhäuser G**, Korte E, Hölling H, 0.88  
Schilling R, Balcerek M. Impfungen und Vorsorgeuntersuchungen –  
Präventionsverhalten bei Nachkommen ehemaliger kideronkologischer  
Patienten in Deutschland. *Klin Padiatr.* 2020;232(3):143-150. doi:10.1055/a-  
1114-6350.

### Übersichtsartikel

1. Borgmann-Staudt A, **Sommerhäuser G**, Balcerek G. Fertilitätserhalt bei Tumoren im  
Kindes- und Jugendalter. *Der Onkologe.* 2021; doi:10.1007/s00761-021-00908-9.
2. Borgmann-Staudt A, **Sommerhäuser G**, Balcerek G. Wird mein Kind gesund sein? WIR  
1/21 DLFH.
3. Lotz L, Balcerek M, **Sommerhäuser G**, Kortum, R, Borgmann-Staudt A. Kinderwunsch  
und Möglichkeiten der Fruchtbarkeitsbehandlung nach einer Krebstherapie im Kindes-  
und Jugendalter. WIR 1/19 DLFH.
4. **Sommerhäuser G**, Balcerek M, Lotz L, Borgmann-Staudt A. Erhalt der Fruchtbarkeit bei  
jungen Krebspatienten vor und nach Pubertätseintritt. WIR 4/18 DLFH.
5. König C J / **Sommerhäuser G**, Balcerek M, Borgmann-Staudt A. Fertilitätserhalt und  
Familienplanung in der pädiatrischen Onkologie. *TumorDiagn u Ther* 2018; 39(08): 509-  
512. DOI: 10.1055/a-0653-1432.
6. **Sommerhäuser G**, Balcerek M, Diesch T, Borgmann-Staudt A. Fertilität und  
Schwangerschaft nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. *Der Onkologe.* Mai  
2018, <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0382-3>.



## Broschüren und Patienteninformationsmaterialien

- Feb 2021 Informationsvideos (® Borgmann-Staudt A. Mitarbeit: **Sommerhäuser G**) für jugendliche Patientinnen (<https://player.vimeo.com/video/518493330>) und Patienten (<https://player.vimeo.com/video/518493376>) mit einer Krebserkrankung.
- Dez 2020 Patienteninformationsbroschüren, 2. Auflage (® Borgmann-Staudt A. Mitarbeit: **Sommerhäuser G**).  
*Lucie möchte einmal Mutter werden. Eine Informationsbroschüre für jugendliche Patientinnen mit einer Krebserkrankung.*  
*Mischa möchte einmal Vater werden. Eine Informationsbroschüre für jugendliche Patienten mit einer Krebserkrankung.*  
[https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag\\_borgmann\\_staudt/videosbroschuerenflyer/](https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/videosbroschuerenflyer/)
- Mär 2020 Informationsflyer *Transitionssprechstunde. Interdisziplinäre Nachsorge kideronkologischer Patientinnen und Patienten.* (Erstellung: **Sommerhäuser G**)  
[https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag\\_borgmann\\_staudt/spaetfolgen\\_transition\\_und\\_langzeitnachsorge/](https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/spaetfolgen_transition_und_langzeitnachsorge/)

## Präsentation

- Okt 2021 **Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A. *Kinderwunsch, Fertilität und Gesundheit der Nachkommen kideronkologischer Patienten.* Vortrag beim Deutschen Pflgetag 2021 in **Berlin**.
- Jun 2021 Borgmann-Staudt A, Stritter W, **Sommerhäuser G**. *Fertilität, Gesundheit der Nachkommen und Langzeitnachsorge ehemalg kideronkologisch Erkrankter.* Vortrag im Rahmen der internen Fortbildung in der Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie und Hämatologie der Charité, CVK in **Berlin**.
- Sep 2020 Radauer-Plank A, **Sommerhäuser G**, Alacán-Friedrich L, König C J, Sorz E, Schneider-Kempel M, Kager L, Borgmann-Staudt A, Balcerek M. *FeCt Hämatologie – Kinderwunsch & Fertilitätsaufklärung bei Patient\*innen mit angeborenen Anämien.* Posterpräsentation im Rahmen der 58. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- & Jugendheilkunde (ÖGKJ) in **Innsbruck**.
- Jan 2020 König C J, **Sommerhäuser G**, Radauer-Plank A, Schmidt S, Lackner H, Bardi E, Kager L, Sorz E, Schneider-Kempel M, Borgmann-Staudt A, Balcerek M. *FeCt Hämatologie – Kinderwunsch bei Patient\*innen mit seltenen Anämien.* Posterpräsentation im Rahmen der Tagung zur Fertilitätsprophylaxe, St. Anna Kinderspital **Wien**.
- Okt & Nov 2019 **Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A, Gonzalez Fernandez M J, Lotz L, Dittrich R, Schilling R, Hölling H., Balcerek M. *Assistierte Reproduktionstechniken (ART) und ihr Einfluss auf die Gesundheit von Nachkommen ehemaliger junger Krebspatienten.* Posterpräsentation auf der Jahrestagung der DGHO in **Berlin** & beim 1.Charité-Versorgungskongress in **Berlin**.

- Sep 2019 **Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A., Gonzalez Fernandez M.J., Lotz L., Dittrich R., Schilling R., Hölling H., Balcerek M. *FeCt Offspring Study. Assisted reproductive treatment and health outcome in offspring of childhood cancer survivors*. Vortrag beim 24<sup>th</sup> PanCare Treffen in **Basel**.
- Mai 2019 Borgmann-Staudt A, **Sommerhäuser G**, Fernandez Gonzalez M. *Informing patients and parents about fertility risks and preservation methods and possibilities to optimize female fertility* (Präsentation) und Teilnahme als Medical Representative an der Panel Discussion *Speaking of: What about costs, optimization of fertility and offspring health?* Im Rahmen der jährlichen Tagung der SIOPEurope, in **Prag**.
- Feb 2019 **Sommerhäuser G**. *FeCt, Nachkommenstudie. Fertilitätsstörungen in der Kinderonkologie: Schwangerschaft, Geburt und Nachkommen*. Projektvortrag im Rahmen der Sitzung der Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung der GPOH in **Bonn**.
- Nov 2018 Borgmann-Staudt A, Schuster T, **Sommerhäuser G**, Korte E, Schilling R, Hölling H, Balcerek M. *Ambulant health care utilization among children of childhood cancer survivors in Germany*. Posterpräsentation auf dem 50. Kongress der International Society of Paediatric Oncology, SIOPEurope, in **Kyoto**.
- Okt 2018 **Sommerhäuser G**, Balcerek M, Schilling R, Schuster T, Hölling H, Lotz L, Borgmann-Staudt A. *Maligne Erkrankungen und Fehlbildungen bei Nachkommen junger Krebspatientinnen -und patienten nach Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen*. Posterpräsentation auf der Jahrestagung der DGHO in **Wien**.
- Aug & Sep 2018 **Sommerhäuser G**. Projektvorstellung FeCt Hämatologie. *Fertilität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Anämien*. Vortrag im Rahmen der internen Fortbildung in den teilnehmenden Schweizer Studienzentren **Aarau, Basel, Bern, Luzern & Zürich**.
- Apr 2018 Balcerek M, Lobitz S, Schilling R, König CJ, **Sommerhäuser G**, Borgmann-Staudt A. *Fertilität in der nicht-malignen Hämatologie. Prävalenz, Risikofaktoren und Verläufe von Patienten mit seltenen Anämien*. Posterpräsentation auf dem Symposium Hämatologie Heute in **Ulm**.

## 12. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, meiner Doktormutter, für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche Unterstützung über die letzten vier Jahre. Insbesondere danke ich ihr für den Zugang zur Forschung und in die Publikationstätigkeit sowie für ihr Vertrauen, unsere Arbeitsgruppe auf (inter-)nationalen Kongressen präsentieren zu dürfen.

Frau Dr. med. Magdalena Balcerak, meiner Zweitbetreuerin, möchte ich für den intensiven Austausch im Rahmen unserer Forschungsarbeit danken. Durch ihre wertvollen Ratschläge und ansteckende Begeisterung wurde sie für mich zu einer wertvollen Mentorin, die jederzeit für ein persönliches Gespräch zur Verfügung stand.

Danken möchte ich zudem Herrn Dipl.-Soz. Ralph Schilling, dafür, dass er mir den Umgang mit großen Datensätzen und die Grundlagen der Statistik näherbrachte. Der Austausch auf persönlicher Ebene war immer aufbauend und (musikalisch) bereichernd.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Freund:innen und meinem Freund, die mich auf meinem bisherigen Weg unterstützten und immer Rückhalt für mich waren.

Ganz herzlich möchte ich mich bei der *Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs* für die finanzielle Unterstützung meiner Promotionsarbeit im Rahmen eines Stipendiums und für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken.