

## Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie



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

AMWF-Register Nummer	025/034	Klasse	S1
----------------------	---------	--------	----

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

#### HINTERGRUND

##### Zur Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie betrifft Patient\*innen, die in ihrer Kindheit oder Jugend aufgrund einer pädiatrischen Erkrankung (entweder onkologischer Ursache oder mit einer primär nicht malignen Ursache wie z.B. einer schwerwiegenden hämatologischen oder immunologischen Erkrankung) eine Operation, eine Strahlentherapie im Hypothalamus-, Hypophysen-, Gonaden- bzw. Beckenbereich oder eine Chemotherapie erhalten werden oder erhalten haben. Dargestellt werden neben den Risikofaktoren für einen möglichen Hypogonadismus oder für eine Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung auch deren Diagnostik, sowie etablierte und experimentelle Prophylaxe- und Behandlungsmaßnahmen.

Diese Leitlinie ergänzt und erweitert die S1 Leitlinie 025/003 „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“, die S3-Leitlinie 025/030 „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ und die S2k Leitlinie 015/082 „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ unter Berücksichtigung des internationalen Harmonisierungsprozesses von Leitlinien zur Nachsorge kinderonkologischer Patient\*innen [Skinner R 2017, van Dorp W 2016, Font-Gonzalez A 2016].

Aufgrund der Personalunion der Autoren der S2k Leitlinie 015/082 und S1 Leitlinie 025/034 bestehen in der vorliegenden Leitlinie keine Widersprüche, sondern sinnvolle Ergänzungen für die Zielgruppe der pädiatrischen Adressaten. Im Titel der S1 Leitlinie ist bereits zu erkennen, dass hier für die Pädiatrie detaillierte Handlungsanweisungen und in der aktualisierten Version neuere Evidenzen zu finden sind. Die vorliegende Leitlinie soll nicht nur den behandelnden Kinderhämato-onkolog\*innen, sondern auch den betreuenden ambulanten ärztlichen Kolleg\*innen vor und nach Abschluss einer gonadotoxischen Therapie dienen.

##### Epidemiologie

Nach Einführung der Therapieoptimierungsstudien zur Behandlung von kinderonkologischen Patient\*innen sind die 5-Jahres-Überlebensraten der jungen Patient\*innen, bei denen eine maligne Erkrankung vor dem 15. Lebensjahr auftrat, von 67% in den 80er Jahren auf aktuell 85% angestiegen und die aktuelle 15-Jahres-Überlebensrate beträgt 82% [Deutsches Kinderkrebsregister 2019]. Zunehmend rücken im klinischen Alltag auch die Spätfolgen der onkologischen Erkrankung und Therapie in den Vordergrund. Eine mögliche Spätfolge ist hierbei die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit der jungen Frauen und Männern.

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

Bei Jungen beträgt die Rate einer späteren Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung ebenfalls bis zu ein Drittel [Green DM 2009; Rentdorff R 2010; Balcerek M 2012] und nach einer Stammzelltransplantation über zwei Drittel [Borgmann-Staudt A 2011]. Auch bei Jungen ist in einzelnen Fällen nach einigen Jahren nach Chemo- und Strahlentherapie eine Erholung der Samenzellproduktion beschrieben [Pfitzer C 2014, Rovó A 2006].

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

### Beratung von Patient\*innen und Angehörigen

Eine ausführliche und vor allem auf das individuelle Risiko abgestimmte Aufklärung und Beratung von jungen Patient\*innen und deren Angehörigen zu Risiken, Diagnostik sowie zu Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten einer Fruchtbarkeitsstörung ist eine wichtige Grundlage für die individuelle Familienplanung. Auch wenn fertilitätserhaltende Maßnahmen zur Verfügung stehen, erfahren bislang nicht alle eine ausreichende Aufklärung [Korte E 2020]. Zudem wird von nur einem kleinen Teil der Patient\*innen mit einem Risiko für eine spätere Unfruchtbarkeit die Möglichkeit einer Kryokonservierung vor Therapie genutzt [Balcerek M 2019]. Ziel der Aufklärung sollte hierbei die selbstbestimmte Entscheidung von Patient\*innen und deren Sorgeberechtigten bezogen auf die Familienplanung sein [Borgmann-Staudt A 2019].

Die Pubertäts- und Fruchtbarkeitsentwicklung sollte bei allen kideronkologischen Patient\*innen im Rahmen der Nachsorge beobachtet und mit den Patient\*innen besprochen werden, um individuell weitere Maßnahmen abzustimmen.

## RISIKOFAKTOREN

### Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

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

#### Hohes Risiko

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

##### Bei Mädchen:

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

##### Bei Jungen:

- Eine Hodenkapsel ist schützend bei inguinaler und iliakaler Bestrahlung. Wenn der Hoden im Bestrahlungsfeld liegt, kann die Kapsel jedoch verstärkend wirkend!
- TBI  $\geq 10$  Gray bei Mädchen bzw.  $\geq 4$  Gray bei Jungen [Borgmann-Staudt A 2011; Wallace WH 2005; Wasilewski-Masker K 2014]
- Bei Mädchen: Busulfan  $\geq 14$  mg/kg/KG kumulative Dosis, [Borgmann-Staudt A 2011; Pfitzer C 2014] bei Jungen: Procarbazin  $\geq 6$  g/m<sup>2</sup> [Brämswig JH 1990, Mauz-Körholz C 2015]

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

- Busulfan bei Jungen ( $> 0.4$  g/m<sup>2</sup>) [Borgmann-Staudt A 2011; Pfitzer C 2014]

- Carboplatin ( $> 2 \text{ g/m}^2$ )<sup>1</sup>
- Cisplatin ( $> 0.5 \text{ g/m}^2$ ) [Reinmuth S 2013]
- Cyclophosphamid ( $> 10 \text{ g/m}^2$ ) [Jahnukainen K 2011]
- Etoposid ( $> 5 \text{ g/m}^2$ ) [Reinmuth S 2013]
- Ifosfamid ( $> 42 \text{ g/m}^2$ ) [Rentdorff R 2010]
- Melphalan ( $> 0.14\text{--}0.24 \text{ g/m}^2$ ) [Meistrich ML 2005]
- Procarbazin (bei Mädchen:  $> 6 \text{ g/m}^2$ , bei Jungen:  $> 3 \text{ g/m}^2$ ) [Brämswig JH 1990, Mauz-Körholz C 2015]

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

### Hypogonadismus

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

Als Risikofaktoren für eine Androgendefizienz sind hochdosierte Gaben von Procarbazin [Howell SJ 2000], eine testikuläre Bestrahlung  $\geq 20 \text{ Gray}$  [Howell SJ 2002] oder eine Schädelbestrahlung  $\geq 30 \text{ Gray}$  [Koustenis E 2013] bekannt. In einer aktuellen Studie zeigte sich allerdings eine Einschränkung der Leydigzellfunktion auch bei einer testikulären Strahlendosis von unter  $20 \text{ Gray}$ , und das auch einige Jahre nach Bestrahlung [Taneja S 2019].

### Pubertätsentwicklung

Ebenfalls kann bei einer Schädelbestrahlung eine Abweichung des Menarchealters sowohl im Sinne einer Pubertas praecox als auch im Sinne einer Pubertas tarda auftreten [Wessel T 2011]. In Analogie kann sich beim Jungen eine verspätete/verzögerte Spermatarche zeigen.

### Beeinträchtigung der Uterusfunktion mit dadurch bedingten Schwangerschaftskomplikationen

Nach abdominaler Bestrahlung ( $> 14 \text{ Gray}$ ), die den Uterus mit einschließt, können vermehrt Fehlgeburten, Frühgeburtslichkeit und/oder ein zu niedriges Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter auftreten [AMWF Leitlinie 025/030; Green DM 2009; Reulen RC 2009].

## DIAGNOSTISCHE NACHSORGE

Die Überwachung der Pubertäts- und Fruchtbarkeitsentwicklung erachten wir als wichtigen Bestandteil innerhalb der Betreuung ehemaliger kideronkologischer Patient\*innen bzw. Patient\*innen mit nicht-malignen Erkrankungen, die mit ähnlich intensiven Behandlungsprotokollen mit identischen Nebenwirkungen therapiert werden. So sollten jährlich Anamnese und Tannerstadien, sowie bei entsprechendem Risiko und Wunsch der Betroffenen Hormon- und Spermienanalysen ab dem 14. Lebensjahr [AWMF Leitlinie 025-030] vom behandelnden Arzt angeboten werden:

### Bei Mädchen

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

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

Hormonanalyse bei 28 Tage Zyklus (einschließlich Normwerte):

<sup>1</sup> Unsichere Datenlage bezüglich Carboplatin und dem Effekt auf die Fruchtbarkeitsentwicklung

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

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

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

### Bei Jungen

Anamnese inklusive Angaben zur Hodenentwicklung, Spermarche und zu einer potentiellen Hormoneinnahme.

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

Das Spermiogramm ist der Goldstandard zur Beurteilung der männlichen Fertilität [WHO 2010], stellt jedoch nur eine Momentaufnahme dar. Erhebliche Variationen im zeitlichen Verlauf (auch in Abhängigkeit von der Pubertätsentwicklung) sind möglich. Ein auffälliges Ergebnis (Azoospermie, Oligospermie, Teratozoospermie) sollte mehrfach und frühestens nach 10 Wochen durch weitere Samenzellanalysen bestätigt werden. Ein spontaner Wiedereintritt der Spermatogenese ist auch Jahre nach Chemo- bzw. Radiotherapie möglich [Pfitzer C 2014, Rovó A 2006, Taneja S 2019].

**Abbildung 2** (siehe Anhang) gibt einen Überblick über die Normwerte des Spermiogramms.

Hormonanalyse (inklusive Normwerte) sind vor allem im Verlauf bzw. vor und nach Therapie zu beurteilen:

- Testosteron (Erwachsene ≥12 nmol/l); LH (präpubertär 0,2-0,8 IU/L; postpubertär 2-10 IU/L), FSH (1,4-10 IU/ml ab dem 12. LJ), Inhibin B (Erwachsene: 120-400 ng/L)

Die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung einer eventuellen Sexualhormonsubstitution zu betrachten.

Der Testosteronwert unterliegt tageszeitlichen Schwankungen mit höchsten Werten in den Morgenstunden. Auffällige Ergebnisse sollten durch mindestens eine weitere Hormonanalyse bestätigt werden und ihre Beurteilung der europäischen Leitlinie zum männlichen Hypogonadismus folgen [Dohle G 2018].

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

### Für Mädchen

#### **Fertilitätsprotektive Maßnahmen ab der Pubertät, vor/im reproduktiven Zeitfenster nach Therapiebeginn**

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

Die Kryokonservierung von Ovargewebe ist eine etablierte Methode und erfordert keine vorausgehende hormonelle Stimulation. Laut dem Netzwerk Fertiprotekt e.V. wurden von 2007-2018 insgesamt 197 Ovargewebstransplantationen durchgeführt. Die Schwangerschaftsrate betrug hierbei 29,4% [AWMF 015/082, DIR 2019]. CAVE: Die Retransplantation von malignen Zellen ist, v. a. bei

systemischen Erkrankungen, denkbar [Dolmans MM 2013]. Die Kombination der Gewinnung von Ovargewebe und anderen notwendigen Maßnahmen (z. B. Anlage Broviak Katheter) in einer operativen Sitzung ist sinnvoll.

Bei der Methode der in vitro Maturation (IVM) werden unreife Eizellen aus dem in vivo belassenen, nicht stimulierten Ovar entnommen [Chan JL 2015].

In einem kombinierten Protokoll werden Eizellen aus dem nicht stimulierten entnommenen Ovargewebe, in vitro maturiert und separat eingefroren [Segers I 2015].

Ovaropexie bei Bestrahlung im Beckenbereich.

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Protektion (i. B. GnRH-Agonisten) ist weiterhin fraglich und als alleinige Maßnahme nicht ausreichend (AWMF 015/082). Werden GnRH-Agonisten [z. B: 3,57 mg Leuprorelin/ Monat s.c. oder i.m.] im Rahmen einer Chemotherapie appliziert, so sollte die Gabe idealerweise 1-2 Wochen vor dem Beginn der Chemotherapie verabreicht werden, da die initiale FSH-Freisetzung („Flare up“) zu einer ungewünschten ovariellen Stimulation führt. Ist das Zeitfenster bis zum Beginn der Chemotherapie deutlich kürzer als eine Woche, so besteht entweder die Möglichkeit, die GnRH-Agonisten mit GnRH-Antagonisten zu kombinieren, um den „Flare up“ zu verringern oder die erste Gabe des GnRH-Agonisten erst 1-2 Wochen nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie zu applizieren. Zu empfehlen sind monatlich oder 3-monatlich zu applizierende Depotpräparate, deren supprimierende Wirkung bis 1-2 Wochen nach der letzten Chemotherapie anhalten sollte.

### **Fertilitätsprotektive Maßnahmen vor der Pubertät, vor Therapiebeginn**

Ovaropexie bei Bestrahlung im Beckenbereich.

Die Kryokonservierung von präpubertärem Ovargewebe erfordert eine spätere Eizellreifung. Es wurde bereits von einer erfolgreichen Retransplantation von präpubertärem Ovargewebe berichtet [Ernst E 2013]. CAVE: Die Retransplantation von malignen Zellen ist denkbar!

### **Therapiemöglichkeiten bei V. a. Infertilität nach onkologischer Therapie**

Hormonbehandlung bei Kinderwunsch bei hypogonadotropem Hypogonadismus.

- LH/ FSH bei Kinderwunsch: Täglich Gabe von Gonadotropin s.c. in Abhängigkeit von der Ovarresponse, zur Follikelreifung unter Ultraschall- und Hormonanalyse (E2, P, LH) Kontrollen.
- Pulsatile Pumpentherapie mit GnRH

Hormonersatztherapie bei prämaturer Ovarialinsuffizienz (POF)

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

Hormonbehandlung bei pubertas praecox und pubertas tarda nach kranieller Radiatio

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

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

## **Für Jungen**

### **Fertilitätsprotektive Maßnahmen ab der Pubertät, vor Therapiebeginn**

Kryokonservierung von Spermien (nach Ejakulation, Elektrostimulation, Hodenbiopsie [TESE]) als Fertilitätsreserve für spätere assistierte reproduktive Maßnahmen. In der Regel möglich vor Therapiebeginn ab: 13. LJ, Tanner 3 (Wachstum von Skrotum und Testes; Längenwachstum des Penis; Schamhaare kräftiger mit umschriebener Ausdehnung) und Hodenvolumen  $\geq 10\text{ml}$  [Nielsen CT 1986]. Darüber hinaus weisen ein Anstieg von LH, FSH und Testosteron auf den Beginn und das Fortschreiten der Pubertätsentwicklung hin und sollten mitbestimmt werden.



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

**Empfehlung**

- multifokale TESE in Vollnarkose mit gleichzeitiger mikroskopischer Beurteilung der Tubuli seminiferi. Bei fehlendem Nachweis reifer Spermien im Nativpräparat: wiederholte Biopsate in unterschiedlichen Lokalisationen!
- Eine Kombination von TESE und anderen notwendigen Maßnahmen (z.B. Anlage Broviak Katheter) in einer Sitzung ist sinnvoll.
- Wenn (noch) keine Spermien im Hoden gebildet werden, kann eine Hodenbiopsie mit noch unreifen Spermatogonien kryokonserviert werden, um die spermatogonialen Stammzellen zu asservieren (s. u.)

Die Kryokonservierungsprotokolle von Hodengewebsproben mit und ohne Spermien unterscheiden sich voneinander ebenso wie die Kryokonservierungsprotokolle von Ejakulatspermien. Das zuständige Labor sowie die entnehmende Einrichtung müssen AMG-konform arbeiten und eine Erlaubnis nach AMG §20b und 20c vorweisen.

Vor einer Operation muss die Strategie zur Kryokonservierung von testikulären Spermien und/oder Stammzellen festgelegt sein, da bei fehlendem Nachweis von Spermien, dieses Gewebe – aufgrund unterschiedlicher Protokolle - nicht zwanglos zur Asservierung von Stammzellen genutzt werden kann. Die Stammzellkryokonservierung ist ein bislang als rein experimentelles Verfahren, das einer separaten Einwilligung bedarf und darüber hinaus durch ein Ethikvotum abgesichert werden muss. Es ist empfohlen, hier mit den dafür ausgewiesenen Zentren (z.B. in Deutschland mit Androprotect) zusammen zu arbeiten.

Eine Elektro- bzw. Vibratorstimulation ist ggf. in Narkose nach Spermarche möglich, geht allerdings mit einer nicht zuverlässigen Spermienausbeute einher.

Eine Kryokonservierung sowohl von Spermien aus dem Ejakulat als auch aus dem Hodengewebe erfordert aufgrund einer entweder zahlenmäßig bereits von Beginn reduzierten Spermienanzahl und/oder einer verminderten Spermienmotilität bzw. -vitalität nach dem Einfrieren und wieder Auftauvorgang eine spätere ovarielle Stimulation der Partnerin und eine ICSI-Behandlung. Die Erfolgsraten sind hierbei abhängig von multiplen Faktoren (Spermienqualität, Alter der Frau zum Zeitpunkt der Therapie, weitere Sterilitätsfaktoren auf Seiten der Frau etc.).

**Fertilitätsprotektive Maßnahmen vor Pubertät, vor Therapiebeginn**

Die Kryokonservierung von immatorem Hodengewebe, welches mittels Biopsie entnommen wird, ist noch ein experimenteller Ansatz: die erforderliche, anschließende Spermienreifung aus den spermatogonialen Stammzellen ist beim Menschen noch nicht erfolgt. Gesunder Nachwuchs bei Primaten bereits publiziert [Kanbar M 2019]. Die Stammzellkryokonservierung erfordert als rein experimentelles Verfahren [Fayomi AP 2019, Neuhaus 2019, Gossens 2020] eine separate Einwilligung zu Forschungszwecken, muss durch ein Ethikvotum abgesichert werden und sollte in Zusammenarbeit mit einem der wenigen in Europa dafür ausgewiesenen Zentren (z. B. in Deutschland mit Androprotect am Centrum für Reproduktionsmedizin und Androloge, Münster) erfolgen.

**Therapiemöglichkeiten bei Infertilität und Androgendefizienz nach onkologischer Therapie**

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

- Hypogonadotroper Hypogonadismus (bei Patienten mit Hirntumor oder kranialer Radiatio):  
Vor Pubertät:
  - Pubertäts- und Fertilitätsinduktion ab 13. bis 14. Lebensjahr
  - Zunächst: HCG 750-1500-3000 IE s.c. 2x/Woche + FSH 150 IE s.c. 3x/Woche
  - Umstellung auf Testosteronsubstitution (s.u.) bei adultem Phänotyp, abgeschlossenem Hodenwachstum, ausgereifter Spermatogenese und aktuell fehlendem KinderwunschGonadotropin- und Testosterondosierung entsprechend dem Testosteronspiegel (Ziel: mittlerer Normbereich) anpassen und alle 3 Monate überprüfen.  
Nach Abschluss der Pubertät:
  - Zunächst: Testosteronsubstitution (s.u.) bis Kinderwunsch besteht
  - Bei Kinderwunsch: Umstellung auf HCG + recFSH s.c. (Dosis s. o.)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus (bei testikulären Synthesestörungen)

Testosteronsubstitution, im Fall eines späteren Kinderwunsches ist auch hier in Abstimmung mit einem andrologischen Zentrum die Umstellung auf Gonadotropine passager sinnvoll, wenn Kinderwunsch vorhanden ist.

- **Indikation:** frühestens ab 12.-13. LJ, abhängig vom Serumspiegel und klinischer Symptomatik
- Vor Therapiebeginn mit Testosteron: Kryokonservierung von Spermien anbieten, da Spermatogenese unter Substitution durch negativen Feedbackmechanismus eingeschränkt ist. Ggfs. ist vor Einleitung einer Testosteronbehandlung die Stimulation der endogenen Testosteronsynthese zur Durchführung einer Spermienasservierung durch hCG sinnvoll (ggfs. In Kombination mit recFSH). Im Erwachsenenalter ist auch nach Absetzen der Testosteronsubstitution die Erholung der Spermatogenese möglich und kann durch die passagere Gabe von Gonadotropinen die endokrine Reserve des Hodens und in der Folge die Spermienbildung unterstützen.
- **Applikationsformen:** transdermal, intramuskulär (wenig effektiv: orale Präparate)  
Die transdermale Applikation ist zu bevorzugen, da hier die Simulation physiologischer zirkadianer Testosteronschwankungen mit hohem morgendlichen Testosteronspiegel am ehesten möglich ist (in niedriger Dosierung beginnen, dann entsprechend dem Serum Testosteron anpassen).
  - Testosterongele oder Lösungen sind in Dosierungen von 10 mg bis 125 mg verfügbar. Einstiegsdosis liegt meist bei 50-60 mg/d. Angestrebter Testosteron Wert  $>12\text{nmol/l}$ , Die Transdermale Applikationsformen sind erst ab dem 18. Lebensjahr zugelassen.
  - Intramuskulär z.B.: Testosteron Undecanoat 1000mg alle 12 Wochen (ab 18. Lebensjahr zugelassen) oder kurzwirksame Testosterone 250 mg alle 2-3 Wochen, zugelassen für minderjährige Patienten.
  - Oral z.B. Testosteron Undecanoat (Andriol Testocaps) Kapseln 2-3/d einzunehmen mit fettreicher Mahlzeit, kurze Bioverfügbarkeit, ab dem 18. Lebensjahr zugelassen.
- Therapieüberwachung:
  - Klinik: Behaarungsmuster, Bartwuchs, Fettverteilungsmuster, Gewichtsveränderung, Zunahme von Muskelmasse, Gynäkomastie inklusive anamnestischer Evaluation von Libido, sexueller Aktivität, kognitiven Fähigkeiten, depressiver Stimmung bzw. Stimmungsschwankungen
  - Hormonwerte: initial Kontrollen z.B. alle 3 Monate, im Verlauf jährlich, ggf. regelmäßige Reevaluation unter Therapiepause, z.B. nach 6-12 Monaten [Dohle G 2018]
  - Zusätzlich Kontrollen von Hämoglobin, Hämatokrit

#### Künstliche Befruchtung

- Prinzipiell möglich: Insemination, IVF, ICSI
  - Bei einer schweren Fertilitätseinschränkung wird in den meisten Fällen die intrazytoplasmatische Injektionstherapie (ICSI) in Kombination mit der in-vitro Fertilisation (IVF) die Therapie der Wahl bei einer männlichen Fertilitätsstörung sein.
  - Bei Vorliegen einer persistierenden Azoospermie können mittels mikrochirurgischer testikulärer Spermienextraktion TESE je nach vorausgegangener Erkrankung und Therapie in bis zu 50% der Fälle vitale Spermien gewonnen und kryokonserviert werden, die für eine künstliche Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion ICSI geeignet sind.
  - Der optimale Zeitpunkt für eine TESE nach einer onkologischen Therapie ist nicht bekannt. Es sollte jedoch mindestens ein Jahr nach Ende der Therapie abgewartet werden, ob eine Erholung der Spermatogenese eintritt. Auch nach 12 Jahren nach Therapieende kann noch eine Spermatogeneseinduktion beobachtet werden. Liegen allerdings weitere Pathologien, wie ein Hypogonadismus oder eine Ejakulationsstörung vor, sollte die Therapie nicht verzögert werden.
  - Eine einfache IVF oder eine Insemination (IUI) werden nur in den Fällen zum Einsatz kommen können, in denen eine weitgehende Normalisierung der Ejakulatparameter eingetreten ist und zusätzliche weibliche Fertilitätseinschränkungen hinzukommen. Für Männer mit schweren Fertilitätsstörungen kommen diese Verfahren nicht in Betracht.

### Ejakulations- und Erektionsstörungen

- Können Folge einer Operation mit Nervenläsion im kleinen Becken oder aber im Retroperitoneum sein. Bei retrograder Ejakulation kann eine Antegradisierung z.B. mit Imipramin 50mg über z.B. 5 Tage versucht werden. Auch kann nach Harnalkalisierung eine Kryokonservierung von Urinspermien mit nachfolgender Kinderwunschbehandlung mittels ICSI versucht werden. Bei Persistenz der Ejakulationsstörung oder einer vollständigen Anejakulation kann zur Spermengewinnung eine (mikrochirurgische) TESE durchgeführt werden zur Spermengewinnung, Kryokonservierung und nachfolgender ICSI Therapie erfolgen.
- Bei Erektionsstörungen aufgrund von postoperativen Nervenläsionen kann eine individualisierter Therapie mit PDE5 Inhibitoren, Schwellkörperinjektionen mit Prostaglandinen oder aber die operative Schwellkörperprothetik in Betracht gezogen und dem Patienten nach individualisierter Diagnostik angeboten werden.

### Weitere Möglichkeiten der Erfüllung des Kinderwunsches

#### Samenzellspende

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

#### Embryonenspende

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

#### Eizellspende

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

#### Uterustransplantation

Diese ist auch in Deutschland möglich aber noch experimentell und sehr aufwändig. Es sind nach Uterustransplantation bereits Geburten erfolgt.

#### Leihmutterschaft

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

#### Adoption

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

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

### SCHWANGERSCHAFTSVERLÄUFE UND GESUNDHEIT DER NACHKOMMEN

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

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



## ANHANG

## Abbildung 1

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

## Hohes Risiko

- **abdominelle Bestrahlung bzw. TBI** (Eierstock-Dosis  $\geq 10$  Gray bzw. testikuläre Dosis  $\geq 4$  Gray)
- **Mädchen: Busulfan**  $\geq 16$  mg/kg/KG; **Jungen: Procarbazin**  $\geq 6$  g/m<sup>2</sup> (früher bei M. Hodgkin)

## Mittleres Risiko

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

## Geringes Risiko

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

**Abbildung 2**

Spermiogramm Referenzbereiche:

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

[WHO 2010]