

**Anhangsdokumente der Leitlinie  
„Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“  
der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) und der  
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH)  
AWMF-Register-Nr.: 025/030**

**Inhaltsverzeichnis**

A	Suchstrategie	siehe Methodenreport
B	Vorarbeiten – Tabellen, Manuale	3
B.1	Überblick über nationale, therapieorientierte Nachsorgeprotokolle	3
B.2	Therapieempfehlungen der evidenzbasierten Nachsorgeleitlinien der Children ´s Oncology Group	18
B.3	Risikofaktoren – Manuale	46
B.3.1	Manual A	46
B.3.2	Manual B	72
B.3.3	Manual C	94
B.4	Vergleich nationaler und US-amerikanischer Long Term Follow up Empfehlungen	114
C	Formular mögliche Interessenkonflikte	siehe Methodenreport
D	Ergebnisse der externen Begutachtung	siehe Methodenreport
E	Evidenzgraduierung nach Kapiteln	135
E.1	Evidenzgraduierung bestehender Leitlinien	135
E.2	Evidenztabelle – Reviews	136
E.2.1	Übersichten, systematische Reviews, Metaanalysen	136

E.2.2	Reviews – Wachstum	227
E.2.3	Reviews – Knochen	297
E.2.4	Reviews – (Neben-) Schilddrüse, Nebennieren	330
E.2.5	Reviews – Gonaden	363
E.2.6	Reviews – Adipositas	441
E.3	Evidenztabellen – Kapitel	493
E.3.1	Kapitel – Wachstum	493
E.3.2	Kapitel – Knochen	554
E.3.3	Kapitel – (Neben-) Schilddrüse, Nebennieren	614
E.3.4	Kapitel – Gonaden	636
E.3.5	Kapitel – Adipositas	714
E.4	Ergänzende Literaturlauswahl	772

## B Vorarbeiten – Tabellen, Manuale

### B.1 Überblick über nationale, therapieorientierte Nachsorgeprotokolle

Therapieprotokoll	Stand	Bemerkung(en)	Perzentilen	Tanner
1. AIEOP-BFM ALL 2009	Apr 10	Bei Bestimmung der Sexual- und Wachstumshormone, keine genaue Angabe, um welche es sich im Detail handelt	1. und 2. Jahr dreimonatlich, 3. Jahr sechsmonatlich, dann jährlich bis Abschluss Pubertät (ausgewachsen)	1. und 2. Jahr sechsmonatlich, 3.-5. Jahr einmalig, dann jährlich bis Abschluss Pubertät (ausgewachsen)
2. EsPhALL	Apr 10 (s.1.)	keine gesonderten Nachsorgeempfehlungen !! → <b>Empfehlungen wie AIEOP BFM ALL 2009</b>	1. und 2. Jahr dreimonatlich, 3. Jahr sechsmonatlich, dann jährlich bis Abschluss Pubertät (ausgewachsen)	1. und 2. Jahr sechsmonatlich, 3.-5. Jahr einmalig, dann jährlich bis Abschluss Pubertät (ausgewachsen)
3. Interfant 06	Apr 10 (s.1.)	keine gesonderten Nachsorgeempfehlungen !! → <b>Empfehlungen wie AIEOP BFM ALL 2009</b>	1. und 2. Jahr dreimonatlich, 3. Jahr sechsmonatlich, dann jährlich bis Abschluss Pubertät (ausgewachsen)	1. und 2. Jahr sechsmonatlich, 3.-5. Jahr einmalig, dann jährlich bis Abschluss Pubertät (ausgewachsen)
4. B-NHL BFM 04	Feb 06	–	jährlich	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen)
5. B-NHL BFM 04 Ritux.	Feb 06	keine gesonderten Nachsorgeempfehlungen	k.A.	k.A.
6. ALCL 99	Feb 06	–	jährlich	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen)
7. LBL-Register	?	kein eigener Plan	k.A.	k.A.

8. ALCL-Relapse	?	–	erste fünf Jahre jährlich, dann zweijährlich (Wachstumskurven)	erste fünf Jahre jährlich, dann zweijährlich: Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese
9. ALL-REZ BFM 2002	Jun 03	keine Antwort	1. Jahr dreimonatlich, 2. Jahr sechsmonatlich, 3.-5. Jahr jährlich, 8. Jahr einmalig (Größe, Gewicht)	k.A.
10. ALL-SZT BFM 2003	?	keine Antwort	1./2. Jahr alle drei Monate, 3.-5. Jahr jährlich, 8. Jahr einmalig: Größe, Gewicht	k.A.
11. AML-BFM 2004	Mar 10	–	jährlich	1. und 2. Jahr sechsmonatlich, dann jährlich
12. Relapsed AML 2009	?	kein eigener Plan	k.A.	k.A.
13. ML-DS 2006	Dec 06	– in D als Amendment zu AML-BFM 2004 (s. dort) – nach Therapieende regelmässige klinische Vorstellung + Labor nach Indikation (jährl. Follow-up zur Vermeidung von Spätschäden)	k.A.	k.A.
14. TMD Prävention 2007	Jan 07	kein eigener Plan	k.A.	k.A.
15. AML SCT-BFM 2007	?	keine Antwort	jährlich (Wachstumskurve)	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese)
16. CML-paed II	?	keine Antwort	k.A.	k.A.
17. CPT-SIOP-2000	?	keine Antwort	k.A.	k.A.

18. CoALL-08-09	Feb 03	CoALL 97/AML-BFM 98 follow up - liegen auf <u>kinderkrebsinfo</u> nur für CoALL 97 vor !	jährlich	1. und 2. Jahr sechsmonatl., dann jährlich (Hodenvolumen, Tannerstadium)
19.-21.CWS-SoTiSar, CWS- Guidance, CWS-2007-HR	Jul 09	<u>Register SoTiSaR</u> = alle Patienten gemeldet, <u>CWS-2007-HR-Studie</u> = Teil der Patienten, <u>CWS-Guidance</u> = Behandlungsempfehlung für ALLE Patienten (www.cws.olgahospital- stuttgart.de), Nachbearbeitung spätfolgen- assoziierter Nachsorge von Prof. Dr. Langer (LESS- Studie, Erlangen)	Größe, Gewicht in sechsmonatl. bis jährlichen Intervallen, <b>nach</b> <b>Bestrahlung</b> jährlich Extremitätenlängenmessung (bei Auffälligkeiten im Wachstum Funktionsprüfung von Schild- drüse/Hypoth.-Hypophy.-Achse),	jährlich bis ausgewachsen/erwachsen (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese)
22. EURAMOS 1	Sep 04	Rekrutierung EURAMOS1 Frühjahr 2011 beendet, keine spezielle endokrinologische Nachsorge → <b>geregelt in</b> <b>LESS-Empfehlungen zur</b> <b>Nachsorge bei</b> <b>Osteosarkom (COSS)</b>	jährlich (inkl. Sitzhöhenbestimmung bei bestrahlten Patienten)	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese)
23. EuroNet-PHL-C1	Aug 06	keine Antwort	k.A.	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese, evtl. Ovarienvolumen)
24. EU-RHAB	?	kinderkrebsinfo.de S.114,144,172 !! Nachsorgeplan?	k.A.	k.A.

25. EWING 2008	?	keine Antwort: nnur allgemeine Angaben zur Nachsorge (= Klin. Untersuchung, Geschlechts-/Wachstums-/Schilddrüsenhormone), Genaue Angaben im Euro E.W.I.N.G. 99-Protokoll (s.u.↓)	1. und 2. Jahr zweimonatl., 3. Jahr alle 3 Monate, 4. Jahr sechsmonatl., dann jährlich einmalig (Klinische Untersuchung)	1. und 2. Jahr zweimonatl., 3. Jahr alle 3 Monate, 4. Jahr sechsmonatl., dann jährlich einmalig (Klinische Untersuchung)
EWING-Sarkom 99	Jul 04	–	jährlich (inkl. Sitzhöhebestimmung bei stammbestrahlten Patienten)	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese)
26. EWOG-MDS 2006	Sep 04	→ <b>endokrinologische Nachsorge entsprechend den zentrumsüblichen Nachsorgestandards</b>	k.A.	k.A.
27. HB 99	?	kinderkrebsinfo.de Nachsorgeplan	k.A.	k.A.
28. HIT 2000	Jan 08	–	1. und 2. Jahr 6-8 wöchentl., 3.-5. Jahr 3-6 monatl., 6.-10. Jahr alle 6-12 monatl., (Körperlänge, Sitzhöhe, Gewicht, Armspannweite, Kopfumfang), Körpermasse bei jedem Vorstellungstermin)	1. und 2. Jahr 6-8 wöchentl., 3.-5. Jahr 3-6 monatl., 6.-10. Jahr alle 6-12 monatl., (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese)

29. HIT-HGG-2007	Jan 10	weiterführende endokrinol. Diagnostik empfohlen bei Polydysie, Polyurie, Hypernatriämie (Diabetes insipidus) nach Konsultation eines pädiatrischen Endokrinologen	1. und 2. Jahr (erster Follow-up sechs Wochen nach Therapieende) 4x, 3. -5. Jahr 2x, dann individuell (Größe, Gewicht, Sitzhöhe)	1.-5. Jahr jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese), dann individuell
30. HIT-REZ 2005	Nov 05	Angabe(n) nur "Körpermaße"	1. und 2. Jahr zweimonatl., 3.-5. Jahr 4-6 monatl. 6.-10. Jahr 6-12 monatl. (Körpermaße)	1. und 2. Jahr zweimonatl., 3.-5. Jahr 4-6 monatl. 6.-10. Jahr 6-12 monatl. (Körpermaße)
31. HLH-2004	Feb 11	im internationalen Studienprotokoll keine Nachsorgeempfehlungen enthalten, Integration erst in neuer Studie	k.A.	k.A.
32. Kraniopharyngeom 2007	2007	<b>wird zum Erhebungszeitpunkt aktualisiert</b>	jährlich (Gewicht, Größe, Kopfumfang), alle zwei Jahre DEXA (nur bei adipösen Patienten, BMI>3SD)	jährlich Tannerstadium (Angabe: Pubertätsstadium),
33. LCH III	?	jährlich Schädel-MRT bei Diabetes insipidus oder Endokrinopathien	bei/ohne Risiko einer Organbeteiligung und bei multifokaler Knochenbeteiligung (special site) sechsmonatl. (Größe, Gewicht)	bei/ohne Risiko einer Organbeteiligung und bei multifokaler Knochen-beteiligung (special site) sechsmonatl. (Nur Angabe: <u>Pubertätsstatus</u> )

34. NB 2004	Sep 04	-	Wachstumskurve 1.-5. Jahr jährlich am Jahresende, dann alle zwei Jahre	1.5. Jahr jährlich am Jahresende, dann alle zwei Jahre (Nur Angabe: Pubertätsassessment?)
35. NB 2004 HR	May 07	-	Wachstumskurve 1.-5. Jahr jährlich am Jahresende, dann alle zwei Jahre	k.A. (nur Angabe: Pubertätsassessment?)
36. NPC-2003-GPOH	Jun 06	-	jährlich	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen)
37. Register seltener Tumore	?	kein eigener Plan --> <b>wegen Heterogenität keine einheitl. Nachsorge- empfehlungen, für seltene Hode-/Eierstocktumoren, Empfehlungen der MAKEI- Studie</b>	k.A.	k.A.
38. SIOP 2001/GPOH	Jan 03	-	jährlich (bei bestrahlten Patienten inkl. Sitzhöhe- bestimmung)	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen)

39. SIOP LGG 2004	Apr 04	Endokrinologie lt. Angabe individuell zu behandeln (in Kooperation mit Endokrinologen), dann nach SIOP-LGG 2004-Protokoll falls Patient unter Polyurie (v.a. nachts), Hypernatriämie o.ä. leidet--> water deprivation test	1. bis 3. Jahr alle drei Monate, 4. und 5. Jahr alle sechs Monate, 6. bis 10. Jahr jährlich (Größe, Gewicht, Sitzhöhenbestimmung)	1. bis 3. Jahr jährlich, dann bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung oder Wachstum, Radio-/Chemotherapie (Tannerstadium, Hodenvolumen, Zyklusanamnese)
40. RiK	?	keine eigenen Nachsorgeempfehlungen, <b>siehe LESS-Studie</b>	k.A.	k.A.
41. MAKEI 2005	Mar 06	–	jährlich	1. und 2. Jahr sechsmonatl., dann jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen)
42. EURO-LB 02	Feb 06	–	jährlich	jährlich (Tannerstadium, Hodenvolumen)
<sup>1</sup> bei Jungen <sup>2</sup> bei Mädchen				

Therapieprotokoll	IGF-1, IGF-BP3	Labor Pubertät	Labor Schilddrüse	Sonografie Schilddrüse
1. AIEOP-BFM ALL 2009	bei Wachstumsstörungen	bei Störungen der Pubertätsentwicklung	nach Therapieende alle zwei Jahre <b>nur nach Schädelbestrahlung</b>	nach Therapieende alle zwei Jahre <b>nur nach Schädelbestrahlung</b>
2. EsPhALL	bei Wachstumsstörungen	bei Störungen der Pubertätsentwicklung	nach Therapieende alle zwei Jahre <b>nur nach Schädelbestrahlung</b>	nach Therapieende alle zwei Jahre <b>nur nach Schädelbestrahlung</b>
3. Interfant 06	bei Wachstumsstörungen	bei Störungen der Pubertätsentwicklung	nach Therapieende alle zwei Jahre <b>nur nach Schädelbestrahlung</b>	nach Therapieende alle zwei Jahre <b>nur nach Schädelbestrahlung</b>
4. B-NHL BFM 04	k.A.	einmalig nach Pubertätsende und bei pathol. Befund in Pubertätsentwicklung/ Perzentilen (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron <sup>1</sup> , Östradiol <sup>2</sup> , ggf. Stimulationstest)	k.A.	k.A.
5. B-NHL BFM 04 Ritux.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
6. ALCL 99	k.A.	einmalig nach Pubertätsende und bei pathol. Befund in Pubertätsentwicklung/ Pubertätsentwicklung (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstest)	k.A.	k.A.
7. LBL-Register	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
8. ALCL-Relapse	k.A.	erste fünf Jahre jährlich, dann zweijährlich (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol)	erste fünf Jahre jährlich, dann zweijährlich (T4, fT4, TSH)	erste fünf Jahre jährlich, dann zweijährlich: Sonografie Schilddrüse
9. ALL-REZ BFM 2002	k.A.	1./2./4./8. Jahr einmalig (LH, FSH, Testosteron, Östradiol)	1./2./4./8. Jahr einmalig (T3, T4, TSH)	k.A.

10. ALL-SZT BFM 2003	k.A.	1. und 2. Jahr einmalig, im 4. und 8. Jahr nach Therapieende einmalig (LH, FSH, Östrogen, Testosteron)	1. und 2. Jahr einmalig, 4. und 8. Jahr nach Therapieende (T3, T4, TSH)	k.A.
11. AML-BFM 2004	k.A.	bei Therapieende und bei pathol. Pubertäts-entwicklung (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstest)	<b>nach Radiatio Kopf/ Hals</b> sechsmonatl. (1.- 5. Jahr) bzw. jährlich (> 5. Jahr) (fT3, fT4, TSH)	<b>nach Radiatio Kopf/ Hals</b> sechsmonatl. (1.-5. Jahr) bzw. jährlich (> 5. Jahr)
12. Relapsed AML 2009	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
13. ML-DS 2006	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
14. TMD Prävention 2007	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15. AML SCT-BFM 2007	k.A.	jährlich (LH, FSH, Prolaktin, Östradiol, Testosteron)	jährlich (T4, fT4, TSH)	jährlich
16. CML-paed II	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
17. CPT-SIOP-2000	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
18. CoALL-08-09	k.A.	1. Jahr einmalig (bei AML jährlich!), dann jährlich bei pathol. Befund in Pubertätsentwicklung/ Perzentilen (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstest)	<b>nach Bestrahlung im Thorax-/Halsbereich</b> jährlich (fT <sub>3</sub> , fT <sub>4</sub> , TSH)	5.-10. Jahr je einmalig <b>nach Schädelbestrahlung</b>
19.-21. CWS-SoTiSar, CWS-Guidance, CWS-2007-HR	k.A.	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung im Alter von 12-14 Jahren (LH, FSH, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)	<b>nach Bestrahlung im Halsbereich</b> alle zwei Jahre (T3, T4, TSH)	k.A.

22. EURAMOS 1	k.A.	jährlich (fakultativ) (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstest)	jährlich <b>nach Bestrahlung im Thorax-/Halsbereich</b> (gT <sub>3</sub> , fT <sub>4</sub> , TSH)	k.A.
23. EuroNet-PHL-C1	k.A.	jährlich (LH, FSH, Östradiol, Testosteron. Inhibin B, falls möglich bei 11-12 Jährigen, <b>außer</b> wenn Pilleneinnahme)	1. (erster Follow-up 6 Wo nach Therapieende) bis 5. Jahr jährlich, dann individuell (TG, fT <sub>4</sub> , TSH) <b>nach Bestrahlung im Halsbereich</b>	<b>nach Bestrahlung im Halsbereich:</b> Sonografie der SD sechs Wochen nach Therapieende, 2.-5. Jahr jährlich, dann individuell
24. EU-RHAB	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
25. EWING 2008	jährlich Wachstumshormone (ohne genaue Angabe, welche)	jährlich Geschlechtshormone (ohne genaue Angabe, welche)	jährlich Schilddrüsenhormone (ohne genaue Angabe, welche)	k.A.
EWING-Sarkom 99	k.A.	<b>bei Bestrahlung im Kopf/Halsbereich jährlich</b> , sonst einmalig nach Pubertätseintritt oder pathol. Befund in Pubertätsentwicklung/ Perzentilen ( <u>Jungen:</u> LH, FSH, Prolaktin, Testosteron; <u>Mädchen:</u> LH, FSH, Östradiol, Prolaktin (nur 2. Zyklushälfte)	<b>nach Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich</b> jährlich (fT <sub>3</sub> , fT <sub>4</sub> , TSH)	<b>nach Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich</b> jährlich
26. EWOG-MDS 2006	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
27.HB 99	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
28. HIT 2000	jährlich (IGF-BP3), Hypophysenkombitest zwei Jahre nach Therapieende	bei klinischen Auffälligkeiten	jährlich (T3, T4, TSH), weitere Hormone bei klinischen Auffälligkeiten, Hypophysenkombitest zwei Jahre nach Therapieende	k.A.

29. HIT-HGG-2007	1.-5. Jahr jährlich (v.a., wenn < 3. Prz.), dann individuell (IGF1, IGF-BP3)	1.-5. Jahr jährlich (LH, FSH, Testosteron, Östradiol, Inhibin B: falls möglich, im 11-12 LJ, <b>außer</b> Mädchen bei Pilleneinnahme), dann individuell	1.-5. Jahr jährlich (T3, fT4, TSH), dann individuell	k.A.
30. HIT-REZ 2005	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
31. HLH-2004	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
32. Kraniopharyngeom 2007	jährlich (IGF-1, IGF-BP3), bei Bedarf zusätzlich endokrinol. Testung sechs Monate post-op (CRH-/TRH-/GHRH; GnRH, Clonidin-/Arginin, Cortisoltagessprofil)	jährlich (LH/FSH: nur pub. Pat., Prolaktin, Testosteron, Östradiol)	jährlich (fT4, TSH)	k.A.
33. LCH III	k.A.	"Laboruntersuchungen" dreimonatl. bzw. sechsmonatl bei multifokaler Knochenbeteiligung oder falls klinisch indiziert	"Laboruntersuchungen" dreimonatl. bzw. sechsmonatl bei multifokaler Knochenbeteiligung oder falls klinisch indiziert	k.A.
34. NB 2004	k.A.	k.A.	1.-5. Jahr jährlich am Jahresende, dann alle zwei Jahre (TSH, FT3, fT4)	k.A.
35. NB 2004 HR	k.A.	k.A.	1.-5. Jahr jährlich am Jahresende, dann alle zwei Jahre (TSH, FT3, fT4)	k.A.
36. NPC-2003-GPOH	k.A.	einmalig nach Pubertätsende und bei pathol. Befund in der Pubertätsentwicklung (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)	k.A.	k.A.
37. Register seltener Tumore	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

38. SIOP 2001/GPOH	k.A.	jährlich bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung u./o. Bestrahlung (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)	jährlich <b>nach Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich</b> (gT3, fT4, TSH)	jährlich, <b>nach Bestrahlung</b>
39.SIOP LGG 2004	1. bis 3. Jahr jährlich, dann bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung oder im Wachstum, nach Radio-/Chemotherapie (IGF-1, IGF-BP3, bei Wachstumsstörungen: GnRH, TRH, Cortisol)	1. bis 3. Jahr jährlich, dann bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung oder im Wachstum, nach Radio-/Chemotherapie (LH, FSH, Östradiol, Testosteron)	1. bis 3. Jahr jährlich, dann bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung oder im Wachstum, nach Radio-/Chemotherapie (fT4, T3, TSH)	k.A.
40. Risk	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
41. MAKEI 2005	k.A.	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)	k.A.	k.A.
42. EURO-LB 02	k.A.	einmalig auch Pubertätsende und bei pathol. Befund in Pubertätsentwicklung/ Perzentilen (FSH, LH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)	k.A.	k.A.

Therapieprotokoll	Knochendichte	Spermiogramm
1. AIEOP-BFM ALL 2009	k.A.	einmalig nach 18. LJ
2. EsPhALL	k.A.	einmalig nach 18. LJ
3. Interfant 06	k.A.	einmalig nach 18. LJ
4. B-NHL BFM 04	k.A.	bei Auffälligkeiten in der Pubertäts-entwicklung
5. B-NHL BFM 04 Ritux.	k.A.	k.A.
6. ALCL 99	k.A.	bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung
7. LBL-Register	k.A.	k.A.
8. ALCL-Relapse	erste fünf Jahre jährlich, dann zweijährlich: Skelettanomalitäten	k.A.
9. ALL-REZ BFM 2002	k.A.	k.A.
10. ALL-SZT BFM 2003	3. und 12. Monat nach Therapieende: Knochendichtemessung	k.A.
11. AML-BFM 2004	k.A.	bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung
12. Relapsed AML 2009	k.A.	k.A.
13. ML-DS 2006	k.A.	k.A.
14. TMD Prävention 2007	k.A.	k.A.
15. AML SCT-BFM 2007	jährlich Screening auf Skelett-anomalitäten	k.A.
16. CML-paed II	k.A.	k.A.
17. CPT-SIOP-2000	k.A.	k.A.
18. CoALL-08-09	2. Jahr einmalig	bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung

19.-21. CWS-SoTiSar, CWS-Guidance, CWS-2007-HR	k.A.	Jungen: nach Hoden-/Blasen-/Prostata-CA Ejakulations-fähigkeit, Spermogramm)
22. EURAMOS 1	k.A.	bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung
23. EuroNet-PHL-C1	k.A.	einmalig in Pubertät, falls mehr als 12 Monate ohne Behandlung und Patienten die eine Bestimmung wünschen
24. EU-RHAB	k.A.	k.A.
25. EWING 2008	k.A.	k.A.
EWING-Sarkom 99	k.A.	einmalig nach 18. LJ
26. EWOG-MDS 2006	k.A.	k.A.
27.HB 99	k.A.	k.A.
28. HIT 2000	k.A.	k.A.
29. HIT-HGG-2007	k.A.	k.A.
30. HIT-REZ 2005	k.A.	k.A.
31. HLH-2004	k.A.	k.A.
32. Kraniopharyngeom 2007	k.A.	k.A.
33. LCH III	k.A.	k.A.
34. NB 2004	k.A.	k.A.
35. NB 2004 HR	k.A.	k.A.
36.NPC-2003-GPOH	k.A.	bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung
37. Register seltener Tumore	k.A.	k.A.
38. SIOP 2001/GPOH	k.A.	bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung
39.SIOP LGG 2004	k.A.	k.A.
40. Risk	k.A.	k.A.

41. MAKEI 2005	k.A.	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung
42. EURO-LB 02	k.A.	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung

## B.2 Therapieempfehlungen der evidenzbasierten Nachsorgeleitlinien der Children's Oncology Group

COG (Children's Oncology Group) – Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines					
Therapieform	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchung(en)		
			Anamnese	Körperliche Untersuchung	Labor
<b>I. Chemotherapie</b>					
▶ Alkylantien					
	7				
♂ männlich	7M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsbewertung bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
♀ weiblich	7F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
▶ Nicht-klassische Alkylatoren					
	7				

♂ männlich	7M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsbewertung bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
♀ weiblich	7F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
► <b>Schwermetalle</b>	<b>7,17</b>				
♂ männlich	7M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht bis 10 Jahre post-op: Spermogramm

♀ weiblich	7F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♂/♀	17	Dyslipidämie	k.A.	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann nach Empfehlungen der amerikanischen AG "Prävention" <a href="http://www.ahrq.gov/clinic/prevenix.htm">www.ahrq.gov/clinic/prevenix.htm</a> : (Nüchtern-) Lipidprofil
<b>► Antimetabolite</b>	<b>22</b>				
♂/♀	22	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
<b>► Corticosteroide</b>	<b>31, 32</b>				
♂/♀	31	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.

♂/♀	32	Osteonekrose	jährlich: Gelenk- und Fugen-Schmerzen, Schwellungen, Immobilität, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit	jährlich: muskuloskeletale Untersuchung	k.A.
<b>II. Radiatio</b>					
► TBI-ganzer Körper	49,50,63,64,69,83,84,86				
♂/♀	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	fünfjährlich, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	50	Wachstumshormonmangel	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Ernährungsstatus (Assessment)	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Gewicht, Größe, BMI sechsmonatl. bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	k.A.
♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichts-entwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♀ weiblich	69F	Brustgewebshypoplasie	k.A.	jährlich: Brustuntersuchung	k.A.
♀ weiblich	83F	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz	jährlich <b>und</b> bei klinischer Indikation: Schwangerschaften, Kindesgeburten	k.A.	k.A.

♀ weiblich	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♂ männlich	86M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), Keimzelldefekt	k.A.	k.A.	Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
► CRI-Schädel	48,49,50, 51,52, 53, 54,55,62,63, 64,65				
♂/♀	48	Übergewicht, Adipositas	k.A.	jährlich:Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	zweijährlich bei Übergewichtigen und Adipösen, fünfjährig bei Normalgewichtigen, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich:Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	fünfjährig, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil

♂/♀	50	Wachstumshormonmangel	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Ernährungsstatus (Assessment)	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Gewicht, Größe, BM sechsmonatl. bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	k.A.
♂/♀	51	Frühzeitige Pubertät	k.A.	jährlich bis Abschluss Pubertät: Größe, Gewicht, Tannerstadium, Hodenvolumen (Männer)	bei Patienten mit Anzeichen beschleunigter Entwicklung/Wachstum: FSH, LH, Testosteron (Männer), Estradiol (Frauen)
♂/♀	52	Hyperprolaktinämie	jährlich: Galaktorrhö, verminderte Libido (Männer), Zyklusanamnese (Frauen)	k.A.	Bei Galaktorrhö, verminderter Libido (Männer), Amenorrhö (Frauen): Prolaktinlevel
♂/♀	53	Zentrale Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂ männlich	54M	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitäts-evaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm

♀ weiblich	54F	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogen- mangels:FSH, LH, Estradiol
♂/♀	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	jährlich:Gedeihstörungen, Anorexie, Dehydrierung, Hypoglykämie, Lethargie, unerklärliche Hypotonie	k.A.	jährlich bis mind. 15 Jahre nach Behandlung <b>und</b> nach Indikation: Serum Cortisol (8:00 Uhr)
♂/♀	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben:Müdig-keit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstums- schüben:Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂/♀	65	Hyperthyreose	jährlich:Hitze-empfindlichkeit, Tachykardie, Herzrasen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich:TSH, fT4
► Augenhöhle-Auge	48,49,50,51, 52,53,54,55				

♂/♀	48	Übergewicht, Adipositas	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	zweijährlich bei Übergewichtigen und Adipösen, fünfjährig bei Normalgewichtigen, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	fünfjährig, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	50	Wachstumshormonmangel	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Ernährungsstatus (Assessment)	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Gewicht, Größe, BMI sechsmonatl. bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	k.A.
♂/♀	51	Frühzeitige Pubertät	k.A.	jährlich bis Abschluss Pubertät: Größe, Gewicht, Tannerstadium, Hodenvolumen (Männer)	bei Patienten mit Anzeichen beschleunigter Entwicklung/Wachstum: FSH, LH, Testosteron (Männer), Estradiol (Frauen)
♂/♀	52	Hyperprolaktinämie	jährlich: Galaktorrhö, verminderte Libido (Männer), Zyklusanamnese (Frauen)	k.A.	Bei Galaktorrhö, verminderter Libido (Männer), Amenorrhö (Frauen): Prolaktinlevel

♂/♀	53	Zentrale Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichts-entwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂ männlich	54M	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsbewertung bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
♀ weiblich	54F	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♂/♀	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	jährlich: Gedeihstörungen, Anorexie, Dehydrierung, Hypoglykämie, Lethargie, unerklärliche Hypotonie	k.A.	jährlich bis mind. 15 Jahre nach Behandlung <b>und</b> nach Indikation: Serum Cortisol (8:00 Uhr)
► Schläfe/Ohr	48,49,50,51,52,53,54,55				

♂/♀	48	Übergewicht, Adipositas	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	zweijährlich bei Übergewichtigen und Adipösen, fünfjährig bei Normalgewichtigen, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	fünfjährig, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	50	Wachstumshormonmangel	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Ernährungsstatus (Assessment)	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Gewicht, Größe, BMI sechsmonatl. bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	k.A.
♂/♀	51	Frühzeitige Pubertät	k.A.	jährlich bis Abschluss Pubertät: Größe, Gewicht, Tannerstadium, Hodenvolumen (Männer)	bei Patienten mit Anzeichen beschleunigter Entwicklung/Wachstum: FSH, LH, Testosteron (Männer), Estradiol (Frauen)
♂/♀	52	Hyperprolaktinämie	jährlich: Galaktorrhö, verminderte Libido (Männer), Zyklusanamnese (Frauen)	k.A.	Bei Galaktorrhö, verminderter Libido (Männer), Amenorrhö (Frauen): Prolaktinlevel

♂/♀	53	Zentrale Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichts-entwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂ männlich	54M	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualefunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
♀ weiblich	54F	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschafts-anamnese Sexualefunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♂/♀	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	jährlich: Gedeihstörungen, Anorexie, Dehydrierung, Hypoglykämie, Lethargie, unerklärliche Hypotonie	k.A.	jährlich bis mind. 15 Jahre nach Behandlung <b>und</b> nach Indikation: Serum Cortisol (8:00 Uhr)
► Nasen/Rachenraum	48,49,50,51, 52,53,54,55, 62,63,64,65				

♂/♀	48	Übergewicht, Adipositas	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	zweijährlich bei Übergewichtigen und Adipösen, fünfjährig bei Normalgewichtigen, häufiger falls aufgrund Befund nötig:(Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	fünfjährig, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
♂/♀	50	Wachstumshormonmangel	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Ernährungsstatus (Assessment)	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Gewicht, Größe, BMI sechsmonatl. bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	k.A.
♂/♀	51	Frühzeitige Pubertät	k.A.	jährlich bis Abschluss Pubertät: Größe, Gewicht, Tannerstadium, Hodenvolumen (Männer)	bei Patienten mit Anzeichen beschleunigter Entwicklung/Wachstum: FSH, LH, Testosteron (Männer), Estradiol (Frauen)
♂/♀	52	Hyperprolaktinämie	jährlich: Galaktorrhö, verminderte Libido (Männer), Zyklusanamnese (Frauen)	k.A.	Bei Galaktorrhö, verminderter Libido (Männer), Amenorrhö (Frauen): Prolaktinlevel

♂/♀	53	Zentrale Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂ männlich	54M	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
♀ weiblich	54F	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♂/♀	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	jährlich: Gedeihstörungen, Anorexie, Dehydrierung, Hypoglykämie, Lethargie, unerklärliche Hypotonie	k.A.	jährlich bis mind. 15 Jahre nach Behandlung <b>und</b> nach Indikation: Serum Cortisol (8:00 Uhr)
♂/♀	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.

♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂/♀	65	Hyperthyreose	jährlich: Hitzeempfindlichkeit, Tachykardie, Herzerassen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich: TSH, fT4
<b>► Mund/Rachenraum</b>	<b>62,63,64,65</b>				
♂/♀	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4

♂/♀	65	Hyperthyreose	jährlich: Hitzeempfindlichkeit, Tachykardie, Herzrasen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich: TSH, fT4
► <b>Wirbelsäule</b>	<b>62,63,64,65, 84,88,89,83</b>				
► <b><u>zervikal</u></b>	<b>62,63,64,65, 88</b>				
♂/♀	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich:Schilddrüsenunter- suchung	k.A.
♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich:Schilddrüsenunter- suchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsen- untersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂/♀	65	Hyperthyreose	jährlich: Hitzeempfindlichkeit, Tachykardie, Herzrasen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich: TSH, fT4

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
<b>► thorakal</b>	<b>88,89</b>				
♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
<b>► lumbal/sakral</b>	<b>83,84, 88,89</b>				
♀ weiblich	83F	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz	jährlich <b>und</b> bei klinischer Indikation: Schwangerschaften, Kindesgeburten	k.A.	k.A.
♀ weiblich	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
<b>► Hals-/Nacken Supraklavikular</b>	<b>62,63,64,65, 88</b>				
♂/♀	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich: Schilddrüsen- untersuchung	k.A.
♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsen- untersuchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsen- untersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂/♀	65	Hyperthyreose	jährlich: Hitzeempfindlichkeit, Tachykardie, Herzrasen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich: TSH, fT4

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
<b>► Mantelfeld/Mini- Mantelfeld</b>	<b>62,63,64,65, 69,88,89,90</b>				
♂/♀	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich: Schilddrüsen- untersuchung	k.A.
♂/♀	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsen- untersuchung	k.A.
♂/♀	64	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
♂/♀	65	Hyperthyreose	jährlich: Hitzeempfindlichkeit, Tachykardie, Herzrasen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich: TSH, fT4
♀ weiblich	69F	Brustgewebshypoplasie	k.A.	jährlich: Brust- untersuchung	k.A.

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
♂/♀	90	Kyphose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Kyphose)	k.A.
► Mediastinal	68,69,88,89, 90				
♀ weiblich	68F	Brustkrebs	k.A.	jährlich, mit der Pubertät beginnend bis 25 LJ., dann sechsmonatl.: Brustuntersuchung	Acht Jahre nach Bestrahlung beginnend <b>oder</b> ab 25 LJ. <b>bzw.</b> bei Auffälligkeiten: Mammogramm
♀ weiblich	69F	Brustgewebshypoplasie	k.A.	jährlich: Brustuntersuchung	k.A.

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
♂/♀	90	Kyphose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulenuntersuchung (Kyphose)	k.A.
► <b>Brustraum (thoracal)</b>	<b>68,69,88,89, 90</b>				
♀ weiblich	68F	Brustkrebs	k.A.	jährlich, mit der Pubertät beginnend bis 25 LJ., dann sechsmonatl.: Brustuntersuchung	Acht Jahre nach Bestrahlung beginnend <b>oder</b> ab 25 LJ. <b>bzw.</b> bei Auffälligkeiten: Mammogramm
♀ weiblich	69F	Brustgewebshypoplasie	k.A.	jährlich: Brustuntersuchung	k.A.

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
♂/♀	90	Kyphose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Kyphose)	k.A.
<b>► Axillär</b>	<b>68,69,88</b>				
♀ weiblich	68F	Brustkrebs	k.A.	jährlich, mit der Pubertät beginnend bis 25 LJ., dann sechsmonatl.:Brust- untersuchung	Acht Jahre nach Bestrahlung beginnend <b>oder</b> ab 25 LJ. <b>bzw.</b> bei Auffälligkeiten: Mammogramm
♀ weiblich	69F	Brustgewebshypoplasie	k.A.	jährlich: Brust- untersuchung	k.A.

♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
<b>► Lunge</b>	<b>69,88,89,90</b>				
♀ weiblich	69F	Brustgewebshypoplasie	k.A.	jährlich: Brust- untersuchung	k.A.
♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
♂/♀	90	Kyphose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Kyphose)	k.A.
<b>► Abdomen</b>	<b>83,84,88,89, 90</b>				

♀ weiblich	83F	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz	jährlich <b>und</b> bei klinischer Indikation: Schwangerschaften, Kindesgeburten	k.A.	k.A.
♀ weiblich	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
♂/♀	89	Skoliose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
♂/♀	90	Kyphose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Kyphose)	k.A.
► Becken	84,85,86,87, 88,89				

♀ weiblich	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschafts-anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
♀ weiblich	85F	Vaginalfibrose/stenose	jährlich: psychosoziales Assessment, Dyspareunie, Vulvaschmerzen, Postcoitale Schmerzen, Probleme beim Tamponeneinführen	k.A.	k.A.
♂ männlich	86M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), Keimzelldefekt	k.A.	k.A.	Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitäts-evaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
♂ männlich	87M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), einzelne Zeldysfunktionen	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron
♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.

♂/♀	89	Skoliose	k.A.	jährlich bis Wachstumsende, evtl. öfter in Pubertät: Wirbelsäulen- untersuchung (Skoliose)	k.A.
<b>► Hoden</b>	<b>86,87</b>				
♂ männlich	86M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), Keimzelldefekt	k.A.	k.A.	Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermiogramm
♂ männlich	87M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), einzelne Zelldysfunktionen	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron
<b>► Extremitäten</b>	<b>88</b>				
♂/♀	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jährlich: Größe, Gewicht nur nach Stammbestrahlung jährlich: Sitzhöhebestimmung nur nach Extremitäten- bestrahlung jährlich	k.A.
<b>III. OP</b>					
<b>► Neuro-Rückenmark</b>	<b>121</b>				

♂ männlich	121M	Sexuelle Dysfunktion	jährlich: Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	k.A.	k.A.
♀ weiblich	121F	Sexuelle Dysfunktion	jährlich: Dyspareunie, verändertes/vermindertes Empfinden, Empfindungsverlust, Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	k.A.	k.A.
<b>► Oophoropexie</b>		<b>122</b>			
♀ weiblich	122F	Oophoropexie-bedingte Komplikationen	jährlich: Abdomenschmerz, Beckenschmerz, Dyspareunie, Empfängnisunfähigkeit trotz normaler Ovarfunktion	k.A.	k.A.
<b>► Oophorektomie (unilateral*), (bilateral**)</b>		<b>123,124</b>			
♀ weiblich	123F*	Vorzeitige Menopause	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol

♀ weiblich	124F**	Hypogonadismus, Infertilität	k.A.	k.A.	Im 11 LJ.: gynäkologische oder endokrinologische Initiation hormoneller Ersatztherapie
<b>► Orchiektomie</b>		<b>125</b>			
♂ männlich	125M	Hypogonadismus, Infertilität	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Bei Orchiektomie - bilateral: je nach Endokrinologie ca. im 11 LJ, -unilateral: bei verspäteter Pubertät oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation: Spermiog
<b>► Becken</b>		<b>128</b>			
♂ männlich	128M	Sexuelle Dysfunktion	jährlich: Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente, Qualität des Ejakulats (schaumig- weiß, mit erster Entleerung nach Geschlechtsverkehr	k.A.	k.A.

♀ weiblich	128F	Sexuelle Dysfunktion	jährlich: Dyspareunie, verändertes/vermindertes Empfinden, Empfindungsverlust, Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	k.A.	k.A.
<b>► Thyroidektomie</b>		<b>132</b>			
♂/♀	132	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
<b>IV. Andere</b>					
<b>► Radiojodtherapie</b>		<b>134</b>			
♂/♀	134	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
<b>► MIBG-Therapie</b>		<b>135</b>			
♂/♀	135	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4

## B.3 Risikofaktoren – Manuale

### B.3.1 Risikofaktoren – Manual (A)

<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 2em; margin-right: 10px;"><b>A</b></div> <div> <b>COG (Children´s Oncology Group) – Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b> </div> </div>					
Therapieform	Section	Spätfolgen	Risikofaktoren I		
			Geschlecht	Alter	kumulative Dosis
<b>I. Chemotherapie</b>					
▶ <u>Alkylantien</u>					
	7				
Busulfan	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	>600 mg/m <sup>2</sup>
Busulfan	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	>600 mg/m <sup>2</sup>
Carmustin (BCNU)	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
Carmustin (BCNU)	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
Chlorambucil	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
Chlorambucil	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
Cyclophosphamid	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	>= 7,5 g/m <sup>2</sup> (oder Konditionierung)

<b>Cyclophosphamid</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	$\geq 7,5 \text{ g/m}^2$ (oder Konditionierung)
<b>Ifosfamid</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Ifosfamid</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Lomustin (CCNU)</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Lomustin (CCNU)</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Mechlorethamin</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Mechlorethamin</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Melphalan</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Melphalan</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	$>600 \text{ mg/m}^2$
<b>Procarbazin</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	MOPP $\geq 3$ Zyklen
<b>Procarbazin</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	MOPP $\geq 3$ Zyklen
<b>Thiotepa</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis

<b>Thiotepa</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
▶ <b><u>Nicht-klassische Alkylatoren</u></b>	7				
<b>Dacarbazin (DTIC)</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Dacarbazin (DTIC)</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Temozolomid</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Temozolomid</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
▶ <b><u>Schwermetalle</u></b>	7				
<b>Carboplatin</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	k.A.
<b>Carboplatin</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis
<b>Cisplatin</b>	7M	Gonadale Dysfunktion	männlich	k.A.	k.A.
<b>Cisplatin</b>	7F	Gonadale Dysfunktion	weiblich	k.A.	höhere kumulative Dosis

▶ <b>Schwermetalle</b>	17				
Carboplatin	17	Dyslipidämie	k.A.	k.A.	k.A.
Cisplatin	17	Dyslipidämie	k.A.	k.A.	k.A.
▶ <b>Antimetabolite</b>	22				
Methotrexat	22	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	höheres Alter bei Behandlung	MTX > = 40g/m <sup>2</sup>
▶ <b>Corticosteroide</b>	31				
Prednison/ Prednisolon	31	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	höheres Alter bei Behandlung	>= 9g/m <sup>2</sup>
Dexamethason	31	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	höheres Alter bei Behandlung	Effekt potenter als bei Prednison
<b>II. Radiatio</b>					
▶ <b>TBI-ganzer Körper</b>	49, 50, 63,64,69, 83,84,86				

TBI-ganzer Körper	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	50	Wachstumshormonmangel	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis :TBI $\geq$ 10 Gy in single fraction, TBI $\geq$ 12 Gy fractionated
TBI-ganzer Körper	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis (<30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, > 5 Jahre nach Behandlung
TBI-ganzer Körper	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq$ 10 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq$ 20 Gy
TBI-ganzer Körper	69 F	Brustgewebshypoplasie	weiblich	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere kumulative Dosis . Gy Hypoplasie, > 20 Gy Aplasie?
TBI-ganzer Körper	83F	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz	weiblich mit Wilms-Tumor, verbunden mit müllerischen Abnormitäten	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere Dosis ( $\geq$ 30 Gy)

TBI-ganzer Körper	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	weiblich	älteres Alter bei Bestrahlung, längere Zeit seit Behandlung vergangen	präpubertär: $\geq 10$ Gy, pubertär: $\geq 5$ Gy; höchstes Risiko bei präpubertär: $\geq 15$ Gy, pubertär: $\geq 10$ Gy)
TBI-ganzer Körper	86M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	männlich	k.A.	Hodenbestrahlung (1-3 Gy: Azoospermie kann reversibel sein; 3-6 Gy: Azoospermie möglicherweise reversibel (aber unwahrscheinlich; $\geq 6$ Gy: Azoospermie wahrscheinlich irreversibel)
► <u>CRI-Schädel</u>	48,49,50,51,52,53,54,55,62,63,64,65				
CRI-Schädel	48	Übergewicht, Adipositas	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung, < 4 y bei Behandlung	höhere Dosis , Hypothalamusbestrahlung $\geq 20$ Gy
CRI-Schädel	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	50	Wachstumshormon-mangel	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis :TBI $\geq 10$ Gy in single fraction, TBI $\geq 12$ Gy fractionated

<b>CRI-Schädel</b>	51	Frühzeitige Pubertät	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	Dosis $\geq$ 18 Gy
<b>CRI-Schädel</b>	52	Hyperprolaktinämie	k.A.	k.A.	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 50 Gy
<b>CRI-Schädel</b>	53	Zentrale Hypothyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>CRI-Schädel</b>	54	Gonadotropinmangel	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>CRI-Schädel</b>	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>CRI-Schädel</b>	62	Schilddrüsenverkalkung	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 25 Gy, SD im Bestrahlungsfeld
<b>CRI-Schädel</b>	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $<$ 30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, $>$ 5 Jahre nach Behandlung
<b>CRI-Schädel</b>	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq$ 10 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq$ 20 Gy

CRI-Schädel	65	Hyperthyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
► <u>Orbita / Auge</u>	48,49, 50,51,52, 53,54,55				
Orbita / Auge	48	Übergewicht, Adipositas	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung, < 4 y bei Behandlung	höhere Dosis , Hypothalamusbestrahlung >= 20 Gy
Orbita / Auge	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	k.A.	k.A.
Orbita / Auge	50	Wachstumshormonmangel	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis :TBI ≥ 10 Gy in single fraction, TBI ≥ 12 Gy fractionated
Orbita / Auge	51	Frühzeitige Pubertät	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	Dosis >= 18 Gy
Orbita / Auge	52	Hyperprolaktinämie	k.A.	k.A.	höhere Dosis, Dosis >= 50 Gy
Orbita / Auge	53	Zentrale Hypothyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis

Orbita / Auge	54	Gonadotropinmangel	k.A.	k.A.	höhere Dosis
Orbita / Auge	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	k.A.	k.A.	höhere Dosis
► <u>Ohr / infratemporal</u>	48,49,50, 51,52,53, 54,55				
Ohr / infratemporal	48	Übergewicht, Adipositas	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung, < 4 y bei Behandlung	höhere Dosis , Hypothalamusbestrahlung >= 20 Gy
Ohr / infratemporal	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	k.A.	k.A.
Ohr / infratemporal	50	Wachstumshormonmangel	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis :TBI ≥ 10 Gy in single fraction, TBI ≥ 12 Gy fractionated
Ohr / infratemporal	51	Frühzeitige Pubertät	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	Dosis >= 18 Gy
Ohr / infratemporal	52	Hyperprolaktinämie	k.A.	k.A.	höhere Dosis, Dosis >= 50 Gy

Ohr / infratemporal	53	Zentrale Hypothyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
Ohr / infratemporal	54	Gonadotropinmangel	k.A.	k.A.	höhere Dosis
Ohr / infratemporal	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	k.A.	k.A.	höhere Dosis
► <u>Nasen/Rachenraum</u>	48,49,50, 51,52,53, 54,55,62, 63,64,65				
Nasen/Rachenraum	48	Übergewicht, Adipositas	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung, < 4 y bei Behandlung	höhere Dosis , Hypothalamusbestrahlung >= 20 Gy
Nasen/Rachenraum	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	50	Wachstumshormonmangel	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis :TBI ≥ 10 Gy in single fraction, TBI ≥ 12 Gy fractionated
Nasen/Rachenraum	51	Frühzeitige Pubertät	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	Dosis >= 18 Gy

Nasen/Rachenraum	52	Hyperprolaktinämie	k.A.	k.A.	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 50 Gy
Nasen/Rachenraum	53	Zentrale Hypothyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
Nasen/Rachenraum	54	Gonadotropinmangel	k.A.	k.A.	höhere Dosis
Nasen/Rachenraum	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	k.A.	k.A.	höhere Dosis
Nasen/Rachenraum	62	Schilddrüsenverkalkung	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 25 Gy, SD im Bestrahlungsfeld
Nasen/Rachenraum	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis (<30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, > 5 Jahre nach Behandlung
Nasen/Rachenraum	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq$ 10 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq$ 20 Gy
Nasen/Rachenraum	65	Hyperthyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis

<b>► <u>Mund/Rachenraum</u></b>	<b>62,63, 64,65</b>				
<b>Mund/Rachenraum</b>	62	Schilddrüsenverkalkung	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 25 Gy, SD im Bestrahlungsfeld
<b>Mund/Rachenraum</b>	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis (<30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, > 5 Jahre nach Behandlung
<b>Mund/Rachenraum</b>	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq$ 10 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq$ 20 Gy
<b>Mund/Rachenraum</b>	65	Hyperthyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>► <u>Wirbelsäule</u></b>	<b>62,63,64, 65,84,88, 89,83</b>				
<b>► <u>zervikal</u></b>	<b>62,63,64, 65,88</b>				
<b>zervikal</b>	62	Schilddrüsenverkalkung	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 25 Gy, SD im Bestrahlungsfeld

<b>zervikal</b>	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis (<30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, > 5 Jahre nach Behandlung
<b>zervikal</b>	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq 10$ Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq 20$ Gy
<b>zervikal</b>	65	Hyperthyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>zervikal</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>► thorakal</b>	<b>88,89</b>				
<b>thorakal</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>thorakal</b>	89	Skoliose	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)

▶ <u>lumbal/sakral</u>	83,84, 88,89				
<b>lumbal/sakral</b>	83F	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz	weiblich mit Wilms-Tumor verbunden mit müllerischen Abnormitäten	präpubertär bei Behandlung	höhere kumulative Dosis ( $\geq 30$ Gy)
<b>lumbal/sakral</b>	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	weiblich	älteres Alter bei Bestrahlung, längere Zeit seit Behandlung vergangen	präpubertär: $\geq 10$ Gy, pubertär: $\geq 5$ Gy; höchstes Risiko bei präpubertär: $\geq 15$ Gy, pubertär: $\geq 10$ Gy)
<b>lumbal/sakral</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>lumbal/sakral</b>	89	Skoliose	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)

<b>► Hals-/Nacken Supraklavikular</b>	<b>62,63,64, 65,88</b>				
<b>Hals-/Nacken supraklavikulär</b>	62	Schilddrüsenverkalkung	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 25 Gy, SD im Bestrahlungsfeld
<b>Hals-/Nacken supraklavikulär</b>	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $<$ 30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, $>$ 5 Jahre nach Behandlung
<b>Hals-/Nacken supraklavikulär</b>	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq$ 10 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq$ 20 Gy
<b>Hals-/Nacken supraklavikulär</b>	65	Hyperthyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>Hals-/Nacken supraklavikulär</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei behandlung	höhere Dosis ( $\geq$ 20 Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld

<b>► Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	<b>62,63,64, 65,69,88, 89,90</b>				
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	62	Schilddrüsenverkalkung	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis, Dosis $\geq$ 25 Gy, SD im Bestrahlungsfeld
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	63	Schilddrüsenkarzinom	weiblich	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $<$ 30 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, $>$ 5 Jahre nach Behandlung
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	64	Hypothyreose	weiblich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq$ 10 Gy), SD im Bestrahlungsfeld, TBI, höchstes Risiko bei $\geq$ 20 Gy
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	65	Hyperthyreose	k.A.	k.A.	höhere Dosis
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	69 F	Brustgewebshypoplasie	weiblich	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere kumulative Dosis . Gy Hypoplasie, $>$ 20 Gy Aplasie?

<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung, präpubertär bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerer Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	89	Skoliose	k.A.	jüngerer Alter bei Bestrahlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	90	Kyphose	k.A.	jüngerer Alter bei Bestrahlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>► <u>Mediastinal</u></b>	<b>68,69,88, 89,90</b>				
<b>Mediastinal</b>	68F	Brustkrebs	weiblich	k.A.	höhere Dosis, Abstand zu letzter Bestrahlung $\geq 5$ y, (TBI)
<b>Mediastinal</b>	69 F	Brustgewebshypoplasie	weiblich	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere kumulative Dosis . Gy Hypoplasie, $>20$ Gy Aplasie?

<b>Mediastinal</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung, präpubertär bei behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>Mediastinal</b>	89	Skoliose	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>Mediastinal</b>	90	Kyphose	k.A.	jüngerer Alter bei Bestrahlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>► <u>Brustraum (thorakal)</u></b>	<b>68,69,88, 89,90</b>				
<b>thorakal</b>	68F	Brustkrebs	weiblich	k.A.	höhere Dosis, Abstand zu letzter Bestrahlung $\geq 5$ y, (TBI)
<b>thorakal</b>	69 F	Brustgewebshypoplasie	weiblich	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere kumulative Dosis . Gy Hypoplasie, $>20$ Gy Aplasie

thorakal	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung, präpubertär bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerer Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
thorakal	89	Skoliose	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
thorakal	90	Kyphose	k.A.	jüngerer Alter bei Bestrahlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
► Axillär	68,69,88				
Axillär	68F	Brustkrebs	weiblich	k.A.	höhere Dosis, Abstand zu letzter Bestrahlung $\geq 5$ y, (TBI)
Axillär	69 F	Brustgewebshypoplasie	weiblich	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere kumulative Dosis . Gy Hypoplasie, $>20$ Gy Aplasie

<b>Axillär</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung, präpubertär bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerer Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>► Lunge</b>					
<b>Lunge</b>	69 F	Brustgewebshypoplasie	weiblich	präpubertär bei Brustbestrahlung	höhere kumulative Dosis . Gy Hypoplasie, $>20$ Gy Aplasie
<b>Lunge</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung, präpubertär bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerer Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>Lunge</b>	89	Skoliose	k.A.	jüngerer Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>Lunge</b>	90	Kyphose	k.A.	jüngerer Alter bei Bestrahlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>► Abdomen</b>					
<b>Abdomen</b>	83F	Vaskuläre Gebärmutterinsuffizienz	weiblich mit Wilms-Tumor	präpubertär bei Behandlung	höhere kumulative Dosis ( $\geq 30$ Gy)

			verbunden mit müllerischen Abnormitäten		
<b>Abdomen</b>	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	weiblich	älteres Alter bei Bestrahlung, längere Zeit seit Behandlung vergangen	präpubertär: $\geq 10$ Gy, pubertär: $\geq 5$ Gy; höchstes Risiko bei präpubertär: $\geq 15$ Gy, pubertär: $\geq 10$ Gy)
<b>Abdomen</b>	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>Abdomen</b>	89	Skoliose	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>Abdomen</b>	90	Kyphose	k.A.	jüngeres Alter bei Bestrahlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
<b>► Becken</b>	84,85,86, 87,88,89				

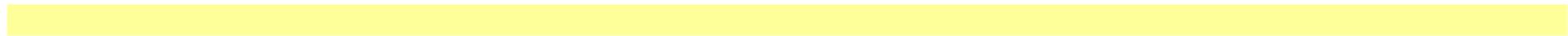
Becken	84F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	weiblich	älteres Alter bei Bestrahlung, längere Zeit seit Behandlung vergangen	präpubertär: $\geq 10$ Gy, pubertär: $\geq 5$ Gy; höchstes Risiko bei präpubertär: $\geq 15$ Gy, pubertär: $\geq 10$ Gy)
Becken	85F	Vaginalfibrose/stenose	weiblich	k.A.	präpubertär $\geq 25$ Gy, postpubertär $\geq 50$ Gy; höchstes Risiko bei Präpubertär $\geq 35$ Gy, postpubertär $\geq 55$ Gy
Becken	86M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	männlich	k.A.	Hodenbestrahlung (1-3 Gy: Azoospermie kann reversibel sein; 3-6 Gy: Azoospermie möglicherweise reversibel (aber unwahrscheinlich; $\geq 6$ Gy: Azoospermie wahrscheinlich irreversibel)
Becken	87M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), einzelne Zelldysfunktionen	männlich	k.A.	höhere Bestrahlung ( $\geq 20$ Gy) oder Teilbestrahlung <u>und</u> TBI (zusammen $\geq 20$ Gy), Hoden- <u>zusammen mit</u> Kopf-/Gehirnbestrahlung
Becken	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovolatage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld

Becken	89	Skoliose	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy, geringere bei Kleinkindern), hemithorakale oder abdominale Bestrahlung, Teilbestrahlung der Wirbelkörper, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen)
► Hoden	86,87				
Hoden	86M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	männlich	k.A.	Hodenbestrahlung (1-3 Gy: Azoospermie kann reversibel sein; 3-6 Gy: Azoospermie möglicherweise reversibel (aber unwahrscheinlich; $\geq 6$ Gy: Azoospermie wahrscheinlich irreversibel)
Hoden	87M	Gonadale Dysfunktion (Hoden), einzelne Zelldysfunktionen	männlich	k.A.	höhere Bestrahlung ( $\geq 20$ Gy) oder Teilbestrahlung <u>und</u> TBI (zusammen $\geq 20$ Gy), Hoden- <u>zusammen mit</u> Kopf-/Gehirnbestrahlung
► Extremitäten	88				
Extremitäten	88	Muskuloskeletale Wachstumsprobleme	k.A.	jüngeres Alter bei Behandlung, präpubertär bei Behandlung	höhere Dosis ( $\geq 20$ Gy), größerers Bestrahlungsfeld, höhere Dosis pro Fraktion, Orthovoltage-Bestrahlung für höhere Dosis (Haut, Knochen), Epiphyse im Bestrahlungsfeld
<b>III. Operation</b>					

<b>► Neuro-Rückenmark</b>	<b>121</b>				
<b>Neuro-Rückenmark</b>	121M	Sexuelle Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq 55$ Gy, Penile Bulb) bei Erwachsenen, ( $\geq 45$ Gy) bei präpubertären Kindern, Blasen-/Becken-/Wirbelbestrahlung
<b>Neuro-Rückenmark</b>	121F	Sexuelle Dysfunktion	weiblich	k.A.	Blasen-/Becken-/Wirbelbestrahlung
<b>► Oophoropexie</b>	<b>122</b>				
<b>Oophoropexie</b>	122F	Oophoropexie-bedingte Komplikationen	weiblich	k.A.	Ovarbestrahlung
<b>► Oophorektomie (unilateral*), (bilateral**)</b>	<b>123,124</b>				
<b>Oophorektomie</b>	123F*	Vorzeitige Menopause	weiblich	k.A.	Beckenbestrahlung, TBI
<b>Oophorektomie</b>	124F**	Hypogonadismus, Infertilität	weiblich	k.A.	k.A.
<b>► Orchiektomie</b>	<b>125</b>				

<b>Orchiektomie</b>	125M	Hypogonadismus, Infertilität	männlich	k.A.	s. unter "Chirurgie"
<b>► <u>Becken</u></b>	<b>128</b>				
<b>Becken</b>	128M	Sexuelle Dysfunktion	männlich	k.A.	höhere Dosis ( $\geq 55$ Gy , penile bulb) bei Erwachsenen, ( $\geq 45$ Gy )bei präpubertären Kindern, Blasen-/Becken-/Wirbelbestrahlung
<b>Becken</b>	128F	Sexuelle Dysfunktion	weiblich	k.A.	Blasen-/Becken-/Wirbelbestrahlung
<b>► <u>Thyroidektomie</u></b>	<b>132</b>				
<b>Thyroidektomie</b>	132	Hypothyreose	k.A.	k.A.	k.A.
<b>IV. Andere</b>					
<b>► <u>Radiojodtherapie</u></b>	<b>134</b>				
<b>Radiojodtherapie</b>	134	Hypothyreose	k.A.	k.A.	k.A.

▶ <b>MIBG-Therapie</b>	135				
<b>MIBG-Therapie</b>	135	Hypothyreose	k.A.	k.A.	k.A.



### B.3.2 Risikofaktoren – Manual (B)

## B COG (Children´s Oncology Group) – Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines

Therapieform	Risikofaktoren II			
	Kombination mit anderen Therapiemodalitäten			Familienanamnese
	Zytostatika	Radiotherapie	Chirurgie	
<b>I. Chemotherapie</b>				
▶ <u>Alkylantien</u>				
Busulfan	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
Busulfan	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
Carmustin (BCNU)	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
Carmustin (BCNU)	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
Chlorambucil	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
Chlorambucil	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.

<b>Cyclophosphamid</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Cyclophosphamid</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Ifosfamid</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Ifosfamid</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Lomustin (CCNU)</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Lomustin (CCNU)</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Mechlorethamin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Mechlorethamin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Melphalan</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Melphalan</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.

<b>Procarbazin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Procarbazin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Thiotepa</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Thiotepa</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>► <u>Nicht-klassische Alkylatoren</u></b>				
<b>Dacarbazin (DTIC)</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Dacarbazin (DTIC)</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Temozolomid</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Temozolomid</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>► <u>Schwermetalle</u></b>				

<b>Carboplatin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Carboplatin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>Cisplatin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Hoden, Schädel	k.A.	k.A.
<b>Cisplatin</b>	Alkylantien	TBI, Becken, Wirbel (lumbal oder sakral), Schädel	k.A.	k.A.
<b>► <u>Schwermetalle</u></b>				
<b>Carboplatin</b>	k.A.	k.A.	k.A.	Dyslipidämie
<b>Cisplatin</b>	k.A.	k.A.	k.A.	Dyslipidämie
<b>► <u>Antimetabolite</u></b>				
<b>Methotrexat</b>	Corticosteroide	Schädel, TBI (KMT)	k.A.	k.A.
<b>► <u>Corticosteroide</u></b>				
<b>Prednison/ Prednisolon</b>	Methotrexat	Schädel, TBI (KMT)	k.A.	k.A.

Dexamethason	Methotrexat	Schädel, TBI (KMT)	k.A.	k.A.
<b>II. Radiatio</b>				
▶ <u>TBI-ganzer Körper</u>				
TBI-ganzer Körper	Corticosteroide	Schädel $\geq 18$ Gy	suprasellär	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	Schädel $\geq 18$ Gy, vor Transplantation	suprasellär	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	Becken, TBI	k.A.	k.A.

TBI-ganzer Körper	Alkylantien (v.a. Cyclophosphamid), oder Konditionierung	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <b>CRI-Schädel</b>				
CRI-Schädel	Corticosteroide	Schädel	k.A.	Dyslipidämie
CRI-Schädel	Corticosteroide	Schädel $\geq 18$ Gy	suprasellär	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	Schädel $\geq 18$ Gy, vor Transplantation	suprasellär	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	Hypothalamus-Region	k.A.

CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	suprasellär	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Orbita / Auge</u>				
Orbita / Auge	Corticosteroide	Schädel	k.A.	Dyslipidämie

Orbita / Auge	Corticosteroide	Schädel $\geq 18$ Gy	suprasellär	k.A.
Orbita / Auge	k.A.	Schädel $\geq 18$ Gy, vor Transplantation	suprasellär	k.A.
Orbita / Auge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Orbita / Auge	k.A.	k.A.	Hypothalamus-Region	k.A.
Orbita / Auge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Orbita / Auge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Orbita / Auge	k.A.	k.A.	suprasellär	k.A.
► <u>Ohr / infratemporal</u>				

<b>Ohr / infratemporal</b>	Corticosteroide	Schädel	k.A.	Dyslipidämie
<b>Ohr / infratemporal</b>	Corticosteroide	Schädel $\geq 18$ Gy	suprasellär	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	Schädel $\geq 18$ Gy, vor Transplantation	suprasellär	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	Hypothalamus-Region	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	suprasellär	k.A.

► <u>Nasen/Rachenraum</u>				
Nasen/Rachenraum	Corticosteroide	Schädel	k.A.	Dyslipidämie
Nasen/Rachenraum	Corticosteroide	Schädel $\geq 18$ Gy	suprasellär	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	Schädel $\geq 18$ Gy, vor Transplantation	suprasellär	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	Hypothalamus-Region	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	suprasellär	k.A.

Nasen/Rachenraum	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Mund/Rachenraum</u>				
Mund/Rachenraum	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Mund/Rachenraum	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Mund/Rachenraum	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Mund/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

<b>► <u>Wirbelsäule</u></b>				
<b>► <u>zervikal</u></b>				
<b>zervikal</b>	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
<b>zervikal</b>	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
<b>zervikal</b>	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
<b>zervikal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>zervikal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>► <u>thorakal</u></b>				
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.

<b>► lumbal/sakral</b>				
<b>lumbal/sakral</b>	k.A.	Becken, TBI	k.A.	k.A.
<b>lumbal/sakral</b>	Alkylantien (v.a. Cyclophosphamid), oder Konditionierung	k.A.	k.A.	k.A.
<b>lumbal/sakral</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>lumbal/sakral</b>	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.
<b>► Hals-/Nacken Supraklavikular</b>				
<b>Hals-/Nacken supraklavikulär</b>	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.

Hals-/Nacken supraclavikulär	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Hals-/Nacken supraclavikulär	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Hals-/Nacken supraclavikulär	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Hals-/Nacken supraclavikulär	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</u>				
Mantelfeld/Mini-Mantelfeld	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
Mantelfeld/Mini-Mantelfeld	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.

<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	TBI, Schilddrüse	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>► <u>Mediastinal</u></b>				
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs

<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>► Brustraum (thorakal)</b>				
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

thorakal	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.
thorakal	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► Axillär				
Axillär	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs
Axillär	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Axillär	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► Lunge				
Lunge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Lunge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Lunge	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.

Lunge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Abdomen</u>				
Abdomen	k.A.	Becken, TBI	k.A.	k.A.
Abdomen	Alkylantien (v.a. Cyclophosphamid), oder Konditionierung	k.A.	k.A.	k.A.
Abdomen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abdomen	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.
Abdomen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Becken</u>				

<b>Becken</b>	Alkylantien (v.a. Cyclophosphamid), oder Konditionierung	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Becken</b>	Alkylantien (v.a. Cyclophosphamid), (oder Konditionierung)	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	hemithorakale, abdominale oder spinale Chirurgie	k.A.
<b>► Hoden</b>				
<b>Hoden</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Hoden	Alkylantien (v.a. Cyclophosphamid), (oder Konditionierung)	k.A.	k.A.	k.A.
▶ <u>Extremitäten</u>				
Extremitäten	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>III. Operation</b>				
▶ <u>Neuro-Rückenmark</u>				
Neuro-Rückenmark	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Neuro-Rückenmark	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
▶ <u>Oophoropexie</u>				
Oophoropexie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
▶ <u>Oophorektomie (unilateral<sup>*)</sup>, (bilateral<sup>**)</sup></u>				
Oophorektomie	Alkylantien	k.A.	k.A.	k.A.

Oophorektomie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Orchiektomie</u>				
Orchiektomie	s. unter "Chirurgie"	k.A.	bilaterale Orchiektomie, unilaterale Orchiektomie mit Becken-/ oder Hodenbestrahlung und /oder Alkylantientherapie	k.A.
► <u>Becken</u>				
Becken	k.A.	k.A.	retroperitoneale Knotendissektion, retroperitoneale Tumorresektion, Zystektomie, radikale prostatektomie, extensive präsakrale Tumorresektion- /dissektion	k.A.
Becken	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Thyroidektomie</u>				
Thyroidektomie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

<b>IV. Andere</b>				
▶ <u>Radiojodtherapie</u>				
<b>Radiojodtherapie</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
▶ <u>MIBG-Therapie</u>				
<b>MIBG-Therapie</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.



### B.3.3 Risikofaktoren – Manual (C)

# C

## COG (Children´s Oncology Group) – Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines

Therapieform	Risikofaktoren III		
	Gesundheitsverhalten	Anthropometrie	Andere Erkrankung(en)
<b>I. Chemotherapie</b>			
▶ <u>Alkylantien</u>			
Busulfan	Rauchen	k.A.	k.A.
Busulfan	Rauchen	k.A.	k.A.
Carmustin (BCNU)	Rauchen	k.A.	k.A.
Carmustin (BCNU)	Rauchen	k.A.	k.A.
Chlorambucil	Rauchen	k.A.	k.A.
Chlorambucil	Rauchen	k.A.	k.A.
Cyclophosphamid	Rauchen	k.A.	k.A.

<b>Cyclophosphamid</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Ifosfamid</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Ifosfamid</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Lomustin (CCNU)</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Lomustin (CCNU)</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Mechlorethamin</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Mechlorethamin</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Melphalan</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Melphalan</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Procarbazin</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Procarbazin</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Thiotepa</b>	Rauchen	k.A.	k.A.
<b>Thiotepa</b>	Rauchen	k.A.	k.A.

► <b><u>Nicht-klassische Alkylatoren</u></b>			
Dacarbazin (DTIC)	Rauchen	k.A.	k.A.
Dacarbazin (DTIC)	Rauchen	k.A.	k.A.
Temozolomid	Rauchen	k.A.	k.A.
Temozolomid	Rauchen	k.A.	k.A.
► <b><u>Schwermetalle</u></b>			
Carboplatin	Rauchen	k.A.	k.A.
Carboplatin	Rauchen	k.A.	k.A.
Cisplatin	Rauchen	k.A.	k.A.
Cisplatin	Rauchen	k.A.	k.A.
► <b><u>Schwermetalle</u></b>			

<b>Carboplatin</b>	k.A.	Übergewicht/ Adipositas	k.A.
<b>Cisplatin</b>	k.A.	Übergewicht/ Adipositas	k.A.
<b>▶ Antimetabolite</b>			
<b>Methotrexat</b>	Rauchen, Alkohol, Vitamin D- u. Calcium-Mangel, körperliche Inaktivität	k.A.	GHD, Hypogonadismus, verz. Pubertät, Hyperthyreose
<b>▶ Corticosteroide</b>			
<b>Prednison/ Prednisolon</b>	Rauchen, Alkohol, Vitamin D- u. Calcium-Mangel, körperliche Inaktivität	k.A.	GHD, Hypogonadismus, verz. Pubertät, Hyperthyreose
<b>Dexamethason</b>	Rauchen, Alkohol, Vitamin D- u. Calcium-Mangel, körperliche Inaktivität	k.A.	GHD, Hypogonadismus, verz. Pubertät, Hyperthyreose
<b>II. Radiatio</b>			
<b>▶ TBI-ganzer Körper</b>			
<b>TBI-ganzer Körper</b>	k.A.	Adipositas	GHD, Hypogonadismus
<b>TBI-ganzer Körper</b>	k.A.	k.A.	k.A.

TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.
TBI-ganzer Körper	k.A.	k.A.	k.A.
<b>► CRI-Schädel</b>			
CRI-Schädel	körperliche Inaktivität	k.A.	GDH, Hypothyreose
CRI-Schädel	k.A.	Adipositas	GHD, Hypogonadismus
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.

CRI-Schädel	k.A.	k.A.	Tumor in Hypothalamus-Region
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	Tumor in suprasellärer Region, vorangegangene hypothalamisch- hypophysären Endokrinopathie
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
CRI-Schädel	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Orbita / Auge</u>			

<b>Orbita / Auge</b>	körperliche Inaktivität	k.A.	GDH, Hypothyreose
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	Adipositas	GHD, Hypogonadismus
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	k.A.	Tumor in Hypothalamus-Region
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Orbita / Auge</b>	k.A.	k.A.	Tumor in suprasellärer Region, vorangegangene hypothalamisch- hypophysäre Endokrinopathie

► <u>Ohr / infratemporal</u>			
<b>Ohr / infratemporal</b>	körperliche Inaktivität	k.A.	GDH, Hypothyreose
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	Adipositas	GHD, Hypogonadismus
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	Tumor in Hypothalamus-Region
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Ohr / infratemporal</b>	k.A.	k.A.	k.A.

Ohr / infratemporal	k.A.	k.A.	Tumor in suprasellärer Region, vorangegangene hypothalamisch- hypophysäre Endokrinopathie
► <u>Nasen/Rachenraum</u>			
Nasen/Rachenraum	körperliche Inaktivität	k.A.	GDH, Hypothyreose
Nasen/Rachenraum	k.A.	Adipositas	GHD, Hypogonadismus
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	Tumor in Hypothalamus-Region
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.

Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	Tumor in suprasellärer Region, vorangegangene hypothalamisch- hypophysäre Endokrinopathie
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Nasen/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Mund/Rachenraum</u>			
Mund/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Mund/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.

Mund/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
Mund/Rachenraum	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Wirbelsäule</u>			
► <u>zervikal</u>			
zervikal	k.A.	k.A.	k.A.
zervikal	k.A.	k.A.	k.A.
zervikal	k.A.	k.A.	k.A.
zervikal	k.A.	k.A.	k.A.
zervikal	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>thorakal</u>			

thorakal	k.A.	k.A.	k.A.
thorakal	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
► <u>lumbal/sakral</u>			
lumbal/sakral	k.A.	k.A.	k.A.
lumbal/sakral	k.A.	k.A.	k.A.
lumbal/sakral	k.A.	k.A.	k.A.
lumbal/sakral	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
► <u>Hals-/Nacken</u> <u>Supraklavikulär</u>			
Hals-/Nacken supraklavikulär	k.A.	k.A.	k.A.

Hals-/Nacken supraklavikulär	k.A.	k.A.	k.A.
Hals-/Nacken supraklavikulär	k.A.	k.A.	k.A.
Hals-/Nacken supraklavikulär	k.A.	k.A.	k.A.
Hals-/Nacken supraklavikulär	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</u>			
Mantelfeld/Mini-Mantelfeld	k.A.	k.A.	k.A.
Mantelfeld/Mini-Mantelfeld	k.A.	k.A.	k.A.
Mantelfeld/Mini-Mantelfeld	k.A.	k.A.	k.A.

<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
<b>Mantelfeld/Mini-Mantelfeld</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen, Neurofibromatose
<b>► <u>Mediastinal</u></b>			
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	k.A.

<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
<b>Mediastinal</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen, Neurofibromatose
<b>► <u>Brustraum (thorakal)</u></b>			
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
<b>thorakal</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen, Neurofibromatose
<b>► <u>Axillär</u></b>			

Axillär	k.A.	k.A.	k.A.
Axillär	k.A.	k.A.	k.A.
Axillär	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Lunge</u>			
Lunge	k.A.	k.A.	k.A.
Lunge	k.A.	k.A.	k.A.
Lunge	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
Lunge	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen, Neurofibromatose
► <u>Abdomen</u>			

<b>Abdomen</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Abdomen</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Abdomen</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Abdomen</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
<b>Abdomen</b>	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen, Neurofibromatose
<b>► Becken</b>			
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	Vaginal- oder Beckentumor, Chronische GVHD
<b>Becken</b>	k.A.	k.A.	k.A.

Becken	k.A.	k.A.	k.A.
Becken	k.A.	k.A.	k.A.
Becken	k.A.	k.A.	paraspinal-maligne Veränderungen
► Hoden			
Hoden	k.A.	k.A.	k.A.
Hoden	k.A.	k.A.	k.A.
► Extremitäten			
Extremitäten	k.A.	k.A.	k.A.
<b>III. Operation</b>			
► Neuro-Rückenmark			

Neuro-Rückenmark	k.A.	k.A.	an Rückenmark angrenzender oder komprimierender Tumor, Cauda-Equina-Kompressionssyndrom, Hypogonadismus
Neuro-Rückenmark	k.A.	k.A.	an Rückenmark angrenzender oder komprimierender Tumor, Cauda-Equina-Kompressionssyndrom, Hypogonadismus, Vaginalfibrose/stenose, Chronische GVHD, Verletzung auf Sakrum-Höhe
► <u>Oophoropexie</u>			
Oophoropexie	k.A.	k.A.	Eileiter-Dislokation, v.a. mit lateraler Ovartransposition
► <u>Oophorektomie (unilateral<sup>*)</sup>, (bilateral<sup>**</sup>)</u>			
Oophorektomie	Rauchen	k.A.	k.A.
Oophorektomie	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Orchiektomie</u>			

Orchiektomie	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>Becken</u>			
Becken	k.A.	k.A.	an Wirbelsäule angrenzender Tumor, Hypogonadismus
Becken	k.A.	k.A.	Hypogonadismus, Chronische GVHD, an Wirbelsäule angrenzender Tumor
► <u>Thyroidektomie</u>			
Thyroidektomie	k.A.	k.A.	k.A.
<b>IV. Andere</b>			
► <u>Radiojodtherapie</u>			
Radiojodtherapie	k.A.	k.A.	k.A.
► <u>MIBG-Therapie</u>			
MIBG-Therapie	k.A.	k.A.	k.A.

## B.4 Vergleich nationaler und US-amerikanischer Long Term Follow-up-Empfehlungen

Nachsorgeempfehlungen NPC 2003-GPOH vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines						
NPC 2003-GPOH	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
I. Chemotherapie						
▶ <u>Antimetabolite</u>	COG	22	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
5-Floururacil	NPC 2003-GPOH		Osteopenie, Osteoporose	k.A.	k.A.	k.A.
▶ <u>Schwermetalle</u>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <u>und</u> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitäts-evaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm

Cisplatin		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
Carboplatin	<b>NPC 2003-GPOH</b>		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich (Hodenvolumen)	einmalig nach Pubertätsende und bei pathol. Befund in der Pubertätsentwicklung (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstest)
		17	Dyslipidämie	k.A.	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann nach Empfehlungen der amerikanischen AG "Prävention" <a href="http://www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm">www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm</a> : (Nüchtern-) Lipidprofil
	<b>NPC 2003-GPOH</b>		Dyslipidämie	k.A.	k.A.	k.A.
II. Radiatio						
Bestrahlung fehlt!						
<b>Nachsorgeempfehlungen SIOP 2001 GPOH vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b>						
<b>SIOP 2001</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Section</b>	<b>Spätfolgen</b>	<b>Nachsorgeuntersuchungen</b>		

GPOH						
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
I. Chemotherapie						
► <u>Alkylantien</u>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsbewertung bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
Cyclophosphamid (Stad.IV)/HR		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
	SIOP 2001 GPOH		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich (Hodenvolumen)	jährlich bei <b>Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung u./o. Bestrahlung</b> (LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)

<p>► <b>Schwermetalle</b></p>	<p><b>COG</b></p>	<p><b>7 M</b></p>	<p>Gonadale Dysfunktion (Hoden)</p>	<p>jährlich: Pubertätsentwicklung , Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente</p>	<p>jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen</p>	<p>Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermiogramm</p>
<p>Carboplatin (Stad. IV)/HR</p>		<p><b>COG</b></p>	<p><b>7 F</b></p>	<p>Gonadale Dysfunktion (Ovarien)</p>	<p>jährlich: Pubertätsentwicklung , Zyklus- /Schwangerschaftsa namnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente</p>	<p>jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium</p>
<p style="background-color: #cccccc; text-align: center;">/</p>	<p><b>SIOP 2001 GPOH</b></p>		<p style="background-color: #cccccc; text-align: center;">/</p>	<p>Gonadale Dysfunktion</p>	<p>k.A.</p>	<p>jährlich (Hodenvolumen)</p>
<p style="background-color: #cccccc; text-align: center;">/</p>	<p><b>COG</b></p>	<p><b>17</b></p>	<p>Dyslipidämie</p>	<p>k.A.</p>	<p>k.A.</p>	<p>Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann nach Empfehlungen der amerikanischen AG "Prävention" <a href="http://www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm">www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm</a>: (Nüchtern-) Lipidprofil</p>

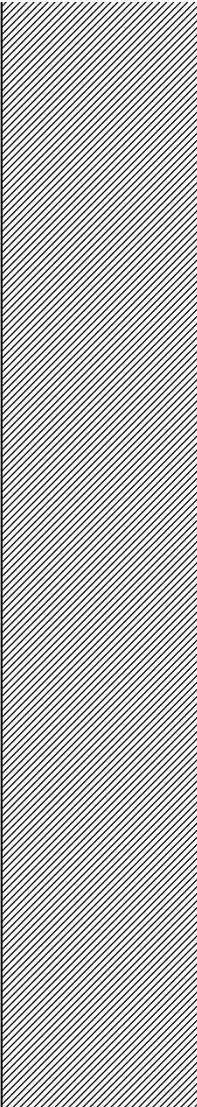
	<b>SIOP 2001 GPOH</b>		Dyslipidämie	k.A.	k.A.	k.A.
<b>II. Radiatio</b>						
Bestrahlung fehlt!						

Nachsorgeempfehlungen HB 99 vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines						
HB 99	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
<b>I. Chemotherapie</b>						
► <b><u>Schwermetalle</u></b>	<b>COG</b>	<b>7 M</b>	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung , Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermiogramm
Cisplatin		<b>7 F</b>	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung , Zyklus- /Schwangerschafts- anamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol

Carboplatin	HB 99		Gonadale Dysfunktion	k.A.	k.A.	k.A.
	COG	17	Dyslipidämie	k.A.	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann nach Empfehlungen der amerikanischen AG "Prävention" <a href="http://www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm">www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm</a> : (Nüchtern-) Lipidprofil
	HB 99		Dyslipidämie	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Nachsorgeempfehlungen Kraniopharyngeom 2007 vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b>						
<b>Kraniopharyngeom 2007</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Section</b>	<b>Spätfolgen</b>	<b>Nachsorgeuntersuchungen</b>		
				<b>Anamnese</b>	<b>körperliche Untersuchung</b>	<b>Labor</b>
<b>II. Radiatio</b>						
► <b>CRI-Schädel</b>	COG	48	Übergewicht, Adipositas	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	zweijährlich bei Übergewichtigen und Adipösen, fünfjährig bei Normalgewichtigen, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminsulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
54 [Gy]	<b>Kraniopharyngeom 2007</b>		Übergewicht, Adipositas	k.A.	jährlich (Gewicht, Größe, Kopfumfang)	k.A.

	COG	49	Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich: Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck	fünfjährlich, häufiger falls aufgrund Befund nötig: (Nüchtern-) Blutglukose, (Nüchtern-) Seruminulin, (Nüchtern-) Lipidprofil
	Kranio-pharyngeom 2007		Metabolisches Syndrom	k.A.	jährlich (Gewicht, Größe, Kopfumfang)	k.A.
	COG	50	Wachstumshormonmangel	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Ernährungsstatus (Assessment)	sechsmonatl. bis Wachstumsende, dann jährlich: Gewicht, Größe, BMI sechsmonatl. bis Abschluss Pubertät	k.A.
	Kranio-pharyngeom 2007		Wachstumshormonmangel	k.A.	jährlich (Gewicht, Größe, Kopfumfang), Knochenalter	jährlich, zusätzlich endokrinol. Testung sechs Monate post-op (CRH-/TRH-/GHRH; GnRH, Clonidin-/Arginin, Cortisoltagesprofil)
	COG	51	Frühzeitige Pubertät	k.A.	jährlich bis Abschluss Pubertät: Größe, Gewicht, Tannerstadium, Hodenvolumen (Männer)	bei Patienten mit Anzeichen beschleunigter Entwicklung/Wachstum: FSH, LH, Testosteron (Männer), Estradiol (Frauen)
	Kranio-pharyngeom 2007		Frühzeitige Pubertät	k.A.	jährlich: (Gewicht, Größe, Kopfumfang), Tannerstadium (Angabe: Pubertätsstadium)	jährlich (LH/FSH: nur pub. Pat., Prolaktin, Testosteron, Östradiol)
	COG	52	Hyperprolaktinämie	jährlich: Galaktorrhö, verminderte Libido (Männer), Zyklusanamnese (Frauen)	k.A.	Bei Galaktorrhö, verminderter Libido (Männer), Amenorrhö (Frauen): Prolaktinlevel

	Kranio-pharyngeom 2007		Hyperprolaktinämie	k.A.	k.A.	jährlich: Prolaktin
	COG	53	Zentrale Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
	Kranio-pharyngeom 2007		Zentrale Hypothyreose	k.A.	k.A.	jährlich (fT4, TSH)
	COG	54M	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm

	COG	54F	Gonadotropinmangel	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
	Kranio-pharyngeom 2007		Gonadotropinmangel	k.A.	jährlich:Tannerstadium (Angabe: Pubertätsstadium)	jährlich (LH/FSH: nur pub. Pat., Prolaktin, Testosteron, Östradiol)
	COG	55	Zentrale Nebenniereninsuffizienz	jährlich: Gedeihstörungen, Anorexie, Dehydrierung, Hypoglykämie, Lethargie, unerklärliche Hypotonie	k.A.	jährlich bis mind. 15 Jahre nach Behandlung <b>und</b> nach Indikation: Serum Cortisol (8:00 Uhr)
	Kranio-pharyngeom 2007		Zentrale Nebenniereninsuffizienz	k.A.	k.A.	k.A.
	COG	62	Schilddrüsenverkalkung	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.
	Kranio-pharyngeom 2007		Schilddrüsenverkalkung	k.A.	k.A.	k.A.
	COG	63	Schilddrüsenkarzinom	k.A.	jährlich: Schilddrüsenuntersuchung	k.A.

	<b>Kranio-pharyngeom 2007</b>		Schilddrüsenkarzinom	k.A.	k.A.	jährlich (fT4, TSH)
	<b>COG</b>	<b>64</b>	Hypothyreose	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Müdigkeit, Gewichtsentwicklung, Kältetoleranz, Obstipation, Hauttrockenheit, Haarbrüchigkeit, Depressive Verstimmung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: Gewicht, Größe, Haare/Haut, Schilddrüsenuntersuchung	jährlich, evtl. häufiger bei Wachstumsschüben: TSH, fT4
	<b>Kranio-pharyngeom 2007</b>		Hypothyreose	k.A.	k.A.	jährlich (fT4, TSH)
	<b>COG</b>	<b>65</b>	Hyperthyreose	jährlich: Hitzeempfindlichkeit, Tachykardie, Herzrasen, Gewichtsverlust, Emotionale Labilität, Muskelschwäche, Hyperphagie	jährlich: Augen, Haut, Schilddrüse, Herz, Neurologie	jährlich: TSH, fT4
	<b>Kranio-pharyngeom 2007</b>		Hyperthyreose	k.A.	k.A.	jährlich (fT4, TSH)
<b>Nachsorgeempfehlungen LCH III vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b>						
<b>LCH III</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Section</b>	<b>Spätfolgen</b>	<b>Nachsorgeuntersuchungen</b>		
				<b>Anamnese</b>	<b>körperliche Untersuchung</b>	<b>Labor</b>
<b>I. Chemothera</b>						

pie						
<b>▶ Antimetabolite</b>	<b>COG</b>	<b>22</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Methotrexat	<b>LCH III</b>		Osteopenie, Osteoporose	k.A.	k.A.	k.A.
Mercaptopurin						
<b>▶ Corticosteroide</b>	<b>COG</b>	<b>31</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Prednison	<b>COG</b>	<b>32</b>	Osteonekrose	jährlich: Gelenk-/Fugen-schmerzen, Schwellungen, Immobilität, Bewegungseinschränkung	jährlich: Muskuloskeletale Untersuchung	k.A.
	<b>LCH III</b>		Osteopenie, Osteoporose, Osteonekrose	k.A.	k.A.	k.A.
Nachsorgeempfehlungen TMD Prävention vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines						
TMD Prävention	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
<b>I. Chemotherapie</b>						

<b>Antimetabolite</b>	<b>COG</b>	<b>22</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Cytarabin (max. 31,5 mg/kg)	<b>TMD Prävention</b>		Osteopenie, Osteoporose	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Nachsorgeempfehlungen Interfant 06 vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b>						
<b>Interfant 06</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Section</b>	<b>Spätfolgen</b>	<b>Nachsorgeuntersuchungen</b>		
				<b>Anamnese</b>	<b>körperliche Untersuchung</b>	<b>Labor</b>
<b>I. Chemotherapie</b>						
<b>Alkylantien</b>	<b>COG</b>	<b>7 M</b>	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
Cyclophosphamid	<b>COG</b>	<b>7 F</b>	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol

				beeinträchtigender Medikamente		
	<b>Interfant 06</b>		Gonadale Dysfunktion	k.A.	k.A.	k.A.
<b>▶ Antimetabolite</b>	<b>COG</b>	<b>22</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow- Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Methotrexat	<b>Interfant 06</b>		Osteopenie, Osteoporose	k.A.	k.A.	k.A.
Mercaptopurin						
Cytarabin						
<b>▶ Corticosteroide</b>	<b>COG</b>	<b>31</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow- Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Dexamethason	<b>COG</b>	<b>32</b>	Osteonekrose	jährlich: Gelenk- /Fugen-schmerzen, Schwellungen, Immobilität, Bewegungseinschränkung	jährlich: Muskuloskeletale Untersuchung	k.A.
Prednisolon	<b>Interfant 06</b>		Osteopenie, Osteoporose, Osteonekrose	k.A.	k.A.	k.A.

Nachsorgeempfehlungen CWS 2007-HR vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines

CWS 2007-HR	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
I. Chemotherapie						
▶ <u>Alkylantien</u>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsbewertung bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
Trofosamid		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
	CWS 2007HR		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich bis ausgewachsen/erwachsen (Hodenvolumen, Zyklusanamnese)	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung im Alter von 12-14 Jahren (LH, FSH, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)

Nachsorgeempfehlungen CWS SoTiSar vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines						
CWS SoTiSar	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
I. Chemotherapie						
▶ <u>Alkylantien</u>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitäts-evaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
Ifosamid		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
Cyclophosphamid	CWS SoTiSar		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich bis ausgewachsen/erwachsen (Hodenvolumen, Zyklus-anamnese)	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung im Alter von 12-14 Jahren (LH, FSH, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)

Thiotepa						
Trofosamid p.o. (nur nach CEVAIE)						
► <b>Schwermetalle</b>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermiogramm
Carboplatin (nur M1)		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus- /Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
	CWS SoTiSar		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich bis ausgewachsen/erwachsen (Hodenvolumen, Zyklusanamnese)	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung im Alter von 12-14 Jahren (LH, FSH, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)

	COG	17	Dyslipidämie	k.A.	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann nach Empfehlungen der amerikanischen AG "Prävention" <a href="http://www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm">www.ahrg.gov/clinic/prevenix.htm</a> : (Nüchtern-) Lipidprofil
	CWS SoTiSar		Dyslipidämie	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Antimetabolite</b>	COG	22	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow-Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Methotrexat	CWS SoTiSar		Osteopenie, Osteoporose	k.A.	k.A.	k.A.
<b>II. Radiatio</b>						
41,4-50,4 [Gy]		Nachsorge richtet sich nach Tumorlokalisierung entsprechend der Risk-Empfehlungen				
<b>Nachsorgeempfehlungen EWING 2008 vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b>						
<b>EWING 2008</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Section</b>	<b>Spätfolgen</b>	<b>Nachsorgeuntersuchungen</b>		
				<b>Anamnese</b>	<b>körperliche Untersuchung</b>	<b>Labor</b>
<b>I. Chemotherapie</b>						

<p>► <b>Alkylantien</b> Dosisangaben sind kumulativdosen</p>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm	
Cyclophosphamid 1 200 mg/m <sup>2</sup>		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol	
Ifosfamid 5 400 mg/m <sup>2</sup>	EWING 2008		Gonadale Dysfunktion	k.A.	k.A.	(Geschlechtshormone)	
<u>nur Hochdosis/SZ</u> T: Busulfan bis 12,8 mg/kg							
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>							
Treosulfan 36 mg/m <sup>2</sup>							
<b>II. Radiatio</b>							
Radiotherapie bis 54 [Gy]							
Nachsorge richtet sich nach Tumorlokalisierung							
<b>Nachsorgeempfehlungen CWS-Guidance vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines</b>							

CWS Guidance	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
<b>I. Chemotherapie</b>						
► <u>Alkylantien</u>	COG	7 M	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsbewertung bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
Cyclophosphamid (p.o.) Erhaltungstherapie		7 F	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol
Ifosfamid	CWS Guidance		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich bis ausgewachsen/erwachsen (Hodenvolumen, Zyklusanamnese)	bei Auffälligkeiten in Pubertätsentwicklung im Alter von 12-14 Jahren (LH, FSH, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstests)
<b>II. Radiatio</b>						
lokale Radiotherapie		Nachsorge richtet sich nach Tumorlokalisation				

mit 44,8 [Gy]



**Nachsorgeempfehlungen B-NHL BFM 2004 vs. COG Long-Term Follow-Up (LTFU) Guidelines**

B-NHL BFM 2004	Empfehlung	Section	Spätfolgen	Nachsorgeuntersuchungen		
				Anamnese	körperliche Untersuchung	Labor
<b>I. Chemotherapie</b>						
▶ <u>Alkylantien</u>	<b>COG</b>	<b>7 M</b>	Gonadale Dysfunktion (Hoden)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Sexualfunktion (Erektion, nächtliche Ergüsse, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium, Hodenvolumen	Baseline mit 14 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, klinischen- oder Symptomen von Testosteronmangel: FSH, LH, Testosteron Wenn vom Patient erwünscht und zur Infertilitätsevaluation bis 10 Jahre post-op: Spermogramm
Cyclophosphamid		<b>7 F</b>	Gonadale Dysfunktion (Ovarien)	jährlich: Pubertätsentwicklung, Zyklus-/Schwangerschaftsanamnese Sexualfunktion (vaginale Trockenheit, Libido), Einnahme die sexuelle Funktion beeinträchtigender Medikamente	jährlich bis Abschluss Pubertät: Tannerstadium	Baseline mit 13 LJ. <b>und</b> bei verzögerter Pubertät, unregelmässiger Menstruation, primärer oder sekundärer Amenorrhö und/oder klinischen Symptomen eines Östrogenmangels: FSH, LH, Estradiol

Ifosfamid	<b>B-NHL BFM 2004</b>		Gonadale Dysfunktion	k.A.	jährlich Tannerstadium	einmalig nach Pubertätsende und bei Störungen der Pubertätsentwicklung: LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, ggf. Stimulationstest), Spermiogramm bei Auffälligkeiten
<b>▶ Antimetabolit e</b>	<b>COG</b>	<b>22</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow- Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Methotrexat	<b>B-NHL BFM 2004</b>		Osteopenie, Osteoporose	k.A.	jährlich Knochenalter	k.A.
Cytarabin						
<b>▶ Corticosteroi de</b>	<b>COG</b>	<b>31</b>	Osteopenie, Osteoporose	k.A.	Baseline zu Beginn des Follow- Up, dann falls klinisch indiziert: Knochendichte (DEXA, quantitatives CT)	k.A.
Dexamethason	<b>COG</b>	<b>32</b>	Osteonekrose	jährlich: Gelenk-/Fugenschmerzen, Schwellungen, Immobilität, Bewegungseinschränkung	jährlich: muskuloskeletale Untersuchung	k.A.
Prednison	<b>B-NHL BFM 2004</b>		Osteopenie, Osteoporose, Osteonekrose	k.A.	jährlich Knochenalter	k.A.

## E Evidenzgraduierung nach Kapiteln

### E.1 Evidenzgraduierung bestehender Leitlinien

Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Ef- fektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>• Leitlinien</b>									
1/Children´s Oncology Group - COG-LTFU Guidelines	2008	<b>IV</b>		Leitlinie Version 3.0		<u>Überlebende von Tumorerkrankungen im Kindes-/Jugend-/jungem Erwachsenenalter</u>	Strukturierte, tabellarische Darstellung (endokrinologischer) Spätfolgen inklusive Nachsorge-empfehlungen nach <u>pädiatrischen Tumor- erkrankungen</u>	s. separate Auswertung „COG- Empfehlungen Kurz- /Langversion“	<b>W,B,T,G,A</b> USA, www.survivorship- guidelines.org
2/ AWMF- Leitlinien- Register Nr. 25/003	2007	<b>IV</b>		Leitlinie S1		<u>Überlebende pädiatrischer Krebs- erkrankungen</u>	Nachsorge von krebs- kranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen		
3/Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2004	<b>IV</b>		Leitlinie No.76		<u>Überlebende von Tumor-erkrankungen im Kindes-/Jugend-/jungem Erwachsenenalter</u>	Erfassung (endokrinologischer) Spätfolgen bei <u>Langzeitüberlebenden nach pädiatrischen Tumoren</u>		
4/UK Children´s Cancer Study Group - UKCCSG Late Effects Group	2005	<b>IV</b>		Leitlinie 2. Version		<u>Überlebende pädiatrischer Krebs- erkrankungen</u>	Praxisstellungnahme und therapiebasiertes (endokrinologisches) <u>Langzeit- Follow-up</u> von Überlebenden kindlicher Tumore		<b>W,B,T,G,A</b> Schottland
5/ American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline - Fertility Preservation in Cancer Patients	2006	<b>IV</b>		Leitlinie 1. Version		<u>Erwachsene und Kinder und Jugendliche mit einer Krebserkrankung</u>	<u>Fertilitätserhaltende Maßnahmen vor einer gonadotoxischen Therapie bei Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen</u>		<b>G</b> nur Prävention, keine follow-up Empfehlungen
<sup>1</sup> Referenznummer, Autor									
<sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ Ethische Verpflichtung/ Patientenreferenz									

## E.2 Evidenztabellen Reviews

### E.2.1 Übersichten, systematische Reviews, Metaanalysen

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>• Übersichten, Systematische Reviews, Metaanalysen</b> <b>2008-heute</b>									
1/Adams MJ	2007	<b>IV</b>		Review		Überlebende eines Hodgkin-Lymphoms, zum Teil zitiert aus CCSS	Erfassung der Spätfolgen nach Hodgkin-Therapie	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Schilddrüsendysfunktion:</b> Dosierung RT &gt;30Gy, längerer Zeitraum seit Diagnosestellung, weiblich, RT in Halsregion, weiße Rasse, Erkrankung meist zwischen 3-5y nach Therapie</li> <li>- <b>Infertilität, m:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT: Spermatogenese sensitiv gegenüber Cyclophosphamid, Procarbazin, Mechlorethamin (verwendet in MOPP/COPP-Regimen), Reduktion Alkylantien reduziert Risiko, bei CY &lt;4g/m<sup>2</sup> Regeneration möglich, &gt;9g/m<sup>2</sup> nicht</li> <li>- RT: geringere Schädigung der Hoden durch wenige höhere als multiple kleine Fraktionen, ab &lt;1Gy auf Hoden Schäden möglich, 1-4Gy Regeneration noch möglich, ab &gt;4Gy</li> </ul> </li> </ul>	<b>G, T, A</b> USA, Ref.52



							Ernährung, 30 Min. Bewegung an meisten Tagen/Wo, Herz-medis, Lipidsenker		
2/Armstrong GT	2009	<b>III</b>		Report/Summary	Erfassungszeitraum: 23y	<p><u>CCSS- Population: N=20.483 Überlebende</u> (Diagnosestellung: zwischen 1970-1986, Dokumentation: 1979-2002), davon <u>N=2.821 Todesfälle bis 31.12.2002</u> (dem National Death Index entnommen)</p>	<p>Erfassung von <u>Langzeitmortalität</u> und <u>Todesursachen</u> (Beginn: 5 y nach Diagnose ; Ende: Tod bzw. Studienauswertung)</p>	<p><b>Allgemein:</b>  <u>Todesursachen:</u> 6 y: Mortalität durch Ursprungserkrankung (15-30 y: 6,3%) verlagert sich zugunsten nicht rückfallbedingter/extern verursachter Todesfälle  15 y: Oben genannte Ursachen übersteigen Todesrate durch Ersterkrankung  20 y: -,,- Todesrate durch Neubildungen  30y: Wiederauftreten der Grunderkrankung am unwahrscheinlichsten  <u>Erhöhtes Mortalitätsrisiko abhängig von:</u>  - Tumorart (ZNS&gt;Medullablastoma/PNET&gt;AML&gt;Ewing), beste Prognose(Renal-)&gt;Neuroblastom)  -Geschlecht (CCSS: Mann&gt;Frau; vgl.US-Bevölkerung: Frau (13,2%)&gt;Mann(6,7%));  - Alter: jüngeres Alter (≤4y) bei Diagnose;  -Folgetumore: va. Mamma-Ca bei Frauen  - Maximum: 5-9 y nach Diagnose</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b>  - <u>ZNS-RT:</u> Adipositas  - <u>Lungen-/Herz-RT:</u> kardiovaskuläre Symptome</p> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>A, USA,Ref.34</b>

3/Armstrong GT	2010	<b>IV</b>		Review	Erfassungszeitraum: 23y	<u>CCSS-Population:</u> <u>N=14.000</u> <u>Überlebende</u> (Erstdiagnose zwischen 1970-1986)	Radiatio-induzierte Langzeitschäden	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20y nach Diagnose Mortalitätsrisiko durch Zweittumore größer als andere, bekannte Ursachen zusammen</li> <li>- <u>Schilddrüsentumore:</u> Fall-Kontroll-Studie: RT ≤29 Gy-&gt; Risiko ↑; &gt;30 Gy -&gt;↓</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfunktionen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthyreose: Hals-Bestrahlung</li> <li>- Hypothyreose: &gt;45 Gy</li> </ul> </li> <li>- <u>Adipositas:</u> RT: 20-24Gy kranial (BMI≥30), weiblich, junges Alter, SNP im Leptin Rezeptor Gen Gln223Arg (homozygote Arg Allele) --&gt; 6-fach erhöhtes Risiko für BMI ≥25 (95% CI; [2,1-22,0]), kein Effekt CT auf BMI</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfunktionen:</u> Hypothyreose am häufigsten, meist in ersten 5y bis max. 20y, Hyperthyreose (M.Grave), Knoten je nach Detektion und Follow-up-Dauer zw. 2-65%</li> <li>- <u>Adipositas:</u> Spätfolge v.a. bei ALL-Therapie: BMI N=1.765 Überlebende vs. BMI N=2.565 Geschwisterkohorte -&gt; Frauen, mit 10-19 Gy bestrahlt zunächst normal, im 10y-follow-up wie bei BMI&gt;30</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<p><b>A,T</b></p> <p>USA, eingeschränkte Gültigkeit (Conclusion): Die Daten repräsentieren NICHT die Auswirkungen heutiger, dosissparender Verfahren wie OF-Bestrahlung, IMRT oder Protonenbeam-Therapien Ref.80</p>
----------------	------	-----------	--	--------	-------------------------	---	-------------------------------------	---	--

4/Bhatia S	2009	<b>IV</b>		Review	-	Langzeit-überlebende	Update über <u>Spätschäden</u> und <u>Mortalitäten</u> nach erfolgreicher Krebsbehandlung im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zweitumore allg:</u> 40y nach Diagnose beträgt die kumulative Insidenz 30%, v.a. bei familiärem Li-Fraumeni-Syndrom)</li> <li>- <u>Radiatio-assoziierte Tumore:</u> u.a. Schilddrüsen-CA (nach Hodgkin-Lymphom, ALL, Hirntumor, TBI), Osteosarkom</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primäre oder zentrale Hypothyreose, Hyperthyreose:</u> Schilddrüsen-RT</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> Hypothalamus-RT</li> <li>- <u>Hypogonadismus, Keimzelldepletion, abnorme endokrine Fkt.:</u> Alkylantiengabe -&gt; <u>prä-pubertär</u> (normale Pubertät/ Testosteron), <u>Jugendliche</u> (Gynäkomastie (Testosteron↓, LH↑)), <u>Erwachsene</u> (kompensierter Leydig-Zell-Ausfall ohne Gynäkomastie (LH↑/Test. normal niedrig bzw. übersteigerte FSH/LH-Antwort auf LH-releasing Hormon), Ovarienausfall (dosis-/altersabhängig) -&gt; bei myoablativer Dosis mit Busulfan/Cyclophosphamid jedes Alter betroffen; Spermatogenese ↓ (dosisabhängig), reversible Gonadenschäden (70%) nach Cyclophosphamid &lt;7,5g/m<sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>W,T,A,G</b></p> <p>Tabellarische Aufstellung von Screening-Empfehlungen für Spätfolgen (S.175) Ref.62</p>
------------	------	-----------	--	--------	---	----------------------	--	--	---





								<p>Stadien, w: primäre/ sek. Amenorr., Menstruation, Schwangerschaften, Körperbehaarung, m: Gynäkomastie, Penis-/Hodengröße, Baseline, im 14 LJ Spermatogramm bei Infertilitätsrisiko, bei Problemen -&gt; Endokrinologe, sonst alle 1-2 y bis Pubertätsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Koronare Gefäßerkrankung:</u> Monitoring potentiell arteriosklerotischer Herzerkrankung</li> <li>- <u>Wachstumsverzögerung:</u> GH-Gabe vor Epiphysenschließung normalisiert finale Größe (ausgenommen: Spinalachsen-Radiatio); Erfassung von Wachstumsproblemen nach Standardkurven, Konsultation eines Endokrinologen bei Größe &lt;3.Prz., kreuzen zweier Prz., Wachstumsgeschwindigkeit &lt;4-5cm/y</li> <li>- <u>Keimzell(Sertoli)verlust, Reduktion von Hodenvolumen und Spermatogenese:</u> s. Gonadenbestrahlung</li> <li>- <u>Klinische Anzeichen auf Östrogenmangel:</u> Gonadotropine/Östradiol</li> </ul>	
5/Bhatia S	2011			Konsensus/ Review					ausgeschlossen
6/Bolling T	2008			Studienprotokoll					ausgeschlossen
7/Boman KK	2009			Kohortenstudie					ausgeschlossen

8/Bowers DC	2009	<b>III</b>		Method. Report		N=197 COG- Mitglieds- institutionen	Erfassung versch. Langzeit-Follow-up (LFTU)-Programme (16- Fragen-Formular, u. a. zu Gabe von Wachstumshormon, postalische Zustellung)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hohe</u> Variabilität in der Nachsorge von Hirntumor-Überlebenden</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumshormonbehandlung nach Medullablastom:</u> häufiger Einsatz in Zentren, die nicht einer spez. LFTU Klinik angehörten (NONC) (<math>p &lt; 0,001</math>) bzw. einer LFTU Klinik (<math>p &lt; 0,05</math>) im vgl. zu normalen päd.-onkol. Programmen (ONC)</li> <li>- <u>Einsatz von GH:</u> 29,2% d. Zentren Verwendung bei 6-39% d. Patienten; Einsatz noch zu unterrepräsentiert, v.a. bei ONC</li> <li>- <u>Behandlungsintervall:</u> am häufigsten 12-23 Monate (48,3%), 24-35 Monate (32,5%)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme:</u> 75-100% nach CT+RT bei Medullablastom</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fortführung der GH-Therapie bis ins Erwachsenenalter:</u> 42% der Zentren bei &lt;25% d. Patienten ; Weiterführung in NONC häufiger als in ONC-Programmen (<math>p=0,05</math>)</li> </ul>	<p><b>W,</b> USA-spezifisch, Angaben über die Validität/Reliabilität der Daten einzelner Zentren konnten nicht gemacht werden, Ref.34</p>
9/Bresters D	2011			Konferenz- Abstract					ausgeschlossen

10/Burns KC	2009	<b>IV</b>		Review			Endokrinologische Spätfolgen pädiatrischer Tumorerkrankungen	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alkylantien:</u> höchstes Risiko für Gonaden, m: lebenslanges Risiko, w: Schutz präpubertär, CAVE: höhere Dosierung oder Kombination mit RT kann Schutzeffekt im jungen Mädchenalter aufheben</li> <li>höchstes Risiko: 600 mg/m<sup>2</sup> Busulfan, 7,5 g/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid</li> <li>- <u>Antimetabolite:</u> Osteopenie nach Methotrexat (Knochendichteverlust, Frakturen), Steroiden</li> <li>Hypothyreose/GHD/Gonadotropinmangel nach intrathekalem Methotrexat, geringe Körpergröße</li> <li>- <u>Wachstumsproblem/verzögerte Pubertät:</u> Kortikosteroide</li> <li>- <u>RT:</u> <u>Schädel-RT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHD -&gt; junges Alter, ≥18 Gy</li> <li>- zentrale Hypothyreose/Gonadotropinmangel nach mind. 24 Gy auf ZNS</li> <li>- vorzeitige Pubertät: weiblich, junges Alter, &gt;18 Gy</li> <li>- ACTH-Mangel -&gt; ≥24 Gy oder bei Patienten mit Hirntumor und GHD/Hypothyreose</li> <li>- Adipositas: ZNS-RT, junges Alter, weiblich, Leptinmutation, Dyslipidämie, Hyper-</li> </ul> </li> </ul>	<b>T, G, B</b> USA, Ref.57
-------------	------	-----------	--	--------	--	--	--	---	-------------------------------

glykämie

Hals-/cervikale-RT:

- Primäre Hypothyreose ->  
≥20Gy

- Hyperthyreose -> ≥35 Gy  
- Schilddrüsenknoten

Becken-RT:

- Infertilität: männlich (1-3 Gy  
auf Hoden reversible, 5-6 Gy  
eher irreversible, >6 Gy  
permanente Azoospermie)

- verzögerte Pubertät:

männlich >20 Gy auf Hoden

- Ovarienschaden: weiblich

>24 Gy kraniospinal

- ALL-Therapie: TBI/ Alkylantien  
vor Transplantation ->  
Gonadenschaden, primäre  
Hypothyreose, Hypophysen-  
vorderlappeninsuffizienz)
- AML-Therapie: s. ALL-  
Therapie
- Neuroblastom-Therapie:  
falls Becken-/Schädel-RT nötig  
-> primärer Hypogonadismus,  
Hypophysenausfall
- Rhabdomyosarkom-Therapie:  
Alkylantien -> primärer Hypo-  
gonadismus, kraniale RT ->  
Hypophyseninsuffizienz
- Knochentumorthherapie:  
Osteoporose; Alkylantien ->  
primärer Hypogonadismus;  
Becken-RT -> primärer  
Hypogonadismus, Schädel-RT  
-> hypothalamo-hypophysäre  
Ausfälle
- Hirntumorthherapie: je nach  
Tumorkalisation -> evtl.  
Hypophyseninsuffizienz,  
primäre Hypothyreose

							<p><b>Spätfolgen: s. auch Risiken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Infertilität</u>: Sertoli-Zellen sensitiv gegenüber Schaden durch CT (geringe/fehlende Spermien), m: Infertilitätsrisiko schon bei geringer Dosis oder Fertilität reduziert mit erhöhtem FSH/Inhibin bei normalem/erhöhtem LH</li> <li>- Reduzierte Oozyten: Alkylantientherapie</li> <li>- <u>Osteopenie, Hypothyreose GHD/Gonadotropinmangel</u>: Antimetabolite</li> <li>- <u>GHD</u>: geringes IGF-I/IGFBP3, geringer GH-Stimulationspeak (&lt;10 ng/ml)</li> </ul>
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach Alkylantien</u>: jährlich körperliche Untersuchung, LH/FHS im 11. LJ (Baseline), w: Östradiol, m: Testosteron</li> <li>- <u>Gonadale Dysfunktion</u>: jährlich Knochendichte</li> <li>- <u>Verzögerte Pubertät</u>: kein Östrogen/Testosteron &lt;12 LJ., falls zu klein für Alter, geringdosierter Geschlechtshormonersatz          Jungen: 12-15y: geringe Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d für 2-3y (Ziel: Testosteron 50mg/dL); &gt;15y Dosierung anheben wie für normale Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d über 1y (Ziel: 50 mg/dl, dann 100mg/dl; 150 mg/dl für jeweils 1y, dann 200-800 mg/dl)</li> </ul>

Mädchen: geringe Körpergröße  
-> Premarin 0,3 mg/d für 2-3y,  
Provera 10mg/d über 10 d alle  
3 Monate, > 14y Dosis-  
anpassung wie für größere  
Mädchen, normale Körper-  
größe -> Premarin 0,3 mg/d  
für 2y, dann 0,625 mg/d für  
1y, Provera 10 mg/d für 10d,  
dann monatl. BCP-Paket

nach Becken-RT: halbjährlich-  
jährlich Fertilitätsbeobachtung  
bis Pubertätsbeginn, LH/FSH/  
Testosteron bei klinischer  
Indikation

- Osteopenie: nach Metho-  
trexat DEXA (nach Alter,  
Geschlecht, Größe) im 18 LJ.,  
falls klinisch indiziert, Vit.D/  
Calciumzufuhr optimieren,  
gewichtsstabilisierende  
Bewegung, Natrium- und  
Phosphatvermeidung, kein  
Rauchen, Verbesserung  
Knochendichte durch GH-  
/Geschlechtshormonersatz,  
Biphosphonate i.v. alle 3  
Monate oder jährlich oder  
p.o.wöchentl./mtl.
- Geringe Körpergröße:  
Behandlung der Grundstörung  
(GHD, Schilddrüsenhormon-  
mangel)
- Hypothyreose: Startdosis L-  
Thyroxin: primäre/zentrale: 3-  
125 mcg/kg/d, Dosis-  
anpassung (Ziel primär: TSH  
0,5-2 mU/l; zentrale: fT4 über  
1/3 des Normwertes)
- GHD: GH 0,3 mg/kg/Woche

							<p>aufgeteilt in tgl. s.c.-Gaben, Dosisanpassung nach Mittelwert IGF-I (Alter/ Geschlecht)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: Hydrocortison 10 mg/m<sup>2</sup> 3x tgl., Stressdosis: leichte Erkrankung: dreifache Tagesdosis alle 8h, schwerere Erkrankung: Solucortef 50-100 mg i.m./i.v. nach Erbrechen oder med. Notfall, dann 100 mg/ m<sup>2</sup> während Erkrankung, Gewichtszunahme durch Kortikosteroide vermeiden (kcal-Aufnahme, 20-30 Min. mit erhöhter Herzfrequenz, 4-5d/ Woche)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: GnRH-Depot so früh wie möglich, evtl. vor Krebstherapie</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Methimazol</li> <li>- <u>Leydigzellschaden</u>: lebenslanger Testosteronersatz</li> <li>- <u>Ovarienschaden</u>: jährlich körperliche Untersuchung, LH, FSH, Östradiol bei Verdacht, Anamnese auf frühe Menopause</li> </ul>		
11/Chemaitilly W	2010	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungszeitraum</u> : 23y	<u>CCSS-Population</u> : N=14.000	Dokumentation endokriner Störungen/Spätfolgen	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <hr/> <p><b>Therapie:</b> -</p>	<b>G,T,B,A,W</b> USA, Kanada, Ref.158

					<p><u>Überlebende</u> (Erst- diagnose zwischen 1970-1986) aus 26 Institutionen</p>	<p>nach onkologischer Intervention im Kindes- und Jugendalter</p>	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: &gt;30 Gy innerhalb 5y nach Exp. (kum. Inzidenz 90%), TBI</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: erhöhtes Risiko für Mädchen &lt;5y oder &gt;50 Gy (Insid.10-20%), junges Alter, hoher BMI</li> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: 18-24 Gy Defizite der Gonadotropinsekretion (ALL) (&gt;30 Gy -&gt;weniger Schwangerschaften), &gt;50 Gy Inzidenz 10-20%, &gt;10 LJ., Diagnose: Medullablastom</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: RT, weiblich, Weiße, &gt;15LJ., <u>radioaktiv markierte Agenzien</u> (<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidin/<sup>131</sup>I-labeled monoklonale Antikörper), Hodgkin-Lymphom</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Halsbestrahlung (Hodgkin), &gt;35Gy auf Schilddrüse bzw. Absorptionsrate &gt;15Gy</li> <li>- <u>Alkylantien</u>: höheres Alter -&gt; vorzeitige Menopause, Exposition mit Procarbazin (jedes Alter)/ Cyclophosphamid (13-20 LJ.), HSCT-Therapie mit myoablativer Hochdosis-therapie mit Busulfan, Melphalan, Thiotepa, meist Normalisierung der Ovarienfunktion während post-therapeutischer Periode, aber vorzeitige Menopause (20/30 LJ.) wg. reduzierter Follikelanzahl/Follikelwachstum,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---	--

weniger (aber unbeeinträchtigte) Schwangerschaften nach Lomustin/  
Cyclophosphamid

- Radiatio der Ovarien: 10-20 Gy Risiko, >20 Gy wahrscheinlich, bei vorheriger Ovarientransposition meist Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit, weniger Schwangerschaften nach >5 Gy
- TBI: 50% normale Pubertät/Menarche, Ovarien-schaden bei allen Mädchen >10y während Therapie, wenige mit Funktionsnormalisierung (dann Risiko für Fehl-/Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht)
- Radiatio+Alkylantien vorzeitige Menopause trotz geringer Dosen möglich (kum. Inzidenz 30%)
- Übergewicht, Adipositas:  
Risiken: w, Schädelbestrahlung, Dexamethason, junges Alter (< 5y, frühe Adipositas)  
Dexamethason: negativer Effekt auf Körperzusammensetzung temporär  
Radiatio: w, >20Gy (<4 LJ.)  
-> BMI >30, Schädelbestrahlung starker BMI-Anstieg, GHD -> Adipositas  
SNP: homozygoter SNP (Arg Allele bei Gln223Arg) im Leptin-Rezeptor-> BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, v.a. bei Kopfbestrahlung, sechs mal

häufiger adipös

**Spätfolgen:**

- GHD:
  - skeletale Dysplasie: Sitzhöhe eher betroffen als Standhöhe
- vorzeitige Pubertät
- hypogonadotroper Hypogonadismus
- ACTH-Mangel: nach OP-> sofort, nach Radio-Dosis >30 Gy mögliche kum. Inzidenz nach 4 y **38%**

- TSH-Mangel: Glukokortikoide -  
> abh. von Effektdosis und  
Behandlungsdauer, Radiatio -  
> >30-40 Gy, >42 Gy kum.  
Inzidenz von 23% nach 4y
- Hyperprolaktinämie:  $\geq 50\text{Gy}$
- Autoimmunerkrankung nach  
HSCT: Hypothyreose mit/ohne  
vorherige hyperthyreote Phase  
bei positiven TG-AK/TAKoder  
Hyperthyreose mit positiven  
TRAK
- Schilddrüsenneoplasien  
(benig/malig): Hodgkin  
Lymphom, <10.LJ., 20-29Gy  
->dosisabhängiger, linearer  
Anstieg, ab >30 Gy Abwärts-  
trend), mittlere Latenzzeit  
20,8 y
- Leydigzellschaden/Testosteron  
-insuffizienz: selten, kum..  
Inzidenz 10-57%, manifest  
erst in mittlerem Jugendalter  
- nach Alkylantientherapie  
(10-57%) -> erhöhtes LH,  
Testosteron gering, red.  
Libido, erektile Dysfkt.,  
Knochendichte/Muskelmasse↓  
- nach RT: dosis- und invers  
altersabhängig (Leydigzellen  
unempfindlicher als Keim-  
zellen), <20Gy normales  
Testosteron, >24Gy Leydig-  
zellschaden (falls präbubertär  
Totalausfall, benötigen  
Androgensersatz), >33 Gy  
Leydigzellausfall bei 50%  
Jugendlicher/ Erwachsener
- Keimzellausfall  
Hodenvolumen ↓, FSH ↑ ,  
Inhibin-B ↓

--	--	--	--	--	--	--	--

- Cyclophosphamid: <7,5-10 g/m<sup>2</sup> oB, >10 g/m<sup>2</sup> Risiko, >20 g/m<sup>2</sup> Oligo-/Azospermie/Infertilität
- Procarbazin: dosisabhängige Beeinträchtigung Spermatogenese
- abwechselnde MOPP vs. Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin-Zyklen: weniger Schäden bei dreimaliger statt sechsmaliger Durchführung
- Busulfan/Cyclophosphamid: Keimzellepithelschäden, evtl. weniger bei geringen Dosen (120 mg/kg Cycloph./16 mg/kg Busul.)
- Radiatio: kum. Risiko 40-60%, <0,15 Gy mögliches Risiko -> Spermatogenese ↓ (<1-2 Gy Erholung möglich, >2-3 Gy selten), immer bei TBI
- Akuter Ovarienausfall (AOF)  
Gonadotropine ↑ bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (FSH, Estradiol ↓), nicht bei Kindern, einsetzen kurz nach Therapie – Jahre danach (-40 LJ.)
- präpubertär-> verzögerte Pubertät, prim. Amenorrhoe
- während/nach Pubertät -> gehemmte Pubertät, sek. Amenorrhoe, menopausale Symptome; vorzeitiger Verlust der Östrogenproduktion ->Osteoporose, KHK
- Knochenprobleme: Risiken: Grunderkrankung, Exposition

Glukokortikoide, Methotrexat,  
GHD, Sexualhormonmängel ->  
Osteopenie, Osteoporose,  
Frakturen (39% bei ALL),  
geringere Knochendichte  
(Glukokortikoide, gen. Prä-  
disposition (CRHR I SNP),  
Methotrexat)

- Übergewicht, Adipositas:  
nach ALL, Hirntumoren (nahe  
Sella-Region -> hypoth-  
hypoph.Schaden -> morbide  
Adipositas)
- Diabetes mellitus  
bei TBI, Abdomen-RT,  
Alkylantien -> Wirkung auf  
Insulinsensitivität (Insulin-  
resistenz)

**Nachsorge:**

- GHD: Fehlen „Gold-Standards“, halbjährlich Screening auf verminderte Wachstumsgeschwindigkeit Sitzhöhe bei WS-Bestrahlung, Pubertätsstadium, Gewicht/BMI, geeignete Verfahren: GH-Stimulation mit Insulintoleranztest, eher ungeeignet: GH-Stimulation mit Arg/GnRH, Dokumentation Spontansekretion, IGFI/IGFBP3 Therapie: **früher hochdosierter GH-Ersatz** (positiv korr. mit verbesserter Finalhöhe (Ausnahme >20Gy auf WS), bei gleichzeitig verfrühter Pubertät besserer Größenoutcome mit GH+GnRH, evtl. höheres Risiko für Zweittumore bei GH-Ersatz
- vorzeitige Pubertät: Screening w: frühe Menarche, Brustentwicklung bis 8y, Uterus-Sono, Östradiol, m: Pubesbehaarung vor 9LJ., (Hodenvolumen kein guter Marker!), Testosteron, beide: Röntgenlinke-Hand (>2 SD), Gonadotropinsekretionstest (LH>FSH)
- Keimzellausfall: allen Jugendlichen sollte vor Therapie Möglichkeit zur Aufbewahrung in Samenbank angeboten werden
- Übergewicht, Adipositas: hypothalamusschädigungsbedingte Adipositas Versuche mit Ocreotid, Dextroamphetamin erfolgreich

12/Cohen A	2008	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende</u> die <u>mit HSCT</u> <u>behandelt</u> wurden	Endokrinologische Spätfolgen nach HSCT	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Wachstumsstörungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT-bedingte Schäden des hypothalamo-hypophysären Systems -&gt; periphere Knochen-, Knorpel- und Epiphysenfugen-Läsionen</li> <li>- gonadal bedingte Störungen von Pubertät/Schilddrüse, längerfristige Behandlung mit Cortison</li> <li>- RT: kranial oder TBI -&gt; reduzierte Endkörpergröße, verbesserter Outcome „Endgröße“ durch Fraktionierung -&gt; Veränderung Körperproportionen zugunsten Verringerung der Sitzhöhe (Schaden Wirbelsäule)</li> </ul> </li> </ul>	<b>W,G,T,B,A</b> Daten teilweise aus dem EBMT—Operational Manual von 1999 entnommen, Europa, Ref.35
------------	------	-----------	--	--------	--	---	---	--	--

### Spätfolgen:

- GHD: Datenlage sehr widersprüchlich (20-85%)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus: bei TBI, Busulfan kraniale RT (18-42 Gy hypoth. Schaden-> GnRH-Mangel (>30 Gy); selten verfrühte Pubertät (>24 Gy))
- Gonadale Probleme:
  - Hoden: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - pre-HSCT: Hochdosis-CT/bilaterale Bestrahlung -> Azoo-/Oligospermie, erhöhtes basales TSH; BU 16mg/kg und CY 200 mg/kg -> Hodenschaden (83% Azoospermie, verändertes LH, FSH, Testosteron, pubertäts-/altersunabhängig)
    - Leydig-Zellen: relativ stabil, vereinzelt LH ↑ und normales bis ↓ Testosteron (kompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus), Hormonersatztherapie nur bei starkem Schaden nötig, Hodenvolumen unter Norm
  - Ovarien: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - > Gonadotropine ↑, Östradiol ↓ und allg. Pubertätsprobleme
    - Radiatio: Oozytenschaden (50%) bei < 2 Gy, permanenter Schaden >10 Gy;
    - Alkylantien: BU -> immer Ovarienausfall, selten Normalisierung, CY -> geringeres Ausmaß Ovarien-

schaden

- vorzeitige Menopause:

erhöhtes Risiko (Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, sexuelles Desinteresse)

- Fertilität:

Schwangerschaften selten (Hochrisiko-, Spontanaborte- und Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, öfter Sektio -> v.a. nach HSCT+TBI oder nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Techniken)

- primäre Hypothyreose: 15% TBI>CT alleine

- subklinische Hypothyre. (kompensiert) (leicht TSH ↑, normales fT4), kaum Ansprechen auf Tests

- Adaptive-Transfer-Auto-immunerkrankung: selten nach Transfer von erkranktem Spender Thyreoditis oder Graves Hyperthyre (Monate-5y danach)

- sek. Schilddrüsen-CA: Inzidenz bei Transplantation 3,26%, höchstes Risiko junges Alter (RR:24,61 0-10y; 4,8 11-20y) Bestrahlung (RR:3,44), weiblich (RR:2,79), chron. GvHD (RR:2,94)

- Radiatio: Dosis/Fraktionszahl korreliert mit Grad der Dysfunktion (15% bei Einzeldosis 10 Gy, TBI bis 89% bei fraktion. 125cGy)

- Diabetes mellitus: vorübergehende Beeinträchtigung der pankreatischen β-Zellfkt.

--	--	--	--	--	--	--	--	--

beobachtet -> extrem wenig  
Studien, Mechanismen unklar

**Nachsorge:**

- GHD: behandelbar (GH) bei HSCT VOR 10 LJ., kein Rezidiv-, jedoch Zweitumor-Risiko durch GH-Gabe (CCSS, N=361) CAVE: Vorsicht bei GH-Therapie nach HSCT, kontroverse Datenlage
- Wachstum: halbjährlich Wachstum/ Wachstums-geschwindigkeit während Kindheit, bei jeder SD-Score Abweichung von alters-/geschlechtsadaptiertem Mittel klinische/ laborchemische Ursachensuche
- Gonaden: Samenbank bei sexuell gereiften Jugendlichen, unmöglich präpubertär, neuere Technologien: Spermienextraktion, intra-zytoplasmatische Spermien-injektion (bei schlechter, geringer Spermienqualität)
- Vorzeitige Menopause: auch bei normaler Ovarienaktivität -> Östrogen-/Progesteron-ersatz indiziert spontane Normalisierung Ovarien-schaden: noch nach Jahren möglich, z.B. Menstruationszyklus nach CY/TBI\_(0.35-10y; 0,24-7y) -> Hormongabe für 3-4 Monate alle 3-4 y aussetzen, v.a. wenn HSCT in jungen Jahren
- Hypogonadotroper Hypo-gonadismus: Ersatztherapie mit allmählicher Östrogen-erhöhung



								<p>Östradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei vermutetem endokr. - organischem Ausfall Hinzu- ziehen Endokrinologe, pharmakologische Provokationstests, radio- logische Untersuchungen</li> </ul>	
13/Daffara F	2008	<b>III</b>		Fall-Serie	Mitotan- therapie zwischen	N=17 (7m, 10w) nach radikaler	Diskussion der Sicherheit und Durchführbarkeit einer	<b>keine Kinderdaten</b> (39,3±11,7 y)	<b>T,G</b> aufgrund der seltenen Anwendung mit geringer

					1999-2005, Baseline, Follow-up alle 3 Monate bis ACC-Rückfall oder Studienende (2007)	ACC Resektion	Mitotanbehandlung		Relevanz, Italien, Ref.40
14/Dahllof	2008	<b>IV</b>		Review	30 y-Follow-up (?)	Überlebende nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)	Spätfolgen nach HCT	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b> GHD: weniger als Hälfte mit GH-Ersatztherapie (Ärzte bezweifelten Benefit)</p> <p><b>Risiken/Spätschäden:</b> <u>GHD (nach 2-3y, 20-85%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ZNS-/Schädelbestrahlung (nach Alter; Zeitraum seit Behandlung, Dosis -&gt; 30 Gy, kleinere Dosis bis 10 LJ. kein GHD)</li> <li>- CT: CY oder BU/CY keine Auswirkungen</li> <li>- TBI: bei ZNS-Bestrahlung vor TBI, größtes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen bei Jungen</li> </ul> <p><u>Schilddrüse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiatio = Risiko, nur CT meist normale Funktion</li> <li>- Radiatio: kompensierte Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalen Hormonleveln ODER Entwicklung offenkundiger Hypothyre.</li> <li>- Schilddrüsenabnormalitäten bei 44% nach Kopf-/Halsbestrahlung</li> </ul> <p><u>Pubertät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT: CY alleine keine Probleme,</li> </ul>	<b>W,T,G,A,B</b> Ref. 42



- jährlich Größenscreening mit Stadiometer
- jährlich bis sex. Reife: Knochenalter

Schilddrüse:

- jährlich: TSH, T4, fT3, Schildr.-Sono
- bei Hypothy. Thyroxin-Therapie durch päd. Endokrinologe

Gonaden:

- jährlich ab 10 LJ.: Tanner Stadien
- LH, FSH, Östradiol, Testosteron
- Evtl. Profit durch Hormonersatz (Päd. Endokrinologe) für Kinder mit Anzeichen für verspätete Pubertät: Beginn gering mit allmählichem Anstieg, um natürl. Hormonproduktion zu stimulieren/ vorzeitige Skelettreifung zu vermeiden/den pubertären Wachstumsspur zu unterstützen
- Bei normaler Entwicklung/ Gonadotropinen/Sexualhormonen: Beratung hinsichtlich Sexualverhalten

Diabetes mellitus:

- Nüchtern-BZ
- Diabetesmanagement (Typ I/II) durch päd. Endokrinologe)

Knochen:

- nach 3./12. Monat, dann jährlich: DEXA
- monatlich bis BMD-Normalisierung (innerhalb 1 SD): Ca, Vit.D, Bis-

								phosphonate	
15/Edgar AB	2008	<b>IV</b>		Review					sehr allgemein gehaltene Zusammenfassung der SIGN-Guidelines -> deshalb ausgelassen
16/Fangusaro JR	2009	<b>IV</b>		Buchartikel	Auswertung/ Zitat diverser Studien- populationen	<u>Endokrinologische Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes-und Jugendalter:</u> Manifestation und Behandlung	<b>Allgemein:</b> - Weitreichende Folgen für endokrines System nach Tumorerkrankungen im Kindesalter bekannt(direkter Schaden endokrines Organ oder Schaden der hypoth.-hypoph. Achse) <b>Therapie:</b> - <u>Test auf ACTH-Mangel:</u> (0,6 mcg/1,0 m <sup>2</sup> intravenös für 30 sec.); Detektion: Cortisol < 17 mcg/dl bei normalem ACTH und geringem Dehydro-epiandrosteronsulfat + klin. Symptomatik - <u>M:</u> Kryokonservierung von Spermatozoen oder Spermienextraktion <u>vor</u> Therapiebeginn - <u>W, postpubertär:</u> Gonadotropinstimulation der Ovarien für Kryokonservierung von Oozyten, orthotope Ovarientransplantation <b>Risiken:</b> - <u>RT:</u> - Schaden an hypoth.-hypophy. Achse -> GHD, vorzeitige Pubertät, kompletter Hypophysenausfall, Hyperprolaktinämie, zentrale Hypothyreose, Gonadotropin-Mangel	<b>W, T, G, A</b> <b>Buchartikel:</b> Late effects of treatment for brain tumors, Ref. 113	

- Schaden an Schilddrüse:  
TSH-Mangel, primäre/zentrale Hypothyreose, Knoten, Schilddrüsentumor, Hyperthyreose
- CT: Gonadenschaden (Procarbazin, Cisplatin, Busulfan, Vinblastin), Beeinträchtigung der Sertoli- und Keimzellen -> verminderte Spermatogenese, reduziertes Hodenvolumen, geringere Samenqualität- und Motilität, Ovarienschaden-> Ovarienfibrose, Follikel- und Oozytenrückgang, verminderte Sexualhormonproduktion, Keimzellzerstörung
- CT+RT: primärer Gonadenschaden, Infertilität
- Postpubertäres Alter bei RT/CT: präpubertäre Kinder weniger stark anfällig
- ALL/Hirntumore: multifaktorielle Adipositas
- Kraniospinale RT: Osteopenie, spinales Bestrahlungssyndrom mit geringer Körperhöhe, primärer Ovarienschaden bei Mädchen, primäre Hypothyreose (konventionelle > hyperfraktionierte RT), Hyperthyreose (ca. 8y nach RT, eher bei hoher Dosis)
- Adipositas:  $\geq 50$  Gy, junges Alter, hohes Ausgangsgewicht vor Therapie, Glukokortikoide (Beeinflussung: Appetit, Energieaufnahme, Substratoxidation, Energieverbrauch), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

- Hirntumore: erhöhter Blutdruck, hohe WHR, schlechtes Lipidprofil, v.a. bei ausgeprägter, unbeh. GHD
- Knochenmarkstransplantation: Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus  
. Präpubertär/Pubertär bei Behandlung: Übergewicht/ Adipositas (doppelt so häufig;  $p < 0,04$ ), Nüchtern-Insulin höher ( $p < 0,001$ ), Hyperinsulinämie /Diabetes mellitus (18%), TBI, unbehandelter Hypogonadismus, abdominale Adipositas->Hyperinsulinämie, beeinträchtigte Glc-Toleranz, Diabetes mellitus
- Kraniopharyngiom: GHD, Gonadotropinmangel, Hypothyreose (25%), ACTH-Mangel, Diabetes insipidus (38%), SIADH, hypothalamische Adipositas
- ZNS-Keimzelltumore: Diabetes insipidus, GHD, Hyperprolaktinämie, Hypothyreose

**Spätfolgen:**

- Hypothalamus-Hypophysen-/Wachstumshormon-Achse:
- Hypoth. radiosensitiver als Hypophy., bei der Schädigung schon ab  $< 40$  Gy möglich
- GH-/ACTH-/TSH- produzierende Zellen am empfindlichsten
- Gesamtbestrahlungsdosis hat Auswirkung auf Ausmaß hypophysären Hormondefizits
- geringere Dosis -> isolierter GHD, höhere Dosis ( $> 60$  Gy) -> kompletter

							<p>Ausfall Hypophy.; &lt;30Gy normale, &gt;30 Gy reduzierte Antwort auf Stimulation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gleiche Dosis, weniger Fraktionen über kurze Dauer größere Schäden als gleiche Dosis, mehr Fraktionen über längere Zeit</li> </ul> <p><u>-. Hypoth.-hypophy.-gonadale-/adrenale Achse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosisabhängig: &gt;50 Gy Gonadotropinmangel mit steigender Tendenz mit Zeit (20-50%); &gt;50 Gy vorzeitige sex. Reifung</li> <li>- frühe sex. Reife: w: schon bei geringer Dosis, m: auch bei höheren Dosen</li> </ul> <p><u>-. Hypoth.-hypophy.-Schilddrüsen-Achse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schäden abhängig von Zeitraum seit Therapie und von der Dosis</li> </ul> <p><u>-. Hypothalamo-neurohypophysiales System:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes insipidus nach Hypophysen-OP, Schädel-Radiatio</li> </ul> <p><u>-. Hypothalamische-Adipositas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Schädigung des ventromedialen Hypothalamus: Hyperpaghie, kompensierte Hyperinsulinämie oder N. vagus-Enthemmung mit Wirkung auf die <math>\beta</math>-pankreatische Insulinsekretion, Octreotid-Bindung an Somatostatinrezeptor 5(SSTR5) der <math>\beta</math>-Zelle verursachender Ca-Einstrom und verminderte Insulinantwort</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <p><u>Allgemeine Empfehlung:</u> Metabolisches Screening: Glc, fT4, TSH, ACTH, Cortisol, Renin, Aldosteron (falls nötig), IGF-I, IGFBP-3, LH, FSH, Testosteron/ Östradiol, Prolaktin, Knochenalter</p> <p>Falls indiziert zusätzlich: Stimulation</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

GH, GnRH, ACTH, fT4 (Dialyse), LH (Schlaf), FSH, Sexualsteroid

- GHD: GH-Ersatz subkutan, Monitoring von Nebenwirkungen und IGF-I
- Adipositas: frühe Einweisung in gesundes Ernährungs-/ Bewegungsverhalten (bei Hypoth.-Adipositas oft resistent)
- Knochenmarkstransplantation: Screening nach Risikofaktoren (s.o.:Risiken)
- Schilddrüse: Routinescreening schon bei Diagnosestellung um Baseline zu kennen, regelmässiges TSH, fT4-Monitoring, Tast-/Untersuchung jährlich, lebenslange Überwachung d. Risikopatienten
- nach Kraniopharyngiom:
  - regelmässige Prüfung IGF-I, IGBP-3, (Radiogramm wg.) Knochenalter, falls GHD: evtl. GH-Ersatz (Endokrinolgie)
  - Gonadotropinmangel: Ersatztherapie in passendem Alter um Pubertät zu induzieren/überwachen (Endokrinolgie)
  - Schilddrüse: Regelmässig auf Hypoth. testen
  - ACTH-Mangel: Screening auf Anorexie, schlechte Gewichtszunahme, Hypoglykämie, geringer Energieverbrauch, Übelkeit; Ersatztherapie mit Hydrocortison (nach Körper-OF, Alter, Symptomen; bei

							<p>Stress wie z.B. Krankheit/Op evtl. höhere/"Stress"-Dosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D. insipidus: Durst, exzessive Urination, Serum-/Urinosmolalität, spez. Urin-gravidität, Serum E´lyte, Wasserdeprivationstest, Therapie mit DDAVP; CAVE: ACTH/TSH-Mangel können D. insipidus maskieren, erst erkennbar bei entspr. Ersatztherapie</li> <li>- SIADH: Überwachung (Natrium, Urinkonzentration), da oft post-OP Entwicklung eines Diabetes insipidus</li> <li>- hypothalamische Adipositas: evtl. Octreotidtherapie (Insulinsuppression)</li> </ul> <p>- <u>nach ZNS Keimzelltumoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes insipidus: DDAVP Therapie</li> <li>- Hypothy.: Routinelabor TSH, fT4; Ersatztherapie</li> </ul> <p>- <u>nach Hämatopoetischer Zelltransplantation:</u> jährliches Screening auf Störungen endokriner Fkt.</p>	
17/Felicetti F	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<p><u>N=40 (24m;16w), nach HCT zwischen 1988-2004</u></p> <p><u>Alter:</u> Median -bei HCT: 10,3y (3,1-23,2) -bei Erhebung: 24,7y (18,8-34,3)</p>	<p><u>Endokrinologische Spätfolgen nach TBI</u> bei HCT im Kindesalter</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinol. Spätschäden durch TBI (12 Gy) nach HCT (Zeitraum seit HCT: 13,1 (7,1-23,4))</li> <li>- TBI+ vs. TBI-: <u>endo-krinologische Störungen ges.:</u> 91% vs. 41% (p&lt;0,005)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b> <u>TBI+ vs. TBI-</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> 34% vs. 0% (p&lt;0,05) nach 4,3y (1,8-5,9)</li> </ul>	<p><b>W,G,T</b> single-center-Studie, <u>ein Patient bei HCT &gt; 18 y heterogenes Kollektiv bzgl. Grunderkrankung klinische- und Blickdiagnose</u> alle 6 Monate, bei Verdacht Labor etc. z.B. GHD -&gt; Provokationstest (Arg) Italien, Ref.25</p>

					<p><u>HCT:</u> N=19 autolog- N=21 allogentransplantiert</p> <p><u>Fälle:</u> N=23 Hochdosis-CT/<b>TBI+</b></p> <p><u>Kontrollen:</u> N=17 Hochdosis-CT/<b>TBI-</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leydigzellschaden:</u> 23% vs. 0%</li> <li>- <u>erhöhtes FSH:</u> 100% vs. 36% (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>prim. Hypothyre:</u> 34% vs. 5,8% (p&lt;0,05) nach 5,4y (2,2-11,7)</li> <li>- <u>ACTH, Cortisol, Prolaktin:</u> normal</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinische- und Blickdiagnose alle 6 Monate, bei Verdacht auf Störung Labor etc. z.B. GHD -&gt; Provokationstest (Arg)</li> </ul>	
18/Fulbright JM	2011	<b>IV</b>		Review	<p>N=14.357 aus der CCSS-Population stammende <u>Überlebende von ALL/AML</u></p>	<p><u>Allg. Spätfolgen der Leukämietherapie im Kindesalter</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von CRT bei Standard-/und gering-Risiko-ALL bzw. niedrige Dosierung bei riskanteren ALL-Formen</li> <li>- Vermeidung der direkten Hodenbestrahlung, falls möglich</li> <li>- Kardioprotektion mit Dexrazoxan</li> <li>- &gt;300 mg/m<sup>2</sup> Anthrazykline, Hochdosis-Alkylantien, kraniale/kraniospinale RT am ehesten Spätfolgen</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen, primäre Schilddrüsendysfkt.:</u> kraniospinale RT (kumulativ, abhängig von Fraktionierung)</li> <li>- <u>GHD:</u> gering-Dosis-RT (10 Gy), Teil einer TBI oder ZNS-Prophylaxe (18-24 GY), alleinige CT (Hochdosis-Prednison-, Dexamethason)</li> <li>- <u>geringe Körpergröße im</u></li> </ul>	<p><b>A, G, W, B, T</b> USA, Ref.132</p>





								<p>GH-Ersatz positive Auswirkungen auf Glc-/Lipidwerte, rhGH wenig NW</p> <p><u>CAVE:</u> 1. Wachstumsstörungen können durch wachstumsbeschleunigende (anderweitige) Erkrankungen verschleiert werden (Adipositas, vorzeitige Pubertät); 2. unbehandelte GHD kann im Erwachsenenalter zu metab. Dysfkt. wie Dyslipidämien, MetX, verminderter Knochendichte, kardiovaskulärer Dysfkt., schlechter HR-QoL führen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>anhaltende NN-Suppression:</u> sorgfältig evaluieren &amp; behandeln</li> <li>- <u>Hoher BMI:</u> erhöhtes Risiko für MetS</li> <li>- <u>Regelmässiges Spätfolgenmonitoring,</u> follow-up richtet sich nach Behandlungsregime bzw. online veröffentlicht von COG (LFTU)</li> </ul>	
19/Ginsberg JP	2010	<b>IIa</b>		Method. Report (CCSS)/Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 23 y	N=568 aus der CCSS-Population stammende <u>Überlebende (≥5y) des Ewing-Sarkoms</u> (Diagnose vor 21 LJ.), für N=341 <u>Fertilitätsauswertung</u>	<u>Gesundheitliche Risiken</u> nach Ewing-Sarkom-Therapie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>25y-(kum.)Mortalität:</u> 25% (95%CI [21,1;28,9])</li> <li>- <u>Standardisierte Mortalitätsrate:</u> 13,3% (95% CI [11,2-15,8]); w: 23,1% (95% CI [17,6-29,7]), m: 10% (95% CI [7,9-12,5])</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fertilität:</u> geringeres Alter bei Diagnosestellung -&gt; eher schwanger/zeugungsfähig</li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.47

					Vergleichs- kollektiv: N=3.899 (Geschwister/ Bevölkerung)		<b>Spätfolgen:</b> - Fertilität: W: weniger Schwangerschaften als in Vergleichspopulation 29,7% vs. 40,1% (p=0,005, RR=0,65) M: weniger Kindeszeugungen 11,3% vs. 33,2% (p<0,001; RR=0,38)	
							<b>Nachsorge:</b> -	
20/Haddy TB	2009	III	Report/ Kohorten- studie	Erfassungs- zeitraum: Jan 1997- Jun 2005	N=324 AL- Überlebende einer LFTU- Klinik  N=228 Weiße, N=48 Schwarze, N=20 Latinos N=12 andere	Spätfolgen nach AL- Therapie (Langzeitüberlebende: Follow-up 0-25y (MW=5,3))	<b>Allgemein:</b> - Spätfolgen: 74,1% <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> 9,9% (6,5% aHT, 3,4% Herzprobleme) Schwarze/ Latinos eher als andere - <u>Osteoporose/-penie:</u> : 7,1% weniger häufig bei Schwarzen/ Latinos - <u>Verzögerter Wachstum:</u> 5,6% - <u>Adipositas:</u> 4,6% - <u>Verzögerte sexuelle Reifung:</u> 6,8% durch Radiatio, Alkylantien <b>Nachsorge:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> EKG, natriuretische Peptide - <u>Osteoporose/Osteopenie:</u> Calcitonin, Ca, Vit.D, Bis- phosphonate, Bewegung, kein Rauchen, keine H2CO3- haltigen Getränke	<b>A,B,W,G</b> single-center-report, Schwarze und Latinos nur 6,1-6,4 y nachuntersucht, andere 12,1 y, Ref.52

21/Han JW	2009	<b>I Ib</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 2005- Oct 2007	<u>N=241</u> <u>Überlebende</u> einer LFTU- Klinik, m=150/62,2% w=91/37,8%	Erfassung von <u>Spätfolgen untersch.</u> <u>Tumorerkrankungen</u> nach Entität (ab ≥2y nach Diagnose)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Häufigkeit:</u> 40,2% keine, 59,8% mind. Eine, 24,9% ≥ zwei Spätfolgen</li> <li>- <u>Stärke:</u> Grad I (mild): 25,3%, Grad II (moderat): 34,4%, Grad III/IV: 10,8%, Grad V (Tod): 0% ;Vgl. mit USA: 27,5% ≥Grad III, mit Niederlanden 40%</li> <li>- <u>endokrinologische am häufigsten:</u> 29%</li> <li>- Schilddrüse (N=35) Wachstum (N=28)</li> <li>- Sexualität (N=28) Stoffwechsel (N=5) andere (N=6)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Grunderkrankung</u> höchstes Risiko: Hirntumore (95,7%, p&lt;0,001, 1,83±0,22), davon 52,2% ≥ Grad III</li> <li>→ Hirntumore führten häufig zu Wachstums- (p=0,001) und Schilddrüsenproblemen (p=0,001)</li> <li>geringstes Risiko: Wilms` Tumor (36%)</li> <li>→ Wilms` Tumor führte zu Schilddrüsen- (p&lt;0,001), sexuellen- (p&lt;0,001), Gewichtsproblemen (p&lt;0,001)</li> </ul> <p>Multiple Spätfolgen (≥2): Hirntumore (52,2%) Neuroblastom/Wilms` seltener</p>	<p><b>T,G,W,A</b></p> <p>Korea, <u>relativ geringes Follow-up-Intervall</u> (Mediane: 6,1 y nach Behandlung, 7,8 nach Diagnose) erklärt weniger starke und geringere Spätfolgen im Vgl. zu Zahlen der USA oder Niederlande, Ref. 38</p>
-----------	------	-------------	--	--------------------------------	---	---	--	--	---

								<p>(15,3/4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Therapieform:</u> CT, HSCT, Radiatio als Risiko (p&lt;0,001) CT/HSCT ernstere Spätfolgen (p&lt;0,001/p=0,025)</li> </ul> <p>ausgeprägtere Wachstumsproblemen und Adipositas nach CT (p&lt;0,001)</p> <p>Spätfolgen höheren Grades nach Radiatio (p&lt;0,001), v.a. Wachstum (p=0,006), Sexualität (p=0,003), Schilddrüse (p=0,001)</p> <p>Allg. OP-Risiko: mehr Wachstums- (p&lt;0,001), Schilddrüsen- (p=0,013), Nierenprobleme (p=0,023)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter zum Diagnosezeitpunkt bzw. derzeitiges Alter:</u> positive Korrelation mit Anzahl der Spätfolgen (p&lt;0,001; p=0,049)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
bestellt									
23/Hobbie WL	2008	<b>III</b>		Report/ Fall-Serie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1997-2001	N=34 Neuroblastom- Überlebende nach autolog- peripherer- Tandem- Blutstamm- zelltrans- plantation (PBSCR) und	Erfassung von Spätkomplikationen nach PBSCR	<p><b>Allgemein:</b> sehr kleines Kollektiv einer einzelnen Institution</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fünf Zyklen Alkylantien (Cisplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposide, Carboplatin)</li> <li>- Resektion und lokale</li> </ul>	<b>W,B,G,T</b> USA, Ref.28

					<p><u>TBI</u>  N=18  verstorben  N=4 ohne  Follow-up  N=13  (Stadium III-  Neuroblastom)  ausgewertet</p>	<p>Bestrahlung (1,080 cGy) des  Primärtumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zweimalige, myeloablative  Therapie (inkl. TBI, 1,200cGy)  mit PBSCR</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle 13 Patienten (Median 6(2-8) Folgen)</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u> (53,8%), Grade I/II (N=5 zzgl. GHD)</li> <li>- <u>Ovarienschaden/Hypogonadismus</u> (15,4%), Grade III/IV</li> <li>- N=4 der 8 Kinder im pubertären Alter -&gt; spontane <u>Pubertät</u>, N=1 nicht (normale Gonadotropine), vorzeitige Pubertät (N=1)</li> <li>- <u>GHD</u> (53,8%), Grade I/II, (CAVE: alle 13 unter SD nach Alter/Geschlecht; GHD+: -2,8 SD (+/-0,73), GHD-: -1,68 SD (+/-) 0,53), p=0,07))</li> <li>- <u>NN-Insuffizienz</u> (N=1)</li> <li>- <u>BMI</u> normal, aber altersadaptierte Z-Scores für BMI (-3,17 bis 1,47 (0,4 SD +/-1,3) und Gewicht (-3,97 bis 0,4 (-1,3 SD +/-1,2) auffällig, v. a. Jungen eher untergewichtig</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Hormonersatztherapie</li> <li>- <u>GHD:</u> vorher Wachstumsgeschwindigkeit gering (-1,2 SD (+/-1,78)), gutes Ansprechen auf Standarddosierung GH (0,3 mg/kg/</li> </ul>
--	--	--	--	--	---	--

							(+2,7 SD im ersten y), aber schlechteres Wachstum als bei isolierter GDH	
24/Hudson MM	2009	<b>IV</b>		Review	CCSS- <u>Population</u> N=10.397 <u>Überlebende</u> (Erst- diagnose zwischen 1970-1986); <u>davon</u> <u>besondere</u> <u>Betrachtung</u> <u>von N=921</u> <u>Hirntumoren,</u> <u>M.Hodgkin,</u> <u>N=2.434 ALL</u>	Identifikation und Definition von Hochrisikopopulationen nach Krebstherapie als Grundlage für Kontroll- untersuchungen	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b> mit Risiko für: <u>Hypothyreose:</u> Schilddrüsenradiatio jeder Dosis, Risiko korreliert positiv mit Dosishöhe (30%: 35-44,99 Gy; 50%: ≥45 Gy) <u>Hyperthyreose:</u> Schilddrüsenradiatio ≥35 Gy <u>Schilddrüsenknoten:</u> Schilddrüsen- radiatio ≥25 Gy <u>Geringe Körpergröße:</u> bei ALL -&gt; Schädelbestrahlung ≥20 v &lt; 20Gy, Spinal-Bestrahlung; bei Hirntumoren -&gt; Bestrahlung hypothalamo-hypophysäre Achse jeder Dosis, Risiko steigend mit Dosis <u>Übergewicht/Adipositas:</u> Schädel- bestrahlung <u>Akuter Ovarienschaden:</u> Ovarien- radiatio &gt;10 Gy, Procarbazin, Cyclo- phosphamid <u>Vorzeitige Menopause:</u> Ovarien- bestrahlung, Alkylantien <u>GHD:</u> Bestrahlung neuroendokrine Achse <u>Geringe Knochendichte:</u> Kortiko- steroid, Methotrexat</p> <p><b>Risiken + Spätfolgen:</b> <u>Allg. (10x höheres Risiko für Folge- erkrankungen/chron. Gesundheits- schäden):</u> <u>Brustradiatio</u> + Bleomycin oder + Anthrazyklin oder + Abdomen- /Beckenradiatio; Anthrazyklone + Alkylans; Abdomen oder Beckenradiatio + Alkylans <b>Gonaden-/Keimzelldysfkt.:</b></p>	<b>T,A,G,W</b> USA, Ref.65



							<p>KHK-Prävention periodisches Screening:  Nüchtern-BZ, Insulin (S), Lipidprofil  <u>Übergewicht:</u>  gesunden Ernährungs- und  Bewegungsstil jedem, v.a. aber überg.  Überlebenden nahebringen, Größe,  Gewicht, BMI 6-monatl. Bis  Wachstumsende, dann jährlich;  Nüchtern-BZ/Lipidprofil alle 2y, häufiger  falls indiziert; Evalutaion von  Komorbiditäten (Dyslipidämie, KLEIN,  Glc-Intoleranz, D.m., Hyperinsulinämie,  Insulinresistenz)  <u>Gonaden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weiblich: jährlich Tanner-  Stadium, Baseline im 13  LJ.(FSH, LH, Östradiol) und  nach Indikation (verzögerte  Pubertät, irreguläre  Menstruation, prim./sek.  Amenorrhoe, und/oder klein.  Anzeichen eines Östrogen-  mangels), Evaluation von  Sekundärerkr. durch Hypo-  gonadismus (Osteopenie/  Osteoporose)</li> <li>- männlich: jährlich  Hodenvolumen bis sexuelle  Reife, Baseline im 14. LJ.  (FSH, LH, Testosteron) und  nach Indikation (verzögerte  Pubertät, Symptome eines  Testosteronmangels), ),  Evaluation von Sekundärerkr.  durch Hypogonadismus  (geringe Knochendichte)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u>  Baseline Knochendichte (DEXA/quant.  CT) zu Beginn Langzeit-Follow-up, dann  nach Indikation</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

25/Ishida	2010	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Aug 2007 bis Mar 2009	Überlebende N=113 mit (Gruppe 1) vs. N=72 ohne (Gruppe 2) Radiotherapie (RT) (Median-Alter bei Diagnose: 8y, bei Untersuchung: 22y) vs. N=1.000 aus Normalbevölkerung (Gruppe 3) (gemacht nach Alter, Geschlecht, Wohnort, Tätigkeit)	Dokumentation von Spätfolgen durch Radiotherapie (Fragebögen postalisch/web-based: 220+3 Fragen)	<p><b>Allgemein:</b> Spätfolgen bei 68% aller mit Radiatio vs. 36% ohne, TBI signifikant mit endokrinen Schäden assoziiert (OR: 12,3)</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei Diagnose:</u> 0-5y, OR 42,2, p=0,003; 6-10y OR 26, p=0,006</li> <li>- <u>Schädel-RT:</u> OR 4,71, p=0,040</li> <li>- <u>TBI:</u> OR 39,9, p=0,013 -&gt; endokrine Dysfkt.</li> <li>- <u>Becken-/Abdomen-RT</u> -&gt; Knochenprobleme</li> <li>- <u>Marginal: Spinal-RT:</u> OR 6,35, p=0,084 -&gt; Kleinwuchs, dosisabhängige Risikoerhöhung nach Bestrahlung der hypothalamo-hypophysären Achse (p&lt;0,0001)</li> <li>- Chemotherapie stellte KEIN Risiko für geringe Körpergröße dar</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme:</u> finale Größe signifikant geringer bei Alter &lt;10y zum Diagnosezeitpunkt; bei Radiatio, v.a. nach TBI (OR 17,8; p&lt;0,001), spinaler Bestrahlung (OR 8,31; p&lt;0,033), Schädelbestrahlung, Minderwuchs (&lt;-2SD bei 12%, davon 91% mit RT) bei RT (m:0-2,6 %; w:1,9-5%)</li> <li>- <u>BMI:</u> kleiner bei Jungen mit RT d.h. häufiger untergewichtig (27%; BMI &lt;18,5)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W</b> Japan, multicenter, Ref.26
26/Karachaliou F	2009	<b>IV</b>		Review			Endokrinologische	<b>Allgemein:</b> -	<b>W,G,T,A</b>

Konsequenzen nach  
Krebserkrankungen im  
Kindesalter

**Therapie:** -

**Risiken:**

- GHD: Tumorlokalisierung, OP RT(Schema, Dosis, Intervall nach RT: 18-50 Gy-> isolierte GHD, >60 Gy zusätzlicher Hypophysenschaden), ZNS-Tumor mit spinaler RT
- Gonadotropinmangel: >50 Gy auf hypoth.-hypophys.Achse (Hirntumore)
- Frühe Pubertät: weiblich, nach ZNS-Prophylaxe bei ALL, Dosis >25-50 Gy beide Geschlechter
- Sertolizellschaden: CT, RT, höheres Alter
- Irreguläre Menstruation/frühe Menopause: Alkylantien, höheres Alter, Alkylantien+Abdomen/Becken-RT kum. Insidenz von 30%
- Ovarienausfall: >50 Gy, höheres Alter bei Diagnose, Hodgkin, Ovarien-RT >10 GY, Alkylantien im 13-20.LJ
- Hypothyreose: jodhaltiges Kontrastmittel, junges Alter, adjuvante CT
- Schilddrüsenknoten: RT
- ACTH-Mangel: RT, Hochdosis-Glukokortikoide
- Adipositas: Kraniopharyngeom, Hirntumor RT  $\geq$ 50Gy BMI-Anstieg über 10y, Glukokortikoide, GHD
- Diabetes/Insulinresistenz: TBI
- Hyperinsulinämie, abnorme Lipidprofile, Glukoseintoleranz, MetS, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: möglich bei allen Überlebenden

Griechenland, Ref.62



									Achsen-Funktionsprüfung mit morgendlichem Kortisoltest, <u>regelmässig</u> -> Körperzusammensetzung, Kochendichte, Lipidstatus
27/Kennedy A	2011			Review					populärwissenschaftlich -> ausgelassen
28/Kurt BA	2009								nur Abstract -> ausgelassen
29/Laverdière C	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie/ Report	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1994-1996 <u>Follow-Up:</u> 2000 und 2002	<u>N=954 Fünf-Jahres-Überlebende eines Neuroblastoms</u> aus der CCSS-Population, von <u>N=832 medizinische Berichte verfügbar</u>	<u>Erfassung therapieassoziierter Spätfolgen nach Neuroblastom-</u> behandlung; Fragebogenmethode zu Folgeerkrankungen (<18y: Eltern; ≥18y: Selbstangabe), einsehbar unter <a href="http://www.stjude.org/ccss">www.stjude.org/ccss</a>	<b>Allgemein:</b> - Median-Alter bei Diagnose: 0,9 (0-20,7)y; bei Baseline 17,2 (5,7-44,2)y; Ende (23,3 (5,7-45,2)y - Überlebensrate von 54% zwischen 1975-1984 auf 68,5 % zwischen 1996-2003 gestiegen <b>Therapie:</b> - <u>GHD:</u> 75% (der 3,3%) mit GH-Ersatztherapie <b>Risiken:</b> - <u>Multimodale Therapie</u> führt eher zur Entwicklung chron. Gesundheitsschäden als alleinige OP (RR=2,2; 95% CI=1,6-3,0) - <u>Hypothyreose:</u> RT Halsregion (RR:17,9; 95% CI 8-40) - <u>GHD:</u> Schädel-RT (RR:33; 95% CI=14,7-73,9) - <u>Ovarienschäden:</u> Ovarien-RT (p<0,05; OR=8,4; 95% CI=1,1-67,7), Alkylantien mit Score 3 (OR= 12, 95%=2,0-71), kum. CY-Dosierung >5g (OR=7,1; 95% CI=1,5-34) <b>Spätfolgen:</b> - Häufiger endokr. Dysfkt. als Kontrollgruppe (RR=13; 95% CI=8,9-19,1), kum. 20y-Inzidenz=8,3% - <u>Hypothyreose:</u> 3,5% (8,4x	<b>T,W,G</b> Limitationen: Analysen beruhen auf Angaben der Patienten, Daten bzgl. Neuroblastomstadium zum Diagnosezeitpunkt nicht verfügbar, Therapeutische Daten aus Medizinberichten entnommen USA, Ref.43

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- häufiger als Kontrolle)</li> <li>- <u>GHD</u>: 3,3% (RR=38,5; 95% CI=15,2-97,3)</li> <li>- <u>Ovarienschaden</u>: 7/204</li> </ul>	
30/Linsenmayer	2010	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1978-2006	N=32 pädiatrische Patienten nach <u>TBI</u>	<u>Spätfolgen der TBI</u> bei 5y-Überlebenden verschiedenster Krebserkrankungen	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=1 mit hormoneller Behandlung zur Pubertätseinleitung</li> <li>- GH-Ersatz bei N=2</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u>: präpubertäre Behandlung (2 Patienten im 2./7.LJ behandelt -&gt; 8% geringere Größe als ihre eineiigen Zwillingsgeschwister)</li> <li>- <u>Erhöhte FSH-Werte</u>: weiblich, vor Pubertätsbeginn behandelt</li> <li>- <u>Niedriges IGF-I</u>: : alle präpubertär behandelten Patienten</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen</u></li> <li>- <u>Hypothyreose</u> -&gt; Ersatztherapie</li> <li>- <u>Niedriges IGF-I</u></li> <li>- <u>Erhöhtes TSH</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W</b> , Deutschland, Schweiz, Ref.30
31/Lodish MB	2010	<b>IV</b>		Review				bei Christian zur Relevanzbewertung !!!	<b>T,B,W,G,A</b>
32/Marder J	2010			Expertenmeinung					nicht relevant -> ausgelassen
33/Matthay KK	2009			Kohortenstudie				Keine endokrinologischen Daten	nicht relevant -> ausgelassen
34/Meeske KA	2008			Case Report					<b>T,W</b>

									thematisch zwar passend, wissenschaftlich nicht ausreichend -> ausgelassen
35a/Thomas EM	2009	<b>IIb</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Aug 1997- Aug 2006	N=78 LGG- Patienten <u>Geschlecht:</u> m=39, w=39 <u>Alter:</u> 9,7 +/- 4,4y <u>Lokalisation:</u> - N=58 Di- enzephalon - N=3 zerebrale Hemisphäre - N=17 Cere- bellum	Erfassung prospektiver Daten <u>endo- krinologischer Defizite vor/nach</u> (winkelgenauer) RT (CRT) bei gering- gradigem Gliom (LGG) (nach klin. Faktoren/ Dosis), spezieller Focus auf Hormonersatz- therapie	<b>Allgemein:</b> Vor CRT: - GH-Sekretion-Abnormalitäten bei 24% - 12% in der Pubertät <b>Therapie:</b> - Hormonersatztherapie vor CRT: N=6 Schilddrüsenhormone N=6 GnRH analog N=3 Glukokortikoide N=2 Desmopressinacetat - Provokation vor CRT (N=42): 43% <10ng/ml; 24% <7ng/ml <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - Hormonersatz zum Zeitpunkt der RT: Baseline/12 Mon./24 Mon.: . Schilddrüsenhormone: N=14/21/28 . Glukokortikoide: N=7/9/11 . GnRH analog: N=6/8/11 . Sexualhormone: N=1 (24 Monate) - 5-/10-Jahres kum. Inzidenz der Anwendung einer <u>Hormonersatz- therapie:</u> . GH: 46%/48,9% . Schilddrüsenhormone: 61%/64% . Glukokortikoide: 19,2/19,2% . GnRH (analog): 31,8/34,2% <b>Nachsorge: -</b>	<b>W,T,G</b> USA, Ref. 35
35b/Mechant TE	2010	<b>IV</b>		Review			Gehirntumore innerhalb versch. Altersklassen inkl. Spätfolgen	<b>Allgemein:</b> - <u>Spätfolgen-Kovariablen:</u> Zeitraum nach RT, RT-Dosis, Patientenalter - <u>Hypothalamus empfindlichstes Organ</u> (RT: Hypophysen- dsyft.): GH/Schilddrüsen- hormon/Glukokortikoid/ Gonadotropinmangel	<b>?</b> kaum endokrinologische Daten USA, Ref.40

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Diabetes insipidus</u> resultiert nicht direkt aus Hypoth.-Hypoph.-RT</li> <li>- <u>Zentrale Fragen:</u> 1. Warum benötigt man Hormonerstz? 2. Warum entwickeln nicht alle Patienten nach best. RT Endokrinopathie?</li> </ul>	
							<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>5y-Outcome von Kindern mit zentralem, gering-gradigen Gliom (RT &gt;40Gy):</u> einige ohne Mängel/benötigen keinen Hormonersatz</li> </ul>	
							<p><b>Risiken: -</b></p>	
							<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endokrinopathien</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge: -</b></p>	
36/Mitwally MF	2008	<b>IV</b>		Review		<p><u>Aspekte des Reproduktions-managements nach Krebskrankung</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beste evidenzbasierte klinische Versorgung bei <u>inter-disziplinärer Therapie</u> (Onkologe, Androloge, Reproduktionsendokrinologe)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kompletter Gonadenausfall:</u> einzige Option -&gt; ART (assisted reproductive technology) mit intra-zytoplasmischer Spermieninjektion, sehr erfolgreich bei hochgradiger Spermien-depletion, Outcome schlechter bei Mädchen</li> <li>- <u>inkompletter Gonaden-schaden:</u> geschlechtsabhängig</li> <li>- <u>Alle Krebsüberlebenden:</u> Präimplantations-Gen-diagnostik (PGD) inklusive ART</li> <li>- <u>Optional:</u> Embryonentest auf Prädisposition für Krebs-</li> </ul>	<p><b>G</b> USA, Ref. 53</p>



							<p>östrogenabhängiger Tumore  -&gt; geringere Level mit Aromatase-Inhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>IVF</u>: valide für vor der Therapie entnommene Embryonen/Oozyten</li> <li>- <u>Stillen nach Krebstherapie</u>: wenn mechanisch (OP,RT) möglich, aber evtl. Risiko einer Neuerkrankung durch Stillen, Kinder bevorzugen nicht betroffene Brust, evtl. geringere Milchproduktion</li> <li>- <u>Kontrazeption</u>: für Frauen, bei denen Schwangerschaft kontraindiziert (Sterilisation mit Tubendurchtrennung laparoskopisch/mini-laparotomisch, sonst hysteroskopische Sterilisation), vorübergehend kontraindiziert mit (Brust-/Östrogenabhängiges CA) oder ohne Zusammenhang zu erhöhten Sexualhormonwerten während Schwangerschaft (nicht-hormonelle Kontrazeption)</li> <li>- <u>Hormonersatz</u>: Verhinderung vorzeitigen Verlustes gonadaler Fkt. -&gt; Gesundheitl. Risiken (Knochendichteverlust, Frakturen, kardiovaskuläre Probleme, KHK, aHT) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosteronersatz nicht bei Risiko für Prostatakrebs (US FDA-Kontraindikation), bei Ersatz regelmässiges Monitoring (Prostata-spezifisches Antigen, digital rektale Untersuchung)</li> <li>- Studie Brustkrebs: evtl.</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	---

								nicht-hormonelle Therapie mit alternativmedizinischen Verfahren/Vit.E, Anti-depressiva (Venlafaxin, Paroxetin) oder Gabapentin - vorzeitige Pubertät: GnRH-Analagon - verzögerte/ausbleibende Pubertät: Sexualhormone, Wachstumshormone, kein Konsensus über Therapiestart, Dosierungsregime, v.a. bei Mädchen -> Team aus päd. Endokrinologe, Reproduktionsendokrinologe, Onkologe nötig	
38/Miyoshi Y	2008								kein eindeutiger Bezug zu Spätfolgen -> ausgeschlossen
39/Mody R	2008			Kohortenstudie					keine genau differenzierten Endo-Ergebnisse -> ausgeschlossen
40/Mulrooney DA	2008	<b>IV</b>		Expertenmeinung					
41/Nagarajan R	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=733 <u>Osteosarkom-überlebende</u> (Diagnose: 1970-1986) aus CCSS-Population, <u>Kontrollgruppen:</u> Allgemeinbevölkerung, andere CCSS-Überlebende, Geschwisterkinder	20-Jahres-Follow-up nach Osteosarkom (MW: 21,6 y)	- <u>KHK</u> : N=11 (1,5%)	<b>A</b> <u>Limitation:</u> Selbstangaben der Patienten, nichts über Art/Umfang der Nachsorgemaßnahmen bekannt
42/Nathan PC	2009	<b>IV</b>		Review		<u>ALL-Überlebende</u>	Übersichtsarbeit über Langzeit-Outcome von	<b>Allgemein:</b> - 25 Jahre nach Diagnose (1970/1980)	<b>W, T, A, B, G</b> USA, Kanada, Ref. 137

						<p><u>allgemein</u></p>	<p><u>ALL-Überlebenden</u></p>	<p>berichten 65% über Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: GH-Ersatztherapie kontrovers diskutiert wg. möglicher Bildung von sek. malignen Neoplasien (CCSS: 6/119 Überlebenden SMN)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 24 Gy</u> -&gt; neuroendokrine Störungen</li> <li>- <u>CRT: 12/18 Gy</u> oder <u>Ersatz der Bestrahlung durch CT</u> (intra-thekale/systemische Medis oder Hochdosis-methotrexat) -&gt; <u>Risiko</u> neuroendokrine Störungen↓</li> <li>- <u>CT: Antrazykline</u> (Doxorubizin, Daunorubizin), <u>Oxaza-phosphorine Alkylantien</u> (Cyclophosphamid), <u>Kortikosteroide</u> (Prednison, Dexamethason), <u>Hoch-Dosis-Methotrexat</u></li> <li>- <u>GHD/kleine Statur</u>: jung bei Diagnose, weiblich</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: weiblich, CRT: 18-24 Gy</li> <li>- <u>Adipositas</u>: weiblich unter 4.LJ</li> <li>- <u>Osteoporose/Osteonekrose</u>: v.a. bei Kortikosteroiden</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: schon bei 10/18 Gy, meist aber ab ≥24 Gy, häufiger bei CRT; CT: einige Kortikosteroide</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: Risiken s.o., aber 92% (aus CCSS vs. 97% Kontrollen) Menarche in normalen Alter</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: ≥10 Gy direkt auf Schilddrüse bei</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	-------------------------	--------------------------------	---

kranialer, kraniospinaler RT  
und TBI

- Zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie, Gonadotropin-Insuffizienz, zentrale Hypothyreose:  $\geq 40$  Gy -> nur bei rezidivierender ZNS-Erkrankung
- Adipositas:
  - ALL-Überlebende bewegen sich während/nach Therapie weniger -> geringerer Energieverbrauch; Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Störungen, einschl. MetS (häufig Manifestation mind. 1 Symptom davon, öfter nach CRT)
  - während Phasen mit unterdrückter Immunität oder Krankenhausaufenthalt wenig Möglichkeit für körperliche Betätigung, oft auch unterbunden durch Umfeld, gepaart mit veränderten Ernährungsgewohnheiten, passivem Fernsehen, PC-Spielen etc.
  - Höhere Insulin, Glukose, LDL, TG's, Leptin-Spiegel, BMI nach CRT
  - CRT  $\geq 20$  Gy, 8 Jahre nach Behandlung schnellerer BMI-Anstieg als bei Geschwisterkindern (CCSS), -> Induzierung einer GHD! (zentrale Rolle), Leptinresistenz, SNP Leptin-Rezeptoren Gln223 Arg, Fettumverteilung zugunsten abdominaler/viszeraler Adipositiats w:61 %/m:67% übergewichtig oder



								<p>und der Ernährung bevor Peak der Knochendichte (3.Dekade) erreicht ist, gewichtsbeeinflussende Bewegung, Ca und Vit-D- Aufnahme, falls nötig supplementieren, vermeiden von Rauchen, Alkohol, Koffeinabusus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung sek. Faktoren wie GHD, Hypogonadismus, evtl Calcitonin/ Bisphosphonate (Endokrinolgie)</li> <li>- <u>Fertilität</u>: Tanner Stadium während Pubertät, Labor (FSH, LH, Östradiol, Testosteron), Samenbank-Angebot an alle pubertären Jungen vor Therapie</li> </ul>	
43/Nolan VG	2009	<b>IV</b>		Review					keine Endo-Nachsorge
44/Perwein T	2011	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Behandlungszeitraum</u> : zwischen 1984-2009 <u>N=31</u> Patienten nach Stadium 4- <u>Neuroblastom</u> ; <u>N=16</u> Überlebende nach Therapieende	Erfassung von <u>Spätfolgen nach Behandlung eines Stadium-4-Neuroblastoms</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;50 % überleben</li> <li>- Fünf-Jahres-Überleben 54,3±9%, ereignisfrei 44,9±9%</li> <li>- Diagnose nach 1996 -&gt; bessere Überlebensrate</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothyreose: nach radioaktiv markiertem MIBG trotz Schutz mit Kaliumjodat, evtl. nach Alkylantien</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinologische Störungen bei 56,3%</u></li> <li>- <u>Hypothyreose mit Substitutionsbedarf: 50%</u></li> <li>- <u>GHD (37,5%): 11,5y nach Therapie (range: 3-14y) , ein Kind mit GH-Ersatztherapie nach TBI, ein Kind zu klein für</u></li> </ul>	<p><b>T,W,G</b></p> <p>Single-center-Studie, sehr kleines Kollektiv Österreich, Ref.32</p>	

								<p>Alter (-2 SDS), signifikanter Unterschied im mittleren SDS zwischen Diagnose und Therapieende (1,23+/- 0,31; 95%CI:0,57-1,88; p=0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prim. Hypogonadismus</u>: 12,5%, mit erhöhten Gonadotropinwerten</li> <li>- <u>Ausbleibende Pubertät</u>: ein Patient (6,3%)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: ein Patient (6,3%) -&gt; GnRH-Analagon</li> </ul>	
45/Punnett A	2010							<b>Nachsorge:</b> -	fast nur erwachsene Patienten
46/Rose SR	2008	<b>IV</b>		Review	-	-	Mechanismen hypothalamo-hypophysärer Schäden nach onkologischen Erkrankungen	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypothalamo-hypophysäre Dysfkt.</u> eher nach RT als nach CT</li> <li>- <u>(Progressiver) Verlust der Hypothalamusfkt.</u> innerhalb der ersten 10 y nach CRT, Rückgang der Hypophysenantwort auf Releasing-Hormone innerhalb 10-20y nach CRT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soweit möglich <u>RT durch CT ersetzen bis Kind älter ist</u> (schont Achse) oder <u>alternative Bestrahlungsregime</u> (stereotaktisch, konforme weich dosierte Gradienten, intensitätsmoduliert, Protonen-, intrakavitäre, im Volumen reduzierte)</li> <li>- <u>Bestrahlungssensibilisatoren</u> ermöglichen geringere Dosen, können aber <u>schwerere</u></li> </ul>	<b>W, T,</b> USA, Ref. 66





							tropine, Testosteron/Östradiol bei verzögerter oder unterbrochener Pubertät, niedrig dosierter Cortrosyn-Stimulationstest nach CRT, Hirntumor, GHD oder TSHD (1µg Cortrosyn/ Cortisol per 20 Min.), Linke-Hand- und Handgelenk- Knochenalter, Überwachung der Hypoth.-Hypophy.-Achse über 10y	
47/Shalitin S	2011	<b>Iib</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: Jan 1986-Dec 2005	<p>N=114 Patienten nach Hirntumor</p> <p>- m: N=68</p> <p>-mittleres Alter 15,57+/-5,93y</p> <p>-mittleres Alter bei Diagnose: 7,07+/-5,42y</p> <p>-mittleres Alter bei Follow-up: 12,8+/-6,25y</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Je mehr Zeit verstreicht, desto mehr hormonelle Defizite</li> <li>- 50% endokrine Abnormalität, N=34 mehr als eine</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- junges Alter bei Diagnose (&lt;16y, p&lt;0,05)</li> <li>- CRT (p&lt;0,001)</li> <li>- GHD: junges Alter (&lt;6,5y, p=0,02) und präpubertäres Stadium(p&lt;0,05) bei Diagnose, kraniale (p&lt;0,001)/ spinale (p&lt;0,05) RT, tendenziell häufiger nach CT und bei männl. Patienten</li> <li>- Geringe Körpergröße: tendenziell nach kranialer/ spinaler RT und präpubertär bei Diagnose</li> <li>- Hypogonadotroper Hypogonadismus: präpubertäres Stadium bei Diagnose (p&lt;0,001), am seltensten bei Medullablastom (p=0,047)</li> <li>- Hypothyreose: kraniale Bestrahlung (p=0,034), partielle oder totale Thyreodektomie</li> <li>- Struma/Knoten: nach spinaler Bestrahlung (p&lt;0,05)</li> <li>- Adipositas: männlich,</li> </ul>	<b>W, T,G,A</b> Israel, Ref. 41

tendenziell häufiger nach CT und im präpubertären Alter bei Diagnose

- Vorzeitige Pubertät, abnorme Lipidprofile: junges Alter (p=0,009)
- Hypocortisolismus: tendenziell eher nach CRT und bei supracellaren Tumoren
- Diabetes insipidus: nach optischem Gliom (p=0,03), tendenziell eher nach kranialer RT
- Primärer Gonadenausfall: (Busulfanbehandlung + Knochenmarktransplantation)

**Spätfolgen:**

- GHD: 35,1% -> 60% mit GH-Ersatz
- Geringe Körpergröße: 17,5%, höhere Prävalenz für GHD (p=0,004), Ht-SDS nach follow-up geringer als vor Diagnose (p<0,01) bzw. bei letzter Visite geringer als mittlerer-elterlicher (p<0,001)
- Hypogonadotroper Hypogonadismus: 11% -> alle Hormonersatz (m: Testosteron-Injektionen, w: Östrogen/Progesteron-Pillen)
- Primärer Gonadenausfall: N=3
- Hypothyreose: 20,2%, 14,9% zentrale Hypoth., 5,3% primäre Hypoth. -> behandelt mit Thyroxin
- Struma/Knoten: 8,8%
- Hypocortisolismus: 7,9% -> alle Ersatztherapie
- Kleine Körpergröße: N=20
- Adipositas: 7% (BMI-SDS >2),

							<p>mittlerer-elterlicher BMI höher als kindlicher bei letzter Visite (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: 16,7% -&gt; 78,9% mit GnRH-Analogon</li> <li>- <u>Hyperlipidämie</u>: N=15 (14,8 +/-7,1y) (11 ohne, 4 mit elterlicher Hyperlip.)</li> <li>- <u>Diabetes Insipidus</u>: 10,5% -&gt; behandelt mit Desmopressin</li> <li>- <u>Diabetes Typ II, beeinträchtigte Glukosetoleranz</u>: 2,6%, N=1</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>lebenslange, medizinische Überwachung</u> und engmaschiges Follow-up</li> <li>- <u>Ersatztherapie</u> von Thyroxin, Hydrocortison, Geschlechtshormonen und GH bei Patienten mit Mängeln, GnRH-Analogon bei verfrühter oder zu schneller Pubertät</li> </ul>	
48/Soliman	2008	<b>IV</b>		Review	Jugendliche und junge Erwachsene mit Tumor-erkrankung zwischen 15-29 LJ.	Besondere Betrachtung des Outcomes von Patienten nach Tumorerkrankung im jugendlichen/jungen Erwachsenenalter	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Infertilität</u>: m: Spermienkryobewahrung; w: schwerer, Zygotenkryoaufb./IVF, Oozygotenkryoaufb./Transplantation, Ovarientransposition/Bestrahlungsfeldmodifikation, Unterdrückung der Ovulation mit GnRH-Agonisten</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Artherosklerose</u>: Mediastinum-RT</li> <li>- <u>Infertilität, m</u>: -CT: kumulative CY-Dosis <math>&gt; 7,5g/m^2</math>, Doxorubizin, Hochdosis-Methotrexat-&gt; Azoospermie/ Oligospermie</li> </ul>	<b>A, G</b> USA, Ref.51

								<p>(prolong-ierende, permanente Sterilität)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keimzelltumore: bis zu 60 Monate nach CT mit Cisplatin noch kompensierte Insuffizienz der Leydigzellfkt. (erhöhtes FSH), beinträchtigte Spermatogenese</li> <li>- Hodenvolumen, FSH-Level: falls nicht normal 50%-Wahrscheinlichkeit für abnormale Spermatogenese</li> <li>- CT+RT Abdomen/Ober-schenkel: alle geringes Hodenvolumen, Azoospermie, 4-fach erhöhtes FSH, 2-fach erhöhtes LH, Testosteron normal</li> <li>- <u>Infertilität, w:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarienschaden: fraktionierte TBI &gt; 15Gy, Alkylantien, Cisplatin, pflanz. Alkaloide, älteres Lebensalter (weniger Urfollikel)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Funktionelle Herzüberwachung bei Verdacht auf Herzerkrankung oder frühe Artherosklerose</li> <li>- s. auch Therapie</li> </ul>	
49/Termuhlen AM	2010								ausgeschlossen
50/Tsurusawa M	2010	<b>I Ib</b>	(Longitudinal-) Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1981-1993	<u>N=1021 mit ALL</u> in vier Einzelstudien mit untersch. Follow-up-Zeit-Spanne (ALL811:17,8y, ALL841:15,5y, ALL874:11,9y,	Erfassung der <u>Langzeitmorbiditäten bei ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8,4% mit Spätfolgen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT: geringe Körpergröße</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Körpergröße</li> <li>- Gonadale Dysfkt.</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W,G</b> Japan, Ref.32	

					ALL911:15,8y)				
51/Turner CD	2009			Kohortenstudie					ausgeschlossen
52/Vorwerk P									ausgeschlossen
53/Wilson CL	2010			Kohortenstudie					ausgeschlossen
54/Winkfield KM	2011	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Aug 1976- Mar 2003	N=79 (Median: 8,5y) nach Kraniopharyngiom-OP	Erfassung des Langzeitoutcome von <u>Überlebenden eines Kranio-pharyngioms</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 37% Endokrinopathien</li> <li>- Bei Weiterbehandlung 72% dokumentierte endokrine Störungen</li> </ul> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>OP/OP+RT:</u> Adipositas</li> <li>- <u>OP/RT:</u> hypophysärer Hormonmangel</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas:</u> mit Op 47%, OP+RT (56%)</li> <li>- <u>adenohypophysärer Hormonmangel + Diabetes insipidus:</u> mit Op 80,6%, Op+RT 66,7%</li> <li>- <u>alleiniger adenohypophysärer Hormonmangel:</u> mit Op 5,6%, Op+RT 23,8%</li> <li>- <u>alleiniger Diabetes insipidus:</u> mit Op 5,6%, Op+RT 0%</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	<b>A</b> USA, Ref.35
55/Wright KD	2009	<b>IV</b>		Review		Überlebende eines Wilms' Tumors	Erfassung der <u>Spätfolgen nach Behandlungsregimen eines Wilms' Tumors</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8y-Überlebensrate 80-98%</li> <li>- meiste Überlebende ohne Risiko für Reproduktionsprobleme</li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken: s. Spätfolgen</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fertilität↓, Fehlgeburten, geringe Fetusgröße: bei abdomineller Bestrahlung inklusiver beider Ovarien/ Uterusgefäße</li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.47

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlende/kleine Ovarien/ geringes Uterusvolumen trotz Ersatztherapie: nach RT</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorgfältiges medizinisches Monitoring</li> <li>- Entwicklung von Verfahren auf internationalem Level mit Focus auf limitierter, kumulativer CT mit niedrig- dosierten Behandlungsplänen, der Nutzung kardioprotektiver Agenzien und der Minimierung der Bestrahlungsbelastung</li> </ul>	
56/Yeh JM	2010			Kohorten- studie					ausgeschlossen
<b>2004-2007</b>									
<b>1970-2003</b>									
<b>Handrecherche<sup>3</sup></b>									
1/Abayomi OK		<b>III</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1969-1977	N=20 Medullo- blastom- Patienten (9w, 11m), Follow- up über min. 60 Monate,	<u>Inzidenz endo- krinologischer Spät- folgen nach Radio- therapie (14d post-OP)</u> <u>bei Medullablastom</u>	<b>Allgemein:</b> - ≥ 5y-Überleben nach Therapieende: N=11 <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>3600 cGy/gesamtes Gehirn</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen)</li> </ul>	<b>W, G, A, T</b> USA, Ref.20

						N=11 Überlebende nach 5y		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>2000 cGy /zusätzlich auf Fossa posterior</u> (=5600 cGy/innerhalb 2 Wochen) unter Ausschluss der hypoth.-hypophys.-Region</li> <li>- <u>3600 cGy /Spinalachse</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen)</li> <li>- <u>N=4 Patienten zusätzliche CT:</u> Vinkristin, BCNU innerhalb 6 Monaten</li> </ul>	
								<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>&lt;11y bei Diagnose:</u> geringe Körpergröße, GHD</li> <li>- <u>Tumor- oder neurochirurgisch bedingte Hypothalamus-Funktionsstörung:</u> GHD</li> <li>- <u>RT:</u> GHD, dosisabhängig</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörung:</u> N=8/11</li> <li>- <u>GHD:</u> N=6 (N=3 nicht getestet, N=2 kein GHD)</li> <li>- <u>Amenorrhö:</u> alle 3 post-pubertären Mädchen trotz Gonadenschutz (N=1 gleichzeitig GHD, Galaktorrhoe, ACTH-Mangel)</li> <li>- <u>Hypoglykämie:</u> N=5, alle ohne Störung adrenaler Fkt./Diabetes insipidus</li> <li>- <u>Schilddrüse:</u> N=7 normal, N=4 nicht getestet</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHD: evtl. GHRH-Gabe</li> </ul>	
2/Birkebaek N	1998	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1973-1984	N=30 (15m,15w) <u>ALL-Patienten</u>	<u>Endokrinologische Störungen 10-21y (Median 14y) nach ALL-Behandlung im Kindesalter</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Erfassung HSDS, BMISDS</u> vor/nach Therapie, und bei Follow-up</li> <li>- <u>Bei Follow-Up:</u> Provokationstests (GH: Clonidin 0,15 mg/m<sup>2</sup> p.o. und Insulin 0,075 IE/kg i.v.-Toleranztest; ACTH-</li> </ul>	<b>W,G,A</b> Single-center-Studie, detaillierte Beschreibung der Provokationstests im Methodikteil Dänemark, Ref.35
						<u>Therapie:</u> - <u>CT:</u> N=12 - <u>CT+ kraniale RT:</u> N=18			

					<u>Alter:</u> - Median bei Diagnose: 4,3y (1,1-13,3) - Therapieende: 7,3y (4-16,6)		Test: 0,25 mg i.v), Hormone, IGF-I, IGFBP-3, GHBP, Leptin - Gruppenbildung nach Peak im GH-Test: >/< 5ng/mL <b>Therapie:</b> - <u>kraniale RT:</u> 24 Gy/15 Fraktionen - <u>CT:</u> Induktion: Vincristin, Prednison; Konsolidierung: Asparaginase, Erhaltung: Purinethol, Metho-trexat -> alle präventiv intra-hekales Methotrexat (ZNS-Leukämie) <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>GHD:</u> N=11 (<5ng/mL)(N=9 CT+RT, N=2 CT) mit signifikant geringerem HSDS/IGF-I, höherem GHBP (p<0,02) - <u>Hypogonadismus:</u> N=2, peripherer bzw. Kombination mit zentralem (je N=1) - <u>BMI:</u> BMISDS-Anstieg von Behandlungsbeginn bis Follow-up, unabhängig von GH-Status, stark positive Korrelation zu Leptin (p<0,001) - <u>Leptin-Spiegel:</u> signifikant höher nach kranialer RT (p<0,02) <b>Nachsorge:</b> - evtl. Hormonersatztherapie indiziert	
3/Hawkins MM	1990	<b>I Ib</b>	Report	<u>Erfassung:</u> Register für kindliche Tumoren (<15y)/Oxford seit 1962	<u>N=4.082 Fünf-Jahres-Überlebende</u> nach Krebsdiagnose im Kindesalter (VOR 1971)	Erfassung der Sterblichkeit nach Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter	<b>Allgemein:</b> - N=749 Todesfälle <b>Therapie: -</b> <b>Risiken: s. Spätfolgen</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>Todesursache CVD:</u>	<b>A</b> Großbritannien, Ref.12

								beobachtet >11y nach Hodgkin-, Non-Hodgkin-, Osteosarkom-, Fibrosarkom-, Augenmelanom-, Thymom- Diagnose	
								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CVD</u>: fünfmal höheres Risiko nach RT vermutet</li> <li>- <u>Diabetes mellitus</u>: Tod durch medizinische Komplikationen N=2</li> <li>- <u>Hyperosmolares Koma (D. insipidus) bei Langerhans-zellhistiozytose</u>: verstorben N=1</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
4/Landier W	1999								ausgeschlossen
5/Liitley MD	1989							erwachsenes Kollektiv	ausgeschlossen
6/Livesey EA	1990	<b>I Ib</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- Zeitraum:</u> 1972-1985 innerhalb zweier Zentren	N=144 Überlebende <u>nach</u> <u>Hirntumor-</u> <u>therapie</u> (aus- genommen Tumore mit Einbezug der hypoth.-hypo- phys.-Region)	Endokrinologische <u>Spätfolgen nach Hirn-</u> <u>tumoren</u> im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kraniale RT</u>: alle (Hypothalamusdosis: Median 48 Gy/34 Fraktionen/49 Tage)</li> <li>- <u>zusätzliche Spinal-RT</u>: N=87 (Median 30 Gy/26 Fraktionen/43 Tage)</li> <li>- <u>zusätzlich CT</u>: N=34 (Lomustin CCNU nach SIOP: Median 650 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin: 33 mg/m<sup>2</sup>, Methotrexat: 3g/m<sup>2</sup>; jeweils alleine oder Kombi)</li> <li>- <u>GH-Ersatz</u>: N=49, für 1-5y konnte Größe stabilisieren, maximaler Effekt bei Einsatz vor Pubertät, Effekt der spinalen RT auf WS-Wachstum konnte nicht mit GH korrigiert werden</li> </ul>	<b>T,W,G</b> England, Ref.27
						- N=77 m, N=67 w			
						- Median Alter bei RT: 9,6y (2-26)			
								<b>Risiken:</b> s. Spätfolgen	
								<b>Spätfolgen:</b>	

- GHI: 86%, 11% ohne Angabe
- Geringe Größe: v.a. Sitzhöhe nach spinaler Bestrahlung (p<0,001)
- Primäre Schilddrüsen-dysfunktion: überwiegend nach spinaler RT (p<0,01), CT (p<0,001)
  - 23,4% kraniospinale RT
  - 0% alleinige kraniale RT
  - 69% spinale RT+CT
  - 50% kraniale RT+CT
- Sekundäre Schilddrüsendysfkt: 3,2%
- Primäre Ovariendysfunktion mit erhöhten Gonadotropinen: 35% d. Mädchen nach spinaler RT (p<0,01), tendenziell häufiger bei CT
- Primäre Hodensyfkt.: 20% d. Jungen nach CT
- Gonadotropinmangel: N=7 Jungen
- Kortisolsekretionsmangel bei Hypoglykämie: N=4

**Nachsorge:**

- Schilddrüsendysfkt: Thyroxinersatz (Prävention sek. Schilddrüsentumore)
- Wachstum: Untersuchung auf primäre Störung und Behandlung aller Patienten mit Wachstumsgeschwindigkeit <25. Prz. (ein Jahr nach Therapieende) mit täglicher Verabreichung von mind. 15 U/m<sup>2</sup> GH s.c.
- Reguläre Beobachtung des Behandlungsareals und Wachstums

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ausgleich oder Ersatz hormoneller Mängel</u> können QoL verbessern</li> </ul>	
7/Nicholson HS	1994	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1945-1974 (NCI Five Center Study)  <u>Follow-up:</u> 1980-1983	N=2.319 <u>5-Jahres-Überlebende</u> , diagnostiziert vor 20. LJ  <u>Follow-up:</u> Median 32. LJ (21-55)  <u>Kontrollgruppe</u> N=3.255 Geschwister  <u>Gemacht nach Alter:</u> 21-25 y 26-30y 31-40y 41-55y	<u>Erfassung der Todesursachen</u> (im Erwachsenenalter) von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes-/Jugendalter	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13% der Überlebenden (2% der Kontrollen) zum Zeitpunkt des Follow-up <u>verstorben</u></li> <li>- 1/3 davon durch <u>andere Ursachen als Primärtumor</u></li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Höchste Sterblichkeit</u> zwischen dem 21.-40 LJ.</li> <li>- relatives <u>Sterblichkeitsrisiko</u> am höchsten <u>bei RT + Alkylantien</u> (RR=6,1/95% CI [3,0-12,4]) und bei <u>alleiniger RT</u> (RR=3,8/95% CI [2,3-6,2])</li> <li>- <u>Höchste Sterblichkeit: Hodgkin</u></li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- KHK: N=5, davon 4 vor 26.LJ und alle Überlebende eines M. Hodgkin, der mit RT/RT+CT behandelt wurde</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- systematischer Follow-up</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.29
8/Ogilvy-Stuart	1992	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1990	N=31 (17m, 14w) nach <u>fraktionierter TBI</u>  <u>Alter bei BMT:</u> 8,1 (2,2-15,2)	<u>Endokrine Defizite nach fraktionierter Gesamtkörperbestrahlung</u> (präparatives Regime d. Knochenmarktransplantation BMT)	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinologisches Assessment</u> 0,5-7,8 y nach TBI</li> <li>- 80% Anzeichen endokriner Dysfkt. 2-4y nach TBI</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> N=9 mit GH-Ersatz</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> alle N=5 Thyroxin</li> <li>- <u>Gonaden:</u> alle N=5 Mädchen sex. Steroidtherapie zur Pubertätsinduktion/-erhaltung, Vermeidung Symptomatik Östrogenmangel/Osteoporose</li> </ul>	<b>W,G,T</b> detaillierte Beschreibung des Procedere endokrinologischer Untersuchungen aus Methodikteil ersichtlich England, Ref.20



								Einbezug eines Endokrinologen zwingend erforderlich	
9/Rivarola MA	1992	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1988-1991	N=66 <u>Patienten vor und/oder 1 Monat nach OP mit suprasellaren oder epiphysär-intrakraniellen Tumoren</u>  <u>Alter:</u> präpubertär/pubertär, Mediane 8-15y  <u>Erkrankungen:</u> CRA= Kranio-pharyngeom N=15  NEC= Neuro-epithelialzelltu- mor N=24  GERM= Keim-zelltumor N=5  PIT= Hypo-physentumor N=7	Endokrinologische Störungen prä-pubertärer/pubertärer <u>Patienten mit supra-sellaren/epiphysär-intrakraniellen Tumoren</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinologische Störungen sind schon vor der OP (tumorbedingt) sehr häufig, OP geringen Effekt auf endokrinologische Morbiditäten (bei kortikotropen Mängeln)</li> <li>- NEC verursacht weniger endokrinologische Störungen als andere, aber insofern wichtig als sehr häufiger präpubertärer Tumor</li> </ul> <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OP verursacht kaum zusätzliche endokrinologische Störungen, außer Verdopplung D. insipidus-Risiko</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> - <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körpergröße:</u> 10% 90-100% der CRA, PIT, GERM, 40% der NEC mit mangelnder somatotroper Fkt.</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 5-25% CRA, NEC,GERM, 40% PIT, abnorme TSH-Antwort auf TRH 64% CRA, 29% NEC</li> <li>- <u>Kortisol:</u> niedrig bei 21% CRA, 6% NEC, 100% PIT, 60% GERM</li> <li>- <u>Diabetes insipidus:</u> 13,6% aller Patienten</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> meiste mit CRA/PIT (PIT mit hohem Prolaktin/GH-Level) im</li> </ul>	<b>W,T,A,G</b>

							pubertären Alter		
10/Ryalls M	1993	<b>I Ib</b>		Fall-Kontroll-Studie/ Kohorte		N=23 (14m, 9w) Leukämiepatienten  Alter: 3-16,8y gleiches Pubertätsstadium  CT (Melphalan, N=2 Cyclophosphamid) vor TBI  Gruppe I: N=9 mit vorheriger Schädelbestrahlung  Gruppe II: N=14 ohne	Endokrinologische Konsequenzen von TBI und Knochenmarks- transplantation (Leukämiepatienten)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung 24-h- <u>Hormonprofil/hormonelle Antwort auf insulin-induzierte Hypoglykämie</u> vor und 6-12 Monate nach TBI</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gr.1 schnellere GH-Sekretion vor TBI als Gr.2 (160 vs. 200 Min., p&lt;0,025), aber gleiche Peak-Amplitude</li> <li>- TBI erhöhte tendenziell Intervall-frequenz der GH-Sekretion in beiden Gruppen</li> <li>- GH-Peak nach insulin-induzierter Hypoglykämie in beiden Gruppen gleich, aber abgestumpft</li> <li>- niedrig dosierte kraniale RT zeigte frequenzerhöhenden Effekt auf GH-Sekretion (normale Amplitude)</li> <li>- Leukämiepatienten: Diskordanz zwischen 24h-GH-Hormonprofil und GH-Antwort auf insulin-ind.Hypoglykämie (jedes Therapieregime)</li> </ul> </li> <li>- <u>Cortisol, IGF-I, Steroide, T4:</u> keine Unterschiede in beiden Untersuchungen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W</b> UK, Ref.42
11/Sklar CA	2001	<b>IV</b>		Review		Patienten nach Stammzell-	Endokrinologische Komplikationen	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p>	<b>W, T, B, G</b> USA, Ref.43

						transplantation	pädiatrischer Stammzell-transplantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> Hormonersatz nach Busulfan/Cyclophosphamid (w)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme/geringe Größe im Erwachsenenalter:</u> junges Alter bei Transplantation, TBI, vorherige kraniale RT, chronische GvHD</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u></li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose:</u> 10-28% nach fraktionierter TBI</li> <li>- <u>Autoimmunhyperthyreose:</u> nach Transfer abnormer T-/B-Zellklone von Spender auf Empfänger</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Oligo-/Azoospermie nach TBI (m), primärer Ovarienschaden nach TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid (w), verhaltene Leydigzell-Fkt. nach Zyto-reduktion (m)</li> <li>- <u>reduzierte Knochendichte/Osteoporoserisiko:</u> nach kranialer RT, Glukokortikoide (GvHD), Geschlechtshormoninsuffizienz</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> regelmässige Knochendichtemessung bei Gefährdung, bei geringer oder grenzwertiger Dichte Ca/Vit.D-Supplemente, Nikotinabstinenz, gewichtserhaltende Bewegung), bei stark niedriger Dichte Sexualhormone, GH-Ersatz, Bis-</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	-----------------	---	---

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- phosphonate)</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Spermatogramm (m) bei Verdacht</li> </ul>	
12/Sklar CA	1991	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende kindlicher Tumore</u>	Wachstum und Pubertätsentwicklung von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Störungen Wachstum und adulte Größe können durch die Krankheit oder das Interventionsregime bedingt sein</li> <li>- Meiste Kinder mit alleiniger CT normaler Pubertätsverlauf</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD, Primäre Schilddrüsen-dysfkt., vorzeitige sexuelle Reife:</u> RT</li> <li>- <u>Wachstumsprobleme:</u> jüngeres Alter bei RT, kraniale RT (Hirntumore) und TBI (Knochenmarktransplantation), schlechter Ernährungszustand, zytotoxische Agentien, chron. Steroidtherapie, RT-Schäden an WS/Röhrenknochen, persistierender Tumor, RT bei Tumoren des ZNS/Gesichtes/Halses (35-40 Gy)</li> <li>- <u>GHD:</u> RT mit Einbezug der hypoth.-hypoph.-Region (18-20 Gy), &gt;50 Gy direkter Schaden der Hypophyse</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> junges Alter, jodhaltiges Kontrastmittel, zusätzl. CT, Hals-/ Schädelbestrahlung (&gt;20 Gy)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät:</u> kein Effekt durch CT, &gt;25 Gy Schädelbestrahlung, weiblich</li> <li>- <u>Leydigzellschaden:</u> direkte</li> </ul>	<b>W, G, T</b> USA, Ref.61



							<p>mindert, evtl. Verbesserung durch neue Dosierungsschemata und früherer Einsatz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL</u>: keine daten zu GH-Ersatztherapie</li> <li>- <u>WS und/oder Halsbestrahlung</u>: Sitzhöhe, Schilddrüsenfkt., Routinelabor (Ausschluss Organdysfkt.)</li> <li>- <u>Schilddrüse</u>: T4-Ersatz bei allen Patienten mit dauerhaft erhöhtem TSH</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: LHRH Agonisten</li> <li>- <u>Ovarienschäden</u>: &gt;20 Gy auf präpubertäre Ovarien -&gt; Geschlechtshormone; &gt;12 Gy in jungem Alter -&gt; Östrogen-therapie, TLI/TBI -&gt; zyklische Östrogen-Progesterontherapie</li> <li>- <u>Leydigzellschaden</u>: &gt;20 Gy auf Hoden -&gt; Testosteronersatz</li> </ul>	
13/Sklar CA	1994	<b>IV</b>		Review		<p>Neuroendokrino-logische Spätfolgen nach RT</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD, vorzeitige Pubertät häufigste</u> neuroendokrine Störung nach RT (einschliesslich hypophalamo-hypophysäre Achse HPA) im Kindesalter</li> <li>- <u>HPA-Abnormalitäten</u> nach kranialer RT, RT von Gesicht/Hals</li> <li>- Hypothalamus radiosensitiver als Hypophyse</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: ≥18 Gy (fraktioniert) auf HPA mit anschliessender Einzeldosis 9-10 Gy (z.B. TBI), 20-24 Gy spontane GH-Sekretion gering bei normaler</li> </ul>	<p><b>G,W,T</b> USA, Ref.23</p>	

Reaktion auf GH-Provokation,  
>30 Gy auf HPA reduzierte  
GH-Sekretion/Provokations-  
reaktion

- vorzeitige Pubertät: 18-24 Gy als ZNS-Prophylaxe bei Leukämie, 24-45 Gy, >50Gy sinkende Prävalenz bei steigender Insidenz eines Gonadotropinmangels
- Gonadotropinmangel: selten bei <40Gy, Anstieg ab 50 Gy auf HPA
- TSH-Mangel: <40 Gy selten, 40-50 Gy ->3-6% (nach 9/10y), >50 Gy 65%
- ACTH- Mangel: <50 Gy selten, >50 Gy 18-35% (5 - >15y), höheres Alter
- Hyperprolaktinämie: Gesamtinzidenz 20-50%, 40-45 Gy selten, milder Anstieg bei >50Gy, v. a. Mädchen

**Spätfolgen:**

- GHD: evtl. mit Nüchtern-Hypoglykämie, bei post-pubertären Jugendlichen evtl. mit Muskelmasseverlust/ vermehrtem Fettgewebe
- Gonadotropinmangel: 20-50%, Unfähigkeit normale Pubertät zu durchlaufen/ primäre Amenorrhoe, mildere Formen: verzögerte/ gehemmte Pubertät, menstruelle Unregelmässigkeiten, sekundäre Amenorrhoe
- Vorzeitige sexuelle Reifung: oft gleichzeitige GHD die zu abgeschwächtem pubertärem

								<p>Wachstumsspur führt, direkte Korrelation von Alter bei Therapie/Alter zu Pubertätsbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: oft subklinisch, schlechter linearer Wachstum, verzögerte Pubertät, exzessive Gewichtszunahme und Lethargie bei komplettem TSH-Mangel über längere Zeit</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: verminderte Ausdauer, Lethargie, Nüchtern-Hypoglykämie, schwache Hyponatriämie, veränderte Vasopressin-Sekretion</li> <li>- <u>Hyperprolaktinämie</u>: kann verzögerte/gehemmte Pubertät auslösen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen, GHD</u>: Follow-up bei allen Kindern, die subnormal wachsen: Initiales Screening (Knochenalter, T4, TSH, Bindungskapazität, Routineblutbild) Falls positives Initialscreening GH-Test (Provokation oft falsch negativ, v.a. bei niedriger RT-Dosis, GH-Sekretion sensitiv, reproduzierbar, aber teuer, deshalb Test mit mind. 2 Agenzien inkl. Insulin), falls Stimulationstest normal aber Patient wenig wächst weiteres Assessment</li> </ul> <p>Pubertätsstadium, Standhöhe alle 3-6 Monate, Sitzhöhe alle Patienten mit WS-RT, Wachstumsgeschwindigkeit</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--





								<p>HPA, Kortisolwert (&gt;18µg/dl normal -&gt; periodisches Reassessment, &gt;18µg/dl Provokationstests)</p> <p>Ersatztherapie: Hydrocortison (10 mg/m<sup>2</sup>/d morgens oder 2x tgl.), bei Fieber/Op-Anästhesie (50-100 mg/ m<sup>2</sup>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyperprolaktinämie:</u> regelmäßig bei Klinikvorstellung und periodische Testwiederholung bei RT-Dosis &gt;50 Gy auf Hypothalamus</li> </ul> <p>Therapie: Prolaktinsenkung v.a. bei Amenorrhoe und/oder Infertilität (Bromcryptin, Dopaminagonisten)</p>	
14/Sklar CA	1981	<b>III</b>		Fall-Serie/ Meth. Report	<u>Erfassungs-</u> <u>Zeitraum:</u> 1967-1978	N=10 (5m, 5w) <u>Germinom-</u> <u>Patienten</u>  N=8/10 zwischen 10.- 20 LJ. bei Erkrankung	<u>Erfassung hormoneller</u> <u>und metabolischer</u> <u>Spätfolgen nach ZNS-</u> <u>Germinom vor/nach RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypophysäre Defizite</u> bei allen Patienten <u>schon vor RT</u>, post-RT zusätzlich Mängel der GH-/ACTH-/Gonadotropin-ausschüttung</li> <li>- <u>alle Patienten noch am Leben</u>, ohne Krankheitsaktivität, auch &gt;6 Monate – 10y nach RT</li> <li>- <u>GHD:</u> am häufigsten</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=5/10 <u>Rückgang/Stillstand linearer Wachstum: 50%</u></li> <li>- N=2/10 <u>Polyurie/Adipsie/Hyponatriämie/profunde Muskelschwäche/Hyperlipidämie</u></li> <li>- <u>geringe Körpergröße (≥-2,5</u></li> </ul>	<b>W,G</b> USA, Ref.56

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- SD): 50%</li> <li>- <u>abnorme pubertäre Entwicklung</u>: 30%, N=2 verzögert, N=1 vorzeitig</li> <li>- <u>GHD</u>: vor RT -&gt; N=7</li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: vor RT -&gt; N=5</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: vor RT -&gt; N=3</li> <li>- <u>Gonadotroin-Mangel</u>: vor RT -&gt;N=1</li> <li>- <u>hCG</u>: bei Patient (N=1) mit sexueller Frühreife (hCG-produzierender Tumor)</li> <li>- <u>Gewichtszunahme</u>: N=3/10</li> <li>- <u>Gesteigerte Prolaktinsekretion</u>: vor RT -&gt; N=5 (alle supra-sellare Läsion)</li> </ul>	
15/Thomas BC	1993	<b>I Ib</b>	Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1981-1991  N=49 (20 w, 29 m) mit ALL, AML nach Cyclophosphamid (60 mg/kg i.v/2d) und TBI-Therapie  N=26 <u>einzel-fraktionierte TBI (9-10 Gy)</u> -> 1/2 kraniale RT davor  N=23 <u>fraktionierte TBI (entweder 12 Gy in 6 Fraktionen oder 14,4 Gy in 8 Fraktionen über 3-4d)</u> -> N=9	Endokrinologische Funktion nach A) <u>einzelfraktionierter und B) fraktionierter TBI</u> (Knochenmarktransplantation)	<b>Nachsorge:</b> - <b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27% mit Thyroxin</li> <li>- N=3 Kortikosteroide wegen Spender-Empfänger-Erkrankung</li> <li>- N=1 Kortisolersatz wg. Vorderlappeninsuffizienz</li> </ul> <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenstörung</u>: 73% nach A (58% erhöhtes TSH, 15% niedriges T4), 25% nach B (erhöhtes Thyreotropin) bei mittlerer Observationsdauer von 3,5y (A) und 2,7y (B), meist zunächst als a-symptomatisch kompensierte Hypothyreose</li> <li>- <u>Wachstumshormonpeak nach Stimulation</u>: beeinflusst durch kraniale RT (p&lt;0,0001), nicht aber Art der TBI. Kraniale RT -&gt; mittlerer Hormonpeak 8,4</li> </ul>	<b>T, W, G</b> detaillierte Beschreibung der endokrinologischen Tests im Methodikteil UK, Ref.25	

					kraniale RT davor		<p>mU/L (A), 13,9 mU/l (B)(p&lt;0,001); TBI -&gt; 24,9 mU/l (A), 28,1 mU/l (B) (p&lt;0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gonadotropine</u>: Kinder &gt;9y -&gt; 50% (A), 30% (B) erhöhte Werte</li> <li>- <u>FSH</u>: 38% (A), 10% (B) abnorme Stimulationswerte</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- besondere Achtsamkeit bzgl. endokrinologischer Störungen nach Knochenmarks-transplantation und frühe Ersatztherapie</li> </ul>	
16/Toogood A	2004	<b>IV</b>		Review	<u>Patienten nach Schädel-RT</u>	<u>Endokrinologische Störungen nach Schädel-RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gefahr des <u>Hypophysenausfalls</u> bei RT in der <u>hypothalamohypophysären Region</u> (je nach Dosis, Zeitraum nach Therapie)</li> <li>- <u>GH am sensitivsten</u> gegenüber RT, gefolgt von Gonadotropinen, ACTH, TSH</li> <li>- <u>ACTH, TSH-Achse relativ resistent</u> gegen RT, aber Schäden doch möglich</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige/frühe Pubertät, Gonadotropinmangel</u>: geringe Dosis in präpubertärem Alter</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel, Pubertätsverzögerung</u>: höhere Dosis &gt;40 Gy</li> <li>- <u>Verschiedenste Hormonmangelsyndrome</u>: kraniale RT inkl. Hypothalamo-hypophysäre Achse</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 100% (&gt;30 Gy auf</li> </ul>	<b>G, W</b> UK, Ref.26

								<p>hypoth.-hypophy.Achse) nach 3y, 65% (&lt;30 Gy –,-) nach 5y, nach Hypophysenadenom (37,5-42,5 Gy in 15-16 Fraktionen) 100% nach 5y</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACTH-/TSH-Mangel</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Multipler Hormonmangel nach kranialer RT</u>: Notwendigkeit der langfristigen Betreuung durch Endokrinologe</li> <li>- <u>jährliches Assessment</u> der Hypophysenfunktion</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Referenznummer, Author</p> <p><sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ Ethische Verpflichtung/ Patientenreferenz</p> <p><sup>3</sup> Schottische LL/Lehrbuch</p> <p>„tendenziell“ = in Statistik ohne eindeutige Signifikanz, Trend aber erkennbar</p>								

## E.2.2 Reviews - Wachstum

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>2008-heute</b>									
4/Bhatia S	2009	<b>IV</b>		Review	–	Langzeit- überlebende	Update über <u>Spätschäden</u> und <u>Mortalitäten</u> nach erfolgreicher Krebsbehandlung im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zweittumore allg:</u> 40y nach Diagnose beträgt die kumulative Insidenz 30%, v.a. bei familiärem Li-Fraumeni-Syndrom)</li> <li>- <u>Radiatio-assoziierte Tumore:</u> u.a. Schilddrüsen-CA (nach Hodgkin-Lymphom, ALL, Hirntumor, TBI), Osteosarkom</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primäre oder zentrale Hypothyreose, Hyperthyreose:</u> Schilddrüsen-RT</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> Hypothalamus-RT</li> <li>- <u>Hypogonadismus, Keimzelldepletion, abnorme endokrine Fkt.:</u> Alkylantiengabe -&gt; <u>präpubertär</u> (normale Pubertät/ Testosteron), <u>Jugendliche</u> (Gynäkomastie (Testosteron↓, LH↑)), <u>Erwachsene</u> (kompensierter Leydig-Zell-Ausfall ohne Gynäkomastie</li> </ul>	<p><b>W,T,A,G</b></p> <p>Tabellarische Aufstellung von Screening-Empfehlungen für Spätfolgen (S.175) Ref.62</p>

(LH↑/Test. normal niedrig bzw. übersteigerte FSH/LH-Antwort auf LH-releasing Hormon), Ovarienausfall (dosis-/altersabhängig) -> bei myoablativer Dosis mit Busulfan/Cyclophosphamid jedes Alter betroffen; Spermatogenese ↓ (dosisabhängig), reversible Gonadenschäden (70%) nach Cyclophosphamid <7,5g/m<sup>2</sup> oder 200 mg/kg

- Infertilität, Testosteronmangel, Gonadenausfall: bilaterale Orchiectomie, Gonadenbestrahlung
- Koronare Gefäßerkrankung (kum.Risiko 21% 20y nach Radiatio): RT Mediastinum
- Wachstumsverzögerung: junges Alter bei kranialer RT (Kinder <8y -> Risiko für Größe im Erwachsenenalter <3.Prz, Standhöhe <5.Prz.) durch verminderte GHRH-Sekretion, (Hypothalamuschaden) bei 1/3 nach Hirntumoren, 10-15% nach Leukämiebehandlung (ALL: auch bei ausschl. Chemoth.)
- Keimzell(Sertoli)verlust, Reduktion von Hodenvolumen und Spermatogenese: Hodenbestrahlung -> erhöhtes FSH (dosisabhängig 0,1-6Gy; <3-4Gy Regeneration der Spermatogenese möglich), toxisch für Leydig-Zellen bei höheren Dosen (invers altersabhängig), prä-

								<p><u>/peripubertär</u> (<math>\geq 20\text{Gy}</math>: verspätete sex.Reife/ Test.↓/LH↑), <u>jugendlich</u> (Hoden relativ radioresistent, <math>&lt;30\text{Gy}</math> nur bei 50% Leydig-Ausfall)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienschäden:</u> Ovarienbestrahlung, präpubertär relativ radioresistent, 12-20Gy: primäre Amenorrhö/verzögerte Pubertät bei 68% (<math>\emptyset</math> 6,9y), sek. Amenorr. reversibel (50-60%, <math>\emptyset</math> Monate-4y), vorzeitige Menopause</li> <li>- <u>TBI:</u> (10Gy Einzeldosis) Präpubertär -10. LJ: primäre Amenorr., Fehlen sek. Sexualmerkmale oder unauffällig mit FSH↑, Ovarienausfall bei höherem Alter</li> <li>- <u>vorzeitige Menopause:</u> hämatopoetische Transplantation, hohe Alkylantien-dosis, Abdomen-Becken-RT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. unter Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyper-/Hypothyreose:</u> jährliche Anamnese/Untersuchung, jährlich fT4, TSH</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> jährlich bis zum 15y nach Diagnose: 8 Uhr Cortisol/S falls Dosis <math>&gt;40</math> Gy</li> <li>- <u>nach Alkylantien:</u> jährliche Anamnese/ Untersuchung, Evaluation der Sexualfunktion</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---



								<ul style="list-style-type: none"> <li>Gonadenbestrahlung</li> <li>- <u>Klinische Anzeichen auf Östrogenmangel</u>: Gonadotropine/Östradiol</li> </ul>	
8/Bowers DC	2009	<b>III</b>		Method. Report		N=197 COG-Mitgliedsinstitutionen	Erfassung versch. Langzeit-Follow-up (LFTU)-Programme (16-Fragen-Formular, u. a. zu Gabe von Wachstumshormon, postalische Zustellung)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hohe Variabilität</u> in der Nachsorge von Hirntumor-Überlebenden</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumshormonbehandlung nach Medullablastom</u>: häufiger Einsatz in Zentren, die nicht einer spez. LFTU Klinik angehörten (NONC) (<math>p &lt; 0,001</math>) bzw. einer LFTU Klinik (<math>p &lt; 0,05</math>) im vgl. zu normalen päd.-onkol. Programmen (ONC)</li> <li>- <u>Einsatz von GH</u>: 29,2% d. Zentren Verwendung bei 6-39% d. Patienten; Einsatz noch zu unterrepräsentiert, v.a. bei ONC</li> <li>- <u>Behandlungsintervall</u>: am häufigsten 12-23 Monate (48,3%), 24-35 Monate (32,5%)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u>: 75-100% nach CT+RT bei Medullablastom</li> </ul>	<p><b>W</b>,</p> <p>USA-spezifisch, Angaben über die Validität/Reliabilität der Daten einzelner Zentren konnten nicht gemacht werden, Ref.34</p>

								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fortführung der GH-Therapie bis ins Erwachsenenalter: 42% der Zentren bei &lt;25% d. Patienten ; Weiterführung in NONC häufiger als in ONC-Programmen (p=0,05)</li> </ul>	
11/Chemaitilly W	2010	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungszeitraum:</u> 23y	<u>CCSS-Population:</u> N=14.000 <u>Überlebende</u> (Erst-diagnose zwischen 1970-1986) aus 26 Institutionen	Dokumentation endokriner Störungen/Spät-folgen nach onkologischer Intervention im Kindes- und Jugendalter	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> &gt;30 Gy innerhalb 5y nach Exp. (kum. Inzidenz 90%), TBI</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät:</u> erhöhtes Risiko für Mädchen &lt;5y oder &gt;50 Gy (Insid.10-20%), junges Alter, hoher BMI</li> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus:</u> 18-24 Gy Defizite der Gonadotropinsekretion (ALL) (&gt;30 Gy -&gt;weniger Schwangerschaften), &gt;50 Gy Inzidenz 10-20%, &gt;10 LJ., Diagnose: Medullablastom</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose:</u> RT, weiblich, Weiße, &gt;15LJ., <u>radioaktiv markierte Agenzien</u> (<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidin/<sup>131</sup>I-labeled monoklonale Antikörper), Hodgkin-Lymphom</li> <li>- <u>Hyperthyreose:</u> Halsbestrahlung (Hodgkin), &gt;35Gy auf Schilddrüse bzw. Absorptionsrate &gt;15Gy</li> <li>- <u>Alkylantien:</u> höheres Alter -&gt; vorzeitige Menopause, Exposition mit Procarbazin (jedes Alter)/ Cyclophosphamid (13-20 LJ.),</li> </ul>	<b>G,T,B,A,W</b> USA, Kanada, Ref.158

HSCT-Therapie mit myoablativer Hochdosis-therapie mit Busulfan, Melphalan, Thiotepa, meist Normalisierung der Ovarienfunktion während post-therapeutischer Periode, aber vorzeitige Menopause (20/30 LJ.) wg. reduzierter Follikelanzahl/Follikelwachstum, weniger (aber unbeeinträchtigte) Schwangerschaften nach Lomustin/Cyclophosphamid

- Radiatio der Ovarien: 10-20 Gy Risiko, >20 Gy wahrscheinlich, bei vorheriger Ovarientransposition meist Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit, weniger Schwangerschaften nach >5 Gy
- TBI: 50% normale Pubertät/Menarche, Ovarien-schaden bei allen Mädchen >10y während Therapie, wenige mit Funktionsnormalisierung (dann Risiko für Fehl-/Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht)
- Radiatio+Alkylantien vorzeitige Menopause trotz geringer Dosen möglich (kum. Inzidenz 30%)
- Übergewicht, Adipositas:  
Risiken: w, Schädelbestrahlung, Dexamethason, junges Alter (< 5y, frühe Adipositas)  
Dexamethason: negativer Effekt auf Körperzusammen-

setzung temporär  
Radiatio: w, >20Gy (<4 LJ.)  
-> BMI >30, Schädel-  
bestrahlung starker BMI-  
Anstieg, GHD -> Adipositas  
SNP: homozygoter SNP (Arg  
Allele bei Gln223Arg) im  
Leptin-Rezeptor-> BMI >25  
kg/m<sup>2</sup> , v.a. bei Kopf-  
bestrahlung, sechs mal  
häufiger adipös

**Spätfolgen:**

- GHD:
  - skeletale Dysplasie: Sitzhöhe  
eher betroffen als Standhöhe
- vorzeitige Pubertät
- hypogonadotroper  
Hypogonadismus
- ACTH-Mangel: nach OP->  
sofort, nach Radiatio-Dosis  
>30 Gy mögliche kum.  
Inzidenz nach 4 y 38%

- TSH-Mangel: Glukokortikoide -  
> abh. von Effektdosis und  
Behandlungsdauer, Radiatio -  
> >30-40 Gy, >42 Gy kum.  
Inzidenz von 23% nach 4y
- Hyperprolaktinämie:  $\geq 50\text{Gy}$
- Autoimmunerkrankung nach  
HSCT: Hypothyreose mit/ohne  
vorherige hyperthyreote Phase  
bei positiven TG-AK/TAKoder  
Hyperthyreose mit positiven  
TRAK
- Schilddrüsenneoplasien  
(benig/malig): Hodgkin  
Lymphom, <10.LJ., 20-29Gy  
->dosisabhängiger, linearer  
Anstieg, ab >30 Gy Abwärts-  
trend), mittlere Latenzzeit  
20,8 y
- Leydigzellschaden/Testosteron  
-insuffizienz: selten, kum..  
Inzidenz 10-57%, manifest  
erst in mittlerem Jugendalter  
- nach Alkylantientherapie  
(10-57%) -> erhöhtes LH,  
Testosteron gering, red.  
Libido, erektile Dysfkt.,  
Knochendichte/Muskelmasse↓  
- nach RT: dosis- und invers  
altersabhängig (Leydigzellen  
unempfindlicher als Keim-  
zellen), <20Gy normales  
Testosteron, >24Gy Leydig-  
zellschaden (falls präpubertär  
Totalausfall, benötigen  
Androgensersatz), >33 Gy  
Leydigzellausfall bei 50%  
Jugendlicher/ Erwachsener
- Keimzellausfall  
Hodenvolumen ↓, FSH ↑ ,  
Inhibin-B ↓



Glukokortikoide, Methotrexat,  
GHD, Sexualhormonmängel ->  
Osteopenie, Osteoporose,  
Frakturen (39% bei ALL),  
geringere Knochendichte  
(Glukokortikoide, gen. Prä-  
disposition (CRHR I SNP),  
Methotrexat)

- Übergewicht, Adipositas:  
nach ALL, Hirntumoren (nahe  
Sella-Region -> hypoth-  
hypoph.Schaden -> morbide  
Adipositas)
- Diabetes mellitus  
bei TBI, Abdomen-RT,  
Alkylantien -> Wirkung auf  
Insulinsensitivität (Insulin-  
resistenz)

**Nachsorge:**

- GHD: Fehlen „Gold-Standards“, halbjährlich Screening auf verminderte Wachstumsgeschwindigkeit Sitzhöhe bei WS-Bestrahlung, Pubertätsstadium, Gewicht/BMI, geeignete Verfahren: GH-Stimulation mit Insulintoleranztest, eher ungeeignet: GH-Stimulation mit Arg/GnRH, Dokumentation Spontansekretion, IGFI/IGFBP3 Therapie: früher GH-Ersatz (positiv korr. mit verbesserter Finalhöhe (Ausnahme >20Gy auf WS), bei gleichzeitig verfrühter Pubertät besserer Größenoutcome mit GH+GnRH, evtl. höheres Risiko für Zweittumore bei GH-Ersatz
- vorzeitige Pubertät: Screening w: frühe Menarche, Brustentwicklung bis 8y, Uterus-Sono, Östradiol, m: Pubesbehaarung vor 9LJ., (Hodenvolumen kein guter Marker!), Testosteron, beide: Röntgenlinke-Hand (>2 SD), Gonadotropinsekretionstest (LH>FSH)
- Keimzellausfall: allen Jugendlichen sollte vor Therapie Möglichkeit zur Aufbewahrung in Samenbank angeboten werden
- Übergewicht, Adipositas: hypothalamusschädigungsbedingte Adipositas Versuche mit Ocreotid, Dextroamphetamin erfolgreich

12/Cohen A	2008	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende</u> die <u>mit HSCT</u> <u>behandelt</u> wurden	Endokrinologische Spätfolgen nach HSCT	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Wachstumsstörungen:</b> - RT-bedingte Schäden des hypothalamo-hypophysären Systems -> periphere Knochen-, Knorpel- und Epiphysenfugen-Läsionen - gonadal bedingte Störungen von Pubertät/Schilddrüse, längerfristige Behandlung mit Cortison - RT: kranial oder TBI -> reduzierte Endkörpergröße, verbesserter Outcome „Endgröße“ durch Fraktionierung -> Veränderung Körperproportionen zugunsten Verringerung der Sitzhöhe (Schaden Wirbelsäule)	<b>W,G,T,B,A</b> Daten teilweise aus dem EBMT—Operational Manual von 1999 entnommen, Europa, Ref.35
------------	------	-----------	--	--------	--	---	---	--	---

### Spätfolgen:

- GHD: Datenlage sehr widersprüchlich (20-85%)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus: bei TBI, Busulfan kraniale RT (18-42 Gy hypoth. Schaden-> GnRH-Mangel (>30 Gy); selten verfrühte Pubertät (>24 Gy))
- Gonadale Probleme:
  - Hoden: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - pre-HSCT: Hochdosis-CT/bilaterale Bestrahlung -> Azoo-/Oligospermie, erhöhtes basales TSH; BU 16mg/kg und CY 200 mg/kg -> Hodenschaden (83% Azoospermie, verändertes LH, FSH, Testosteron, pubertäts-/altersunabhängig)
    - Leydig-Zellen: relativ stabil, vereinzelt LH ↑ und normales bis ↓ Testosteron (kompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus), Hormonersatztherapie nur bei starkem Schaden nötig, Hodenvolumen unter Norm
  - Ovarien: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - > Gonadotropine ↑, Östradiol ↓ und allg. Pubertätsprobleme
    - Radiatio: Oozytenschaden (50%) bei < 2 Gy, permanenter Schaden >10 Gy;
    - Alkylantien: BU -> immer Ovarienausfall, selten Normalisierung, CY -> geringeres Ausmaß Ovarien-

schaden

- vorzeitige Menopause:

erhöhtes Risiko (Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, sexuelles Desinteresse)

- Fertilität:

Schwangerschaften selten (Hochrisiko-, Spontanaborte- und Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, öfter Sektio -> v.a. nach HSCT+TBI oder nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Techniken)

- primäre Hypothyreose: 15% TBI>CT alleine

- subklinische Hypothyre. (kompensiert) (leicht TSH ↑, normales fT4), kaum Ansprechen auf Tests

- Adaptive-Transfer-Auto-immunerkrankung: selten nach Transfer von erkranktem Spender Thyreoditis oder Graves Hyperthyre (Monate-5y danach)

- sek. Schilddrüsen-CA: Inzidenz bei Transplantation 3,26%, höchstes Risiko junges Alter (RR:24,61 0-10y; 4,8 11-20y) Bestrahlung (RR:3,44), weiblich (RR:2,79), chron. GvHD (RR:2,94)

- Radiatio: Dosis/Fraktionszahl korreliert mit Grad der Dysfunktion (15% bei Einzeldosis 10 Gy, TBI bis 89% bei fraktion. 125cGy)

- Diabetes mellitus: vorübergehende Beeinträchtigung der pankreatischen β-Zellfkt.

--	--	--	--	--	--	--	--	--

beobachtet -> extrem wenig  
Studien, Mechanismen unklar

**Nachsorge:**

- GHD: behandelbar (GH) bei HSCT VOR 10 LJ., kein Rezidiv-, jedoch Zweitumor-Risiko durch GH-Gabe (CCSS, N=361) CAVE: Vorsicht bei GH-Therapie nach HSCT, kontroverse Datenlage
- Wachstum: halbjährlich Wachstum/ Wachstums-geschwindigkeit während Kindheit, bei jeder SD-Score Abweichung von alters-/geschlechtsadaptiertem Mittel klinische/ laborchemische Ursachensuche
- Gonaden: Samenbank bei sexuell gereiften Jugendlichen, unmöglich präpubertär, neuere Technologien: Spermienextraktion, intra-zytoplasmatische Spermien-injektion (bei schlechter, geringer Spermienqualität)
- Vorzeitige Menopause: auch bei normaler Ovarienaktivität -> Östrogen-/Progesteron-ersatz indiziert spontane Normalisierung Ovarien-schaden: noch nach Jahren möglich, z.B. Menstruationszyklus nach CY/TBI\_(0.35-10y; 0,24-7y) -> Hormongabe für 3-4 Monate alle 3-4 y aussetzen, v.a. wenn HSCT in jungen Jahren
- Hypogonadotroper Hypo-gonadismus: Ersatztherapie mit allmählicher Östrogen-erhöhung



								<p>Östradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei vermutetem endokr. - organischem Ausfall Hinzu- ziehen Endokrinologe, pharmakologische Provokationstests, radio- logische Untersuchungen</li> </ul>	
14/Dahllof	2008	<b>IV</b>		Review	30 y-Follow- up (?)	<u>Überlebende</u> <u>nach hämato-</u> <u>poetischer</u>	Spätfolgen nach HCT	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> GHD: weniger als Hälfte mit GH-</p>	<b>W,T,G,A,B</b> Ref. 42

Stammelltrans-  
plantation  
(HSCT)

Ersatztherapie (Ärzte bezweifelten Benefit)

**Risiken/Spätschäden:**

GHD (nach 2-3y, 20-85%):

- ZNS-/Schädelbestrahlung (nach Alter; Zeitraum seit Behandlung, Dosis -> 30 Gy, kleinere Dosis bis 10 LJ. kein GHD)
- CT: CY oder BU/CY keine Auswirkungen
- TBI: bei ZNS-Bestrahlung vor TBI, größtes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen bei Jungen

Schilddrüse:

- Radiatio = Risiko, nur CT meist normale Funktion
- Radiatio: kompensierte Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalen Hormonleveln ODER Entwicklung offenkundiger Hypothyr.
- Schilddrüsenabnormalitäten bei 44% nach Kopf-/Halsbestrahlung

Pubertät:

- CT: CY alleine keine Probleme, CY/BU hypergonadotropher Hypogonadismus
- TBI (fraktioniert): ca. 1/2 normale Pubertät

Diabetes mellitus:

- Leukämie in Kindheit
- Nicht-Kaukasier
- Diabetes in Familienhistorie
- Frühe L-Asparaginase-Verg. hier: 20% mit Hypertonie, Hyperlipidämie mit Hinweisen auf Entwicklung eines MetS

Knochen:

- HCT, anhaltende Glukokortikoidtherapie für GVHD -> reduzierte Knochendichte: hohes Risiko für osteoporotische Frakturen
- Chron. Erkrankung, Glukokortikoidtherapie, TBI, zytotoxische Agentien -> beeinträchtigte Knochenmineralisation durch Störungen der Ca-/Vit.D-Homöostase, Osteoblasten-/klasten-Funktion, gonadalen Hormonsekretion, GHD

**Nachsorge:**

GHD:

- Neuere Daten zeigen Effizienz von GH-Gaben 0,04 mg/kg-0,06 mg/kg in Pubertät (Endgröße)
- Bestes Ansprechen von Patienten <10 LJ. bei GH-Ersatz
- GH-Therapie sollte bis Abschluss d. sexuellen Reife andauern
- Bestes Management durch pädiatrischen Endokrinologe
- jährlich Größenscreening mit Stadiometer
- jährlich bis sex. Reife: Knochenalter

Schilddrüse:

- jährlich: TSH, T4, fT3, Schildr.-Sono
- bei Hypothy. Thyroxin-Therapie durch päd. Endokrinologe

Gonaden:

- jährlich ab 10 LJ.: Tanner

							<p>Stadien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LH, FSH, Östradiol, Testosteron</li> <li>- Evtl. Profit durch Hormonersatz (Päd. Endokrinologie) für Kinder mit Anzeichen für verspätete Pubertät: Beginn gering mit allmählichem Anstieg, um natürl. Hormonproduktion zu stimulieren/ vorzeitige Skelettreifung zu vermeiden/den pubertären Wachstumsspur zu unterstützen</li> <li>- Bei normaler Entwicklung/ Gonadotropinen/Sexu- hormonalen: Beratung hinsichtlich Sexualverhalten</li> </ul> <p><u>Diabetes mellitus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nüchtern-BZ</li> <li>- Diabetesmanagement (Typ I/II) durch päd. Endokrinologie)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach 3./12. Monat, dann jährlich: DEXA</li> <li>- monatlich bis BMD-Normalisierung (innerhalb 1 SD): Ca, Vit.D, Bisphosphonate</li> </ul>	
16/Fangusaro JR	2009	<b>IV</b>		Buchartikel	Auswertung/ Zitat diverser Studienpopulationen	<p><u>Endokrinologische Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes-und Jugendalter:</u> Manifestation und Behandlung</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weitreichende Folgen für endokrines System nach Tumorerkrankungen im Kindesalter bekannt(direkter Schaden endokrines Organ oder Schaden der hypoth.-hypoph. Achse)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Test auf ACTH-Mangel:</u> (0,6 mcg/1,0 m<sup>2</sup> intravenös für 30 sec.); Detektion: Cortisol &lt; 17 mcg/dl bei normalem ACTH</li> </ul>	<p><b>W, T, G, A</b></p> <p><u>Buchartikel:</u> Late effects of treatment for brain tumors, Ref. 113</p>

--	--	--	--	--	--	--

<p>und geringem Dehydro-epiandrosteronsulfat + klin. Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>M</u>: Kryokonservierung von Spermatozoen oder Spermienextraktion <u>vor</u> Therapiebeginn</li> <li>- <u>W, postpubertär</u>: Gonadotropinstimulation der Ovarien für Kryokonservierung von Oozyten, orthotope Ovarientransplantation</li> </ul>
<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT</u>: - Schaden an hypoth.-hypophy. Achse -&gt; GHD, vorzeitige Pubertät, kompletter Hypophysenausfall, Hyperprolaktinämie, zentrale Hypothyreose, Gonadotropin-Mangel</li> <li>- Schaden an Schilddrüse: TSH-Mangel, primäre/zentrale Hypothyreose, Knoten, Schilddrüsentumor, Hyperthyreose</li> <li>- <u>CT</u>: Gonadenschaden (Procarbazon, Cisplatin, Busulfan, Vinblastin), Beeinträchtigung der Sertoli- und Keimzellen -&gt; verminderte Spermatogenese, reduziertes Hodenvolumen, geringere Samenqualität- und Motilität, Ovarienschaden-&gt; Ovarienfibrose, Follikel- und Oozytenrückgang, verminderte Sexualhomonproduktion, Keimzellzerstörung</li> <li>- <u>CT+RT</u>: primärer Gonadenschaden, Infertilität</li> <li>- <u>Postpubertäres Alter bei RT/CT</u>: präpubertäre Kinder weniger stark anfällig</li> </ul>

- ALL/Hirntumore: multi-faktorielle Adipositas
- Kraniospinale RT: Osteopenie, spinales Bestrahlungssyndrom mit geringer Körperhöhe, primärer Ovarienschaden bei Mädchen, primäre Hypothyreose (konventionelle > hyperfraktionierte RT), Hyperthyreose (ca. 8y nach RT, eher bei hoher Dosis)
- Adipositas:  $\geq 50$  Gy, junges Alter, hohes Ausgangsgewicht vor Therapie, Glukokortikoide (Beeinflussung: Appetit, Energieaufnahme, Substrat-oxidation, Energieverbrauch), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Hirntumore: erhöhter Blutdruck, hohe WHR, schlechtes Lipidprofil, v.a. bei ausgeprägter, unbeh. GHD
- Knochenmarkstransplantation: Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus  
. Präpubertär/Pubertär bei Behandlung: Übergewicht/ Adipositas (doppelt so häufig;  $p < 0,04$ ), Nüchtern-Insulin höher ( $p < 0,001$ ), Hyperinsulinämie /Diabetes mellitus (18%), TBI, unbehandelter Hypogonadismus, abdominale Adipositas->Hyperinsulinämie, beeinträchtigte Glc-Toleranz, Diabetes mellitus
- Kraniopharyngiom: GHD, Gonadotropinmangel, Hypothyreose (25%), ACTH-Mangel, Diabetes insipidus

(38%), SIADH, hypothalamische Adipositas  
- ZNS-Keimzelltumore: Diabetes insipidus, GHD, Hyperprolaktinämie, Hypothyreose

**Spätfolgen:**

- Hypothalamus-Hypophysen-/Wachstumshormon-Achse:  
- Hypoth. radiosensitiver als Hypophy., beider Schädigung schon ab <40 Gy möglich  
- GH-/ACTH-/TSH- produzierende Zellen am empfindlichsten  
- Gesamtbestrahlungsdosis hat Auswirkung auf Ausmaß hypophysären Hormondefizits  
- geringere Dosis -> isolierter GHD, höhere Dosis (>60 Gy) -> kompletter Ausfall Hypophy.; <30Gy normale, >30 Gy reduzierte Antwort auf Stimulation  
- gleiche Dosis, weniger Fraktionen über kurze Dauer größere Schäden als gleiche Dosis, mehr Fraktionen über längere Zeit  
- Hypoth.-hypophy.-gonadale/adrenale Achse  
- dosisabhängig: >50 Gy Gonadotropinmangel mit steigender Tendenz mit Zeit (20-50%); >50 Gy vorzeitige sex. Reifung  
- frühe sex. Reife: w: schon bei geringer Dosis, m: auch bei höheren Dosen  
- Hypoth.-hypophy.-Schilddrüsen-Achse:  
- Schäden abhängig von Zeitraum seit Therapie und von der Dosis  
- Hypothalamo-neurohypophysiales System:



								<p>patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach Kraniopharyngiom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- regelmässige Prüfung IGF-I, IGBP-3, (Radiogramm wg.) Knochenalter, falls GHD: evtl. GH-Ersatz (Endokrinolgie)</li> <li>- Gonadotropinmangel: Ersatztherapie in passendem Alter um Pubertät zu induzieren/überwachen (Endokrinolgie)</li> <li>- Schilddrüse: Regelmässig auf Hypoth. testen</li> <li>- ACTH-Mangel: Screening auf Anorexie, schlechte Gewichtszunahme, Hypoglykämie, geringer Energieverbrauch, Übelkeit; Ersatztherapie mit Hydrocortison (nach Körper-OF, Alter, Symptomen; bei Stress wie z.B. Krankheit/Op evtl. höhere/"Stress"-Dosis)</li> <li>- D. insipidus: Durst, exzessive Urination, Serum-/Urinosmolalität, spez. Urin-gravidität, Serum E 'lyte, Wasserdeprivationstest, Therapie mit DDAVP; CAVE: ACTH/TSH-Mangel können D. insipidus maskieren, erst erkennbar bei entsp. Ersatztherapie</li> <li>- SIADH: Überwachung (Natrium, Urinkonzentration), da oft post-OP Entwicklung eines Diabetes insipidus</li> <li>- hypothalamische Adipositas: evtl. Octreotidtherapie (Insulinsuppression)</li> </ul> </li> <li>- <u>nach ZNS Keimzelltumoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes insipidus: DDAVP</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

							Therapie - Hypothy.: Routinelabor TSH, fT4; Ersatztherapie - <u>nach Hämatopoetischer Zelltrans-</u> <u>plantation</u> : jährliches Screening auf Störungen endokriner Fkt.	
17/Felicetti F	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll- Studie	N=40 (24m;16w), nach HCT <u>zwischen</u> <u>1988-2004</u>  Alter: Median -bei HCT: 10,3y (3,1- <b>23,2</b> ) -bei Erhebung: 24,7y (18,8- 34,3)  HCT: N=19 autolog- N=21 allogentransplantiert  Fälle: N=23 Hochdosis- CT/ <b>TBI+</b>  Kontrollen: N=17 Hochdosis- CT/ <b>TBI-</b>	Endokrinologische <u>Spätfolgen nach TBI</u> bei HCT im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> - endokrinol. Spätschäden durch TBI (12 Gy) nach HCT (Zeitraum seit HCT: 13,1 (7,1- 23,4)) - TBI+ vs. TBI-: <u>endo-</u> <u>krinologische Störungen ges.:</u> 91% vs. 41% (p<0,005) <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> <u>TBI+ vs. TBI-</u> - <u>GHD</u> : 34% vs. 0% (p<0,05) nach 4,3y (1,8-5,9) - <u>Leydigzellschaden</u> : 23% vs. 0% - <u>erhöhtes FSH</u> : 100% vs. 36% (p<0,001) - <u>prim. Hypothy.</u> : 34% vs. 5,8% (p<0,05) nach 5,4y (2,2-11,7) - <u>ACTH, Cortisol, Prolaktin</u> : normal <b>Nachsorge:</b> - klinische- und Blickdiagnose alle 6 Monate, bei Verdacht auf Störung Labor etc. z.B. GHD -> Provokationstest (Arg)	<b>W,G,T</b> single-center-Studie, ein Patient bei HCT > 18 y <u>heterogenes Kollektiv bzgl.</u> <u>Grunderkrankung klinische-</u> <u>und Blickdiagnose</u> alle 6 Monate, bei Verdacht Labor etc. z.B. GHD -> Pro- vokationstest (Arg) Italien, Ref.25
18/Fulbright JM	2011	<b>IV</b>		Review	N=14.357 aus der CCSS- Population stammende <u>Überlebende</u> von ALL/AML	Allg. Spätfolgen der <u>Leukämie</u> therapie im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> - Vermeidung von CRT bei Standard-/und gering-Risiko- ALL bzw. niedrige Dosierung bei riskanteren ALL-Formen - Vermeidung der direkten	<b>A, G, W, B, T</b> USA, Ref.132



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<p>geringe Sonnenexposition, wenig körperl. Aktivität, männlich (geringere BMD Lendenwirbel)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Übergewicht/Adipositas</u>: CRT, GHD, Leptingen-Rezeptor-SNP (Gln223Arg) erhöht Risiko signifikant bei Mädchen mit mind. 20 GY CRT, chron. Steroidgebrauch, steroid-induzierte Myopathie, vincristin-induzierte Neuro-pathie, Größenverlust durch CRT und/oder CT (BMI ↑)</li> <li>- <u>Fertilität</u>: meist kaum Problem, falls nicht CRT erhalten oder nach Hochdosis-Cyclophosphamid</li> <li>- <u>Hypogonadismus</u>: CRT</li> <li>- <u>frühe Pubertät</u>: CRT</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: CRT</li> </ul>
<p><b>Spätfolgen: s. auch Risiken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 40%, tonisch hyperstimulierte hypothalamische GH-Sekretion, während Pubertät geringe (GH-) Reserven wg. hohem Bedarf -&gt; Ausbildung manifester GHD/Wachstumsstillstand</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: 92% Mädchen Menarche im normalen Alter (vs. 97% Kontrolle)</li> <li>- <u>primäre Hypothyreose</u></li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose</u>: 3-5%</li> <li>- <u>anhaltende NN-Suppression</u></li> <li>- <u>Übergewicht/Adipositas</u>: 11-48% ÜG, 6-48% ob, generell höheres Risiko als Allgemeinbevölkerung/ Geschwisterkinder</li> </ul>

- Fertilität: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit 0,70 (95%CI[0,69-0,84] p<0,001), gesenkt durch hypothalamohypophysäre Dosen >30Gy, steigende Dosierung ovariel-ler/uteriner RT bzw. Alkyl-antien

akuter Ovarienausfall: 14,4% (ALL), 5,6% (AML), während/ kurz nach Therapie, keine Menstruation

**Nachsorge:**

- GHD/Wachstumsstörungen: zeitnah Ursachen ergründen, falls Kind <4y bei Diagnose oder CRT erhalten -> wenn indiziert, Endokrinologe konsultieren

GH-Ersatz positive Auswirkungen auf Glc-/Lipidwerte, rhGH wenig NW

CAVE: 1. Wachstumsstörungen können durch wachstumsbeschleunigende (anderweitige) Erkrankungen verschleiert werden (Adipositas, vorzeitige Pubertät); 2. unbehandelte GHD kann im Erwachsenenalter zu metab. Dysfkt. wie Dyslipidämien, MetX, verminderter Knochendichte, kardiovaskulärer Dysfkt., schlechter HR-QoL führen

- anhaltende NN-Suppression: sorgfältig evaluieren & behandeln
- Hoher BMI: erhöhtes Risiko für

								<ul style="list-style-type: none"> <li>MetS</li> <li>- <u>Regelmässiges Spätfolgen-monitoring</u>, follow-up richtet sich nach Behandlungsregime bzw. online veröffentlicht von COG (LFTU)</li> </ul>	
20/Haddy TB	2009	<b>III</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 1997- Jun 2005	<p>N=324 AL- Überlebende einer LFTU- Klinik</p> <p>N=228 Weiße, N=48 Schwarze, N=20 Latinos N=12 andere</p>	Spätfolgen nach AL- Therapie (Langzeitüberlebende: Follow-up 0-25y (MW=5,3))	<p><b>Allgemein:</b> - Spätfolgen: 74,1%</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> 9,9% (6,5% aHT, 3,4% Herzprobleme) Schwarze/Latinos eher als andere</li> <li>- <u>Osteoporose/-penie:</u> : 7,1% weniger häufig bei Schwarzen/Latinos</li> <li>- <u>Verzögerter Wachstum:</u> 5,6%</li> <li>- <u>Adipositas:</u> 4,6%</li> <li>- <u>Verzögerte sexuelle Reifung:</u> 6,8% durch Radiatio, Alkylantien</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> EKG, natriuretische Peptide</li> <li>- <u>Osteoporose/Osteopenie:</u> Calcitonin, Ca, Vit.D, Bisphosphonate, Bewegung, kein Rauchen, keine H2CO3-haltigen Getränke</li> </ul>	<b>A,B,W,G</b> single-center-report, Schwarze und Latinos nur 6,1-6,4 y nachuntersucht, andere 12,1 y, Ref.52
21/Han JW	2009	<b>I Ib</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 2005- Oct 2007	<p>N=241 Überlebende einer LFTU- Klinik, m=150/62,2% w=91/37,8%</p> <p>Follow-up:</p>	Erfassung von <u>Spätfolgen untersch. Tumorerkrankungen</u> nach Entität (ab ≥2y nach Diagnose)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Häufigkeit:</u> 40,2% keine, 59,8% mind. Eine, 24,9% ≥ zwei Spätfolgen</li> <li>- <u>Stärke:</u> Grad I (mild): 25,3%, Grad II (moderat): 34,4%, Grad III/IV: 10,8%, Grad V (Tod):</li> </ul>	<b>T,G,W,A</b> Korea, <u>relativ geringes Follow-up-Intervall</u> (Mediane: 6,1 y nach Behandlung, 7,8 nach Diagnose) erklärt weniger starke und geringere Spätfolgen im Vgl. zu Zahlen

						<p>Mediane: -6,1 y nach Behandlung, -7,8 nach Diagnose</p>	<p>0% ;Vgl. mit USA: 27,5% ≥Grad III, mit Niederlanden 40%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>endokrinologische am häufigsten</u>: 29%</li> <li>- Schilddrüse (N=35) Wachstum (N=28)</li> <li>- Sexualität (N=28) Stoffwechsel (N=5) andere (N=6)</li> </ul>	<p>der USA oder Niederlande, Ref. 38</p>
							<p><b>Therapie:</b> -</p>	
							<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Grunderkrankung</u> höchstes Risiko: Hirntumore (95,7%, p&lt;0,001, 1,83±0,22), davon 52,2% ≥ Grad III</li> <li>→ Hirntumore führten häufig zu Wachstums- (p=0,001) und Schilddrüsenproblemen (p=0,001)</li> <li>geringstes Risiko: Wilms` Tumor (36%)</li> <li>→ Wilms´ Tumor führte zu Schilddrüsen- (p&lt;0,001), sexuellen- (p&lt;0,001), Gewichtsproblemen (p&lt;0,001)</li> <li>Multiple Spätfolgen (≥2): Hirn- tumore (52,2%) Neuroblastom/Wilms´ seltener (15,3/4%)</li> <li>- <u>Therapieform:</u> CT, HSCT, Radiatio als Risiko (p&lt;0,001) CT/HSCT ernstere Spätfolgen (p&lt;0,001/p=0,025)</li> </ul>	

								<p>ausgeprägtere Wachstumsproblemen und Adipositas nach CT (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>Spätfolgen höheren Grades nach Radiatio (<math>p &lt; 0,001</math>), v.a. Wachstum (<math>p = 0,006</math>), Sexualität (<math>p = 0,003</math>), Schilddrüse (<math>p = 0,001</math>)</p> <p>Allg. OP-Risiko: mehr Wachstums- (<math>p &lt; 0,001</math>), Schilddrüsen- (<math>p = 0,013</math>), Nierenprobleme (<math>p = 0,023</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter zum Diagnosezeitpunkt bzw. derzeitiges Alter:</u> positive Korrelation mit Anzahl der Spätfolgen (<math>p &lt; 0,001</math>; <math>p = 0,049</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
bestellt									
23/Hobbie WL	2008	<b>III</b>		Report/ Fall-Serie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1997-2001	N=34 Neuroblastom- Überlebende <u>nach autolog- peripherer- Tandem- Blutstamm- zelltrans- plantation</u> (PBSCR) und TBI N=18 verstorben N=4 ohne Follow-up N=13 (Stadium III-	Erfassung von Spätkomplikationen nach PBSCR	<p><b>Allgemein:</b> sehr kleines Kollektiv einer einzelnen Institution</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fünf Zyklen Alkylantien (Cisplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposide, Carboplatin)</li> <li>- Resektion und lokale Bestrahlung (1,080 cGy) des Primärtumors</li> <li>- Zweimalige, myeloablative Therapie (inkl. TBI, 1,200cGy) mit PBSCR</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p>	<b>W,B,G,T</b> USA, Ref.28

					Neuroblastom) ausgewertet		<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle 13 Patienten (Median 6(2-8) Folgen)</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u> (53,8%), Grade I/II (N=5 zzgl. GHD)</li> <li>- <u>Ovarienschaden/Hypogonadismus</u> (15,4%), Grade III/IV</li> <li>- N=4 der 8 Kinder im pubertären Alter -&gt; spontane <u>Pubertät</u>, N=1 nicht (normale Gonadotropine), vorzeitige Pubertät (N=1)</li> <li>- <u>GHD</u> (53,8%), Grade I/II, (CAVE: alle 13 unter SD nach Alter/Geschlecht; GHD+: -2,8 SD (+/-0,73), GHD-: -1,68 SD (+/-) 0,53), p=0,07))</li> <li>- <u>NN-Insuffizienz</u> (N=1)</li> <li>- <u>BMI</u> normal, aber altersadaptierte Z-Scores für BMI (-3,17 bis 1,47 (0,4 SD +/-1,3) und Gewicht (-3,97 bis 0,4 (-1,3 SD +/-1,2) auffällig, v. a. Jungen eher untergewichtig</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Hormonersatztherapie</li> <li>- <u>GHD:</u> vorher Wachstumsgeschwindigkeit gering (-1,2 SD (+/-1,78)), gutes Ansprechen auf Standarddosierung GH (0,3 mg/kg)/ (+2,7 SD im ersten y), aber schlechteres Wachstum als bei isolierter GDH</li> </ul>	
24/Hudson MM	2009	<b>IV</b>		Review	<u>CCSS-Population</u> <u>N=10.397</u> <u>Überlebende</u>	Identifikation und Definition von Hochrisikopopulationen nach Krebstherapie als	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> mit Risiko für: <u>Hypothyreose:</u> Schilddrüsenradiatio</p>	<b>T,A,G,W</b> USA, Ref.65

						<p>(Erst-diagnose zwischen 1970-1986); davon <u>besondere Betrachtung</u> von N=921 <u>Hirntumoren, M.Hodgkin, N=2.434 ALL</u></p>	<p>Grundlage für Kontroll-untersuchungen</p>	<p>jeder Dosis, Risiko korreliert positiv mit Dosishöhe (30%: 35-44,99 Gy; 50%: <math>\geq 45</math> Gy) <u>Hyperthyreose</u>: Schilddrüsenradiatio <math>\geq 35</math> Gy <u>Schilddrüsenknoten</u>: Schilddrüsenradiatio <math>\geq 25</math> Gy <u>Geringe Körpergröße</u>: bei ALL -&gt; Schädelbestrahlung <math>\geq 20</math> v &lt; 20Gy, Spinal-Bestrahlung; bei Hirntumoren -&gt; Bestrahlung hypothalamo-hypophysäre Achse jeder Dosis, Risiko steigend mit Dosis <u>Übergewicht/Adipositas</u>: Schädelbestrahlung <u>Akuter Ovarienschaden</u>: Ovarienradiatio &gt;10 Gy, Procarbazin, Cyclophosphamid <u>Vorzeitige Menopause</u>: Ovarienbestrahlung, Alkylantien <u>GHD</u>: Bestrahlung neuroendokrine Achse <u>Geringe Knochendichte</u>: Kortikosteroide, Methotrexat</p> <p><b>Risiken + Spätfolgen:</b> <u>Allg.</u> (10x höheres Risiko für Folgeerkrankungen/chron. Gesundheitsschäden): <u>Brustradiatio</u> + Bleomycin oder + Anthrazyklin oder + Abdomen-/Beckenradiatio; Anthrazykline + Alkylans; Abdomen oder Beckenradiatio + Alkylans <b>Gonaden-/Keimzeldysfkt.:</b> Alkylantien, Becken-/Abdomenradiatio + Kombinationen daraus (Gonadenschäden/Infertilität) <b>Sonstige:</b> - <b>nach M. Hodgkin:</b> <u>Hypothyreose (28%)</u>: weiblich, &gt;15 y bei Diagnose <u>Hyperthyreose (5%)</u>: Zeitraum seit</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--



							<p>Nüchtern-BZ/Lipidprofil alle 2y, häufiger falls indiziert; Evaluation von Komorbiditäten (Dyslipidämie, KLEIN, Glc-Intoleranz, D.m., Hyperinsulinämie, Insulinresistenz)</p> <p><u>Gonaden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weiblich: jährlich Tanner-Stadium, Baseline im 13 LJ.(FSH, LH, Östradiol) und nach Indikation (verzögerte Pubertät, irreguläre Menstruation, prim./sek. Amenorrhoe, und/oder klein. Anzeichen eines Östrogenmangels), Evaluation von Sekundärerkr. durch Hypogonadismus (Osteopenie/Osteoporose)</li> <li>- männlich: jährlich Hodenvolumen bis sexuelle Reife, Baseline im 14. LJ. (FSH, LH, Testosteron) und nach Indikation (verzögerte Pubertät, Symptome eines Testosteronmangels), , Evaluation von Sekundärerkr. durch Hypogonadismus (geringe Knochendichte)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u> Baseline Knochendichte (DEXA/quant. CT) zu Beginn Langzeit-Follow-up, dann nach Indikation</p>	
25/Ishida	2010	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Aug 2007 bis Mar 2009	Überlebende N=113 mit (Gruppe 1) vs. N=72 ohne (Gruppe 2) Radiotherapie (RT) (Median-Alter bei	Dokumentation von Spätfolgen durch Radiotherapie (Fragebögen postalisch/web-based: 220+3 Fragen)	<p><b>Allgemein:</b> Spätfolgen bei 68% aller mit Radiatio vs. 36% ohne, TBI signifikant mit endokrinen Schäden assoziiert (OR: 12,3)</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter bei Diagnose: 0-5y, OR 42,2, p=0,003; 6-10y OR 26,</li> </ul>	<b>W</b> Japan, multicenter, Ref.26

					Diagnose: 8y, bei Untersuchung: 22y) vs. <u>N=1.000 aus Normalbevölkerung</u> (Gruppe 3) (gemacht nach Alter, Geschlecht, Wohnort, Tätigkeit)		<p>p=0,006</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schädel-RT</u>: OR 4,71, p=0,040</li> <li>- <u>TBI</u>: OR 39,9, p=0,013 -&gt; endokrine Dysfkt.</li> <li>- <u>Becken-/Abdomen-RT</u> -&gt; Knochenprobleme</li> <li>- <u>Marginal: Spinal-RT</u>: OR 6,35, p=0,084 -&gt; Kleinwuchs, dosisabhängige Risikoerhöhung nach Bestrahlung der hypothalamo-hypophysären Achse (p&lt;0,0001)</li> <li>- Chemotherapie stellte KEIN Risiko für geringe Körpergröße dar</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u>: finale Größe signifikant geringer bei Alter &lt;10y zum Diagnosezeitpunkt; bei Radiatio, v.a. nach TBI (OR 17,8; p&lt;0,001), spinaler Bestrahlung (OR 8,31; p&lt;0,033), Schädelbestrahlung, Minderwuchs (&lt;-2SD bei 12%, davon 91% mit RT) bei RT (m:0-2,6 %; w:1,9-5%)</li> <li>- <u>BMI</u>: kleiner bei Jungen mit RT d.h. häufiger untergewichtig (27%; BMI &lt;18,5)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
26/Karachaliou F	2009	<b>IV</b>		Review		Endokrinologische Konsequenzen nach Krebserkrankungen im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: Tumorlokalisierung, OP RT(Schema, Dosis, Intervall nach RT: 18-50 Gy-&gt; isolierte GHD, &gt;60 Gy zusätzlicher Hypophysenschaden), ZNS-Tumor mit spinaler RT</li> </ul>	<b>W,G,T,A</b> Griechenland, Ref.62

- Gonadotropinmangel: >50 Gy auf hypoth.-hypophys.Achse (Hirntumore)
- Frühe Pubertät: weiblich, nach ZNS-Prophylaxe bei ALL, Dosis >25-50 Gy beide Geschlechter
- Sertolizellschaden: CT, RT, höheres Alter
- Irreguläre Menstruation/frühe Menopause: Alkylantien, höheres Alter, Alkylantien+Abdomen/Becken-RT kum. Insidenz von 30%
- Ovarienausfall: >50 Gy, höheres Alter bei Diagnose, Hodgkin, Ovarien-RT >10 GY, Alkylantien im 13-20.LJ
- Hypothyreose: jodhaltiges Kontrastmittel, junges Alter, adjuvante CT
- Schilddrüsenknoten: RT
- ACTH-Mangel: RT, Hochdosis-Glukokortikoide
- Adipositas: Kraniopharyngeom, Hirntumor RT\_≥50Gy BMI-Anstieg über 10y, Glukokortikoide, GHD
- Diabetes/Insulinresistenz: TBI
- Hyperinsulinämie, abnorme Lipidprofile, Glukoseintoleranz, MetS, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: möglich bei allen Überlebenden
- Knochenprobleme: BMI-Reduktion, GHD, erhöhte Knochenresorption nach CT, Osteopenie durch Glukokortikoide, Methotrexat, Kombination

**Spätfolgen:** s. auch Risiken

- geringe Körpergröße: kleiner

								<p>als Eltern nach kranialer/spinaler RT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: 20-50% nach Hirntumoren, steigend mit längerem Intervall nach Intervention</li> <li>- <u>Ovarienausfall/frühe Pubertät/Menopause</u></li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: Prävalenz 6% (TSH/T4-Diagnostik) bzw. 36% (TRH-Test) nach 6y</li> <li>- <u>Primärer Schilddrüsenschaden</u>: nach Hirntumoren 20-60% kompensierte/manifeste Hypothyreose</li> <li>- <u>Schilddrüsenknoten</u>: 14-40%</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: Goldstandard Insulintoleranztest, Glukagonstimulation</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: Monitoring (10y) von Hirntumor-Überlebenden nach RT (ITT,GST)</li> <li>- <u>Halbjährliches Monitoring</u> des Wachstums bis Wachstumsfugen geschlossen oder bei geringer Wachstumsgeschwindigkeit, GH-Sekretion, <u>halbjährlich</u> Pubertätsstadium und Schilddrüsenfunktion, Hypothalamus-Hypophysen-Achsen-Funktionsprüfung mit morgendlichem Kortisoltest, <u>regelmässig</u> -&gt; Körperzusammensetzung, Kochendichte, Lipidstatus</li> </ul>	
29/Laverdière C	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie/ Report	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1994-1996	<u>N=954 Fünf-Jahres-Überlebende eines</u>	Erfassung <u>therapieassoziierter Spätfolgen nach</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Median-Alter bei Diagnose: 0,9 (0-20,7)y; bei Baseline 17,2 (5,7-44,2)y;</li> </ul>	<p><b>T,W,G</b></p> <p>Limitationen: Analysen beruhen auf</p>

					<p><u>Follow-Up:</u> 2000 und 2002</p> <p><u>Neuroblastoms</u> aus der CCSS-Population, von <u>N=832</u> <u>medizinische Berichte</u> <u>verfügbar</u></p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> <u>N=3.899</u> <u>Geschwisterkinder</u></p>	<p><u>Neuroblastom-</u> <u>behandlung;</u> Fragebogenmethode zu Folgeerkrankungen (&lt;18y: Eltern; ≥18y: Selbstangabe), einsehbar unter <a href="http://www.stjude.org/ccss">www.stjude.org/ccss</a></p>	<p>Ende (23,3 (5,7-45,2)y - Überlebensrate von 54% zwischen 1975-1984 auf 68,5 % zwischen 1996-2003 gestiegen</p> <p><b>Therapie:</b> - <u>GHD:</u> 75% (der 3,3%) mit GH-Ersatztherapie</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Multimodale Therapie</u> führt eher zur Entwicklung chron. Gesundheitsschäden als alleinige OP (RR=2,2; 95% CI=1,6-3,0)</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> RT Halsregion (RR:17,9; 95% CI 8-40)</li> <li>- <u>GHD:</u> Schädel-RT (RR:33; 95% CI=14,7-73,9)</li> <li>- <u>Ovarienschäden:</u> Ovarien-RT (p&lt;0,05; OR=8,4; 95% CI=1,1-67,7), Alkylantien mit Score 3 (OR= 12, 95%=2,0-71), kum. CY-Dosierung &gt;5g (OR=7,1; 95% CI=1,5-34)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufiger endokr. Dysfkt. als Kontrollgruppe (RR=13; 95% CI=8,9-19,1), kum. 20y-Inzidenz=8,3%</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 3,5% (8,4x häufiger als Kontrolle)</li> <li>- <u>GHD:</u> 3,3% (RR=38,5; 95% CI=15,2-97,3)</li> <li>- <u>Ovarienschäden:</u> 7/204</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<p>Angaben der Patienten, Daten bzgl. Neuroblastomstadium zum Diagnosezeitpunkt nicht verfügbar, Therapeutische Daten aus Medizinberichten entnommen USA, Ref.43</p>
30/Linsenmayer	2010	<b>III</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-2006</p> <p><u>N=32</u> pädiatrische Patienten <u>nach TBI</u></p>	<p><u>Spätfolgen der TBI</u> bei 5y-Überlebenden verschiedenster Krebserkrankungen</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=1 mit hormoneller Behandlung zur Pubertätseinleitung</li> <li>- GH-Ersatz bei N=2</li> </ul>	<p><b>W,</b> Deutschland, Schweiz, Ref.30</p>

								<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme:</u> präpubertäre Behandlung (2 Patienten im 2./7.LJ behandelt -&gt; 8% geringere Größe als ihre eineiigen Zwillingsgeschwister)</li> <li>- <u>Erhöhte FSH-Werte:</u> weiblich, vor Pubertätsbeginn behandelt</li> <li>- <u>Niedriges IGF-I:</u> : alle präpubertär behandelten Patienten</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen</u></li> <li>- <u>Hypothyreose</u> -&gt; Ersatztherapie</li> <li>- <u>Niedriges IGF-I</u></li> <li>- <u>Erhöhtes TSH</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
31/Lodish MB	2010	<b>IV</b>		Review				bei Christian zur Relevanzbewertung !!!	<b>T,B,W,G,A</b>
35a/Thomas EM	2009	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Aug 1997- Aug 2006	<u>N=78 LGG-Patienten</u> <u>Geschlecht:</u> m=39, w=39 <u>Alter:</u> 9,7 +/- 4,4y <u>Lokalisation:</u> - N=58 Diencephalon - N=3 zerebrale Hemisphäre - N=17 Cerebellum	Erfassung prospektiver Daten <u>endokrinologischer Defizite vor/nach (winkelgenauer) RT (CRT) bei geringgradigem Gliom (LGG)</u> (nach klin. Faktoren/Dosis), spezieller Focus auf Hormonersatztherapie	<p><b>Allgemein:</b></p> Vor CRT: - GH-Sekretion-Abnormalitäten bei 24% - 12% in der Pubertät	<b>W,T,G</b> USA, Ref. 35
								<p><b>Therapie:</b></p> - Hormonersatztherapie vor CRT: N=6 Schilddrüsenhormone N=6 GnRH analog N=3 Glukokortikoide N=2 Desmopressinacetat - Provokation vor CRT (N=42): 43% <10ng/ml; 24% <7ng/ml	
								<p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> - Hormonersatz zum Zeitpunkt der RT: Baseline/12 Mon./24 Mon.: . Schilddrüsenhormone: N=14/21/28	

							<ul style="list-style-type: none"> <li>. Glukokortikoide: N=7/9/11</li> <li>. GnRH analog: N=6/8/11</li> <li>. Sexualhormone: N=1 (24 Monate)</li> <li>- 5-/10-Jahres kum. Inzidenz der Anwendung einer <u>Hormonersatztherapie</u>:</li> <li>. <u>GH</u>: 46%/48,9%</li> <li>. <u>Schilddrüsenhormone</u>: 61%/64%</li> <li>. <u>Glukokortikoide</u>: 19,2/19,2%</li> <li>. <u>GnRH (analog)</u>: 31,8/34,2%</li> </ul>	
42/Nathan PC	2009	<b>IV</b>		Review	<u>ALL-Überlebende</u> allgemein	Übersichtsarbeit über <u>Langzeit-Outcome von ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b> - 25 Jahre nach Diagnose (1970/1980) berichten 65% über Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: GH-Ersatztherapie kontrovers diskutiert wg. möglicher Bildung von sek. malignen Neoplasien (CCSS: 6/119 Überlebenden SMN)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 24 Gy</u> -&gt; neuroendokrine Störungen</li> <li>- <u>CRT: 12/18 Gy</u> oder <u>Ersatz der Bestrahlung durch CT</u> (intra-thekale/systemische Medis oder Hochdosis-methotrexat) -&gt; <u>Risiko</u> neuroendokrine Störungen↓</li> <li>- <u>CT: Antrazykline</u> (Doxorubizin, Daunorubizin), <u>Oxaza-phosphorine Alkylantien</u> (Cyclophosphamid), <u>Kortikosteroide</u> (Prednison, Dexamethason), <u>Hoch-Dosis-Methotrexat</u></li> <li>- <u>GHD/kleine Statur</u>: jung bei Diagnose, weiblich</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: weiblich, CRT: 18-24 Gy</li> <li>- <u>Adipositas</u>: weiblich unter 4.LJ</li> </ul>	<b>W, T, A, B, G</b> USA, Kanada, Ref. 137

- Osteoporose/Osteonekrose:  
v.a. bei Kortikosteroiden

**Spätfolgen:**

- GHD: schon bei 10/18 Gy, meist aber ab  $\geq 24$  Gy, häufiger bei CRT; CT: einige Kortikosteroide
- Vorzeitige Pubertät: Risiken s.o., aber 92% (aus CCSS vs. 97% Kontrollen) Menarche in normalen Alter
- Primäre Hypothyreose:  $\geq 10$  Gy direkt auf Schilddrüse bei kranialer, kraniospinaler RT und TBI
- Zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie, Gonadotropin-Insuffizienz, zentrale Hypothyreose:  $\geq 40$  Gy -> nur bei rezidivierender ZNS-Erkrankung
- Adipositas:
  - ALL-Überlebende bewegen sich während/nach Therapie weniger -> geringerer Energieverbrauch; Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Störungen, einschl. MetS (häufig Manifestation mind. 1 Symptom davon, öfter nach CRT)
  - während Phasen mit unterdrückter Immunität oder Krankenhausaufenthalt wenig Möglichkeit für körperliche Betätigung, oft auch unterbunden durch Umfeld, gepaart mit veränderten Ernährungsgewohnheiten, passivem Fernsehen, PC-Spielen etc.
  - Höhere Insulin, Glukose,



								<p>Symptome achten, sofern indiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Therapie mit Kortikosteroiden, Methotrexat oder HSCT -&gt; Baseline Knochendichte (DEXA) zu Follow-up-Beginn (ca. 2y nach Therapie), WHO-Daten (Z-Score: &gt;- 2SD; Z-Score value: 1-2,5 SD) evtl. nicht für Pädiatrie anwendbar ?</li> <li>- Anpassung des Lebensstils und der Ernährung bevor Peak der Knochendichte (3.Dekade) erreicht ist, gewichtsbeeinflussende Bewegung, Ca und Vit-D- Aufnahme, falls nötig supplementieren, vermeiden von Rauchen, Alkohol, Koffeinabusus</li> <li>- Behandlung sek. Faktoren wie GHD, Hypogonadismus, evtl Calcitonin/ Bisphosphonate (Endokrinolgie)</li> </ul> </li> <li>- <u>Fertilität:</u> Tanner Stadium während Pubertät, Labor (FSH, LH, Östradiol, Testosteron), Samenbank-Angebot an alle pubertären Jungen vor Therapie</li> </ul>	
44/Perwein T	2011	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Behandlungszeitraum:</u> zwischen 1984-2009	<u>N=31</u> Patienten nach Stadium 4- <u>Neuroblastom;</u> <u>N=16</u> Überlebende nach Therapieende	Erfassung von <u>Spätfolgen nach Behandlung eines Stadium-4-Neuroblastoms</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;50 % überleben</li> <li>- Fünf-Jahres-Überleben 54,3±9%, ereignisfrei 44,9±9%</li> <li>- Diagnose nach 1996 -&gt; bessere Überlebensrate</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothyreose: nach radioaktiv markiertem MIBG trotz Schutz</li> </ul>	<p><b>T,W,G</b></p> Single-center-Studie, sehr kleines Kollektiv Österreich, Ref.32

								mit Kaliumjodat, evtl. nach Alkylantien	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinologische Störungen bei 56,3%</u></li> <li>- <u>Hypothyreose mit Substitutionsbedarf: 50%</u></li> <li>- <u>GHD (37,5%): 11,5y nach Therapie (range: 3-14y) , ein Kind mit GH-Ersatztherapie nach TBI, ein Kind zu klein für Alter (-2 SDS), signifikanter Unterschied im mittleren SDS zwischen Diagnose und Therapieende (1,23+/- 0,31; 95%CI:0,57-1,88; p=0,001)</u></li> <li>- <u>Prim. Hypogonadismus: 12,5%, mit erhöhten Gonadotropinwerten</u></li> <li>- <u>Ausbleibende Pubertät: ein Patient (6,3%)</u></li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät: ein Patient (6,3%) -&gt; GnRH-Analagon</u></li> </ul>	
46/Rose SR	2008	<b>IV</b>		Review	-	-	Mechanismen hypothalamo-hypophysärer Schäden nach onkologischen Erkrankungen	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypothalamo-hypophysäre Dysfkt.</u> eher nach RT als nach CT</li> <li>- <u>(Progressiver) Verlust der Hypothalamusfkt.</u> innerhalb der ersten 10 y nach CRT, Rückgang der Hypophysenantwort auf Releasing-Hormone innerhalb 10-20y nach CRT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soweit möglich <u>RT durch CT ersetzen bis Kind älter ist (schont Achse) oder</u></li> </ul>	<b>W, T,</b> USA, Ref. 66



--	--	--	--	--	--	--

<p>GH, TSH, Gonadotropine), IL-1, IL-6, TNF-<math>\alpha</math> stimulieren oder inhibieren Hypophysen-NN-Achse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Veränderungen der weißen Hirnsubstanz</u> (MRT, T1-gewichtet): dosisabhängiger Rückgang <math>\geq 20</math>Gy, nicht aber der grauen (bis <math>&lt; 60</math> Gy)</li> <li>- <u>Radionekrose-/fibrose</u>: nach radio-Op bei größeren Tumoren</li> <li>- <u>DNA-Schäden</u>: nach CRT, Zellen unterliegen Apoptose, Verlust sekretorischer Zellen, keine Replikation für Jahre, Schäden deshalb lange spürbar</li> </ul>
<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apoptose hormonsekretierender Hypothalamus-/Hypophysenzellen -&gt; <u>Verlust der Sekretion von</u>  <u>GH</u>: GHD zunächst mit erhöhten Prolaktinwerten, bei Pubertätseintritt mit ACTH und TSH-Mangel oder GHD und TSH-Mangel mit erhöhtem Prolaktin und Pubertätsproblemen und ACTH-Mangel, bei 20-40 Gy langsam, 40 bis <math>\geq 60</math> Gy am schnellsten, auch abhängig vom Vorhandensein eines Hydrocephalus oder der Tumorlokalisation  <u>TSH</u>  <u>LH</u>  <u>FSH</u>  <u>ACTH</u></li> <li>- <u>Vorderlappeninsuffizienz</u> (13-</li> </ul>

							<p>56%): Einzelfractionen von 1,8-2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45-50 Gy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringere Hypophysengröße nach RT (3,5 mm vs. 5,9 mm)</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Klinisches Monitoring:</u> jährlich Größe, Gewicht, Armspanne, Pubertätsstadium, Labor (fT4, TSH, IGF-1 bei Wachstumsverzögerung, Gonadotropine, Testosteron/Östradiol bei verzögerter oder unterbrochener Pubertät, niedrig dosierter Cortrosyn-Stimulationstest nach CRT, Hirntumor, GHD oder TSHD (1µg Cortrosyn/Cortisol per 20 Min.), Linke-Hand- und Handgelenk- Knochenalter, Überwachung der Hypoth.-Hypophy.-Achse über 10y</li> </ul>	
47/Shalitin S	2011	<b>I Ib</b>	Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Jan 1986- Dec 2005	<u>N=114</u> <u>Patienten nach Hirntumor</u> - m: N=68 <u>-mittleres Alter</u> 15,57+/-5,93y <u>-mittleres Alter bei Diagnose:</u> 7,07+/-5,42y <u>-mittleres Alter bei Follow-up:</u> 12,8+/-6,25y	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Je mehr Zeit verstreicht, desto mehr hormonelle Defizite</li> <li>- 50% endokrine Abnormalität, N=34 mehr als eine</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>junges Alter bei Diagnose</u> (&lt;16y, p&lt;0,05)</li> <li>- <u>CRT</u> (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>GHD:</u> junges Alter (&lt;6,5y, p=0,02) und präpubertäres Stadium(p&lt;0,05) bei Diagnose, kraniale (p&lt;0,001)/ spinale (p&lt;0,05) RT, tendenziell häufiger nach CT und bei männl. Patienten</li> <li>- <u>Geringe Körpergröße:</u> tendenziell nach kranialer/ spinaler RT und präpubertär bei Diagnose</li> <li>- <u>Hypogonadotroper Hypo-</u></li> </ul>	<b>W, T,G,A</b> Israel, Ref. 41	



							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primärer Gonadenausfall</u>: N=3</li> <li>- <u>Hypothyreose</u>: 20,2%, 14,9% zentrale Hypoth., 5,3% primäre Hypoth. -&gt; behandelt mit Thyroxin</li> <li>- <u>Struma/Knoten</u>: 8,8%</li> <li>- <u>Hypocortisolismus</u>: 7,9% -&gt; alle Ersatztherapie</li> <li>- <u>Kleine Körpergröße</u>: N=20</li> <li>- <u>Adipositas</u>: 7% (BMI-SDS &gt;2), mittlerer-elterlicher BMI höher als kindlicher bei letzter Visite (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: 16,7% -&gt; 78,9% mit GnRH-Analagon</li> <li>- <u>Hyperlipidämie</u>: N=15 (14,8 +/-7,1y) (11 ohne, 4 mit elterlicher Hyperlip.)</li> <li>- <u>Diabetes Insipidus</u>: 10,5% -&gt; behandelt mit Desmopressin</li> <li>- <u>Diabetes Typ II, beeinträchtigte Glukosetoleranz</u>: 2,6%, N=1</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>lebenslange, medizinische Überwachung</u> und engmaschiges Follow-up</li> <li>- <u>Ersatztherapie</u> von Thyroxin, Hydrocortison, Geschlechtshormonen und GH bei Patienten mit Mängeln, GnRH-Analagon bei verfrühter oder zu schneller Pubertät</li> </ul>	
50/Tsurusawa M	2010	<b>I Ib</b>	(Longitudinal-) Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum</u> : 1981-1993	N=1021 mit <u>ALL</u> in vier Einzelstudien mit untersch. Follow-up-Zeit-Spanne	Erfassung der <u>Langzeitmorbiditäten</u> bei <u>ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 8,4% mit Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> - CRT: geringe Körpergröße</p> <p><b>Spätfolgen:</b> - Geringe Körpergröße</p>	<b>W,G</b> Japan, Ref.32

				(ALL811:17,8y ALL841:15,5y, ALL874:11,9y, ALL911:15,8y)		- Gonadale Dysfkt. <b>Nachsorge:</b> -
<b>Handrecherche<sup>3</sup></b>						
1/Abayomi OK	<b>III</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> 1969-1977	<u>N=20 Medullo-</u> <u>blastom-</u> Patienten (9w, 11m), Follow- up über min. 60 Monate, <u>N=11</u> Überlebende nach 5y	<u>Inzidenz endo-</u> <u>krinologischer Spät-</u> <u>folgen nach Radio-</u> <u>therapie (14d post-OP)</u> <u>bei Medullablastom</u>
					<b>Allgemein:</b> - ≥ 5y-Überleben nach Therapieende: N=11	<b>W, G, A, T</b> USA, Ref.20
					<b>Therapie:</b> - <u>3600 cGy/gesamtes Gehirn</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen) - <u>2000 cGy /zusätzlich auf Fossa</u> <u>posterior (=5600 cGy/inner-</u> <u>halb 2 Wochen) unter</u> Ausschluss der hypoth.- hypophys.-Region - <u>3600 cGy /Spinalachse</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen) - <u>N=4 Patienten zusätzliche CT:</u> Vinkristin, BCNU innerhalb 6 Monaten	
					<b>Risiken:</b> - <u>&lt;11y bei Diagnose:</u> geringe Körpergröße, GHD - <u>Tumor- oder neurochirurgisch</u> <u>bedingte Hypothalamus-</u> <u>Funktionsstörung:</u> GHD - <u>RT:</u> GHD, dosisabhängig	
					<b>Spätfolgen:</b> - <u>Wachstumsstörung:</u> N=8/11 - <u>GHD:</u> N=6 (N=3 nicht getestet, N=2 kein GHD) - <u>Amenorrhö:</u> alle 3 post-	

							<p>pubertären Mädchen trotz Gonadenschutz (N=1 gleichzeitig GHD, Galaktorrhoe, ACTH-Mangel)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypoglykämie</u>: N=5, alle ohne Störung adrenaler Fkt./Diabetes insipidus</li> <li>- <u>Schilddrüse</u>: N=7 normal, N=4 nicht getestet</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHD: evtl. GHRH-Gabe</li> </ul>	
2/Birkebaek N	1998	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1973-1984</p> <p>N=30 (15m,15w) <u>ALL-Patienten</u></p> <p><u>Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT</u>: N=12</li> <li>- <u>CT+</u> kraniale RT: N=18</li> </ul> <p><u>Alter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Median bei Diagnose: 4,3y (1,1-13,3)</li> <li>- Therapieende: 7,3y (4-16,6)</li> </ul>	<p><u>Endokrinologische Störungen 10-21y (Median 14y) nach ALL-Behandlung im Kindesalter</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Erfassung HSIDS, BMISDS</u> vor/nach Therapie, und bei Follow-up</li> <li>- <u>Bei Follow-Up:</u> Provokationstests (GH: Clonidin 0,15 mg/m<sup>2</sup> p.o. und Insulin 0,075 IE/kg i.v.-Toleranztest; ACTH-Test: 0,25 mg i.v.), Hormone, IGF-I, IGFBP-3, GHBP, Leptin</li> <li>- Gruppenbildung nach Peak im GH-Test: &gt;/&lt; 5ng/mL</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kraniale RT</u>: 24 Gy/15 Fraktionen</li> <li>- <u>CT</u>: Induktion: Vincristin, Prednison; Konsolidierung: Asparaginase, Erhaltung: Purinethol, Methotrexat -&gt; alle präventiv intra-herkales Methotrexat (ZNS-Leukämie)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: N=11 (&lt;5ng/mL)(N=9 CT+RT, N=2 CT) mit signifikant geringerem HSIDS/IGF-I, höherem GHBP (p&lt;0,02)</li> <li>- <u>Hypogonadismus</u>: N=2, peripherer bzw. Kombination</li> </ul>	<p><b>W,G,A</b></p> <p>Single-center-Studie, detaillierte Beschreibung der Provokationstests im Methodikteil Dänemark, Ref.35</p>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- mit zentralem (je N=1)</li> <li>- <u>BMI</u>: BMISDS-Anstieg von Behandlungsbeginn bis Follow-up, unabhängig von GH-Status, stark positive Korrelation zu Leptin (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- <u>Leptin-Spiegel</u>: signifikant höher nach kranialer RT (<math>p &lt; 0,02</math>)</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- evtl. Hormonersatztherapie indiziert</li> </ul>	
6/Livesey EA	1990	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungs-Zeitraum</u>: 1972-1985 innerhalb zweier Zentren</p> <p><u>N=144</u> Überlebende nach <u>Hirntumortherapie</u> (ausgenommen Tumore mit Einbezug der hypoth.-hypophys.-Region)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=77 m, N=67 w</li> <li>- Median Alter bei RT: 9,6y (2-26)</li> </ul>	Endokrinologische Spätfolgen nach Hirntumoren im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kraniale RT</u>: alle (Hypothalamusdosis: Median 48 Gy/34 Fraktionen/49 Tage)</li> <li>- <u>zusätzliche Spinal-RT</u>: N=87 (Median 30 Gy/26 Fraktionen/43 Tage)</li> <li>- <u>zusätzlich CT</u>: N=34 (Lomustin CCNU nach SIOP: Median 650 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin: 33 mg/m<sup>2</sup>, Methotrexat: 3g/m<sup>2</sup>; jeweils alleine oder Kombi)</li> <li>- <u>GH-Ersatz</u>: N=49, für 1-5y konnte Größe stabilisieren, maximaler Effekt bei Einsatz vor Pubertät, Effekt der spinalen RT auf WS-Wachstum konnte nicht mit GH korrigiert werden</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> s. Spätfolgen</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHI</u>: 86%, 11% ohne Angabe</li> <li>- <u>Geringe Größe</u>: v.a. Sitzhöhe nach spinaler Bestrahlung (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- <u>Primäre Schilddrüsen-dysfunktion</u>: überwiegend</li> </ul>	<b>T,W,G</b> England, Ref.27

								<p>nach spinaler RT (<math>p &lt; 0,01</math>), CT (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23,4% kraniospinale RT</li> <li>- 0% alleinige kraniale RT</li> <li>- 69% spinale RT+CT</li> <li>- 50% kraniale RT+CT</li> <li>- <u>Sekundäre Schilddrüsendysfkt:</u> 3,2%</li> <li>- <u>Primäre Ovariendysfunktion mit erhöhten Gonadotropinen:</u> 35% d. Mädchen nach spinaler RT (<math>p &lt; 0,01</math>), tendenziell häufiger bei CT</li> <li>- <u>Primäre Hodendysfkt.:</u> 20% d. Jungen nach CT</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> N=7 Jungen</li> <li>- <u>Kortisolsekretionsmangel bei Hypoglykämie:</u> N=4</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfkt:</u> Thyroxinersatz (Prävention sek. Schilddrüsentumore)</li> <li>- <u>Wachstum:</u> Untersuchung auf primäre Störung und Behandlung aller Patienten mit Wachstumsgeschwindigkeit <math>&lt; 25</math> Prz. (ein Jahr nach Therapieende) mit täglicher Verabreichung von mind. 15 U/m<sup>2</sup> GH s.c.</li> <li>- <u>Reguläre Beobachtung</u> des Behandlungsareals und Wachstums</li> <li>- <u>Ausgleich oder Ersatz hormoneller Mängel</u> können QoL verbessern</li> </ul>	
8/Ogilvy-Stuart	1992	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1990	<u>N=31</u> (17m, 14w) nach	<u>Endokrine Defizite nach fraktionierter Gesamtkörperbestrahlung</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinologisches Assessment</u> 0,5-7,8 y nach TBI</li> </ul>	<b>W,G,T</b> detaillierte Beschreibung

						<p><u>fraktionierter TBI</u></p> <p><u>Alter bei BMT:</u> 8,1 (2,2-15,2)</p>	<p>(präparatives Regime d. Knochenmark-transplantation BMT)</p>	<p>- 80% Anzeichen endokriner Dysfkt. 2-4y nach TBI</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> N=9 mit GH-Ersatz</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> alle N=5 Thyroxin</li> <li>- <u>Gonaden:</u> alle N=5 Mädchen sex. Steroidtherapie zur Pubertätsinduktion/-erhaltung, Vermeidung Symptomatik Östrogenmangel/Osteoporose</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>gonadale Schäden:</u> peripubertäres Stadium (w)</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrine Dysfkt.:</u> N=25</li> <li>- <u>GHD:</u> 52% (Antwort auf Insulintoleranztest &lt;10µg/l), Ø 0,9-4,9 Jahre nach TBI, 3 davon vorherige kraniale RT</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Insidenz 16%, <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=5: - N=2 primäre Hypothyreose (T4&lt;50 nmol/L, TSH&gt;6mU/l)</li> <li>- N=3 kompensierte Fkt.Störung (T4 normal, TSH &gt;6mU/l) davon N=2 Mit starkem TSH-Peak nach TRH</li> </ul> </li> <li>- <u>Schäden hypoth.-hypophy.-NN-Achse:</u> N=2; N=1 geringes Kortisol (50-60 nmol/l), N=1 grenzwertig niedrige Cortisolantwort auf Insulin-Hypoglykämie (413 nmol/l) Prolaktin: N=1 mit erhöhtem Spiegel</li> <li>- <u>gonadale Schäden:</u> N=15 - alle pubertären Mädchen</li> </ul>	<p>des Procedere endokrinologischer Untersuchungen aus Methodikteil ersichtlich England, Ref.20</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	---	---

								<p>(N=5) Ovarienschaden, bei einem Mädchen Regeneration  - alle Jungen im späten Pubertätsstadium (N=7)  Schäden des Keimepithels, N=6 geringes Hodenvolumen  - erhöhtes FSH: N=2/3 Jungen in früher Pubertät, N=3 in präpubertärem Stadium</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- früher und engmaschiger Einbezug eines Endokrinologen zwingend erforderlich</li> </ul>	
9/Rivarola MA	1992	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1988-1991	N=66 Patienten vor und/oder 1 Monat nach OP mit suprasellaren oder epiphysär-intrakraniellen Tumoren	Endokrinologische Störungen präpubertärer/pubertärer Patienten mit suprasellaren/epiphysär-intrakraniellen Tumoren	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinologische Störungen sind schon vor der OP (tumorbedingt) sehr häufig, OP geringen Effekt auf endokrinologische Morbiditäten (bei kortikotropen Mängeln)</li> <li>- NEC verursacht weniger endokrinologische Störungen als andere, aber insofern wichtig als sehr häufiger präpubertärer Tumor</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OP verursacht kaum zusätzliche endokrinologische Störungen, außer Verdopplung D. insipidus-Risiko</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körpergröße:</u> 10% 90-100% der CRA, PIT, GERM, 40% der NEC mit mangelnder somatotroper Fkt.</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 5-25% CRA,</li> </ul>	<b>W,T,A,G</b>
					Alter: präpubertär/pubertär, Mediane 8-15y	<u>Erkrankungen:</u> CRA= Kraniopharyngeom N=15			
						NEC= Neuroepithelialzelltumor N=24			
						GERM= Keim-			

					<p>zelltumor N=5</p> <p>PIT= Hypophysentumor N=7</p>		<p>NEC,GERM, 40% PIT, abnorme TSH-Antwort auf TRH 64% CRA, 29% NEC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kortisol</u>: niedrig bei 21% CRA, 6% NEC, 100% PIT, 60% GERM</li> <li>- <u>Diabetes insipidus</u>: 13,6% aller Patienten</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: meiste mit CRA/PIT (PIT mit hohem Prolaktin/GH-Level) im pubertären Alter</li> </ul>	
10/Ryalls M	1993	<b>I Ib</b>	Fall-Kontroll-Studie/ Kohorte	<p><u>N=23</u> (14m, 9w) Leukämiepatienten</p> <p><u>Alter:</u> 3-16,8y gleiches Pubertätsstadium</p> <p><u>CT</u> (Melphalan, N=2 Cyclophosphamid) vor TBI</p> <p><u>Gruppe I:</u> N=9 mit vorheriger Schädelbestrahlung</p> <p><u>Gruppe II:</u> N=14 ohne</p>	<p><u>Endokrinologische Konsequenzen von TBI und Knochenmarkstransplantation</u> (Leukämiepatienten)</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung 24-h-Hormonprofil/hormonelle Antwort auf insulin-induzierte Hypoglykämie vor und 6-12 Monate nach TBI</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gr.1 schnellere GH-Sekretion vor TBI als Gr.2 (160 vs. 200 Min., p&lt;0,025), aber gleiche Peak-Amplitude</li> <li>- TBI erhöhte tendenziell Intervall-frequenz der GH-Sekretion in beiden Gruppen</li> <li>- GH-Peak nach insulin-induzierter Hypoglykämie in beiden Gruppen gleich, aber abgestumpft</li> <li>- niedrig dosierte kraniale RT zeigte frequenzerhöhenden Effekt auf GH-Sekretion (normale Amplitude)</li> <li>- Leukämiepatienten: Diskordanz zwischen 24h-GH-</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>W</b> UK, Ref.42</p>	

							<p>Hormonprofil und GH-Antwort auf insulin-ind. Hypoglykämie (jedes Therapieregime)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cortisol, IGF-I, Steroide, T4:</u> keine Unterschiede in beiden Untersuchungen</li> </ul>	
							<b>Nachsorge:</b> -	
11/Sklar CA	2001	<b>IV</b>		Review	Patienten nach <u>Stammzell-transplantation</u>	<u>Endokrinologische Komplikationen</u> pädiatrischer Stammzell-transplantation	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> Hormonersatz nach Busulfan/Cyclophosphamid (w)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme/geringe Größe im Erwachsenenalter:</u> junges Alter bei Transplantation, TBI, vorherige kraniale RT, chronische GvHD</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u></li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose:</u> 10-28% nach fraktionierter TBI</li> <li>- <u>Autoimmunhyperthyreose:</u> nach Transfer abnormer T-/B-Zellklone von Spender auf Empfänger</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Oligo-/Azoospermie nach TBI (m), primärer Ovarienschaden nach TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid (w), verhaltene Leydigzell-Fkt. nach Zyto-reduktion (m)</li> <li>- <u>reduzierte Knochendichte/Osteoporoserisiko:</u> nach kranialer RT, Glukokortikoide (GvHD), Ge-</li> </ul>	<b>W, T, B, G</b> USA, Ref.43

								schlechtshormoninsuffizienz	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> regelmässige Knochendichtemessung bei Gefährdung, bei geringer oder grenzwertiger Dichte Ca/Vit.D-Supplemente, Nikotinabstinenz, gewichtserhaltende Bewegung), bei stark niedriger Dichte Sexualhormone, GH-Ersatz, Bisphosphonate)</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Spermatogramm (m) bei Verdacht</li> </ul>	
12/Sklar CA	1991	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende kindlicher Tumore</u>	<u>Wachstum und Pubertätsentwicklung</u> von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Störungen Wachstum und adulte Größe können durch die Krankheit oder das Interventionsregime bedingt sein</li> <li>- Meiste Kinder mit alleiniger CT normaler Pubertätsverlauf</li> </ul> <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD, Primäre Schilddrüsen-dysfkt., vorzeitige sexuelle Reife:</u> RT</li> <li>- <u>Wachstumsprobleme:</u> jüngeres Alter bei RT, kraniale RT (Hirntumore) und TBI (Knochenmarktransplantation), schlechter Ernährungszustand, zytotoxische Agentien, chron. Steroidtherapie, RT-Schäden an WS/Röhrenknochen, persistierender Tumor, RT bei Tumoren des ZNS/Gesichtes/Halses (35-40 Gy)</li> <li>- <u>GHD:</u> RT mit Einbezug der</li> </ul>	<b>W, G, T</b> USA, Ref.61



							<p>genauere Diagnostik, Wachstumsrate in Relation zu Pubertätsstadium und Knochenalter bewerten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kraniale Bestrahlung</u>: bei Kindern mit beeinträchtigtem Wachstum genaues Assessment GH-Sekretion, Insulin-Arg-Stimulationstest</li> <li>- <u>Spinale Bestrahlung</u>: GH-Therapie-Erfolg meist vermindert, evtl. Verbesserung durch neue Dosierungsschemata und früherer Einsatz</li> <li>- <u>ALL</u>: keine daten zu GH-Ersatztherapie</li> <li>- <u>WS und/oder Halsbestrahlung</u>: Sitzhöhe, Schilddrüsenfkt., Routinelabor (Ausschluss Organdysfkt.)</li> <li>- <u>Schilddrüse</u>: T4-Ersatz bei allen Patienten mit dauerhaft erhöhtem TSH</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: LHRH Agonisten</li> <li>- <u>Ovarienschäden</u>: &gt;20 Gy auf präpubertäre Ovarien -&gt; Geschlechtshormone; &gt;12 Gy in jungem Alter -&gt; Östrogen-therapie, TLI/TBI -&gt; zyklische Östrogen-Progesterontherapie</li> <li>- <u>Leydigzellschaden</u>: &gt;20 Gy auf Hoden -&gt; Testosteronersatz</li> </ul>	
13/Sklar CA	1994	<b>IV</b>		Review		Neuroendokrinologische <u>Spätfolgen</u> nach RT	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD, vorzeitige Pubertät häufigste</u> neuroendokrine Störung nach RT (einschliesslich hypophalamo-hypophysäre Achse HPA) im Kindesalter</li> <li>- <u>HPA-Abnormalitäten</u> nach</li> </ul>	<b>G,W,T</b> USA, Ref.23

								<p>kranialer RT, RT von Gesicht/Hals</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothalamus radiosensitiver als Hypophyse</li> </ul>
								<p><b>Therapie: -</b></p>
								<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: <math>\geq 18</math> Gy (fraktioniert) auf HPA mit anschliessender Einzeldosis 9-10 Gy (z.B. TBI), 20-24 Gy spontane GH-Sekretion gering bei normaler Reaktion auf GH-Provokation, <math>&gt;30</math> Gy auf HPA reduzierte GH-Sekretion/Provokationsreaktion</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: 18-24 Gy als ZNS-Prophylaxe bei Leukämie, 24-45 Gy, <math>&gt;50</math>Gy sinkende Prävalenz bei steigender Insidenz eines Gonadotropinmangels</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: selten bei <math>&lt;40</math>Gy, Anstieg ab 50 Gy auf HPA</li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: <math>&lt;40</math> Gy selten, 40-50 Gy <math>\rightarrow</math> 3-6% (nach 9/10y), <math>&gt;50</math> Gy 65%</li> <li>- <u>ACTH- Mangel</u>: <math>&lt;50</math> Gy selten, <math>&gt;50</math> Gy 18-35% (5 - <math>&gt;15</math>y), höheres Alter</li> <li>- <u>Hyperprolaktinämie</u>: Gesamtinzidenz 20-50%, 40-45 Gy selten, milder Anstieg bei <math>&gt;50</math>Gy, v. a. Mädchen</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: evtl. mit Nüchtern-Hypoglykämie, bei post-pubertären Jugendlichen evtl. mit Muskelmasseverlust/ vermehrtem Fettgewebe</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: 20-</li> </ul>

								<p>50%, Unfähigkeit normale Pubertät zu durchlaufen/ primäre Amenorrhoe, mildere Formen: verzögerte/ gehemmte Pubertät, menstruelle Unregelmässigkeiten, sekundäre Amenorrhoe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Vorzeitige sexuelle Reifung:</u> oft gleichzeitige GHD die zu abgeschwächtem pubertärem Wachstumsspur führt, direkte Korrelation von Alter bei Therapie/Alter zu Pubertätsbeginn</li> <li>- <u>TSH-Mangel:</u> oft subklinisch, schlechter linearer Wachstum, verzögerte Pubertät, exzessive Gewichtszunahme und Lethargie bei komplettem TSH-Mangel über längere Zeit</li> <li>- <u>ACTH-Mangel:</u> verminderte Ausdauer, Lethargie, Nüchtern-Hypoglykämie, schwache Hyponatriämie, veränderte Vasopressin-Sekretion</li> <li>- <u>Hyperprolaktinämie:</u> kann verzögerte/gehemmte Pubertät auslösen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen, GHD:</u> Follow-up bei allen Kindern, die subnormal wachsen: Initiales Screening (Knochenalter, T4, TSH, Bindungskapazität, Routineblutbild) Falls positives Initialscreening GH-Test (Provokation oft falsch negativ, v.a. bei niedriger RT-Dosis, GH-Sekretion sensitiv, re-</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

produzierbar, aber teuer,  
deshalb Test mit mind. 2  
Agenzien inkl. Insulin), falls  
Stimulationstest normal aber  
Patient wenig wächst weiteres  
Assessment

Pubertätsstadium, Standhöhe  
alle 3-6 Monate, Sitzhöhe alle  
Patienten mit WS-RT,  
Wachstumsgeschwindigkeit  
(cm/y) (bezogen auf Daten  
von mind. 6 Monaten zuvor),  
bei spinaler RT Beinlänge  
(Standhöhe-Sitzhöhe)

GH-Ersatztherapie möglichst  
früh nach modernen  
Schamata für mind. 1y bei  
GHD, Wachstumsstörungen,  
schlechtes Ansprechen bei  
spinaler RT/früher Pubertät  
mit vorzeitiger Knochen-  
reifung, zu später Therapie-  
initiation, suboptimale  
Therapieschamata

- LH/FSH-Mangel: Ausbleiben  
sexueller Merkmale bei Jungen  
mit 14-14,5y, Mädchen 13y ->  
Test auf verzögerte Pubertät:  
Basisassessment (Knochen-  
alter, LH, FSH, Testosteron,  
Östradiol, Schilddrüsenfkt. bei  
Hals/WS-RT, Prolaktin nach  
HPA-RT, evtl. GnRH-  
Stimulationstest, Hodengröße  
bei Jungs nach RT/CT kein  
Index für sexuelle Ent-  
wicklung, ältere Jugend-  
liche/junge Erwachsene mit  
partiellen Mängeln inter-



								<p>profil wie TSH-Mangel</p> <p>Standardtherapie: tgl. T4 p.o. (nach Alter/Gewicht/Laborwert: 3-10y -&gt;3-4 µg/kg/d l-Thyroxin, Jugendliche/junge Erwachsene 2-3 µ/kg/d</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACTH-Mangel:</u> _immer bei Hochdosis-RT auf HPA, Kortisolwert (&gt;18µg/dl normal -&gt; periodisches Reassessment, &gt;18µg/dl Provokationstests)</li> </ul> <p>Ersatztherapie: Hydrocortison (10 mg/m<sup>2</sup>/d morgens oder 2x tgl.), bei Fieber/Op-Anästhesie (50-100 mg/ m<sup>2</sup>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyperprolaktinämie:</u> regelmäßig bei Klinikvorstellung und periodische Testwiederholung bei RT-Dosis &gt;50 Gy auf Hypothalamus</li> </ul> <p>Therapie: Prolaktinsenkung v.a. bei Amenorrhoe und/oder Infertilität (Bromcryptin, Dopaminagonisten)</p>	
14/Sklar CA	1981	<b>III</b>	Fall-Serie/ Meth. Report	<u>Erfassungs- Zeitraum:</u> 1967-1978	N=10 (5m, 5w) <u>Germinom- Patienten</u>  N=8/10 zwischen 10.- 20 LJ. bei Erkrankung	<u>Erfassung hormoneller und metabolischer Spätfolgen nach ZNS- Germinom vor/nach RT</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypophysäre Defizite</u> bei allen Patienten <u>schon vor RT</u>, post-RT zusätzlich Mängel der GH-/ACTH-/Gonadotropin-ausschüttung</li> <li>- <u>alle Patienten noch am Leben</u>, ohne Krankheitsaktivität, auch &gt;6 Monate – 10y nach RT</li> <li>- <u>GHD:</u> am häufigsten</li> </ul>	<b>W,G</b> USA, Ref.56	

								<b>Therapie: -</b> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=5/10 Rückgang/Stillstand linearer Wachstum: 50%</li> <li>- N=2/10 Polyurie/Adipsie/Hyponatriämie/profunde Muskelschwäche/Hyperlipidämie</li> <li>- geringe Körpergröße (<math>\geq -2,5</math> SD): 50%</li> <li>- <u>abnorme pubertäre Entwicklung</u>: 30%, N=2 verzögert, N=1 vorzeitig</li> <li>- <u>GHD</u>: vor RT -&gt; N=7</li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: vor RT -&gt; N=5</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: vor RT -&gt; N=3</li> <li>- <u>Gonadotropin-Mangel</u>: vor RT -&gt;N=1</li> <li>- <u>hCG</u>: bei Patient (N=1) mit sexueller Frühreife (hCG-produzierender Tumor)</li> <li>- <u>Gewichtszunahme</u>: N=3/10</li> <li>- <u>Gesteigerte Prolaktinsekretion</u>: vor RT -&gt; N=5 (alle suprasellare Läsion)</li> </ul>	
15/Thomas BC	1993	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1981-1991  N=49 (20 w, 29 m) mit ALL, AML nach Cyclophosphamid (60 mg/kg i.v/2d) und TBI-Therapie  N=26 <u>einzel-fractionierte TBI (9-10 Gy)</u> -> 1/2 kraniale RT davor	Endokrinologische Funktion nach A) <u>einzel-fractionierter und B) fraktionierter TBI</u> (Knochenmarktransplantation)	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27% mit Thyroxin</li> <li>- N=3 Kortikosteroide wegen Spender-Empfänger-Erkrankung</li> <li>- N=1 Kortisolersatz wg. Vorderlappeninsuffizienz</li> </ul> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenstörung</u>: 73% nach A (58% erhöhtes TSH, 15% niedriges T4), 25% nach B (erhöhtes Thyreotropin) bei</li> </ul>	<b>T, W, G</b> detaillierte Beschreibung der endokrinologischen Tests im Methodikteil UK, Ref.25	

						<p>N=23  <u>fraktionierte TBI (entweder 12 Gy in 6 Fraktionen oder 14,4 Gy in 8 Fraktionen über 3-4d)</u>  -&gt; N=9  kraniale RT davor</p>		<p>mittlerer Observationsdauer von 3,5y (A) und 2,7y (B), meist zunächst als a-symptomatisch kompensierte Hypothyreose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumshormonpeak nach Stimulation:</u> beeinflusst durch kraniale RT (p&lt;0,0001), nicht aber Art der TBI. Kraniale RT -&gt; mittlerer Hormonpeak 8,4 mU/L (A), 13,9 mU/L (B)(p&lt;0,001); TBI -&gt; 24,9 mU/L (A), 28,1 mU/L (B) (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Gonadotropine:</u> Kinder &gt;9y -&gt; 50% (A), 30% (B) erhöhte Werte</li> <li>- <u>FSH:</u> 38% (A), 10% (B) abnorme Stimulationswerte</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- besondere Achtsamkeit bzgl. endokrinologischer Störungen nach Knochenmarks- transplantation und frühe Ersatztherapie</li> </ul>	
16/Toogood A	2004	<b>IV</b>		Review	<u>Patienten nach Schädel-RT</u>	<u>Endokrinologische Störungen nach Schädel-RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gefahr des <u>Hypophysenausfalls</u> bei RT in der <u>hypothalamohypophysären Region</u> (je nach Dosis, Zeitraum nach Therapie)</li> <li>- <u>GH</u> am sensitivsten gegenüber RT, gefolgt von Gonadotropinen, ACTH, TSH</li> <li>- <u>ACTH, TSH-Achse relativ resistent</u> gegen RT, aber Schäden doch möglich</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige/frühe Pubertät, Gonadotropinmangel:</u> geringe</li> </ul>	<b>G, W</b> UK, Ref.26	

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis in präpubertärem Alter <u>Gonadotropinmangel</u>, <u>Pubertätsverzögerung</u>: höhere Dosis &gt;40 Gy</li> <li>- <u>Verschiedenste Hormonmangel-syndrome</u>: kraniale RT inkl. Hypothalamo-hypophysäre Achse</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 100% (&gt;30 Gy auf hypoth.-hypophy.Achse) nach 3y, 65% (&lt;30 Gy --) nach 5y, nach Hypophysenadenom (37,5-42,5 Gy in 15-16 Fraktionen) 100% nach 5y</li> <li>- <u>ACTH-/TSH-Mangel</u></li> </ul>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Multipler Hormonmangel nach kranialer RT</u>: Notwendigkeit der langfristigen Betreuung durch Endokrinologe</li> <li>- <u>jährliches Assessment</u> der Hypophysenfunktion</li> </ul>

<sup>1</sup> Referenznummer, Author  
<sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ Ethische Verpflichtung/Patientenreferenz  
<sup>3</sup> Schottische LL/Lehrbuch  
„tendenziell“ = in Statistik ohne eindeutige Signifikanz, Trend aber erkennbar

## E.2.3 Reviews-Knochen

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>2008-heute</b>									
10/Burns KC	2009	<b>IV</b>		Review			Endokrinologische Spät- folgen pädiatrischer Tumorerkrankungen	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alkylantien</u>: höchstes Risiko für Gonaden, m: lebenslanges Risiko, w: Schutz präpubertär, CAVE: höhere Dosierung oder Kombination mit RT kann Schutzeffekt im jungen Mädchenalter aufheben höchstes Risiko: 600 mg/m<sup>2</sup> Busulfan, 7,5 g/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid</li> <li>- <u>Antimetabolite</u>: Osteopenie nach Methotrexat (Knochen-dichteverlust, Frakturen), Steroiden  Hypothyreose/GHD/Gonadotropinmangel nach intrathekalem Methotrexat, geringe Körpergröße</li> <li>- <u>Wachstumsproblem/verzögerte Pubertät</u>: Kortikosteroide</li> <li>- <u>RT</u>: <u>Schädel-RT</u>: - GHD -&gt; junges Alter, ≥18 Gy</li> </ul>	<b>T, G, B</b> USA, Ref.57

- zentrale Hypothyreose/  
Gonadotropinmangel nach  
mind. 24 Gy auf ZNS
- vorzeitige Pubertät: weiblich,  
junges Alter, >18 Gy
- ACTH-Mangel ->  $\geq 24$  Gy  
oder bei Patienten mit  
Hirntumor und GHD/Hypo-  
thyreose
- Adipositas: ZNS-RT, junges  
Alter, weiblich, Leptingen-  
mutation, Dyslipidämie, Hyper-  
glykämie
- Hals-/cervikale-RT:
- Primäre Hypothyreose ->  
 $\geq 20$  Gy
- Hyperthyreose ->  $\geq 35$  Gy
- Schilddrüsenknoten
- Becken-RT:
- Infertilität: männlich (1-3 Gy  
auf Hoden reversible, 5-6 Gy  
eher irreversible, >6 Gy  
permanente Azoospermie)
- verzögerte Pubertät:  
männlich >20 Gy auf Hoden
- Ovarienschaden: weiblich  
>24 Gy kraniospinal
- ALL-Therapie: TBI/ Alkylantien  
vor Transplantation ->  
Gonadenschaden, primäre  
Hypothyreose, Hypophysen-  
vorderlappeninsuffizienz)
- AML-Therapie: s. ALL-  
Therapie
- Neuroblastom-Therapie:  
falls Becken-/Schädel-RT nötig  
-> primärer Hypogonadismus,  
Hypophysenausfall
- Rhabdomyosarkom-Therapie:  
Alkylantien -> primärer Hypo-  
gonadismus, kraniale RT ->

- Hypophyseninsuffizienz
- Knochentumorthherapie:  
Osteoporose; Alkylantien -> primärer Hypogonadismus; Becken-RT -> primärer Hypogonadismus, Schädel-RT -> hypothalamo-hypophysäre Ausfälle
- Hirntumorthherapie: je nach Tumorlokalisation -> evtl. Hypophyseninsuffizienz, primäre Hypothyreose

**Spätfolgen: s. auch Risiken**

- Infertilität: Sertoli-Zellen sensitiv gegenüber Schaden durch CT (geringe/fehlende Spermien), m: Infertilitätsrisiko schon bei geringer Dosis oder Fertilität reduziert mit erhöhtem FSH/Inhibin bei normalem/erhöhtem LH
- Reduzierte Oozyten: Alkylantientherapie
- Osteopenie, Hypothyreose
- GHD/Gonadotropinmangel: Antimetabolite
- GHD: geringes IGF-I/IGFBP3, geringer GH-Stimulationspeak (<10 ng/ml)

**Nachsorge:**

- nach Alkylantien: jährlich körperliche Untersuchung, LH/FHS im 11. LJ (Baseline), w: Östradiol, m: Testosteron
- Gonadale Dysfunktion: jährlich Knochendichte
- Verzögerte Pubertät: kein Östrogen/Testosteron <12 LJ., falls zu klein für Alter, geringdosierter Geschlechtshormonersatz

								<p>Jungen: 12-15y: geringe Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d für 2-3y (Ziel: Testosteron 50mg/dL); &gt;15y Dosierung anheben wie für normale Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d über 1y (Ziel: 50 mg/dl, dann 100mg/dl; 150 mg/dl für jeweils 1y, dann 200-800 mg/dl)</p> <p>Mädchen: geringe Körpergröße -&gt; Premarin 0,3 mg/d für 2-3y, Provera 10mg/d über 10 d alle 3 Monate, &gt; 14y Dosisanpassung wie für größere Mädchen, normale Körpergröße -&gt; Premarin 0,3 mg/d für 2y, dann 0,625 mg/d für 1y, Provera 10 mg/d für 10d, dann monatl. BCP-Paket</p> <p>nach Becken-RT: halbjährlich-jährlich Fertilitätsbeobachtung bis Pubertätsbeginn, LH/FSH/Testosteron bei klinischer Indikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteopenie:</u> nach Methotrexat DEXA (nach Alter, Geschlecht, Größe) im 18 LJ., falls klinisch indiziert, Vit.D/ Calciumzufuhr optimieren, gewichtsstabilisierende Bewegung, Natrium- und Phosphatvermeidung, kein Rauchen, Verbesserung Knochendichte durch GH-/Geschlechtshormonersatz, Biphosphonate i.v. alle 3 Monate oder jährlich oder</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---



11/Chemaitilly W	2010	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> 23y	<u>CCSS-</u> <u>Population:</u> N=14.000	Dokumentation endokriner Störungen/Spät-folgen	<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	<b>G,T,B,A,W</b> USA, Kanada, Ref.158

						<p><u>Überlebende</u> (Erst- diagnose zwischen 1970-1986) aus 26 Institutionen</p>	<p>nach onkologischer Intervention im Kindes- und Jugendalter</p>	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: &gt;30 Gy innerhalb 5y nach Exp. (kum. Inzidenz 90%), TBI</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: erhöhtes Risiko für Mädchen &lt;5y oder &gt;50 Gy (Insid.10-20%), junges Alter, hoher BMI</li> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: 18-24 Gy Defizite der Gonadotropinsekretion (ALL) (&gt;30 Gy -&gt;weniger Schwangerschaften), &gt;50 Gy Inzidenz 10-20%, &gt;10 LJ., Diagnose: Medullablastom</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: RT, weiblich, Weiße, &gt;15LJ., <u>radioaktiv markierte Agenzien</u> (<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidin/<sup>131</sup>I-labeled monoklonale Antikörper), Hodgkin-Lymphom</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Halsbestrahlung (Hodgkin), &gt;35Gy auf Schilddrüse bzw. Absorptionsrate &gt;15Gy</li> <li>- <u>Alkylantien</u>: höheres Alter -&gt; vorzeitige Menopause, Exposition mit Procarbazin (jedes Alter)/ Cyclophosphamid (13-20 LJ.), HSCT-Therapie mit myoablativer Hochdosis-therapie mit Busulfan, Melphalan, Thiotepa, meist Normalisierung der Ovarienfunktion während post-therapeutischer Periode, aber vorzeitige Menopause (20/30 LJ.) wg. reduzierter Follikelanzahl/Follikelwachstum,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	---	--

weniger (aber unbeeinträchtigte) Schwangerschaften nach Lomustin/  
Cyclophosphamid

- Radiatio der Ovarien: 10-20 Gy Risiko, >20 Gy wahrscheinlich, bei vorheriger Ovarientransposition meist Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit, weniger Schwangerschaften nach >5 Gy
- TBI: 50% normale Pubertät/Menarche, Ovarien-schaden bei allen Mädchen >10y während Therapie, wenige mit Funktionsnormalisierung (dann Risiko für Fehl-/Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht)
- Radiatio+Alkylantien vorzeitige Menopause trotz geringer Dosen möglich (kum. Inzidenz 30%)
- Übergewicht, Adipositas:  
Risiken: w, Schädelbestrahlung, Dexamethason, junges Alter (< 5y, frühe Adipositas)  
Dexamethason: negativer Effekt auf Körperzusammensetzung temporär  
Radiatio: w, >20Gy (<4 LJ.)  
-> BMI >30, Schädelbestrahlung starker BMI-Anstieg, GHD -> Adipositas  
SNP: homozygoter SNP (Arg Allele bei Gln223Arg) im Leptin-Rezeptor-> BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, v.a. bei Kopfbestrahlung, sechs mal

häufiger adipös

**Spätfolgen:**

- GHD:
  - skeletale Dysplasie: Sitzhöhe eher betroffen als Standhöhe
- vorzeitige Pubertät
- hypogonadotroper Hypogonadismus
- ACTH-Mangel: nach OP-> sofort, nach Radio-Dosis >30 Gy mögliche kum. Inzidenz nach 4 y 38%

- TSH-Mangel: Glukokortikoide -  
> abh. von Effektdosis und  
Behandlungsdauer, Radiatio -  
> >30-40 Gy, >42 Gy kum.  
Inzidenz von 23% nach 4y
- Hyperprolaktinämie:  $\geq 50\text{Gy}$
- Autoimmunerkrankung nach  
HSCT: Hypothyreose mit/ohne  
vorherige hyperthyreote Phase  
bei positiven TG-AK/TAKoder  
Hyperthyreose mit positiven  
TRAK
- Schilddrüsenneoplasien  
(benig/malig): Hodgkin  
Lymphom, <10.LJ., 20-29Gy  
->dosisabhängiger, linearer  
Anstieg, ab >30 Gy Abwärts-  
trend), mittlere Latenzzeit  
20,8 y
- Leydigzellschaden/Testosteron  
-insuffizienz: selten, kum..  
Inzidenz 10-57%, manifest  
erst in mittlerem Jugendalter  
- nach Alkylantientherapie  
(10-57%) -> erhöhtes LH,  
Testosteron gering, red.  
Libido, erektile Dysfkt.,  
Knochendichte/Muskelmasse↓  
- nach RT: dosis- und invers  
altersabhängig (Leydigzellen  
unempfindlicher als Keim-  
zellen), <20Gy normales  
Testosteron, >24Gy Leydig-  
zellschaden (falls präpubertär  
Totalausfall, benötigen  
Androgensersatz), >33 Gy  
Leydigzellausfall bei 50%  
Jugendlicher/ Erwachsener
- Keimzellausfall  
Hodenvolumen ↓, FSH ↑ ,  
Inhibin-B ↓

--	--	--	--	--	--	--	--

- Cyclophosphamid: <7,5-10 g/m<sup>2</sup> oB, >10 g/m<sup>2</sup> Risiko, >20 g/m<sup>2</sup> Oligo-/Azospermie/Infertilität
- Procarbazin: dosisabhängige Beeinträchtigung Spermatogenese
- abwechselnde MOPP vs. Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin-Zyklen: weniger Schäden bei dreimaliger statt sechsmaliger Durchführung
- Busulfan/Cyclophosphamid: Keimzellepithelschäden, evtl. weniger bei geringen Dosen (120 mg/kg Cycloph./16 mg/kg Busul.)
- Radiatio: kum. Risiko 40-60%, <0,15 Gy mögliches Risiko -> Spermatogenese ↓ (<1-2 Gy Erholung möglich, >2-3 Gy selten), immer bei TBI
- Akuter Ovarienausfall (AOF)  
Gonadotropine ↑ bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (FSH, Estradiol ↓), nicht bei Kindern, einsetzen kurz nach Therapie – Jahre danach (-40 LJ.)
- präpubertär-> verzögerte Pubertät, prim. Amenorrhoe
- während/nach Pubertät -> gehemmte Pubertät, sek. Amenorrhoe, menopausale Symptome; vorzeitiger Verlust der Östrogenproduktion ->Osteoporose, KHK
- Knochenprobleme: Risiken: Grunderkrankung, Exposition

Glukokortikoide, Methotrexat,  
GHD, Sexualhormonmängel ->  
Osteopenie, Osteoporose,  
Frakturen (39% bei ALL),  
geringere Knochendichte  
(Glukokortikoide, gen. Prä-  
disposition (CRHR I SNP),  
Methotrexat)

- Übergewicht, Adipositas:  
nach ALL, Hirntumoren (nahe  
Sella-Region -> hypoth-  
hypoph.Schaden -> morbide  
Adipositas)
- Diabetes mellitus  
bei TBI, Abdomen-RT,  
Alkylantien -> Wirkung auf  
Insulinsensitivität (Insulin-  
resistenz)

**Nachsorge:**

- GHD: Fehlen „Gold-Standards“, halbjährlich Screening auf verminderte Wachstumsgeschwindigkeit Sitzhöhe bei WS-Bestrahlung, Pubertätsstadium, Gewicht/BMI, geeignete Verfahren: GH-Stimulation mit Insulintoleranztest, eher ungeeignet: GH-Stimulation mit Arg/GnRH, Dokumentation Spontansekretion, IGFI/IGFBP3 Therapie: früher GH-Ersatz (positiv korr. mit verbesserter Finalhöhe (Ausnahme >20Gy auf WS), bei gleichzeitig verfrühter Pubertät besserer Größenoutcome mit GH+GnRH, evtl. höheres Risiko für Zweittumore bei GH-Ersatz
- vorzeitige Pubertät: Screening w: frühe Menarche, Brustentwicklung bis 8y, Uterus-Sono, Östradiol, m: Pubesbehaarung vor 9LJ., (Hodenvolumen kein guter Marker!), Testosteron, beide: Röntgenlinke-Hand (>2 SD), Gonadotropinsekretionstest (LH>FSH)
- Keimzellausfall: allen Jugendlichen sollte vor Therapie Möglichkeit zur Aufbewahrung in Samenbank angeboten werden
- Übergewicht, Adipositas: hypothalamusschädigungsbedingte Adipositas Versuche mit Ocreotid, Dextroamphetamin erfolgreich

12/Cohen A	2008	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende</u> die <u>mit HSCT</u> <u>behandelt</u> wurden	Endokrinologische Spätfolgen nach HSCT	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Wachstumsstörungen:</b> - RT-bedingte Schäden des hypothalamo-hypophysären Systems -> periphere Knochen-, Knorpel- und Epiphysenfugen-Läsionen - gonadal bedingte Störungen von Pubertät/Schilddrüse, längerfristige Behandlung mit Cortison - RT: kranial oder TBI -> reduzierte Endkörpergröße, verbesserter Outcome „Endgröße“ durch Fraktionierung -> Veränderung Körperproportionen zugunsten Verringerung der Sitzhöhe (Schaden Wirbelsäule)	<b>W,G,T,B,A</b> Daten teilweise aus dem EBMT—Operational Manual von 1999 entnommen, Europa, Ref.35
------------	------	-----------	--	--------	--	---	---	--	---

### Spätfolgen:

- GHD: Datenlage sehr widersprüchlich (20-85%)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus: bei TBI, Busulfan kraniale RT (18-42 Gy hypoth. Schaden-> GnRH-Mangel (>30 Gy); selten verfrühte Pubertät (>24 Gy))
- Gonadale Probleme:
  - Hoden: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - pre-HSCT: Hochdosis-CT/bilaterale Bestrahlung -> Azoo-/Oligospermie, erhöhtes basales TSH; BU 16mg/kg und CY 200 mg/kg -> Hodenschaden (83% Azoospermie, verändertes LH, FSH, Testosteron, pubertäts-/altersunabhängig)
    - Leydig-Zellen: relativ stabil, vereinzelt LH ↑ und normales bis ↓ Testosteron (kompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus), Hormonersatztherapie nur bei starkem Schaden nötig, Hodenvolumen unter Norm
  - Ovarien: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - > Gonadotropine ↑, Östradiol ↓ und allg. Pubertätsprobleme
    - Radiatio: Oozytenschaden (50%) bei < 2 Gy, permanenter Schaden >10 Gy;
    - Alkylantien: BU -> immer Ovarienausfall, selten Normalisierung, CY -> geringeres Ausmaß Ovarien-

schaden

- vorzeitige Menopause:

erhöhtes Risiko (Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, sexuelles Desinteresse)

- Fertilität:

Schwangerschaften selten (Hochrisiko-, Spontanaborte- und Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, öfter Sektio -> v.a. nach HSCT+TBI oder nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Techniken)

- primäre Hypothyreose: 15% TBI>CT alleine

- subklinische Hypothyre. (kompensiert) (leicht TSH ↑, normales fT4), kaum Ansprechen auf Tests

- Adaptive-Transfer-Auto-immunerkrankung: selten nach Transfer von erkranktem Spender Thyreoditis oder Graves Hyperthyre (Monate-5y danach)

- sek. Schilddrüsen-CA: Inzidenz bei Transplantation 3,26%, höchstes Risiko junges Alter (RR:24,61 0-10y; 4,8 11-20y) Bestrahlung (RR:3,44), weiblich (RR:2,79), chron. GvHD (RR:2,94)

- Radiatio: Dosis/Fraktionszahl korreliert mit Grad der Dysfunktion (15% bei Einzeldosis 10 Gy, TBI bis 89% bei fraktion. 125cGy)

- Diabetes mellitus: vorübergehende Beeinträchtigung der pankreatischen β-Zellfkt.

--	--	--	--	--	--	--	--	--

beobachtet -> extrem wenig Studien, Mechanismen unklar

**Nachsorge:**

- GHD: behandelbar (GH) bei HSCT VOR 10 LJ., kein Rezidiv-, jedoch Zweitumor-Risiko durch GH-Gabe (CCSS, N=361) CAVE: Vorsicht bei GH-Therapie nach HSCT, kontroverse Datenlage
- Wachstum: halbjährlich Wachstum/ Wachstums-geschwindigkeit während Kindheit, bei jeder SD-Score Abweichung von alters-/geschlechtsadaptiertem Mittel klinische/ laborchemische Ursachensuche
- Gonaden: Samenbank bei sexuell gereiften Jugendlichen, unmöglich präpubertär, neuere Technologien: Spermienextraktion, intra-zytoplasmatische Spermieninjektion (bei schlechter, geringer Spermienqualität)
- Vorzeitige Menopause: auch bei normaler Ovarienaktivität -> Östrogen-/Progesteron-ersatz indiziert spontane Normalisierung Ovarien-schaden: noch nach Jahren möglich, z.B. Menstruationszyklus nach CY/TBI\_(0.35-10y; 0,24-7y) -> Hormongabe für 3-4 Monate alle 3-4 y aussetzen, v.a. wenn HSCT in jungen Jahren
- Hypogonadotroper Hypogonadismus: Ersatztherapie mit allmählicher Östrogen-erhöhung

- Fertilität: fertilitätserhaltende Maßnahmen (Spermien-/Ovar-/Oozyten-/Hodengewebe Cryo-preservation) zu selten  
CAVE: Methoden können bei hämatologischen/ gonadalen Tumoren zur Rückführung maligner Zellen in Körper führen!
- Knochen: Einsatz von Bisphosphonaten + Geschlechtshormonen zur Osteoporoseprävention nur an Erwachsenen getestet, keine syst. Kinderstudien
- primäre Hypothyreose: Thyroxinbehandlung mit TSH-kontrolle alle 6 Monate
- subklinische Hypothyreose: Diskussion über L-Throxin-Behandlung (Gefahr der iatr. induz. Hyperthyr.), 6-monatige TSH-Prüfung (Gabe nur bei erhöhtem/steigendem TSH)
- Autoimmunerkrankung (Adaptiv-Transfer-Schild-drüse): TPO-AK, Anti-TG, anti-TSH-Bestimmung, Schilddrüsenfunktion, Sono
- Diabetes mellitus: Überwachung Nüchtern-BZ, HbA1C im HSCT-Follow-up
- Größe, Gewicht vor der HSCT, dann halbjährlich bis Erreichen Endgröße, Hodenvolumen, Brustentwicklung (Pubertätsstadium) halbjährlich bis Pubertätsende  
Labor: Glukose, TSH, fT4, IGF-I, LH, FSH, Testosteron,

								<p>Östradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei vermutetem endokr. - organischem Ausfall Hinzu- ziehen Endokrinologe, pharmakologische Provokationstests, radio- logische Untersuchungen</li> </ul>	
14/Dahllof	2008	<b>IV</b>		Review	30 y-Follow- up (?)	<u>Überlebende</u> <u>nach hämato-</u> <u>poetischer</u>	Spätfolgen nach HCT	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> GHD: weniger als Hälfte mit GH-</p>	<b>W,T,G,A,B</b> Ref. 42

Stammelltrans-  
plantation  
(HSCT)

Ersatztherapie (Ärzte bezweifelten Benefit)

**Risiken/Spätschäden:**

GHD (nach 2-3y, 20-85%):

- ZNS-/Schädelbestrahlung (nach Alter; Zeitraum seit Behandlung, Dosis -> 30 Gy, kleinere Dosis bis 10 LJ. kein GHD)
- CT: CY oder BU/CY keine Auswirkungen
- TBI: bei ZNS-Bestrahlung vor TBI, größtes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen bei Jungen

Schilddrüse:

- Radiatio = Risiko, nur CT meist normale Funktion
- Radiatio: kompensierte Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalen Hormonleveln ODER Entwicklung offenkundiger Hypothyr.
- Schilddrüsenabnormalitäten bei 44% nach Kopf-/Halsbestrahlung

Pubertät:

- CT: CY alleine keine Probleme, CY/BU hypergonadotropher Hypogonadismus
- TBI (fraktioniert): ca. 1/2 normale Pubertät

Diabetes mellitus:

- Leukämie in Kindheit
- Nicht-Kaukasier
- Diabetes in Familienhistorie
- Frühe L-Asparaginase-Verg. hier: 20% mit Hypertonie, Hyperlipidämie mit Hinweisen auf Entwicklung eines MetS

Knochen:

- HCT, anhaltende Glukokortikoidtherapie für GVHD -> reduzierte Knochendichte: hohes Risiko für osteoporotische Frakturen
- Chron. Erkrankung, Glukokortikoidtherapie, TBI, zytotoxische Agentien -> beeinträchtigte Knochenmineralisation durch Störungen der Ca-/Vit.D-Homöostase, Osteoblasten-/klasten-Funktion, gonadalen Hormonsekretion, GHD

**Nachsorge:**

GHD:

- Neuere Daten zeigen Effizienz von GH-Gaben 0,04 mg/kg-0,06 mg/kg in Pubertät (Endgröße)
- Bestes Ansprechen von Patienten <10 LJ. bei GH-Ersatz
- GH-Therapie sollte bis Abschluss d. sexuellen Reife andauern
- Bestes Management durch pädiatrischen Endokrinologe
- jährlich Größenscreening mit Stadiometer
- jährlich bis sex. Reife: Knochenalter

Schilddrüse:

- jährlich: TSH, T4, fT3, Schildr.-Sono
- bei Hypothy. Thyroxin-Therapie durch päd. Endokrinologe

Gonaden:

- jährlich ab 10 LJ.: Tanner

							<p>Stadien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LH, FSH, Östradiol, Testosteron</li> <li>- Evtl. Profit durch Hormonersatz (Päd. Endokrinologie) für Kinder mit Anzeichen für verspätete Pubertät: Beginn gering mit allmählichem Anstieg, um natürl. Hormonproduktion zu stimulieren/ vorzeitige Skelettreifung zu vermeiden/den pubertären Wachstumsspur zu unterstützen</li> <li>- Bei normaler Entwicklung/ Gonadotropinen/Sexu- hormonalen: Beratung hinsichtlich Sexualverhalten</li> </ul> <p><u>Diabetes mellitus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nüchtern-BZ</li> <li>- Diabetesmanagement (Typ I/II) durch päd. Endokrinologie)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach 3./12. Monat, dann jährlich: DEXA</li> <li>- monatlich bis BMD-Normalisierung (innerhalb 1 SD): Ca, Vit.D, Bisphosphonate</li> </ul>	
18/Fulbright JM	2011	<b>IV</b>		Review	<u>N=14.357</u> aus der CCSS-Population stammende <u>Überlebende von ALL/AML</u>	<u>Allg. Spätfolgen der Leukämietherapie im Kindesalter</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von CRT bei Standard-/und gering-Risiko-ALL bzw. niedrige Dosierung bei riskanteren ALL-Formen</li> <li>- Vermeidung der direkten Hodenbestrahlung, falls möglich</li> <li>- Kardioprotektion mit Dexrazoxan</li> <li>- &gt;300 mg/m<sup>2</sup> Anthrazykline,</li> </ul>	<b>A, G, W, B, T</b> USA, Ref.132



GHD, Leptingen-Rezeptor-SNP (Gln223Arg) erhöht Risiko signifikant bei Mädchen mit mind. 20 GY CRT, chron. Steroidgebrauch, steroid-induzierte Myopathie, vincristin-induzierte Neuro-pathie, Größenverlust durch CRT und/oder CT (BMI ↑)

- Fertilität: meist kaum Problem, falls nicht CRT erhalten oder nach Hochdosis-Cyclophosphamid
- Hypogonadismus: CRT
- frühe Pubertät: CRT
- ACTH-Mangel: CRT

**Spätfolgen: s. auch Risiken**

- GHD: 40%, tonisch hyperstimulierte hypothalamische GH-Sekretion, während Pubertät geringe (GH-) Reserven wg. hohem Bedarf -> Ausbildung manifester GHD/Wachstumsstillstand
- vorzeitige Pubertät: 92% Mädchen Menarche im normalen Alter (vs. 97% Kontrolle)
- primäre Hypothyreose
- zentrale Hypothyreose: 3-5%
- anhaltende NN-Suppression
- Übergewicht/Adipositas: 11-48% ÜG, 6-48% ob, generell höheres Risiko als Allgemeinbevölkerung/ Geschwisterkinder
- Fertilität: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit 0,70 (95%CI[0,69-0,84] p<0,001), gesenkt durch hypothalamohypophysäre Dosen >30Gy,



20/Haddy TB	2009	<b>III</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 1997- Jun 2005	N=324 AL- <u>Überlebende</u> einer LFTU- Klinik  N=228 Weiße, N=48 Schwarze, N=20 Latinos N=12 andere	Spätfolgen nach AL- Therapie (Langzeitüberlebende: Follow-up 0-25y (MW= 5,3))	COG (LFTU) <b>Allgemein:</b> - Spätfolgen: 74,1% <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> 9,9% (6,5% aHT, 3,4% Herzprobleme) Schwarze/ Latinos eher als andere - <u>Osteoporose/-penie:</u> : 7,1% weniger häufig bei Schwarzen/ Latinos - <u>Verzögerter Wachstum:</u> 5,6% - <u>Adipositas:</u> 4,6% - <u>Verzögerte sexuelle Reifung:</u> 6,8% durch Radiatio, Alkylantien <b>Nachsorge:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> EKG, natriuretische Peptide - <u>Osteoporose/Osteopenie:</u> Calcitonin, Ca, Vit.D, Bis- phosphonate, Bewegung, kein Rauchen, keine H2CO3- haltigen Getränke	<b>A,B,W,G</b> single-center-report, Schwarze und Latinos nur 6,1-6,4 y nachuntersucht, andere 12,1 y, Ref.52
23/Hobbie WL	2008	<b>III</b>		Report/ Fall-Serie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1997-2001	N=34 Neuroblastom- Überlebende nach autolog- peripherer- <u>Tandem- Blutstamm- zelltrans- plantation</u> (PBSCR) und <u>TBI</u> N=18 verstorben	Erfassung von Spätkomplikationen nach PBSCR	<b>Allgemein:</b> sehr kleines Kollektiv einer einzelnen Institution <b>Therapie:</b> - fünf Zyklen Alkylantien (Cisplatin, Ifosfamid, Cyclo- phosphamid, Doxorubicin, Etop oside, Carboplatin) - Resektion und lokale Bestrahlung (1,080 cGy) des Primärtumors - Zweimalige, myeloablative	<b>W,B,G,T</b> USA, Ref.28

					N=4 ohne Follow-up N=13 (Stadium III-Neuroblastom) ausgewertet	<p>Therapie (inkl. TBI, 1,200cGy) mit PBSCR</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle 13 Patienten (Median 6(2-8) Folgen)</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u> (53,8%), Grade I/II (N=5 zzgl. GHD)</li> <li>- <u>Ovarienschaden/Hypogonadismus</u> (15,4%), Grade III/IV</li> <li>- N=4 der 8 Kinder im pubertären Alter -&gt; spontane <u>Pubertät</u>, N=1 nicht (normale Gonadotropine), vorzeitige Pubertät (N=1)</li> <li>- <u>GHD</u> (53,8%), Grade I/II, (CAVE: alle 13 unter SD nach Alter/Geschlecht; GHD+: -2,8 SD (+/-0,73), GHD-: -1,68 SD (+/-) 0,53), p=0,07))</li> <li>- <u>NN-Insuffizienz</u> (N=1)</li> <li>- <u>BMI</u> normal, aber altersadaptierte Z-Scores für BMI (-3,17 bis 1,47 (0,4 SD +/-1,3) und Gewicht (-3,97 bis 0,4 (-1,3 SD +/-1,2) auffällig, v. a. Jungen eher untergewichtig</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Hormonersatztherapie</li> <li>- <u>GHD:</u> vorher Wachstumsgeschwindigkeit gering (-1,2 SD (+/-1,78)), gutes Ansprechen auf Standarddosierung GH (0,3 mg/kg) (+2,7 SD im ersten y), aber schlechteres Wachstum als bei isolierter GDH</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---

31/Lodish MB	2010	<b>IV</b>		Review				bei Christian zur Relevanzbewertung !!!	<b>T,B,W,G,A</b>
42/Nathan PC	2009	<b>IV</b>		Review		<u>ALL-Überlebende</u> <u>allgemein</u>	Übersichtsarbeit über <u>Langzeit-Outcome von</u> <u>ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 25 Jahre nach Diagnose (1970/1980) berichten 65% über Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: GH-Ersatztherapie kontrovers diskutiert wg. möglicher Bildung von sek. malignen Neoplasien (CCSS: 6/119 Überlebenden SMN)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 24 Gy</u> -&gt; neuroendokrine Störungen</li> <li>- <u>CRT: 12/18 Gy</u> oder <u>Ersatz der Bestrahlung durch CT</u> (intra-thekale/systemische Medis oder Hochdosis-methotrexat) -&gt; <u>Risiko neuroendokrine Störungen</u>↓</li> <li>- <u>CT: Antrazykline</u> (Doxorubizin, Daunorubizin), <u>Oxazaphosphorine Alkylantien</u> (Cyclophosphamid), <u>Kortikosteroide</u> (Prednison, Dexamethason), <u>Hoch-Dosis-Methotrexat</u></li> <li>- <u>GHD/kleine Statur</u>: jung bei Diagnose, weiblich</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: weiblich, CRT: 18-24 Gy</li> <li>- <u>Adipositas</u>: weiblich unter 4.LJ</li> <li>- <u>Osteoporose/Osteonekrose</u>: v.a. bei Kortikosteroiden</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: schon bei 10/18 Gy, meist aber ab ≥24 Gy, häufiger bei CRT; CT: einige Kortikosteroide</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: Risiken s.o., aber 92% (aus CCSS vs. 97% Kontrollen) Menarche in</li> </ul>	<b>W, T, A, B, G</b> USA, Kanada, Ref. 137

- normalen Alter
- Primäre Hypothyreose:  $\geq 10$  Gy direkt auf Schilddrüse bei kranialer, kraniospinaler RT und TBI
  - Zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie, Gonadotropin-Insuffizienz, zentrale Hypothyreose:  $\geq 40$  Gy -> nur bei rezidivierender ZNS-Erkrankung
  - Adipositas:
    - ALL-Überlebende bewegen sich während/nach Therapie weniger -> geringerer Energieverbrauch; Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Störungen, einschl. MetS (häufig Manifestation mind. 1 Symptom davon, öfter nach CRT)
    - während Phasen mit unterdrückter Immunität oder Krankenhausaufenthalt wenig Möglichkeit für körperliche Betätigung, oft auch unterbunden durch Umfeld, gepaart mit veränderten Ernährungsgewohnheiten, passivem Fernsehen, PC-Spielen etc.
    - Höhere Insulin, Glukose, LDL, TG's, Leptin-Spiegel, BMI nach CRT
    - CRT  $\geq 20$  Gy, 8 Jahre nach Behandlung schnellerer BMI-Anstieg als bei Geschwisterkindern (CCSS), -> Induzierung einer GHD! (zentrale Rolle), Leptinresistenz, SNP Leptin-Rezeptoren Gln223 Arg, Fettumverteilung





<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u></li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose:</u> 10-28% nach fraktionierter TBI</li> <li>- <u>Autoimmunhyperthyreose:</u> nach Transfer abnormer T-/B-Zellklone von Spender auf Empfänger</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Oligo-/Azoospermie nach TBI (m), primärer Ovarienschaden nach TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid (w), verhaltene Leydigzell-Fkt. nach Zyto-reduktion (m)</li> <li>- <u>reduzierte Knochendichte/Osteoporoserisiko:</u> nach kranialer RT, Glukokortikoide (GvHD), Geschlechtshormoninsuffizienz</li> </ul>
<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> regelmässige Knochendichtemessung bei Gefährdung, bei geringer oder grenzwertiger Dichte Ca/Vit.D-Supplemente, Nikotinabstinenz, gewichtserhaltende Bewegung), bei stark niedriger Dichte Sexualhormone, GH-Ersatz, Bisphosphonate)</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Spermatogramm (m) bei Verdacht</li> </ul>

<sup>1</sup> Referenznummer, Author

<sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ Ethische Verpflichtung/ Patientenreferenz

<sup>3</sup> Schottische LL/Lehrbuch

„tendenziell“ = in Statistik ohne eindeutige Signifikanz, Trend aber erkennbar

## E.2.4 Reviews-(Neben-) Schilddrüse, Nebennieren

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>2008-heute</b>									
10/Burns KC	2009	<b>IV</b>		Review			Endokrinologische Spät- folgen pädiatrischer Tumorerkrankungen	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alkylantien</u>: höchstes Risiko für Gonaden, m: lebenslanges Risiko, w: Schutz präpubertär, CAVE: höhere Dosierung oder Kombination mit RT kann Schutzeffekt im jungen Mädchenalter aufheben höchstes Risiko: 600 mg/m<sup>2</sup> Busulfan, 7,5 g/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid</li> <li>- <u>Antimetabolite</u>: Osteopenie nach Methotrexat (Knochen-dichteverlust, Frakturen), Steroiden  Hypothyreose/GHD/Gonadotropinmangel nach intrathekalem Methotrexat, geringe Körpergröße</li> <li>- <u>Wachstumsproblem/verzögerte Pubertät</u>: Kortikosteroide</li> <li>- <u>RT</u>: <u>Schädel-RT</u>: - GHD -&gt; junges Alter, ≥18 Gy</li> </ul>	<b>T, G, B</b> USA, Ref.57

- zentrale Hypothyreose/  
Gonadotropinmangel nach  
mind. 24 Gy auf ZNS
- vorzeitige Pubertät: weiblich,  
junges Alter, >18 Gy
- ACTH-Mangel ->  $\geq 24$  Gy  
oder bei Patienten mit  
Hirntumor und GHD/Hypo-  
thyreose
- Adipositas: ZNS-RT, junges  
Alter, weiblich, Leptingen-  
mutation, Dyslipidämie, Hyper-  
glykämie
- Hals-/cervikale-RT:
- Primäre Hypothyreose ->  
 $\geq 20$ Gy
- Hyperthyreose ->  $\geq 35$  Gy
- Schilddrüsenknoten
- Becken-RT:
- Infertilität: männlich (1-3 Gy  
auf Hoden reversible, 5-6 Gy  
eher irreversible, >6 Gy  
permanente Azoospermie)
- verzögerte Pubertät:  
männlich >20 Gy auf Hoden
- Ovarienschaden: weiblich  
>24 Gy kraniospinal
- ALL-Therapie: TBI/ Alkylantien  
vor Transplantation ->  
Gonadenschaden, primäre  
Hypothyreose, Hypophysen-  
vorderlappeninsuffizienz)
- AML-Therapie: s. ALL-  
Therapie
- Neuroblastom-Therapie:  
falls Becken-/Schädel-RT nötig  
-> primärer Hypogonadismus,  
Hypophysenausfall
- Rhabdomyosarkom-Therapie:  
Alkylantien -> primärer Hypo-  
gonadismus, kraniale RT ->



								<p>Jungen: 12-15y: geringe Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d für 2-3y (Ziel: Testosteron 50mg/dL); &gt;15y Dosierung anheben wie für normale Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d über 1y (Ziel: 50 mg/dl, dann 100mg/dl; 150 mg/dl für jeweils 1y, dann 200-800 mg/dl)</p> <p>Mädchen: geringe Körpergröße -&gt; Premarin 0,3 mg/d für 2-3y, Provera 10mg/d über 10 d alle 3 Monate, &gt; 14y Dosisanpassung wie für größere Mädchen, normale Körpergröße -&gt; Premarin 0,3 mg/d für 2y, dann 0,625 mg/d für 1y, Provera 10 mg/d für 10d, dann monatl. BCP-Paket</p> <p>nach Becken-RT: halbjährlich-jährlich Fertilitätsbeobachtung bis Pubertätsbeginn, LH/FSH/Testosteron bei klinischer Indikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteopenie:</u> nach Methotrexat DEXA (nach Alter, Geschlecht, Größe) im 18 LJ., falls klinisch indiziert, Vit.D/ Calciumzufuhr optimieren, gewichtsstabilisierende Bewegung, Natrium- und Phosphatvermeidung, kein Rauchen, Verbesserung Knochendichte durch GH-/Geschlechtshormonersatz, Biphosphonate i.v. alle 3 Monate oder jährlich oder</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								<p>p.o.wöchentl./mtl.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körpergröße:</u> Behandlung der Grundstörung (GHD, Schilddrüsenhormonmangel)</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Startdosis L-Thyroxin: primäre/zentrale: 3-125 mcg/kg/d, Dosisanpassung (Ziel primär: TSH 0,5-2 mU/l; zentrale: fT4 über 1/3 des Normwertes)</li> <li>- <u>GHD:</u> GH 0,3 mg/kg/Woche aufgeteilt in tgl. s.c.-Gaben, Dosisanpassung nach Mittelwert IGF-I (Alter/ Geschlecht)</li> <li>- <u>ACTH-Mangel:</u> Hydrocortison 10 mg/m<sup>2</sup> 3x tgl., Stressdosierung: leichte Erkrankung: dreifache Tagesdosis alle 8h, schwerere Erkrankung: Solucortef 50-100 mg i.m./i.v. nach Erbrechen oder med. Notfall, dann 100 mg/ m<sup>2</sup> während Erkrankung, Gewichtszunahme durch Kortikosteroide vermeiden (kcal-Aufnahme, 20-30 Min. mit erhöhter Herzfrequenz, 4-5d/ Woche)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät:</u> GnRH-Depot so früh wie möglich, evtl. vor Krebstherapie</li> <li>- <u>Hyperthyreose:</u> Methimazol</li> <li>- <u>Leydigzellschaden:</u> lebenslanger Testosteronersatz</li> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> jährlich körperliche Untersuchung, LH, FSH, Östradiol bei Verdacht, Anamnese auf frühe Menopause</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

11/Chemaitilly W	2010	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> 23y	<u>CCSS-</u> <u>Population:</u> N=14.000	Dokumentation endokriner Störungen/Spät-folgen	<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	<b>G,T,B,A,W</b> USA, Kanada, Ref.158

					<p><u>Überlebende</u> (Erst- diagnose zwischen 1970-1986) aus 26 Institutionen</p>	<p>nach onkologischer Intervention im Kindes- und Jugendalter</p>	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: &gt;30 Gy innerhalb 5y nach Exp. (kum. Inzidenz 90%), TBI</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: erhöhtes Risiko für Mädchen &lt;5y oder &gt;50 Gy (Insid.10-20%), junges Alter, hoher BMI</li> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: 18-24 Gy Defizite der Gonadotropinsekretion (ALL) (&gt;30 Gy -&gt;weniger Schwangerschaften), &gt;50 Gy Inzidenz 10-20%, &gt;10 LJ., Diagnose: Medullablastom</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: RT, weiblich, Weiße, &gt;15LJ., <u>radioaktiv markierte Agenzien</u> (<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidin/<sup>131</sup>I-labeled monoklonale Antikörper), Hodgkin-Lymphom</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Halsbestrahlung (Hodgkin), &gt;35Gy auf Schilddrüse bzw. Absorptionsrate &gt;15Gy</li> <li>- <u>Alkylantien</u>: höheres Alter -&gt; vorzeitige Menopause, Exposition mit Procarbazin (jedes Alter)/ Cyclophosphamid (13-20 LJ.), HSCT-Therapie mit myoablativer Hochdosis-therapie mit Busulfan, Melphalan, Thiotepa, meist Normalisierung der Ovarienfunktion während post-therapeutischer Periode, aber vorzeitige Menopause (20/30 LJ.) wg. reduzierter Follikelanzahl/Follikelwachstum,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---	--

weniger (aber unbeeinträchtigte) Schwangerschaften nach Lomustin/  
Cyclophosphamid

- Radiatio der Ovarien: 10-20 Gy Risiko, >20 Gy wahrscheinlich, bei vorheriger Ovarientransposition meist Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit, weniger Schwangerschaften nach >5 Gy
- TBI: 50% normale Pubertät/Menarche, Ovarien-schaden bei allen Mädchen >10y während Therapie, wenige mit Funktionsnormalisierung (dann Risiko für Fehl-/Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht)
- Radiatio+Alkylantien vorzeitige Menopause trotz geringer Dosen möglich (kum. Inzidenz 30%)
- Übergewicht, Adipositas:  
Risiken: w, Schädelbestrahlung, Dexamethason, junges Alter (< 5y, frühe Adipositas)  
Dexamethason: negativer Effekt auf Körperzusammensetzung temporär  
Radiatio: w, >20Gy (<4 LJ.)  
-> BMI >30, Schädelbestrahlung starker BMI-Anstieg, GHD -> Adipositas  
SNP: homozygoter SNP (Arg Allele bei Gln223Arg) im Leptin-Rezeptor-> BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, v.a. bei Kopfbestrahlung, sechs mal

häufiger adipös

**Spätfolgen:**

- GHD:
  - skeletale Dysplasie: Sitzhöhe eher betroffen als Standhöhe
- vorzeitige Pubertät
- hypogonadotroper Hypogonadismus
- ACTH-Mangel: nach OP-> sofort, nach Radio-Dosis >30 Gy mögliche kum. Inzidenz nach 4 y 38%

- TSH-Mangel: Glukokortikoide -  
> abh. von Effektdosis und  
Behandlungsdauer, Radiatio -  
> >30-40 Gy, >42 Gy kum.  
Inzidenz von 23% nach 4y
- Hyperprolaktinämie:  $\geq 50\text{Gy}$
- Autoimmunerkrankung nach  
HSCT: Hypothyreose mit/ohne  
vorherige hyperthyreote Phase  
bei positiven TG-AK/TAKoder  
Hyperthyreose mit positiven  
TRAK
- Schilddrüsenneoplasien  
(benig/malig): Hodgkin  
Lymphom, <10.LJ., 20-29Gy  
->dosisabhängiger, linearer  
Anstieg, ab >30 Gy Abwärts-  
trend), mittlere Latenzzeit  
20,8 y
- Leydigzellschaden/Testosteron  
-insuffizienz: selten, kum..  
Inzidenz 10-57%, manifest  
erst in mittlerem Jugendalter  
- nach Alkylantientherapie  
(10-57%) -> erhöhtes LH,  
Testosteron gering, red.  
Libido, erektile Dysfkt.,  
Knochendichte/Muskelmasse↓  
- nach RT: dosis- und invers  
altersabhängig (Leydigzellen  
unempfindlicher als Keim-  
zellen), <20Gy normales  
Testosteron, >24Gy Leydig-  
zellschaden (falls präbubertär  
Totalausfall, benötigen  
Androgensersatz), >33 Gy  
Leydigzellausfall bei 50%  
Jugendlicher/ Erwachsener
- Keimzellausfall  
Hodenvolumen ↓, FSH ↑ ,  
Inhibin-B ↓

--	--	--	--	--	--	--	--

- Cyclophosphamid: <7,5-10 g/m<sup>2</sup> oB, >10 g/m<sup>2</sup> Risiko, >20 g/m<sup>2</sup> Oligo-/Azospermie/Infertilität
- Procarbazin: dosisabhängige Beeinträchtigung Spermatogenese
- abwechselnde MOPP vs. Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin-Zyklen: weniger Schäden bei dreimaliger statt sechsmaliger Durchführung
- Busulfan/Cyclophosphamid: Keimzellepithelschäden, evtl. weniger bei geringen Dosen (120 mg/kg Cycloph./16 mg/kg Busul.)
- Radiatio: kum. Risiko 40-60%, <0,15 Gy mögliches Risiko -> Spermatogenese ↓ (<1-2 Gy Erholung möglich, >2-3 Gy selten), immer bei TBI
- Akuter Ovarienausfall (AOF)  
Gonadotropine ↑ bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (FSH, Estradiol ↓), nicht bei Kindern, einsetzen kurz nach Therapie – Jahre danach (-40 LJ.)
- präpubertär-> verzögerte Pubertät, prim. Amenorrhoe
- während/nach Pubertät -> gehemmte Pubertät, sek. Amenorrhoe, menopausale Symptome; vorzeitiger Verlust der Östrogenproduktion ->Osteoporose, KHK
- Knochenprobleme: Risiken: Grunderkrankung, Exposition

Glukokortikoide, Methotrexat,  
GHD, Sexualhormonmängel ->  
Osteopenie, Osteoporose,  
Frakturen (39% bei ALL),  
geringere Knochendichte  
(Glukokortikoide, gen. Prä-  
disposition (CRHR I SNP),  
Methotrexat)

- Übergewicht, Adipositas:  
nach ALL, Hirntumoren (nahe  
Sella-Region -> hypoth-  
hypoph.Schaden -> morbide  
Adipositas)
- Diabetes mellitus  
bei TBI, Abdomen-RT,  
Alkylantien -> Wirkung auf  
Insulinsensitivität (Insulin-  
resistenz)

**Nachsorge:**

- GHD: Fehlen „Gold-Standards“, halbjährlich Screening auf verminderte Wachstumsgeschwindigkeit Sitzhöhe bei WS-Bestrahlung, Pubertätsstadium, Gewicht/BMI, geeignete Verfahren: GH-Stimulation mit Insulintoleranztest, eher ungeeignet: GH-Stimulation mit Arg/GnRH, Dokumentation Spontansekretion, IGFI/IGFBP3 Therapie: früher GH-Ersatz (positiv korr. mit verbesserter Finalhöhe (Ausnahme >20Gy auf WS), bei gleichzeitig verfrühter Pubertät besserer Größenoutcome mit GH+GnRH, evtl. höheres Risiko für Zweittumore bei GH-Ersatz
- vorzeitige Pubertät: Screening w: frühe Menarche, Brustentwicklung bis 8y, Uterus-Sono, Östradiol, m: Pubesbehaarung vor 9LJ., (Hodenvolumen kein guter Marker!), Testosteron, beide: Röntgenlinke-Hand (>2 SD), Gonadotropinsekretionstest (LH>FSH)
- Keimzellausfall: allen Jugendlichen sollte vor Therapie Möglichkeit zur Aufbewahrung in Samenbank angeboten werden
- Übergewicht, Adipositas: hypothalamusschädigungsbedingte Adipositas Versuche mit Ocreotid, Dextroamphetamin erfolgreich

12/Cohen A	2008	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende</u> die <u>mit HSCT</u> <u>behandelt</u> wurden	Endokrinologische Spätfolgen nach HSCT	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT-bedingte Schäden des hypothalamo-hypophysären Systems -&gt; periphere Knochen-, Knorpel- und Epiphysenfugen-Läsionen</li> <li>- gonadal bedingte Störungen von Pubertät/Schilddrüse, längerfristige Behandlung mit Cortison</li> <li>- RT: kranial oder TBI -&gt; reduzierte Endkörpergröße, verbesserter Outcome „Endgröße“ durch Fraktionierung -&gt; Veränderung Körperproportionen zugunsten Verringerung der Sitzhöhe (Schaden Wirbelsäule)</li> </ul> </li> </ul>	<b>W,G,T,B,A</b> Daten teilweise aus dem EBMT—Operational Manual von 1999 entnommen, Europa, Ref.35
------------	------	-----------	--	--------	--	---	---	--	--

### Spätfolgen:

- GHD: Datenlage sehr widersprüchlich (20-85%)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus: bei TBI, Busulfan kraniale RT (18-42 Gy hypoth. Schaden-> GnRH-Mangel (>30 Gy); selten verfrühte Pubertät (>24 Gy))
- Gonadale Probleme:
  - Hoden: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - pre-HSCT: Hochdosis-CT/bilaterale Bestrahlung -> Azoo-/Oligospermie, erhöhtes basales TSH; BU 16mg/kg und CY 200 mg/kg -> Hodenschaden (83% Azoospermie, verändertes LH, FSH, Testosteron, pubertäts-/altersunabhängig)
    - Leydig-Zellen: relativ stabil, vereinzelt LH ↑ und normales bis ↓ Testosteron (kompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus), Hormonersatztherapie nur bei starkem Schaden nötig, Hodenvolumen unter Norm
  - Ovarien: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - > Gonadotropine ↑, Östradiol ↓ und allg. Pubertätsprobleme
    - Radiatio: Oozytenschaden (50%) bei < 2 Gy, permanenter Schaden >10 Gy;
    - Alkylantien: BU -> immer Ovarienausfall, selten Normalisierung, CY -> geringeres Ausmaß Ovarien-

schaden

- vorzeitige Menopause:

erhöhtes Risiko (Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, sexuelles Desinteresse)

- Fertilität:

Schwangerschaften selten (Hochrisiko-, Spontanaborte- und Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, öfter Sektio -> v.a. nach HSCT+TBI oder nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Techniken)

- primäre Hypothyreose: 15% TBI>CT alleine

- subklinische Hypothyre. (kompensiert) (leicht TSH ↑, normales fT4), kaum Ansprechen auf Tests

- Adaptive-Transfer-Auto-immunerkrankung: selten nach Transfer von erkranktem Spender Thyreoditis oder Graves Hyperthyre (Monate-5y danach)

- sek. Schilddrüsen-CA: Inzidenz bei Transplantation 3,26%, höchstes Risiko junges Alter (RR:24,61 0-10y; 4,8 11-20y) Bestrahlung (RR:3,44), weiblich (RR:2,79), chron. GvHD (RR:2,94)

- Radiatio: Dosis/Fraktionszahl korreliert mit Grad der Dysfunktion (15% bei Einzeldosis 10 Gy, TBI bis 89% bei fraktion. 125cGy)

- Diabetes mellitus: vorübergehende Beeinträchtigung der pankreatischen β-Zellfkt.

--	--	--	--	--	--	--	--	--

beobachtet -> extrem wenig  
Studien, Mechanismen unklar

**Nachsorge:**

- GHD: behandelbar (GH) bei HSCT VOR 10 LJ., kein Rezidiv-, jedoch Zweitumor-Risiko durch GH-Gabe (CCSS, N=361) CAVE: Vorsicht bei GH-Therapie nach HSCT, kontroverse Datenlage
- Wachstum: halbjährlich Wachstum/ Wachstums-geschwindigkeit während Kindheit, bei jeder SD-Score Abweichung von alters-/geschlechtsadaptiertem Mittel klinische/ laborchemische Ursachensuche
- Gonaden: Samenbank bei sexuell gereiften Jugendlichen, unmöglich präpubertär, neuere Technologien: Spermienextraktion, intra-zytoplasmatische Spermien-injektion (bei schlechter, geringer Spermienqualität)
- Vorzeitige Menopause: auch bei normaler Ovarienaktivität -> Östrogen-/Progesteron-ersatz indiziert spontane Normalisierung Ovarien-schaden: noch nach Jahren möglich, z.B. Menstruationszyklus nach CY/TBI\_(0.35-10y; 0,24-7y) -> Hormongabe für 3-4 Monate alle 3-4 y aussetzen, v.a. wenn HSCT in jungen Jahren
- Hypogonadotroper Hypo-gonadismus: Ersatztherapie mit allmählicher Östrogen-erhöhung



								<p>Östradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei vermutetem endokr. -organischem Ausfall Hinzuziehen Endokrinologe, pharmakologische Provokationstests, radiologische Untersuchungen</li> </ul>	
14/Dahllof	2008	<b>IV</b>		Review	30 y-Follow-up (?)	<u>Überlebende nach hämatopoetischer</u>	Spätfolgen nach HCT	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> GHD: weniger als Hälfte mit GH-</p>	<b>W,T,G,A,B</b> Ref. 42

Stammelltrans-  
plantation  
(HSCT)

Ersatztherapie (Ärzte bezweifelten Benefit)

**Risiken/Spätschäden:**

GHD (nach 2-3y, 20-85%):

- ZNS-/Schädelbestrahlung (nach Alter; Zeitraum seit Behandlung, Dosis -> 30 Gy, kleinere Dosis bis 10 LJ. kein GHD)
- CT: CY oder BU/CY keine Auswirkungen
- TBI: bei ZNS-Bestrahlung vor TBI, größtes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen bei Jungen

Schilddrüse:

- Radiatio = Risiko, nur CT meist normale Funktion
- Radiatio: kompensierte Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalen Hormonleveln ODER Entwicklung offenkundiger Hypothyr.
- Schilddrüsenabnormalitäten bei 44% nach Kopf-/Halsbestrahlung

Pubertät:

- CT: CY alleine keine Probleme, CY/BU hypergonadotropher Hypogonadismus
- TBI (fraktioniert): ca. 1/2 normale Pubertät

Diabetes mellitus:

- Leukämie in Kindheit
- Nicht-Kaukasier
- Diabetes in Familienhistorie
- Frühe L-Asparaginase-Verg. hier: 20% mit Hypertonie, Hyperlipidämie mit Hinweisen auf Entwicklung eines MetS

Knochen:

- HCT, anhaltende Glukokortikoidtherapie für GVHD -> reduzierte Knochendichte: hohes Risiko für osteoporotische Frakturen
- Chron. Erkrankung, Glukokortikoidtherapie, TBI, zytotoxische Agentien -> beeinträchtigte Knochenmineralisation durch Störungen der Ca-/Vit.D-Homöostase, Osteoblasten-/klasten-Funktion, gonadalen Hormonsekretion, GHD

**Nachsorge:**

GHD:

- Neuere Daten zeigen Effizienz von GH-Gaben 0,04 mg/kg-0,06 mg/kg in Pubertät (Endgröße)
- Bestes Ansprechen von Patienten <10 LJ. bei GH-Ersatz
- GH-Therapie sollte bis Abschluss d. sexuellen Reife andauern
- Bestes Management durch pädiatrischen Endokrinologe
- jährlich Größenscreening mit Stadiometer
- jährlich bis sex. Reife: Knochenalter

Schilddrüse:

- jährlich: TSH, T4, fT3, Schildr.-Sono
- bei Hypothy. Thyroxin-Therapie durch päd. Endokrinologe

Gonaden:

- jährlich ab 10 LJ.: Tanner

							<p>Stadien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LH, FSH, Östradiol, Testosteron</li> <li>- Evtl. Profit durch Hormonersatz (Päd. Endokrinologie) für Kinder mit Anzeichen für verspätete Pubertät: Beginn gering mit allmählichem Anstieg, um natürl. Hormonproduktion zu stimulieren/ vorzeitige Skelettreifung zu vermeiden/den pubertären Wachstumsspur zu unterstützen</li> <li>- Bei normaler Entwicklung/ Gonadotropinen/Sexu- hormonalen: Beratung hin- sichtlich Sexualverhalten</li> </ul> <p><u>Diabetes mellitus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nüchtern-BZ</li> <li>- Diabetesmanagement (Typ I/II) durch päd. Endo- krinologie)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach 3./12. Monat, dann jährlich: DEXA</li> <li>- monatlich bis BMD- Normalisierung (innerhalb 1 SD): Ca, Vit.D, Bis- phosphonate</li> </ul>	
18/Fulbright JM	2011	<b>IV</b>		Review	<u>N=14.357</u> aus der CCSS- Population stammende <u>Überlebende von ALL/AML</u>	<u>Allg. Spätfolgen der Leukämietherapie im Kindesalter</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von CRT bei Standard-/und gering-Risiko- ALL bzw. niedrige Dosierung bei riskanteren ALL-Formen</li> <li>- Vermeidung der direkten Hodenbestrahlung, falls möglich</li> <li>- Kardioprotektion mit Dexrazoxan</li> <li>- &gt;300 mg/m<sup>2</sup> Anthrazykline,</li> </ul>	<b>A, G, W, B, T</b> USA, Ref.132



GHD, Leptingen-Rezeptor-SNP (Gln223Arg) erhöht Risiko signifikant bei Mädchen mit mind. 20 GY CRT, chron. Steroidgebrauch, steroid-induzierte Myopathie, vincristin-induzierte Neuro-pathie, Größenverlust durch CRT und/oder CT (BMI ↑)

- Fertilität: meist kaum Problem, falls nicht CRT erhalten oder nach Hochdosis-Cyclophosphamid
- Hypogonadismus: CRT
- frühe Pubertät: CRT
- ACTH-Mangel: CRT

**Spätfolgen: s. auch Risiken**

- GHD: 40%, tonisch hyperstimulierte hypothalamische GH-Sekretion, während Pubertät geringe (GH-) Reserven wg. hohem Bedarf -> Ausbildung manifester GHD/Wachstumsstillstand
- vorzeitige Pubertät: 92% Mädchen Menarche im normalen Alter (vs. 97% Kontrolle)
- primäre Hypothyreose
- zentrale Hypothyreose: 3-5%
- anhaltende NN-Suppression
- Übergewicht/Adipositas: 11-48% ÜG, 6-48% ob, generell höheres Risiko als Allgemeinbevölkerung/ Geschwisterkinder
- Fertilität: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit 0,70 (95%CI[0,69-0,84] p<0,001), gesenkt durch hypothalamohypophysäre Dosen >30Gy,



20/Haddy TB	2009	<b>III</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 1997- Jun 2005	N=324 AL- <u>Überlebende</u> einer LFTU- Klinik  N=228 Weiße, N=48 Schwarze, N=20 Latinos N=12 andere	Spätfolgen nach AL- Therapie (Langzeitüberlebende: Follow-up 0-25y (MW= 5,3))	COG (LFTU) <b>Allgemein:</b> - Spätfolgen: 74,1% <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> 9,9% (6,5% aHT, 3,4% Herzprobleme) Schwarze/ Latinos eher als andere - <u>Osteoporose/-penie:</u> : 7,1% weniger häufig bei Schwarzen/ Latinos - <u>Verzögerter Wachstum:</u> 5,6% - <u>Adipositas:</u> 4,6% - <u>Verzögerte sexuelle Reifung:</u> 6,8% durch Radiatio, Alkylantien <b>Nachsorge:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> EKG, natriuretische Peptide - <u>Osteoporose/Osteopenie:</u> Calcitonin, Ca, Vit.D, Bis- phosphonate, Bewegung, kein Rauchen, keine H2CO3- haltigen Getränke	<b>A,B,W,G</b> single-center-report, Schwarze und Latinos nur 6,1-6,4 y nachuntersucht, andere 12,1 y, Ref.52
23/Hobbie WL	2008	<b>III</b>		Report/ Fall-Serie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1997-2001	N=34 Neuroblastom- Überlebende nach autolog- peripherer- <u>Tandem- Blutstamm- zelltrans- plantation</u> (PBSCR) und <u>TBI</u> N=18 verstorben	Erfassung von Spätkomplikationen nach PBSCR	<b>Allgemein:</b> sehr kleines Kollektiv einer einzelnen Institution <b>Therapie:</b> - fünf Zyklen Alkylantien (Cisplatin, Ifosfamid, Cyclo- phosphamid, Doxorubicin, Etop oside, Carboplatin) - Resektion und lokale Bestrahlung (1,080 cGy) des Primärtumors - Zweimalige, myeloablative	<b>W,B,G,T</b> USA, Ref.28

					N=4 ohne Follow-up N=13 (Stadium III-Neuroblastom) ausgewertet	<p>Therapie (inkl. TBI, 1,200cGy) mit PBSCR</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle 13 Patienten (Median 6(2-8) Folgen)</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u> (53,8%), Grade I/II (N=5 zzgl. GHD)</li> <li>- <u>Ovarienschaden/Hypogonadismus</u> (15,4%), Grade III/IV</li> <li>- N=4 der 8 Kinder im pubertären Alter -&gt; spontane <u>Pubertät</u>, N=1 nicht (normale Gonadotropine), vorzeitige Pubertät (N=1)</li> <li>- <u>GHD</u> (53,8%), Grade I/II, (CAVE: alle 13 unter SD nach Alter/Geschlecht; GHD+: -2,8 SD (+/-0,73), GHD-: -1,68 SD (+/-) 0,53), p=0,07))</li> <li>- <u>NN-Insuffizienz</u> (N=1)</li> <li>- <u>BMI</u> normal, aber altersadaptierte Z-Scores für BMI (-3,17 bis 1,47 (0,4 SD +/-1,3) und Gewicht (-3,97 bis 0,4 (-1,3 SD +/-1,2) auffällig, v. a. Jungen eher untergewichtig</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Hormonersatztherapie</li> <li>- <u>GHD:</u> vorher Wachstumsgeschwindigkeit gering (-1,2 SD (+/-1,78)), gutes Ansprechen auf Standarddosierung GH (0,3 mg/kg) (+2,7 SD im ersten y), aber schlechteres Wachstum als bei isolierter GDH</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---

31/Lodish MB	2010	<b>IV</b>		Review				bei Christian zur Relevanzbewertung !!!	<b>T,B,W,G,A</b>
42/Nathan PC	2009	<b>IV</b>		Review		<u>ALL-Überlebende</u> allgemein	Übersichtsarbeit über <u>Langzeit-Outcome von</u> <u>ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 25 Jahre nach Diagnose (1970/1980) berichten 65% über Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: GH-Ersatztherapie kontrovers diskutiert wg. möglicher Bildung von sek. malignen Neoplasien (CCSS: 6/119 Überlebenden SMN)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 24 Gy</u> -&gt; neuroendokrine Störungen</li> <li>- <u>CRT: 12/18 Gy</u> oder <u>Ersatz der Bestrahlung durch CT</u> (intra-thekale/systemische Medis oder Hochdosis-methotrexat) -&gt; <u>Risiko neuroendokrine Störungen</u>↓</li> <li>- <u>CT: Antrazykline</u> (Doxorubizin, Daunorubizin), <u>Oxazaphosphorine Alkylantien</u> (Cyclophosphamid), <u>Kortikosteroide</u> (Prednison, Dexamethason), <u>Hoch-Dosis-Methotrexat</u></li> <li>- <u>GHD/kleine Statur</u>: jung bei Diagnose, weiblich</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: weiblich, CRT: 18-24 Gy</li> <li>- <u>Adipositas</u>: weiblich unter 4.LJ</li> <li>- <u>Osteoporose/Osteonekrose</u>: v.a. bei Kortikosteroiden</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: schon bei 10/18 Gy, meist aber ab ≥24 Gy, häufiger bei CRT; CT: einige Kortikosteroide</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: Risiken s.o., aber 92% (aus CCSS vs. 97% Kontrollen) Menarche in</li> </ul>	<b>W, T, A, B, G</b> USA, Kanada, Ref. 137

- normalen Alter
- Primäre Hypothyreose:  $\geq 10$  Gy direkt auf Schilddrüse bei kranialer, kraniospinaler RT und TBI
  - Zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie, Gonadotropin-Insuffizienz, zentrale Hypothyreose:  $\geq 40$  Gy -> nur bei rezidivierender ZNS-Erkrankung
  - Adipositas:
    - ALL-Überlebende bewegen sich während/nach Therapie weniger -> geringerer Energieverbrauch; Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Störungen, einschl. MetS (häufig Manifestation mind. 1 Symptom davon, öfter nach CRT)
    - während Phasen mit unterdrückter Immunität oder Krankenhausaufenthalt wenig Möglichkeit für körperliche Betätigung, oft auch unterbunden durch Umfeld, gepaart mit veränderten Ernährungsgewohnheiten, passivem Fernsehen, PC-Spielen etc.
    - Höhere Insulin, Glukose, LDL, TG's, Leptin-Spiegel, BMI nach CRT
    - CRT  $\geq 20$  Gy, 8 Jahre nach Behandlung schnellerer BMI-Anstieg als bei Geschwisterkindern (CCSS), -> Induzierung einer GHD! (zentrale Rolle), Leptinresistenz, SNP Leptin-Rezeptoren Gln223 Arg, Fettumverteilung



									<p>value: 1-2,5 SD) evtl. nicht für Pädiatrie anwendbar ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anpassung des Lebensstils und der Ernährung bevor Peak der Knochendichte (3.Dekade) erreicht ist, gewichtsbeeinflussende Bewegung, Ca und Vit-D- Aufnahme, falls nötig supplementieren, vermeiden von Rauchen, Alkohol, Koffeinabusus</li> <li>- Behandlung sek. Faktoren wie GHD, Hypogonadismus, evtl Calcitonin/ Bisphosphonate (Endokrinolge)</li> <li>- <u>Fertilität</u>: Tanner Stadium während Pubertät, Labor (FSH, LH, Östradiol, Testosteron), Samenbank-Angebot an alle pubertären Jungen vor Therapie</li> </ul>
<b>Handrecherche<sup>3</sup></b>									
11/Sklar CA	2001	<b>IV</b>		Review		Patienten nach <u>Stammzelltransplantation</u>	<u>Endokrinologische Komplikationen</u> pädiatrischer Stammzelltransplantation	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> Hormonersatz nach Busulfan/Cyclophosphamid(w)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme/geringe Größe im Erwachsenenalter:</u> junges Alter bei Transplantation, TBI, vorherige kraniale RT, chronische GvHD</li> </ul>	<b>W, T, B, G</b> USA, Ref.43



## E.2.5 Reviews – Gonaden

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>2008-heute</b>									
1/Adams MJ	2007	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende eines Hodgkin-Lymphoms</u> , zum Teil zitiert aus CCSS	Erfassung der <u>Spätfolgen nach Hodgkin-Therapie</u>	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfunktion:</u> Dosierung RT &gt;30Gy, längerer Zeitraum seit Diagnosestellung, weiblich, RT in Halsregion, weiße Rasse, Erkrankung meist zwischen 3-5y nach Therapie</li> <li>- <u>Infertilität, m:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT: Spermatogenese sensitiv gegenüber Cyclophosphamid, Procarbazin, Mechlorethamin (verwendet in MOPP/COPP-Regimen), Reduktion Alkylantien reduziert Risiko, bei CY &lt;4g/m<sup>2</sup> Regeneration möglich, &gt;9g/m<sup>2</sup> nicht</li> <li>- RT: geringere Schädigung der Hoden durch wenige höhere als multiple kleine Fraktionen, ab &lt;1Gy auf Hoden Schäden möglich, 1-4Gy Regeneration noch möglich, ab &gt;4Gy permanente Azoospermie</li> </ul> </li> <li>- <u>Infertilität,w:</u> Akuter Ovarienausfall: -CT: Procarbazin, Cyclo-</li> </ul>	<b>G, T, A</b> USA, Ref.52



4/Bhatia S	2009	<b>IV</b>		Review	-	Langzeit-überlebende	Update über <u>Spätschäden</u> und <u>Mortalitäten</u> nach erfolgreicher Krebsbehandlung im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zweitumore allg:</u> 40y nach Diagnose beträgt die kumulative Insidenz 30%, v.a. bei familiärem Li-Fraumeni-Syndrom)</li> <li>- <u>Radiatio-assoziierte Tumore:</u> u.a. Schilddrüsen-CA (nach Hodgkin-Lymphom, ALL, Hirntumor, TBI), Osteosarkom</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primäre oder zentrale Hypothyreose, Hyperthyreose:</u> Schilddrüsen-RT</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> Hypothalamus-RT</li> <li>- <u>Hypogonadismus, Keimzelldepletion, abnorme endokrine Fkt.:</u> Alkylantiengabe -&gt; <u>prä-pubertär</u> (normale Pubertät/ Testosteron), <u>Jugendliche</u> (Gynäkomastie (Testosteron↓, LH↑)), <u>Erwachsene</u> (kompensierter Leydig-Zell-Ausfall ohne Gynäkomastie (LH↑/Test. normal niedrig bzw. übersteigerte FSH/LH-Antwort auf LH-releasing Hormon), Ovarienausfall (dosis-/altersabhängig) -&gt; bei myoablativer Dosis mit Busulfan/Cyclophosphamid jedes Alter betroffen; Spermatogenese ↓ (dosisabhängig), reversible Gonadenschäden (70%) nach Cyclophosphamid &lt;7,5g/m<sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>W,T,A,G</b></p> <p>Tabellarische Aufstellung von Screening-Empfehlungen für Spätfolgen (S.175) Ref.62</p>
------------	------	-----------	--	--------	---	----------------------	--	--	---



								<p>sek. Amenorr. reversibel (50-60%, Ø Monate-4y), vorzeitige Menopause</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TBI:</u> (10Gy Einzeldosis) Präpubertär -10. LJ: primäre Amenorr., Fehlen sek. Sexualmerkmale oder unauffällig mit FSH↑, Ovarienausfall bei höherem Alter</li> <li>- <u>vorzeitige Menopause:</u> hämatopoetische Transplantation, hohe Alkylantien-dosis, Abdomen-Becken-RT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. unter Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyper-/Hypothyreose:</u> jährliche Anamnese/Untersuchung, jährlich fT4, TSH</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> jährlich bis zum 15y nach Diagnose: 8 Uhr Cortisol/S falls Dosis &gt;40 Gy</li> <li>- <u>nach Alkylantien:</u> jährliche Anamnese/ Untersuchung, Evaluation der Sexualfunktion</li> <li>- <u>Infertilität, Testosteronmangel:</u> Ersatztherapie ab Pubertät nötig, gonadale Fkt. abfragen (Baseline 13 LJ w;14 LJ m und bei hormonellem Mangel/ verspäteter Pubertät): LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Spermogramm nach Bedarf ;jährliche Erfassung von Problemen der Libido, Impotenz, Fertilität, Tanner</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>Stadien, w: primäre/ sek. Amenorr., Menstruation, Schwangerschaften, Körperbehaarung, m: Gynäkomastie, Penis-/Hodengröße, Baseline, im 14 LJ Spermatogramm bei Infertilitätsrisiko, bei Problemen -&gt; Endokrinologe, sonst alle 1-2 y bis Pubertätsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Koronare Gefäßerkrankung:</u> Monitoring potentiell arteriosklerotischer Herzerkrankung</li> <li>- <u>Wachstumsverzögerung:</u> GH-Gabe vor Epiphysenschließung normalisiert finale Größe (ausgenommen: Spinalachsen-Radiatio); Erfassung von Wachstumsproblemen nach Standardkurven, Konsultation eines Endokrinologen bei Größe &lt;3.Prz., kreuzen zweier Prz., Wachstumsgeschwindigkeit &lt;4-5cm/y</li> <li>- <u>Keimzell(Sertoli)verlust, Reduktion von Hodenvolumen und Spermatogenese:</u> s. Gonadenbestrahlung</li> <li>- <u>Klinische Anzeichen auf Östrogenmangel:</u> Gonadotropine/Östradiol</li> </ul>	
10/Burns KC	2009	<b>IV</b>		Review		Endokrinologische Spätfolgen pädiatrischer Tumorerkrankungen	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alkylantien:</u> höchstes Risiko für Gonaden, m: lebenslanges Risiko, w: Schutz präpubertär, CAVE: höhere Dosierung oder Kombination mit RT kann</li> </ul>	<b>T, G, B</b> USA, Ref.57

Schutzeffekt im jungen  
Mädchenalter aufheben

höchstes Risiko: 600 mg/m<sup>2</sup>  
Busulfan, 7,5 g/m<sup>2</sup> Cyclo-  
phosphamid

- Antimetabolite: Osteopenie  
nach Methotrexat (Knochen-  
dichteverlust, Frakturen),  
Steroiden

Hypothyreose/GHD/Gonadotro-  
pinmangel nach intrathekalem  
Methotrexat, geringe Körper-  
größe

- Wachstumsproblem/ver-  
zögerte Pubertät:

Kortikosteroide

- RT:

Schädel-RT:

- GHD -> junges Alter,  $\geq 18$  Gy
- zentrale Hypothyreose/  
Gonadotropinmangel nach  
mind. 24 Gy auf ZNS
- vorzeitige Pubertät: weiblich,  
junges Alter,  $> 18$  Gy
- ACTH-Mangel ->  $\geq 24$  Gy  
oder bei Patienten mit  
Hirntumor und GHD/Hypo-  
thyreose
- Adipositas: ZNS-RT, junges  
Alter, weiblich, Leptingen-  
mutation, Dyslipidämie, Hyper-  
glykämie

Hals-/cervikale-RT:

- Primäre Hypothyreose ->  
 $\geq 20$  Gy

- Hyperthyreose ->  $\geq 35$  Gy

- Schilddrüsenknoten

Becken-RT:

- Infertilität: männlich (1-3 Gy)

auf Hoden reversible, 5-6 Gy  
eher irreversible, >6 Gy  
permanente Azoospermie)

- verzögerte Pubertät:  
männlich >20 Gy auf Hoden
- Ovarienschaden: weiblich  
>24 Gy kraniospinal
- ALL-Therapie: TBI/ Alkylantien  
vor Transplantation ->  
Gonadenschaden, primäre  
Hypothyreose, Hypophysen-  
vorderlappeninsuffizienz)
- AML-Therapie: s. ALL-  
Therapie
- Neuroblastom-Therapie:  
falls Becken-/Schädel-RT nötig  
-> primärer Hypogonadismus,  
Hypophysenausfall
- Rhabdomyosarkom-Therapie:  
Alkylantien -> primärer Hypo-  
gonadismus, kraniale RT ->  
Hypophyseninsuffizienz
- Knochentumorthherapie:  
Osteoporose; Alkylantien ->  
primärer Hypogonadismus;  
Becken-RT -> primärer  
Hypogonadismus, Schädel-RT  
-> hypothalamo-hypophysäre  
Ausfälle
- Hirntumorthherapie: je nach  
Tumorkalisation -> evtl.  
Hypophyseninsuffizienz,  
primäre Hypothyreose

**Spätfolgen: s. auch Risiken**

- Infertilität: Sertoli-Zellen  
sensitiv gegenüber Schaden  
durch CT (geringe/fehlende  
Spermien), m: Infertilitäts-  
risiko schon bei geringer Dosis  
oder Fertilität reduziert mit  
erhöhtem FSH/Inhibin bei

								<p>normalem/erhöhtem LH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduzierte Oozyten: Alkylantientherapie</li> <li>- <u>Osteopenie, Hypothyreose</u> <u>GHD/Gonadotropinmangel:</u> Antimetabolite</li> <li>- <u>GHD:</u> geringes IGF-I/IGFBP3, geringer GH-Stimulationspeak (<math>&lt;10</math> ng/ml)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach Alkylantien:</u> jährlich körperliche Untersuchung, LH/FHS im 11. LJ (Baseline), w: Östradiol, m: Testosteron</li> <li>- <u>Gonadale Dysfunktion:</u> jährlich Knochendichte</li> <li>- <u>Verzögerte Pubertät:</u> kein Östrogen/Testosteron <math>&lt;12</math> LJ., falls zu klein für Alter, gering-dosierter Geschlechts-hormonersatz Jungen: 12-15y: geringe Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d für 2-3y (Ziel: Testosteron 50mg/dL); <math>&gt;15</math>y Dosierung anheben wie für normale Körpergröße -&gt; topisches Androgen 1-2g/d über 1y (Ziel: 50 mg/dl, dann 100mg/dl; 150 mg/dl für jeweils 1y, dann 200-800 mg/dl)</li> </ul> <p>Mädchen: geringe Körpergröße -&gt; Premarin 0,3 mg/d für 2-3y, Provera 10mg/d über 10 d alle 3 Monate, <math>&gt; 14</math>y Dosis-anpassung wie für größere Mädchen, normale Körpergröße -&gt; Premarin 0,3 mg/d für 2y, dann 0,625 mg/d für</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

1y, Provera 10 mg/d für 10d,  
dann monatl. BCP-Paket

nach Becken-RT: halbjährlich-  
jährlich Fertilitätsbeobachtung  
bis Pubertätsbeginn, LH/FSH/  
Testosteron bei klinischer  
Indikation

- Osteopenie: nach Metho-  
trexat DEXA (nach Alter,  
Geschlecht, Größe) im 18 LJ.,  
falls klinisch indiziert, Vit.D/  
Calciumzufuhr optimieren,  
gewichtsstabilisierende  
Bewegung, Natrium- und  
Phosphatvermeidung, kein  
Rauchen, Verbesserung  
Knochendichte durch GH-  
/Geschlechtshormonersatz,  
Biphosphonate i.v. alle 3  
Monate oder jährlich oder  
p.o.wöchentl./mtl.
- Geringe Körpergröße:  
Behandlung der Grundstörung  
(GHD, Schilddrüsenhormon-  
mangel)
- Hypothyreose: Startdosis L-  
Thyroxin: primäre/zentrale: 3-  
125 mcg/kg/d, Dosis-  
anpassung (Ziel primär: TSH  
0,5-2 mU/l; zentrale: fT4 über  
1/3 des Normwertes)
- GHD: GH 0,3 mg/kg/Woche  
aufgeteilt in tgl. s.c.-Gaben,  
Dosisanpassung nach Mittel-  
wert IGF-I (Alter/ Geschlecht)
- ACTH-Mangel: Hydrocortison  
10 mg/m<sup>2</sup> 3x tgl., Stress-  
dosierung: leichte Erkrankung:  
dreifache Tagesdosis alle 8h,  
schwerere Erkrankung:

							<p>Solucortef 50-100 mg i.m./i.v. nach Erbrechen oder med. Notfall, dann 100 mg/ m<sup>2</sup> während Erkrankung, Gewichtszunahme durch Kortikosteroide vermeiden (kcal-Aufnahme, 20-30 Min. mit erhöhter Herzfrequenz, 4-5d/ Woche)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät:</u> GnRH-Depot so früh wie möglich, evtl. vor Krebstherapie</li> <li>- <u>Hyperthyreose:</u> Methimazol</li> <li>- <u>Leydigzellschaden:</u> lebenslanger Testosteronersatz</li> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> jährlich körperliche Untersuchung, LH, FSH, Östradiol bei Verdacht, Anamnese auf frühe Menopause</li> </ul>		
11/Chemaitilly W	2010	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungszeitraum:</u> 23y	<u>CCSS-Population:</u> N=14.000	Dokumentation endokriner Störungen/Spät-folgen	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <hr/> <p><b>Therapie:</b> -</p>	<b>G,T,B,A,W</b> USA, Kanada, Ref.158

					<p><u>Überlebende</u> (Erst- diagnose zwischen 1970-1986) aus 26 Institutionen</p>	<p>nach onkologischer Intervention im Kindes- und Jugendalter</p>	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: &gt;30 Gy innerhalb 5y nach Exp. (kum. Inzidenz 90%), TBI</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: erhöhtes Risiko für Mädchen &lt;5y oder &gt;50 Gy (Insid.10-20%), junges Alter, hoher BMI</li> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: 18-24 Gy Defizite der Gonadotropinsekretion (ALL) (&gt;30 Gy -&gt;weniger Schwangerschaften), &gt;50 Gy Inzidenz 10-20%, &gt;10 LJ., Diagnose: Medullablastom</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: RT, weiblich, Weiße, &gt;15LJ., <u>radioaktiv markierte Agenzien</u> (<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidin/<sup>131</sup>I-labeled monoklonale Antikörper), Hodgkin-Lymphom</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Halsbestrahlung (Hodgkin), &gt;35Gy auf Schilddrüse bzw. Absorptionsrate &gt;15Gy</li> <li>- <u>Alkylantien</u>: höheres Alter -&gt; vorzeitige Menopause, Exposition mit Procarbazin (jedes Alter)/ Cyclophosphamid (13-20 LJ.), HSCT-Therapie mit myoablativer Hochdosis-therapie mit Busulfan, Melphalan, Thiotepa, meist Normalisierung der Ovarienfunktion während post-therapeutischer Periode, aber vorzeitige Menopause (20/30 LJ.) wg. reduzierter Follikelanzahl/Follikelwachstum,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	---	--

weniger (aber unbeeinträchtigte) Schwangerschaften nach Lomustin/  
Cyclophosphamid

- Radiatio der Ovarien: 10-20 Gy Risiko, >20 Gy wahrscheinlich, bei vorheriger Ovarientransposition meist Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit, weniger Schwangerschaften nach >5 Gy
- TBI: 50% normale Pubertät/Menarche, Ovarien-schaden bei allen Mädchen >10y während Therapie, wenige mit Funktionsnormalisierung (dann Risiko für Fehl-/Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht)
- Radiatio+Alkylantien vorzeitige Menopause trotz geringer Dosen möglich (kum. Inzidenz 30%)
- Übergewicht, Adipositas:  
Risiken: w, Schädelbestrahlung, Dexamethason, junges Alter (< 5y, frühe Adipositas)  
Dexamethason: negativer Effekt auf Körperzusammensetzung temporär  
Radiatio: w, >20Gy (<4 LJ.)  
-> BMI >30, Schädelbestrahlung starker BMI-Anstieg, GHD -> Adipositas  
SNP: homozygoter SNP (Arg Allele bei Gln223Arg) im Leptin-Rezeptor-> BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, v.a. bei Kopfbestrahlung, sechs mal

häufiger adipös

**Spätfolgen:**

- GHD:
  - skeletale Dysplasie: Sitzhöhe eher betroffen als Standhöhe
- vorzeitige Pubertät
- hypogonadotroper Hypogonadismus
- ACTH-Mangel: nach OP-> sofort, nach Radio-Dosis >30 Gy mögliche kum. Inzidenz nach 4 y **38%**

- TSH-Mangel: Glukokortikoide -  
> abh. von Effektdosis und  
Behandlungsdauer, Radiatio -  
> >30-40 Gy, >42 Gy kum.  
Inzidenz von 23% nach 4y
- Hyperprolaktinämie: ≥50Gy
- Autoimmunerkrankung nach  
HSCT: Hypothyreose mit/ohne  
vorherige hyperthyreote Phase  
bei positiven TG-AK/TAKoder  
Hyperthyreose mit positiven  
TRAK
- Schilddrüsenneoplasien  
(benig/malig): Hodgkin  
Lymphom, <10.LJ., 20-29Gy  
->dosisabhängiger, linearer  
Anstieg, ab >30 Gy Abwärts-  
trend), mittlere Latenzzeit  
20,8 y
- Leydigzellschaden/Testosteron  
-insuffizienz: selten, kum..  
Inzidenz 10-57%, manifest  
erst in mittlerem Jugendalter  
- nach Alkylantientherapie  
(10-57%) -> erhöhtes LH,  
Testosteron gering, red.  
Libido, erektile Dysfkt.,  
Knochendichte/Muskelmasse↓  
- nach RT: dosis- und invers  
altersabhängig (Leydigzellen  
unempfindlicher als Keim-  
zellen), <20Gy normales  
Testosteron, >24Gy Leydig-  
zellschaden (falls präbubertär  
Totalausfall, benötigen  
Androgensersatz), >33 Gy  
Leydigzellausfall bei 50%  
Jugendlicher/ Erwachsener
- Keimzellausfall  
Hodenvolumen ↓, FSH ↑ ,  
Inhibin-B ↓

--	--	--	--	--	--	--	--

- Cyclophosphamid: <7,5-10 g/m<sup>2</sup> oB, >10 g/m<sup>2</sup> Risiko, >20 g/m<sup>2</sup> Oligo-/Azospermie/Infertilität
- Procarbazin: dosisabhängige Beeinträchtigung Spermatogenese
- abwechselnde MOPP vs. Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin-Zyklen: weniger Schäden bei dreimaliger statt sechsmaliger Durchführung
- Busulfan/Cyclophosphamid: Keimzellepithelschäden, evtl. weniger bei geringen Dosen (120 mg/kg Cycloph./16 mg/kg Busul.)
- Radiatio: kum. Risiko 40-60%, <0,15 Gy mögliches Risiko -> Spermatogenese ↓ (<1-2 Gy Erholung möglich, >2-3 Gy selten), immer bei TBI
- Akuter Ovarienausfall (AOF)  
Gonadotropine ↑ bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (FSH, Estradiol ↓), nicht bei Kindern, einsetzen kurz nach Therapie – Jahre danach (-40 LJ.)
- präpubertär-> verzögerte Pubertät, prim. Amenorrhoe
- während/nach Pubertät -> gehemmte Pubertät, sek. Amenorrhoe, menopausale Symptome; vorzeitiger Verlust der Östrogenproduktion ->Osteoporose, KHK
- Knochenprobleme: Risiken: Grunderkrankung, Exposition

Glukokortikoide, Methotrexat,  
GHD, Sexualhormonmängel ->  
Osteopenie, Osteoporose,  
Frakturen (39% bei ALL),  
geringere Knochendichte  
(Glukokortikoide, gen. Prä-  
disposition (CRHR I SNP),  
Methotrexat)

- Übergewicht, Adipositas:  
nach ALL, Hirntumoren (nahe  
Sella-Region -> hypoth-  
hypoph.Schaden -> morbide  
Adipositas)
- Diabetes mellitus  
bei TBI, Abdomen-RT,  
Alkylantien -> Wirkung auf  
Insulinsensitivität (Insulin-  
resistenz)

**Nachsorge:**

- GHD: Fehlen „Gold- Standards“, halbjährlich Screening auf verminderte Wachstumsgeschwindigkeit Sitzhöhe bei WS-Bestrahlung, Pubertätsstadium, Gewicht/ BMI , geeignete Verfahren: GH-Stimulation mit Insulintoleranztest, eher ungeeignet: GH-Stimulation mit Arg/GnRH, Dokumentation Spontansekretion, IGFI/IGFBP3 Therapie: **früher hochdosierter GH-Ersatz** (positiv korr. mit verbesserter Finalhöhe (Ausnahme >20Gy auf WS), bei gleichzeitig verfrühter Pubertät besserer Größenoutcome mit GH+GnRH, evtl. höheres Risiko für Zweittumore bei GH-Ersatz
- vorzeitige Pubertät: Screening w: frühe Menarche, Brustentwicklung bis 8y, Uterus-Sono, Östradiol, m: Pubesbehaarung vor 9LJ., (Hodenvolumen kein guter Marker!), Testosteron, beide: Röntgenlinke-Hand (>2 SD), Gonadotropinsekretionstest (LH>FSH)
- Keimzellausfall: allen Jugendlichen sollte vor Therapie Möglichkeit zur Aufbewahrung in Samenbank angeboten werden
- Übergewicht, Adipositas: hypothalamusschädigungsbedingte Adipositas Versuche mit Ocreotid, Dextroamphetamin erfolgreich

12/Cohen A	2008	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende</u> die <u>mit HSCT</u> <u>behandelt</u> wurden	Endokrinologische Spätfolgen nach HSCT	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Wachstumsstörungen:</b> - RT-bedingte Schäden des hypothalamo-hypophysären Systems -> periphere Knochen-, Knorpel- und Epiphysenfugen-Läsionen - gonadal bedingte Störungen von Pubertät/Schilddrüse, längerfristige Behandlung mit Cortison - RT: kranial oder TBI -> reduzierte Endkörpergröße, verbesserter Outcome „Endgröße“ durch Fraktionierung -> Veränderung Körperproportionen zugunsten Verringerung der Sitzhöhe (Schaden Wirbelsäule)	<b>W,G,T,B,A</b> Daten teilweise aus dem EBMT—Operational Manual von 1999 entnommen, Europa, Ref.35
------------	------	-----------	--	--------	--	---	---	--	--

### Spätfolgen:

- GHD: Datenlage sehr widersprüchlich (20-85%)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus: bei TBI, Busulfan kraniale RT (18-42 Gy hypoth. Schaden-> GnRH-Mangel (>30 Gy); selten verfrühte Pubertät (>24 Gy))
- Gonadale Probleme:
  - Hoden: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - pre-HSCT: Hochdosis-CT/bilaterale Bestrahlung -> Azoo-/Oligospermie, erhöhtes basales TSH; BU 16mg/kg und CY 200 mg/kg -> Hodenschaden (83% Azoospermie, verändertes LH, FSH, Testosteron, pubertäts-/altersunabhängig)
    - Leydig-Zellen: relativ stabil, vereinzelt LH ↑ und normales bis ↓ Testosteron (kompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus), Hormonersatztherapie nur bei starkem Schaden nötig, Hodenvolumen unter Norm
  - Ovarien: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - > Gonadotropine ↑, Östradiol ↓ und allg. Pubertätsprobleme
    - Radiatio: Oozytenschaden (50%) bei < 2 Gy, permanenter Schaden >10 Gy;
    - Alkylantien: BU -> immer Ovarienausfall, selten Normalisierung, CY -> geringeres Ausmaß Ovarien-

schaden

- vorzeitige Menopause:

erhöhtes Risiko (Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, sexuelles Desinteresse)

- Fertilität:

Schwangerschaften selten (Hochrisiko-, Spontanaborte- und Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, öfter Sektio -> v.a. nach HSCT+TBI oder nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Techniken)

- primäre Hypothyreose: 15% TBI>CT alleine

- subklinische Hypothyre. (kompensiert) (leicht TSH ↑, normales fT4), kaum Ansprechen auf Tests

- Adaptive-Transfer-Auto-immunerkrankung: selten nach Transfer von erkranktem Spender Thyreoditis oder Graves Hyperthyre (Monate-5y danach)

- sek. Schilddrüsen-CA: Inzidenz bei Transplantation 3,26%, höchstes Risiko junges Alter (RR:24,61 0-10y; 4,8 11-20y) Bestrahlung (RR:3,44), weiblich (RR:2,79), chron. GvHD (RR:2,94)

- Radiatio: Dosis/Fraktionszahl korreliert mit Grad der Dysfunktion (15% bei Einzeldosis 10 Gy, TBI bis 89% bei fraktion. 125cGy)

- Diabetes mellitus: vorübergehende Beeinträchtigung der pankreatischen β-Zellfkt.

--	--	--	--	--	--	--	--

beobachtet -> extrem wenig  
Studien, Mechanismen unklar

**Nachsorge:**

- GHD: behandelbar (GH) bei HSCT VOR 10 LJ., kein Rezidiv-, jedoch Zweitumor-Risiko durch GH-Gabe (CCSS, N=361) CAVE: Vorsicht bei GH-Therapie nach HSCT, kontroverse Datenlage
- Wachstum: halbjährlich Wachstum/ Wachstums-geschwindigkeit während Kindheit, bei jeder SD-Score Abweichung von alters-/geschlechtsadaptiertem Mittel klinische/ laborchemische Ursachensuche
- Gonaden: Samenbank bei sexuell gereiften Jugendlichen, unmöglich präpubertär, neuere Technologien: Spermienextraktion, intra-zytoplasmatische Spermien-injektion (bei schlechter, geringer Spermienqualität)
- Vorzeitige Menopause: auch bei normaler Ovarienaktivität -> Östrogen-/Progesteron-ersatz indiziert spontane Normalisierung Ovarien-schaden: noch nach Jahren möglich, z.B. Menstruationszyklus nach CY/TBI\_(0.35-10y; 0,24-7y) -> Hormongabe für 3-4 Monate alle 3-4 y aussetzen, v.a. wenn HSCT in jungen Jahren
- Hypogonadotroper Hypogonadismus: Ersatztherapie mit allmählicher Östrogen-erhöhung

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fertilität</u>: fertilitätserhaltende Maßnahmen (Spermien-/Ovar-/Oozyten-/Hodengewebe Cryo-preservation) zu selten <u>CAVE</u>: Methoden können bei hämatologischen/ gonadalen Tumoren zur Rückführung maligner Zellen in Körper führen!</li> <li>- <u>Knochen</u>: Einsatz von Bisphosphonaten + Geschlechtshormonen zur Osteoporoseprävention nur an Erwachsenen getestet, keine syst. Kinderstudien</li> <li>- <u>primäre Hypothyreose</u>: Thyroxinbehandlung mit TSH-kontrolle alle 6 Monate</li> <li>- <u>subklinische Hypothyreose</u>: Diskussion über L-Throxin-Behandlung (Gefahr der iatr. induz. Hyperthyr.), 6-monatige TSH-Prüfung (Gabe nur bei erhöhtem/steigendem TSH)</li> <li>- <u>Autoimmunerkrankung (Adaptiv-Transfer-Schild-drüse)</u>: TPO-AK, Anti-TG, anti-TSH-Bestimmung, Schilddrüsenfunktion, Sono</li> <li>- <u>Diabetes mellitus</u>: Überwachung Nüchtern-BZ, HbA1C im HSCT-Follow-up</li> <li>- Größe, Gewicht vor der HSCT, dann halbjährlich bis Erreichen Endgröße, Hodenvolumen, Brustentwicklung (Pubertätsstadium) halbjährlich bis Pubertätsende Labor: Glukose, TSH, fT4, IGF-I, LH, FSH, Testosteron,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								Östradiol - bei vermutetem endokr. - organischem Ausfall Hinzu- ziehen Endokrinologe, pharmakologische Provokationstests, radio- logische Untersuchungen	
13/Daffara F	2008	<b>III</b>		Fall-Serie	Mitotan- therapie zwischen	N=17 (7m, 10w) nach radikaler	Diskussion der Sicherheit und Durchführbarkeit einer	<b>keine Kinderdaten</b> (39,3±11,7 y)	<b>T,G</b> aufgrund der seltenen Anwendung mit geringer

					1999-2005, Baseline, Follow-up alle 3 Monate bis ACC-Rückfall oder Studienende (2007)	ACC Resektion	Mitotanbehandlung		Relevanz, Italien, Ref.40
14/Dahllof	2008	<b>IV</b>		Review	30 y-Follow-up (?)	Überlebende nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)	Spätfolgen nach HCT	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b> GHD: weniger als Hälfte mit GH-Ersatztherapie (Ärzte bezweifelten Benefit)</p> <p><b>Risiken/Spätschäden:</b> <u>GHD (nach 2-3y, 20-85%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ZNS-/Schädelbestrahlung (nach Alter; Zeitraum seit Behandlung, Dosis -&gt; 30 Gy, kleinere Dosis bis 10 LJ. kein GHD)</li> <li>- CT: CY oder BU/CY keine Auswirkungen</li> <li>- TBI: bei ZNS-Bestrahlung vor TBI, größtes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen bei Jungen</li> </ul> <p><u>Schilddrüse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiatio = Risiko, nur CT meist normale Funktion</li> <li>- Radiatio: kompensierte Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalen Hormonleveln ODER Entwicklung offenkundiger Hypothy.</li> <li>- Schilddrüsenabnormalitäten bei 44% nach Kopf-/Halsbestrahlung</li> </ul> <p><u>Pubertät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT: CY alleine keine Probleme,</li> </ul>	<b>W,T,G,A,B</b> Ref. 42

								<p>CY/BU hypergonadotropher Hypogonadismus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TBI (fraktioniert): ca. ½ normale Pubertät</li> </ul> <p><u>Diabetes mellitus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukämie in Kindheit</li> <li>- Nicht-Kaukasier</li> <li>- Diabetes in Familienhistorie</li> <li>- Frühe L-Asparaginase-Verg.</li> <li>- hier: 20% mit Hypertonie, Hyperlipidämie mit Hinweisen auf Entwicklung eines MetS</li> </ul> <p><u>Knochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCT, anhaltende Glukokortikoidtherapie für GVHD -&gt; reduzierte Knochendichte: hohes Risiko für osteoporotische Frakturen</li> <li>- Chron. Erkrankung, Glukokortikoidtherapie, TBI, zytotoxische Agentien -&gt; beeinträchtigte Knochenmineralisation durch Störungen der Ca-/Vit.D-Homöostase, Osteoblasten-/klasten-Funktion, gonadalen Hormonsekretion, GHD</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <p><u>GHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuere Daten zeigen Effizienz von GH-Gaben 0,04 mg/kg-0,06 mg/kg in Pubertät (Endgröße)</li> <li>- Bestes Ansprechen von Patienten &lt;10 LJ. bei GH-Ersatz</li> <li>- GH-Therapie sollte bis Abschluss d. sexuellen Reife andauern</li> <li>- Bestes Management durch pädiatrischen Endokrinologe</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

- jährlich Größenscreening mit Stadiometer
- jährlich bis sex. Reife: Knochenalter

Schilddrüse:

- jährlich: TSH, T4, fT3, Schildr.-Sono
- bei Hypothy. Thyroxin-Therapie durch päd. Endokrinologe

Gonaden:

- jährlich ab 10 LJ.: Tanner Stadien
- LH, FSH, Östradiol, Testosteron
- Evtl. Profit durch Hormonersatz (Päd. Endokrinologe) für Kinder mit Anzeichen für verspätete Pubertät: Beginn gering mit allmählichem Anstieg, um natürl. Hormonproduktion zu stimulieren/ vorzeitige Skelettreifung zu vermeiden/den pubertären Wachstumsspur zu unterstützen
- Bei normaler Entwicklung/ Gonadotropinen/Sexualhormonen: Beratung hinsichtlich Sexualverhalten

Diabetes mellitus:

- Nüchtern-BZ
- Diabetesmanagement (Typ I/II) durch päd. Endokrinologe)

Knochen:

- nach 3./12. Monat, dann jährlich: DEXA
- monatlich bis BMD-Normalisierung (innerhalb 1 SD): Ca, Vit.D, Bis-

								phosphonate	
16/Fangusaro JR	2009	<b>IV</b>		Buchartikel	Auswertung/ Zitat diverser Studien- populationen	<u>Endokrinologische Spätfolgen nach Kreberkrankung im Kindes-und Jugendalter:</u> Manifestation und Behandlung	<b>Allgemein:</b> - Weitreichende Folgen für endokrines System nach Tumorerkrankungen im Kindesalter bekannt(direkter Schaden endokrines Organ oder Schaden der hypoth.-hypoph. Achse) <b>Therapie:</b> - <u>Test auf ACTH-Mangel:</u> (0,6 mcg/1,0 m <sup>2</sup> intravenös für 30 sec.); Detektion: Cortisol < 17 mcg/dl bei normalem ACTH und geringem Dehydro-epiandrosteronsulfat + klin. Symptomatik - <u>M:</u> Kryokonservierung von Spermatozoen oder Spermienextraktion <u>vor</u> Therapiebeginn - <u>W, postpubertär:</u> Gonadotropinstimulation der Ovarien für Kryokonservierung von Oozyten, orthotope Ovarientransplantation <b>Risiken:</b> - <u>RT:</u> - Schaden an hypoth.-hypophy. Achse -> GHD, vorzeitige Pubertät, kompletter Hypophysenausfall, Hyperprolaktinämie, zentrale Hypothyreose, Gonadotropin-Mangel - Schaden an Schilddrüse: TSH-Mangel, primäre/zentrale Hypothyreose, Knoten, Schilddrüsentumor, Hyper-	<b>W, T, G, A</b> <u>Buchartikel:</u> Late effects of treatment for brain tumors, Ref. 113	

- thyreose
- CT: Gonadenschaden (Procarbazin, Cisplatin, Busulfan, Vinblastin), Beeinträchtigung der Sertoli- und Keimzellen -> verminderte Spermatogenese, reduziertes Hodenvolumen, geringere Samenqualität- und Motilität, Ovarienschaden-> Ovarienfibrose, Follikel- und Oozytenrückgang, verminderte Sexualhomonproduktion, Keimzellzerstörung
  - CT+RT: primärer Gonadenschaden, Infertilität
  - Postpubertäres Alter bei RT/CT: präpubertäre Kinder weniger stark anfällig
  - ALL/Hirntumore: multifaktorielle Adipositas
  - Kraniospinale RT: Osteopenie, spinales Bestrahlungssyndrom mit geringer Körperhöhe, primärer Ovarienschaden bei Mädchen, primäre Hypothyreose (konventionelle > hyperfraktionierte RT), Hyperthyreose (ca. 8y nach RT, eher bei hoher Dosis)
  - Adipositas:  $\geq 50$  Gy, junges Alter, hohes Ausgangsgewicht vor Therapie, Glukokortikoide (Beeinflussung: Appetit, Energieaufnahme, Substratoxidation, Energieverbrauch), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
  - Hirntumore: erhöhter Blutdruck, hohe WHR, schlechtes Lipidprofil, v.a. bei ausgeprägter, unbeh. GHD

- Knochenmarkstransplantation:  
Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus  
. Präpubertär/Pubertär bei  
Behandlung: Übergewicht/  
Adipositas (doppelt so häufig;  
 $p < 0,04$ ), Nüchtern-Insulin  
höher ( $p < 0,001$ ), Hyper-  
insulinämie /Diabetes mellitus  
(18%), TBI, unbehandelter  
Hypogonadismus, abdominale  
Adipositas->Hyperinsulinämie,  
beeinträchtigte Glc-Toleranz,  
Diabetes mellitus
- Kraniopharyngiom: GHD,  
Gonadotropinmangel, Hypo-  
thyreose (25%), ACTH-  
Mangel, Diabetes insipidus  
(38%), SIADH, hypo-  
thalamische Adipositas
- ZNS-Keimzelltumore: Diabetes  
insipidus, GHD, Hyper-  
prolaktinämie, Hypothyreose

**Spätfolgen:**

- Hypothalamus-Hypophysen-/  
Wachstumshormon-Achse:
- Hypoth. radiosensitiver als Hypophy.,  
beider Schädigung schon ab  $< 40$  Gy  
möglich
- GH-/ACTH-/TSH- produzierende  
Zellen am empfindlichsten
- Gesamtbestrahlungsdosis hat Aus-  
wirkung auf Ausmaß hypophysären  
Hormondefizits
- geringere Dosis -> isolierter GHD,  
höhere Dosis ( $> 60$  Gy) -> kompletter  
Ausfall Hypophy.;  $< 30$  Gy normale,  $> 30$   
Gy reduzierte Antwort auf Stimulation
- gleiche Dosis, weniger Fraktionen  
über kurze Dauer größere Schäden als



								<p>Monitoring von Nebenwirkungen und IGF-I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas</u>: frühe Einweisung in gesundes Ernährungs-/ Bewegungsverhalten (bei Hypoth.-Adipositas oft resistent)</li> <li>- <u>Knochenmarkstransplantation</u>: Screening nach Risikofaktoren (s.o.:Risiken)</li> <li>- <u>Schilddrüse</u>: Routinescreening schon bei Diagnosestellung um Baseline zu kennen, regelmässiges TSH, fT4-Monitoring, Tast-/Untersuchung jährlich, lebenslange Überwachung d. Risikopatienten</li> <li>- <u>nach Kraniopharyngiom</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- regelmässige Prüfung IGF-I, IGBP-3, (Radiogramm wg.) Knochenalter, falls GHD: evtl. GH-Ersatz (Endokrinolgie)</li> <li>- Gonadotropinmangel: Ersatztherapie in passendem Alter um Pubertät zu induzieren/überwachen (Endokrinolgie)</li> <li>- Schilddrüse: Regelmässig auf Hypoth. testen</li> <li>- ACTH-Mangel: Screening auf Anorexie, schlechte Gewichtszunahme, Hypoglykämie, geringer Energieverbrauch, Übelkeit; Ersatztherapie mit Hydrocortison (nach Körper-OF, Alter, Symptomen; bei Stress wie z.B. Krankheit/Op evtl. höhere/"Stress"-Dosis)</li> <li>- D. insipidus: Durst, exzessive Urination, Serum-/Urin-</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>osmolalität, spez. Urin-gravidität, Serum E´lyte, Wasserdeprivationstest, Therapie mit DDAVP; CAVE: ACTH/TSH-Mangel können D. insipidus maskieren, erst erkennbar bei entspr. Ersatztherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SIADH: Überwachung (Natrium, Urinkonzentration), da oft post-OP Entwicklung eines Diabetes insipidus</li> <li>- hypothalamische Adipositas: evtl. Octreotidtherapie (Insulinsuppression)</li> </ul> <p>- <u>nach ZNS Keimzelltumoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes insipidus: DDAVP Therapie</li> <li>- Hypothyre.: Routinelabor TSH, fT4; Ersatztherapie</li> </ul> <p>- <u>nach Hämatopoetischer Zelltransplantation:</u> jährliches Screening auf Störungen endokriner Fkt.</p>	
17/Felicetti F	2011	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<p><u>N=40 (24m;16w), nach HCT zwischen 1988-2004</u></p> <p><u>Alter:</u> Median -bei HCT: 10,3y (3,1-23,2) -bei Erhebung: 24,7y (18,8-34,3)</p> <p><u>HCT:</u> N=19 autolog- N=21 allogent-</p>	Endokrinologische Spätfolgen nach TBI bei HCT im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinol. Spätschäden durch TBI (12 Gy) nach HCT (Zeitraum seit HCT: 13,1 (7,1-23,4))</li> <li>- TBI+ vs. TBI-: <u>endokrinologische Störungen ges.:</u> 91% vs. 41% (p&lt;0,005)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b> <u>TBI+ vs. TBI-</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> 34% vs. 0% (p&lt;0,05) nach 4,3y (1,8-5,9)</li> <li>- <u>Leydigzellschaden:</u> 23% vs. 0%</li> <li>- <u>erhöhtes FSH:</u> 100% vs. 36% (p&lt;0,001)</li> </ul>	<p><b>W,G,T</b></p> <p>single-center-Studie, ein Patient bei HCT &gt; 18 y heterogenes Kollektiv bzgl. Grunderkrankung klinische- und Blickdiagnose alle 6 Monate, bei Verdacht Labor etc. z.B. GHD -&gt; Provokationstest (Arg) Italien, Ref.25</p>	

					transplantiert		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>prim. Hypothyre.</u>: 34% vs. 5,8% (p&lt;0,05) nach 5,4y (2,2-11,7)</li> <li>- <u>ACTH, Cortisol, Prolaktin:</u> normal</li> </ul>	
					<u>Fälle:</u> N=23 Hochdosis-CT/ <b>TBI+</b>		<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinische- und Blickdiagnose alle 6 Monate, bei Verdacht auf Störung Labor etc. z.B. GHD -&gt; Provokationstest (Arg)</li> </ul>	
					<u>Kontrollen:</u> N=17 Hochdosis-CT/ <b>TBI-</b>			
18/Fulbright JM	2011	<b>IV</b>		Review	N=14.357 aus der CCSS- Population stammende <u>Überlebende</u> <u>von ALL/AML</u>	Allg. Spätfolgen der <u>Leukämietherapie</u> im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von CRT bei Standard-/und gering-Risiko-ALL bzw. niedrige Dosierung bei riskanteren ALL-Formen</li> <li>- Vermeidung der direkten Hodenbestrahlung, falls möglich</li> <li>- Kardioprotektion mit Dexrazoxan</li> <li>- &gt;300 mg/m<sup>2</sup> Anthrazykline, Hochdosis-Alkylantien, kraniale/kraniospinale RT am ehesten Spätfolgen</li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen, primäre Schilddrüsendysfkt.:</u> kraniospinale RT (kumulativ, abhängig von Fraktionierung)</li> <li>- <u>GHD:</u> gering-Dosis-RT (10 Gy), Teil einer TBI oder ZNS-Prophylaxe (18-24 GY), alleinige CT (Hochdosis-Prednison-, Dexamethason)</li> <li>- <u>geringe Körpergröße im Erwachsenenalter:</u> Alter &lt;4y, CRT, Kortikosteroide</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät:</u> gering-Dosis-CRT (18-24 Gy), TBI</li> </ul>	<b>A, G, W, B, T</b> USA, Ref.132

--	--	--	--	--	--	--

<p>v.a. weiblich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>primäre Hypothyreose</u>: CRT, kraniospinaler RT, TBI (schon ab <math>\geq 10</math> Gy)</li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose</u>: CRT</li> <li>- <u>Schilddrüsen-CA</u>: <math>\leq 20</math>Gy, weiblich, junges Alter, längerer Zeitraum seit RT</li> <li>- <u>anhaltende NN-Suppression</u>: Hochdosis-Glukokortikoide</li> <li>- <u>Knochengesundheit</u>: multiple Risiken: Hochdosis-kortikosteroide, CT (Dexamethason vor Knochenmarks-transplantation), RT (CRT), Pubertätsverzögerung, GHD, schlechter Ernährungszustand, geringe Sonnenexposition, wenig körperl. Aktivität, männlich (geringere BMD Lendenwirbel)</li> <li>- <u>Übergewicht/Adipositas</u>: CRT, GHD, Leptingen-Rezeptor-SNP (Gln223Arg) erhöht Risiko signifikant bei Mädchen mit mind. 20 GY CRT, chron. Steroidgebrauch, steroid-induzierte Myopathie, vincristin-induzierte Neuro-pathie, Größenverlust durch CRT und/oder CT (BMI <math>\uparrow</math>)</li> <li>- <u>Fertilität</u>: meist kaum Problem, falls nicht CRT erhalten oder nach Hochdosis-Cyclophosphamid</li> <li>- <u>Hypogonadismus</u>: CRT</li> <li>- <u>frühe Pubertät</u>: CRT</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: CRT</li> </ul>
<p><b>Spätfolgen: s. auch Risiken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 40%, tonisch hyper-stimulierte hypothalamische</li> </ul>



							<p><u>CAVE:</u> 1. Wachstumsstörungen können durch wachstumsbeschleunigende (anderweitige) Erkrankungen verschleiert werden (Adipositas, vorzeitige Pubertät); 2. unbehandelte GHD kann im Erwachsenenalter zu metab. Dysfkt. wie Dyslipidämien, MetX, verminderter Knochendichte, kardiovaskulärer Dysfkt., schlechter HR-QoL führen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>anhaltende NN-Suppression:</u> sorgfältig evaluieren &amp; behandeln</li> <li>- <u>Hoher BMI:</u> erhöhtes Risiko für MetS</li> <li>- <u>Regelmässiges Spätfolgenmonitoring,</u> follow-up richtet sich nach Behandlungsregime bzw. online veröffentlicht von COG (LFTU)</li> </ul>	
19/Ginsberg JP	2010	<b>IIa</b>	Method. Report (CCSS)/Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 23 y	N=568 aus der CCSS-Population stammende <u>Überlebende (≥5y) des Ewing-Sarkoms</u> (Diagnose vor 21 LJ.), für N=341 <u>Fertilitätsauswertung</u>  <u>Vergleichskollektiv:</u> N=3.899 (Geschwister/	<u>Gesundheitliche Risiken</u> nach Ewing-Sarkom-Therapie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>25y-(kum.)Mortalität:</u> 25% (95%CI [21,1;28,9])</li> <li>- <u>Standardisierte Mortalitätsrate:</u> 13,3% (95% CI [11,2-15,8]); w: 23,1% (95% CI [17,6-29,7]), m: 10% (95% CI [7,9-12,5])</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fertilität:</u> geringeres Alter bei Diagnosestellung -&gt; eher schwanger/zeugungsfähig</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fertilität:</u> W: weniger Schwangerschaften als in</li> </ul>	<p><b>G</b> USA, Ref.47</p>

					Bevölkerung)		Vergleichspopulation 29,7% vs. 40,1% (p=0,005, RR=0,65) M: weniger Kindeszeugungen 11,3% vs. 33,2% (p<0,001; RR=0,38)		
							<b>Nachsorge:</b> -		
20/Haddy TB	2009	<b>III</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 1997- Jun 2005	N=324 AL- Überlebende einer LFTU- Klinik  N=228 Weiße, N=48 Schwarze, N=20 Latinos N=12 andere	Spätfolgen nach AL- Therapie (Langzeitüberlebende: Follow-up 0-25y (MW=5,3))	<b>Allgemein:</b> - Spätfolgen: 74,1% <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> 9,9% (6,5% aHT, 3,4% Herzprobleme) Schwarze/ Latinos eher als andere - <u>Osteoporose/-penie:</u> : 7,1% weniger häufig bei Schwarzen/ Latinos - <u>Verzögerter Wachstum:</u> 5,6% - <u>Adipositas:</u> 4,6% - <u>Verzögerte sexuelle Reifung:</u> 6,8% durch Radiatio, Alkylantien <b>Nachsorge:</b> - <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> EKG, natriuretische Peptide - <u>Osteoporose/Osteopenie:</u> Calcitonin, Ca, Vit.D, Bis- phosphonate, Bewegung, kein Rauchen, keine H2CO3- haltigen Getränke	<b>A,B,W,G</b> single-center-report, Schwarze und Latinos nur 6,1-6,4 y nachuntersucht, andere 12,1 y, Ref.52
21/Han JW	2009	<b>IIb</b>		Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 2005- Oct 2007	N=241 Überlebende einer LFTU- Klinik, m=150/62,2% w=91/37,8%	Erfassung von Spätfolgen untersch. Tumorerkrankungen nach Entität (ab ≥2y nach Diagnose)	<b>Allgemein:</b> - <u>Häufigkeit:</u> 40,2% keine, 59,8% mind. Eine, 24,9% ≥ zwei Spätfolgen - <u>Stärke:</u> Grad I (mild): 25,3%, Grad II	<b>T,G,W,A</b> Korea, relativ geringes <u>Follow-up-Intervall</u> (Mediane: 6,1 y nach Behandlung, 7,8 nach Diagnose) erklärt weniger

						<p><u>Follow-up:</u> Mediane: -6,1 y nach Behandlung, -7,8 nach Diagnose</p>	<p>(moderat): 34,4%, Grad III/IV: 10,8%, Grad V (Tod): 0% ;Vgl. mit USA: 27,5% ≥Grad III, mit Niederlanden 40%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>endokrinologische am häufigsten:</u> 29%</li> <li>- Schilddrüse (N=35) Wachstum (N=28)</li> <li>- Sexualität (N=28) Stoffwechsel (N=5) andere (N=6)</li> </ul>	<p>starke und geringere Spätfolgen im Vgl. zu Zahlen der USA oder Niederlande, Ref. 38</p>
						<p><b>Therapie:</b> -</p>		
						<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Grunderkrankung</u> höchstes Risiko: Hirntumore (95,7%, p&lt;0,001, 1,83±0,22), davon 52,2% ≥ Grad III</li> </ul> <p>→ Hirntumore führten häufig zu Wachstums- (p=0,001) und Schilddrüsenproblemen (p=0,001)</p> <p>geringstes Risiko: Wilms` Tumor (36%)</p> <p>→ Wilms` Tumor führte zu Schilddrüsen- (p&lt;0,001), sexuellen- (p&lt;0,001), Gewichtsproblemen (p&lt;0,001)</p> <p>Multiple Spätfolgen (≥2): Hirn- tumore (52,2%) Neuroblastom/Wilms` seltener (15,3/4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Therapieform:</u> CT, HSCT, Radiatio als Risiko (p&lt;0,001) CT/HSCT ernstere Spätfolgen</li> </ul>		

								<p>(<math>p &lt; 0,001/p = 0,025</math>)</p> <p>ausgeprägtere Wachstumsproblemen und Adipositas nach CT (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>Spätfolgen höheren Grades nach Radiatio (<math>p &lt; 0,001</math>), v.a. Wachstum (<math>p = 0,006</math>), Sexualität (<math>p = 0,003</math>), Schilddrüse (<math>p = 0,001</math>)</p> <p>Allg. OP-Risiko: mehr Wachstums- (<math>p &lt; 0,001</math>), Schilddrüsen- (<math>p = 0,013</math>), Nierenprobleme (<math>p = 0,023</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter zum Diagnosezeitpunkt bzw. derzeitiges Alter:</u> positive Korrelation mit Anzahl der Spätfolgen (<math>p &lt; 0,001</math>; <math>p = 0,049</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
bestellt									
23/Hobbie WL	2008	<b>III</b>		Report/ Fall-Serie	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> 1997-2001	N=34 Neuroblastom- Überlebende nach autolog- <u>peripherer-</u> <u>Tandem-</u> <u>Blutstamm-</u> <u>zelltrans-</u> <u>plantation</u> (PBSCR) und <u>TBI</u> N=18 verstorben N=4 ohne Follow-up	Erfassung von Spätkomplikationen nach PBSCR	<p><b>Allgemein:</b> sehr kleines Kollektiv einer einzelnen Institution</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fünf Zyklen Alkylantien (Cisplatin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposide, Carboplatin)</li> <li>- Resektion und lokale Bestrahlung (1,080 cGy) des Primärtumors</li> <li>- Zweimalige, myeloablative Therapie (inkl. TBI, 1,200cGy) mit PBSCR</li> </ul>	<b>W,B,G,T</b> USA, Ref.28

					N=13 (Stadium III- Neuroblastom) ausgewertet		<p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle 13 Patienten (Median 6(2-8) Folgen)</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u> (53,8%), Grade I/II (N=5 zzgl. GHD)</li> <li>- <u>Ovarienschaden/Hypogonadismus</u> (15,4%), Grade III/IV</li> <li>- N=4 der 8 Kinder im pubertären Alter -&gt; spontane <u>Pubertät</u>, N=1 nicht (normale Gonadotropine), vorzeitige Pubertät (N=1)</li> <li>- <u>GHD</u> (53,8%), Grade I/II, (CAVE: alle 13 unter SD nach Alter/Geschlecht; GHD+: -2,8 SD (+/-0,73), GHD-: -1,68 SD (+/-) 0,53), p=0,07))</li> <li>- <u>NN-Insuffizienz</u> (N=1)</li> <li>- <u>BMI</u> normal, aber altersadaptierte Z-Scores für BMI (-3,17 bis 1,47 (0,4 SD +/-1,3) und Gewicht (-3,97 bis 0,4 (-1,3 SD +/-1,2) auffällig, v. a. Jungen eher untergewichtig</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Hormonersatztherapie</li> <li>- <u>GHD:</u> vorher Wachstumsgeschwindigkeit gering (-1,2 SD (+/-1,78)), gutes Ansprechen auf Standarddosierung GH (0,3 mg/kg) (+2,7 SD im ersten y), aber schlechteres Wachstum als bei isolierter GDH</li> </ul>	
24/Hudson MM	2009	<b>IV</b>		Review	<u>CCSS-</u> <u>Population</u>	Identifikation und Definition von	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p>	<b>T,A,G,W</b> USA, Ref.65

						<p><u>N=10.397 Überlebende</u> (Erst-diagnose zwischen 1970-1986); <u>davon besondere Betrachtung von N=921 Hirntumoren, M.Hodgkin, N=2.434 ALL</u></p> <p>Hochrisikopopulationen nach Krebstherapie als Grundlage für Kontrolluntersuchungen</p> <p>mit Risiko für:  <u>Hypothyreose</u>: Schilddrüsenradiatio jeder Dosis, Risiko korreliert positiv mit Dosishöhe (30%: 35-44,99 Gy; 50%: ≥45 Gy)  <u>Hyperthyreose</u>: Schilddrüsenradiatio ≥35 Gy  <u>Schilddrüsenknoten</u>: Schilddrüsenradiatio ≥25 Gy  <u>Geringe Körpergröße</u>: bei ALL -&gt; Schädelbestrahlung ≥20 v &lt; 20Gy, Spinal-Bestrahlung; bei Hirntumoren -&gt; Bestrahlung hypothalamo-hypophysäre Achse jeder Dosis, Risiko steigend mit Dosis  <u>Übergewicht/Adipositas</u>: Schädelbestrahlung  <u>Akuter Ovarienschaden</u>: Ovarienradiatio &gt;10 Gy, Procarbazine, Cyclophosphamid  <u>Vorzeitige Menopause</u>: Ovarienbestrahlung, Alkylantien  <u>GHD</u>: Bestrahlung neuroendokrine Achse  <u>Geringe Knochendichte</u>: Kortikosteroide, Methotrexat</p> <p><b>Risiken + Spätfolgen:</b>  <b>Allg.</b> (10x höheres Risiko für Folgeerkrankungen/chron. Gesundheitsschäden): <u>Brustradiatio</u> + Bleomycin oder + Anthrazyklin oder + Abdomen-/Beckenradiatio; Anthrazykline + Alkylans; Abdomen oder Beckenradiatio + Alkylans  <b>Gonaden-/Keimzelldysfkt.:</b> Alkylantien, Becken-/Abdomenradiatio + Kombinationen daraus (Gonadenschäden/Infertilität)  <b>Sonstige:</b>  - <b>nach M. Hodgkin:</b>  <u>Hypothyreose (28%)</u>: weiblich, &gt;15 y</p>
--	--	--	--	--	--	--

<p>bei Diagnose  <u>Hyperthyreose (5%)</u>: Zeitraum seit Diagnose &lt;3y  <u>Schilddrüsenknoten</u>: weiblich, Zeitraum seit Diagnose &gt;10y  - <b>nach ALL/Hirntumoren</b>  <u>Geringe Körpergröße</u>: bei ALL -&gt; weiblich, Diagnose VOR Pubertät, bei Hirntumoren -&gt; &lt; 4y bei Diagnose  <u>Übergewicht/Adipositas</u>: Weiblich, junges Alter bei Diagnose (&lt; 10y)  - <b>nach Hirntumoren</b>  <u>Akuter Ovarienschaden</u>: Diagnose ≥12y  <u>Vorzeitige Menopause</u>: Erlangung höheren (Überlebens-) Alters</p>
<p><b>Nachsorge:</b>  <u>Schilddrüse</u>: regelmässiges Assessment für Risikopatienten mit Anzeichen/Symptomen einer Hyper-/Hypothy. -&gt;Anamnese (Schilddrüse, Wachstum, Pubertät), jährlich körperl. Untersuchung (inkl. Palpation), Labor (TSH, fT4), Wahrnehmungstraining für Symptomaten der Hypo-/Hyperthy. Bei Risiko-patienten; bei Knotenverdacht (Palpationsabnormalitäten)/klein. Symptomen -&gt; Sonografie, Feinnadelaspiration  <u>Wachstum</u>: Größe/Entwicklung beobachten, Ernährungsstatus/Schilddrüsenfkt. Bei jedem schlecht wachsenden Kind, bei GHD-Risiko zur KHK-Prävention periodisches Screening: Nüchtern-BZ, Insulin (S), Lipidprofil  <u>Übergewicht</u>: gesunden Ernährungs- und Bewegungsstil jedem, v.a. aber überg. Überlebenden nahebringen, Größe,</p>

							<p>Gewicht, BMI 6-monatl. Bis Wachstumsende, dann jährlich; Nüchtern-BZ/Lipidprofil alle 2y, häufiger falls indiziert; Evaluation von Komorbiditäten (Dyslipidämie, KLEIN, Glc-Intoleranz, D.m., Hyperinsulinämie, Insulinresistenz)</p> <p><u>Gonaden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weiblich: jährlich Tanner-Stadium, Baseline im 13 LJ.(FSH, LH, Östradiol) und nach Indikation (verzögerte Pubertät, irreguläre Menstruation, prim./sek. Amenorrhoe, und/oder klein. Anzeichen eines Östrogenmangels), Evaluation von Sekundärerkr. durch Hypogonadismus (Osteopenie/Osteoporose)</li> <li>- männlich: jährlich Hodenvolumen bis sexuelle Reife, Baseline im 14. LJ. (FSH, LH, Testosteron) und nach Indikation (verzögerte Pubertät, Symptome eines Testosteronmangels), ), Evaluation von Sekundärerkr. durch Hypogonadismus (geringe Knochendichte)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u> Baseline Knochendichte (DEXA/quant. CT) zu Beginn Langzeit-Follow-up, dann nach Indikation</p>	
26/Karachaliou F	2009	<b>IV</b>		Review		<p>Endokrinologische Konsequenzen nach Krebserkrankungen im Kindesalter</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> Tumorlokalisation, OP RT(Schema, Dosis, Intervall nach RT: 18-50 Gy-&gt; isolierte GHD, &gt;60 Gy zusätzlicher</li> </ul>	<p><b>W,G,T,A</b> Griechenland, Ref.62</p>

- Hypophysenschaden), ZNS-Tumor mit spinaler RT
- Gonadotropinmangel: >50 Gy auf hypoth.-hypophys.Achse (Hirntumore)
  - Frühe Pubertät: weiblich, nach ZNS-Prophylaxe bei ALL, Dosis >25-50 Gy beide Geschlechter
  - Sertolizellschaden: CT, RT, höheres Alter
  - Irreguläre Menstruation/frühe Menopause: Alkylantien, höheres Alter, Alkylantien+Abdomen/Becken-RT kum. Insidenz von 30%
  - Ovarienausfall: >50 Gy, höheres Alter bei Diagnose, Hodgkin, Ovarien-RT >10 GY, Alkylantien im 13-20.LJ
  - Hypothyreose: jodhaltiges Kontrastmittel, junges Alter, adjuvante CT
  - Schilddrüsenknoten: RT
  - ACTH-Mangel: RT, Hochdosis-Glukokortikoide
  - Adipositas: Kraniopharyngeom, Hirntumor RT  $\geq$ 50Gy BMI-Anstieg über 10y, Glukokortikoide, GHD
  - Diabetes/Insulinresistenz: TBI
  - Hyperinsulinämie, abnorme Lipidprofile, Glukoseintoleranz, MetS, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: möglich bei allen Überlebenden
  - Knochenprobleme: BMI-Reduktion, GHD, erhöhte Knochenresorption nach CT, Osteopenie durch Glukokortikoide, Methotrexat, Kombination

							<p><b>Spätfolgen:</b> s. auch Risiken</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>geringe Körpergröße:</u> kleiner als Eltern nach kranialer/spinaler RT</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> 20-50% nach Hirntumoren, steigend mit längerem Intervall nach Intervention</li> <li>- <u>Ovarienausfall/frühe Pubertät/Menopause</u></li> <li>- <u>TSH-Mangel:</u> Prävalenz 6% (TSH/T4-Diagnostik) bzw. 36% (TRH-Test) nach 6y</li> <li>- <u>Primärer Schilddrüsenschaden:</u> nach Hirntumoren 20-60% kompensierte/manifeste Hypothyreose</li> <li>- <u>Schilddrüsenknoten:</u> 14-40%</li> <li>- <u>ACTH-Mangel:</u> Goldstandard Insulintoleranztest, Glukagonstimulation</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACTH-Mangel:</u> Monitoring (10y) von Hirntumor-Überlebenden nach RT (ITT,GST)</li> <li>- <u>Halbjährliches Monitoring</u> des Wachstums bis Wachstumsfugen geschlossen oder bei geringer Wachstumsgeschwindigkeit, GH-Sekretion, <u>halbjährlich</u> Pubertätsstadium und Schilddrüsenfunktion, Hypothalamus-Hypophysen-Achsen-Funktionsprüfung mit morgendlichem Kortisoltest, <u>regelmässig</u> -&gt; Körperzusammensetzung, Kochendichte, Lipidstatus</li> </ul>		
29/Laverdière C	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-	Erfassungs-	N=954 Fünf-	Erfassung	<b>Allgemein:</b>	<b>T,W,G</b>

				Studie/ Report	<u>zeitraum:</u> 1994-1996 <u>Follow-Up:</u> 2000 und 2002	<u>Jahres-Über-</u> <u>lebende eines</u> <u>Neuroblastoms</u> aus der CCSS- Population, von <u>N=832</u> <u>medizinische</u> <u>Berichte</u> <u>verfügbar</u>	<u>therapieassoziiertes</u> <u>Spätfolgen nach</u> <u>Neuroblastom-</u> behandlung; Fragebogenmethode zu Folgeerkrankungen (<18y: Eltern; ≥18y: Selbstangabe), einsehbar unter www.stjude.org/ccss	- Median-Alter bei Diagnose: 0,9 (0-20,7)y; bei Baseline 17,2 (5,7-44,2)y; Ende (23,3 (5,7-45,2)y) - Überlebensrate von 54% zwischen 1975-1984 auf 68,5 % zwischen 1996-2003 gestiegen <b>Therapie:</b> - <u>GHD:</u> 75% (der 3,3%) mit GH-Ersatztherapie <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Multimodale Therapie</u> führt eher zur Entwicklung chron. Gesundheitsschäden als alleinige OP (RR=2,2; 95% CI=1,6-3,0)</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> RT Halsregion (RR:17,9; 95% CI 8-40)</li> <li>- <u>GHD:</u> Schädel-RT (RR:33; 95% CI=14,7-73,9)</li> <li>- <u>Ovarienschäden:</u> Ovarien-RT (p&lt;0,05; OR=8,4; 95% CI=1,1-67,7), Alkylantien mit Score 3 (OR= 12, 95%=2,0-71), kum. CY-Dosierung &gt;5g (OR=7,1; 95% CI=1,5-34)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufiger endokr. Dysfkt. als Kontrollgruppe (RR=13; 95% CI=8,9-19,1), kum. 20y-Inzidenz=8,3%</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 3,5% (8,4x häufiger als Kontrolle)</li> <li>- <u>GHD:</u> 3,3% (RR=38,5; 95% CI=15,2-97,3)</li> <li>- <u>Ovarienschäden:</u> 7/204</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> -	Limitationen: Analysen beruhen auf Angaben der Patienten, Daten bzgl. Neuroblastomstadium zum Diagnosezeitpunkt nicht verfügbar, Therapeutische Daten aus Medizinberichten entnommen USA, Ref.43	
31/Lodish MB	2010	<b>IV</b>		Review					bei Christian zur Relevanzbewertung !!!	<b>T,B,W,G,A</b>
35a/Thomas EM	2009	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> Aug 1997- Aug 2006	<u>N=78 LGG-</u> <u>Patienten</u> <u>Geschlecht:</u> m=39, w=39	Erfassung prospektiver Daten endo- <u>krinologischer Defizite</u> vor/nach	<b>Allgemein:</b> Vor CRT: - GH-Sekretion-Abnormalitäten bei 24% - 12% in der Pubertät		<b>W,T,G</b> USA, Ref. 35

					<p>Alter: 9,7 +/- 4,4y</p> <p>Lokalisation:  - N=58 Di-enzephalon  - N=3 zerebrale Hemisphäre  - N=17 Cerebellum</p>	<p>(winkelgenauer) RT (CRT) bei geringgradigem Gliom (LGG) (nach klin. Faktoren/Dosis), spezieller Focus auf Hormonersatztherapie</p>	<p><b>Therapie:</b>  - Hormonersatztherapie vor CRT:  N=6 Schilddrüsenhormone  N=6 GnRH analog  N=3 Glukokortikoide  N=2 Desmopressinacetat  - Provokation vor CRT (N=42):  43% &lt;10ng/ml; 24% &lt;7ng/ml</p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b>  - Hormonersatz zum Zeitpunkt der RT:  Baseline/12 Mon./24 Mon.:  . Schilddrüsenhormone: N=14/21/28  . Glukokortikoide: N=7/9/11  . GnRH analog: N=6/8/11  . Sexualhormone: N=1 (24 Monate)  - 5-/10-Jahres kum. Inzidenz der Anwendung einer <u>Hormonersatztherapie</u>:  . <u>GH</u>: 46%/48,9%  . <u>Schilddrüsenhormone</u>: 61%/64%  . <u>Glukokortikoide</u>: 19,2/19,2%  . <u>GnRH (analog)</u>: 31,8/34,2%</p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
36/Mitwally MF	2008	<b>IV</b>		Review		<p>Aspekte des <u>Reproduktionsmanagements</u> nach Krebserkrankung</p>	<p><b>Allgemein:</b>  - beste evidenzbasierte klinische Versorgung bei <u>interdisziplinärer Therapie</u> (Onkologe, Androloge, Reproduktionsendokrinologe)</p> <p><b>Therapie:</b>  - <u>kompletter Gonadenausfall</u>: einzige Option -&gt; ART (assisted reproductive technology) mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion, sehr erfolgreich bei hochgradiger Spermien-depletion, Outcome schlechter bei Mädchen  - <u>inkompletter Gonaden-</u></p>	<b>G</b> USA, Ref. 53





							<p>FDA-Kontraindikation), bei Ersatz regelmässiges Monitoring (Prostata-spezifisches Antigen, digital rektale Untersuchung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studie Brustkrebs: evtl. nicht-hormonelle Therapie mit alternativmedizinischen Verfahren/Vit.E, Anti-depressiva (Venlafaxin, Paroxetin) oder Gabapentin</li> <li>- vorzeitige Pubertät: GnRH-Analagon</li> <li>- verzögerte/ausbleibende Pubertät: Sexualhormone, Wachstumshormone, kein Konsensus über Therapiestart, Dosierungsregime, v.a. bei Mädchen -&gt; Team aus päd. Endokrinologe, Reproduktions-endokrinologe, Onkologe nötig</li> </ul>	
42/Nathan PC	2009	<b>IV</b>		Review	<u>ALL-Überlebende allgemein</u>	Übersichtsarbeit über <u>Langzeit-Outcome von ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 25 Jahre nach Diagnose (1970/1980) berichten 65% über Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: GH-Ersatztherapie kontrovers diskutiert wg. möglicher Bildung von sek. malignen Neoplasien (CCSS: 6/119 Überlebenden SMN)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 24 Gy</u> -&gt; neuroendokrine Störungen</li> <li>- <u>CRT: 12/18 Gy</u> oder <u>Ersatz der Bestrahlung durch CT</u> (intra-thekale/systemische Medis oder Hochdosis-methotrexat) -&gt; <u>Risiko</u> neuroendokrine Störungen.</li> <li>- <u>CT: Antrazykline</u> (Doxorubizin,</li> </ul>	<b>W, T, A, B, G</b> USA, Kanada, Ref. 137

Daunorubizin), Oxaphosphorine Alkylantien (Cyclophosphamid), Kortikosteroide (Prednison, Dexamethason), Hoch-Dosis-Methotrexat

- GHD/kleine Statur: jung bei Diagnose, weiblich
- Vorzeitige Pubertät: weiblich, CRT: 18-24 Gy
- Adipositas: weiblich unter 4.LJ
- Osteoporose/Osteonekrose: v.a. bei Kortikosteroiden

**Spätfolgen:**

- GHD: schon bei 10/18 Gy, meist aber ab  $\geq 24$  Gy, häufiger bei CRT; CT: einige Kortikosteroide
- Vorzeitige Pubertät: Risiken s.o., aber 92% (aus CCSS vs. 97% Kontrollen) Menarche in normalen Alter
- Primäre Hypothyreose:  $\geq 10$  Gy direkt auf Schilddrüse bei kranialer, kraniospinaler RT und TBI
- Zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie, Gonadotropin-Insuffizienz, zentrale Hypothyreose:  $\geq 40$  Gy -> nur bei rezidivierender ZNS-Erkrankung
- Adipositas:
  - ALL-Überlebende bewegen sich während/nach Therapie weniger -> geringerer Energieverbrauch; Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Störungen, einschl. MetS (häufig Manifestation mind. 1 Symptom



- |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL-Überlebende allg.</u> :<br/>Wachstum, Pubertät<br/>überwachen</li> <li>- <u>bei CRT, kraniospinaler RT, TBI:</u> halbjährliche Kontrolle<br/>von Wachstum, Pubertät,<br/>Symptome einer Hypothyreose</li> <li>- <u>bei Problemen:</u> Hinzuziehen<br/>päd. Endokrinologe</li> <li>- <u>obgleich geringes Risiko für<br/>andere Endokrinopathien:</u> auf<br/>Symptome achten, sofern<br/>indiziert</li> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Therapie mit Kortiko-<br/>steroiden, Methotrexat oder<br/>HSCT -&gt; Baseline<br/>Knochendichte (DEXA) zu<br/>Follow-up-Beginn (ca. 2y nach<br/>Therapie), WHO-Daten<br/>(Z-Score: &gt;- 2SD; Z-Score<br/>value: 1-2,5 SD) evtl. nicht für<br/>Pädiatrie anwendbar ?</li> <li>- Anpassung des Lebensstils<br/>und der Ernährung bevor Peak<br/>der Knochendichte (3.Dekade)<br/>erreicht ist, gewichtsbe-<br/>einflussende Bewegung, Ca<br/>und Vit-D- Aufnahme, falls<br/>nötig supplementieren,<br/>vermeiden von Rauchen,<br/>Alkohol, Koffeinabusus</li> <li>- Behandlung sek. Faktoren<br/>wie GHD, Hypogonadismus,<br/>evtl Calcitonin/ Bis-<br/>phosphonate (Endokrinolge)</li> </ul> </li> <li>- <u>Fertilität:</u> Tanner Stadium<br/>während Pubertät, Labor<br/>(FSH, LH, Östradiol,<br/>Testosteron), Samenbank-<br/>Angebot an alle pubertären</li> </ul> |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|

44/Perwein T	2011	<b>III</b>		Kohortenstudie	Behandlungszeitraum: 1984-2009	N=31 Patienten nach Stadium 4-Neuroblastom; N=16 Überlebende nach Therapieende	Erfassung von Spätfolgen nach Behandlung eines Stadium-4-Neuroblastoms	<p>Jungen vor Therapie</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;50 % überleben</li> <li>- Fünf-Jahres-Überleben 54,3±9%, ereignisfrei 44,9±9%</li> <li>- Diagnose nach 1996 -&gt; bessere Überlebensrate</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothyreose: nach radioaktiv markiertem MIBG trotz Schutz mit Kaliumjodat, evtl. nach Alkylantien</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinologische Störungen bei 56,3%</u></li> <li>- <u>Hypothyreose mit Substitutionsbedarf: 50%</u></li> <li>- <u>GHD (37,5%): 11,5y nach Therapie (range: 3-14y) , ein Kind mit GH-Ersatztherapie nach TBI, ein Kind zu klein für Alter (-2 SDS), signifikanter Unterschied im mittleren SDS zwischen Diagnose und Therapieende (1,23+/- 0,31; 95%CI:0,57-1,88; p=0,001)</u></li> <li>- <u>Prim. Hypogonadismus: 12,5%, mit erhöhten Gonadotropinwerten</u></li> <li>- <u>Ausbleibende Pubertät: ein Patient (6,3%)</u></li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät: ein Patient (6,3%) -&gt; GnRH-Analagon</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Je mehr Zeit verstreicht, desto mehr hormonelle Defizite</li> <li>- 50% endokrine Abnormalität,</li> </ul>	<p><b>T,W,G</b></p> <p>Single-center-Studie, sehr kleines Kollektiv Österreich, Ref.32</p>
47/Shalitin S	2011	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: Jan 1986-Dec 2005	N=114 Patienten nach Hirntumor - m: N=68		<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Je mehr Zeit verstreicht, desto mehr hormonelle Defizite</li> <li>- 50% endokrine Abnormalität,</li> </ul>	<p><b>W, T,G,A</b></p> <p>Israel, Ref. 41</p>

						<p>-mittleres Alter 15,57+/-5,93y</p> <p>-mittleres Alter bei Diagnose: 7,07+/-5,42y</p> <p>-mittleres Alter bei Follow-up: 12,8+/-6,25y</p>	<p>N=34 mehr als eine</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- junges Alter bei Diagnose (&lt;16y, p&lt;0,05)</li> <li>- CRT (p&lt;0,001)</li> <li>- GHD: junges Alter (&lt;6,5y, p=0,02) und präpubertäres Stadium(p&lt;0,05) bei Diagnose, kraniale (p&lt;0,001)/ spinale (p&lt;0,05) RT, tendenziell häufiger nach CT und bei männl. Patienten</li> <li>- Geringe Körpergröße: tendenziell nach kranialer/ spinaler RT und präpubertär bei Diagnose</li> <li>- Hypogonadotroper Hypogonadismus: präpubertäres Stadium bei Diagnose (p&lt;0,001), am seltensten bei Medullablastom (p=0,047)</li> <li>- Hypothyreose: kraniale Bestrahlung (p=0,034), partielle oder totale Thyreodektomie</li> <li>- Struma/Knoten: nach spinaler Bestrahlung (p&lt;0,05)</li> <li>- Adipositas: männlich, tendenziell häufiger nach CT und im präpubertären Alter bei Diagnose</li> <li>- Vorzeitige Pubertät, abnorme Lipidprofile: junges Alter (p=0,009)</li> <li>- Hypocortisolismus: tendenziell eher nach CRT und bei supracellaren Tumoren</li> <li>- Diabetes insipidus: nach optischem Gliom (p=0,03), tendenziell eher nach kranialer RT</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--

- Primärer Gonadenausfall:  
(Busulfanbehandlung +  
Knochenmarktransplantation)

**Spätfolgen:**

- GHD: 35,1% -> 60% mit GH-Ersatz
- Geringe Körpergröße: 17,5%, höhere Prävalenz für GHD (p=0,004), Ht-SDS nach follow-up geringer als vor Diagnose (p<0,01) bzw. bei letzter Visite geringer als mittlerer-elterlicher (p<0,001)
- Hypogonadotroper Hypogonadismus: 11% -> alle Hormonersatz (m: Testosteron-Injektionen, w: Östrogen/Progesteron-Pillen)
- Primärer Gonadenausfall: N=3
- Hypothyreose: 20,2%, 14,9% zentrale Hypoth., 5,3% primäre Hypoth. -> behandelt mit Thyroxin
- Struma/Knoten: 8,8%
- Hypocortisolismus: 7,9% -> alle Ersatztherapie
- Kleine Körpergröße: N=20
- Adipositas: 7% (BMI-SDS >2), mittlerer-elterlicher BMI höher als kindlicher bei letzter Visite (p<0,001)
- Vorzeitige Pubertät: 16,7% -> 78,9% mit GnRH-Analagon
- Hyperlipidämie: N=15 (14,8 +/-7,1y) (11 ohne, 4 mit elterlicher Hyperlip.)
- Diabetes Insipidus: 10,5% -> behandelt mit Desmopressin
- Diabetes Typ II, beeinträchtigte Glukosetoleranz: 2,6%, N=1



							<p>schenkel: alle geringes Hodenvolumen, Azoospermie, 4-fach erhöhtes FSH, 2-fach erhöhtes LH, Testosteron normal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Infertilität, w:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarienschaden: fraktionierte TBI &gt; 15Gy, Alkylantien, Cisplatin, pflanz. Alkaloide, älteres Lebensalter (weniger Urfollikel)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Funktionelle Herzüberwachung bei Verdacht auf Herzerkrankung oder frühe Artherosklerose</li> <li>- s. auch Therapie</li> </ul>	
50/Tsurusawa M	2010	<b>IIb</b>	(Longitudinal-) Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1981-1993	N=1021 mit ALL in vier Einzelstudien mit untersch. Follow-up-Zeit-Spanne (ALL811:17,8y, ALL841:15,5y, ALL874:11,9y, ALL911:15,8y)	Erfassung der <u>Langzeitmorbiditäten bei ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 8,4% mit Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> geringe Körpergröße</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Körpergröße</li> <li>- Gonadale Dysfkt.</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W,G</b> Japan, Ref.32
55/Wright KD	2009	<b>IV</b>	Review		Überlebende eines Wilms´ Tumors	Erfassung der <u>Spätfolgen nach Behandlungsregimen eines Wilms´ Tumors</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 8y-Überlebensrate 80-98% - meiste Überlebende ohne Risiko für Reproduktionsprobleme</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> s. Spätfolgen</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fertilität↓, Fehlgeburten, geringe Fetusgröße: bei abdomineller Bestrahlung inklusiver beider Ovarien/ Uterusgefäße</li> <li>- Fehlende/kleine Ovarien/</li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.47

								geringes Uterusvolumen trotz Ersatztherapie: nach RT
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorgfältiges medizinisches Monitoring</li> <li>- Entwicklung von Verfahren auf internationalem Level mit Focus auf limitierter, kumulativer CT mit niedrig-dosierten Behandlungsplänen, der Nutzung kardioprotektiver Agenzien und der Minimierung der Bestrahlungsbelastung</li> </ul>
<b>Handrecherche<sup>3</sup></b>								
1/Abayomi OK	<b>III</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: 1969-1977	N=20 Medulloblastom-Patienten (9w, 11m), Follow-up über min. 60 Monate, <u>N=11</u> Überlebende nach 5y	Inzidenz endokrinologischer Spätfolgen nach Radiotherapie (14d post-OP) bei Medullablastom	<b>Allgemein:</b> - ≥ 5y-Überleben nach Therapieende: N=11 <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>3600 cGy/gesamtes Gehirn</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen)</li> <li>- <u>2000 cGy /zusätzlich auf Fossa posterior</u> (=5600 cGy/innerhalb 2 Wochen) unter Ausschluss der hypoth.-hypophys.-Region</li> <li>- <u>3600 cGy /Spinalachse</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen)</li> <li>- <u>N=4 Patienten zusätzliche CT:</u> Vinkristin, BCNU innerhalb 6 Monaten</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>&lt;11y bei Diagnose:</u> geringe Körpergröße, GHD</li> </ul>	<b>W, G, A, T</b> USA, Ref.20

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Tumor- oder neurochirurgisch bedingte Hypothalamus-Funktionsstörung: GHD</u></li> <li>- <u>RT: GHD, dosisabhängig</u></li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörung: N=8/11</u></li> <li>- <u>GHD: N=6 (N=3 nicht getestet, N=2 kein GHD)</u></li> <li>- <u>Amenorrhö: alle 3 post-pubertären Mädchen trotz Gonadenschutz (N=1 gleichzeitig GHD, Galaktorrhoe, ACTH-Mangel)</u></li> <li>- <u>Hypoglykämie: N=5, alle ohne Störung adrenaler Fkt./Diabetes insipidus</u></li> <li>- <u>Schilddrüse: N=7 normal, N=4 nicht getestet</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHD: evtl. GHRH-Gabe</li> </ul>		
2/Birkebaek N	1998	<b>I Ib</b>	Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1973-1984	N=30 (15m,15w) <u>ALL-Patienten</u>	<u>Endokrinologische Störungen 10-21y (Median 14y) nach ALL-Behandlung im Kindesalter</u>	<p><u>Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT: N=12</u></li> <li>- <u>CT+ kraniale RT: N=18</u></li> </ul> <p><u>Alter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Median bei Diagnose: 4,3y (1,1-13,3)</li> <li>- Therapieende: 7,3y (4-16,6)</li> </ul>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Erfassung HSIDS, BMISDS vor/nach Therapie, und bei Follow-up</u></li> <li>- <u>Bei Follow-Up: Provokationstests (GH: Clonidin 0,15 mg/m<sup>2</sup> p.o. und Insulin 0,075 IE/kg i.v.-Toleranztest; ACTH-Test: 0,25 mg i.v), Hormone, IGF-I, IGFBP-3, GHBP, Leptin</u></li> <li>- Gruppenbildung nach Peak im GH-Test: &gt;/&lt; 5ng/mL</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kraniale RT: 24 Gy/15 Fraktionen</u></li> <li>- <u>CT: Induktion: Vincristin, Prednison; Konsolidierung: Asparaginase, Erhaltung: Purinethol, Metho-trexat -&gt; alle präventiv intra-hekales Methotrexat (ZNS-Leukämie)</u></li> </ul>	<p><b>W,G,A</b></p> <p>Single-center-Studie, detaillierte Beschreibung der Provokationstests im Methodikteil Dänemark, Ref.35</p>

								<b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: N=11 (&lt;5ng/mL)(N=9 CT+RT, N=2 CT) mit signifikant geringerem HSDS/IGF-I, höherem GHBP (p&lt;0,02)</li> <li>- <u>Hypogonadismus</u>: N=2, peripherer bzw. Kombination mit zentralem (je N=1)</li> <li>- <u>BMI</u>: BMISDS-Anstieg von Behandlungsbeginn bis Follow-up, unabhängig von GH-Status, stark positive Korrelation zu Leptin (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Leptin-Spiegel</u>: signifikant höher nach kranialer RT (p&lt;0,02)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- evtl. Hormonersatztherapie indiziert</li> </ul>	
6/Livesey EA	1990	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1972-1985 innerhalb zweier Zentren	N=144 Überlebende <u>nach Hirntumortherapie</u> (ausgenommen Tumore mit Einbezug der hypoth.-hypophys.-Region) <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=77 m, N=67 w</li> <li>- Median Alter bei RT: 9,6y (2-26)</li> </ul>	<u>Endokrinologische Spätfolgen nach Hirntumoren im Kindesalter</u>	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kraniale RT</u>: alle (Hypothalamusdosis: Median 48 Gy/34 Fraktionen/49 Tage)</li> <li>- <u>zusätzliche Spinal-RT</u>: N=87 (Median 30 Gy/26 Fraktionen/43 Tage)</li> <li>- <u>zusätzlich CT</u>: N=34 (Lomustin CCNU nach SIOP: Median 650 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin: 33 mg/m<sup>2</sup>, Methotrexat: 3g/m<sup>2</sup>; jeweils alleine oder Kombi)</li> <li>- <u>GH-Ersatz</u>: N=49, für 1-5y konnte Größe stabilisieren, maximaler Effekt bei Einsatz vor Pubertät, Effekt der spinalen RT auf WS-Wachstum konnte nicht mit GH korrigiert</li> </ul>	<b>T,W,G</b> England, Ref.27



								<p>U/m<sup>2</sup> GH s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Reguläre Beobachtung</u> des Behandlungsareals und Wachstums</li> <li>- <u>Ausgleich oder Ersatz hormoneller Mängel</u> können QoL verbessern</li> </ul>	
8/Ogilvy-Stuart	1992	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1990	<u>N=31</u> (17m, 14w) nach <u>fraktionierter TBI</u>  <u>Alter bei BMT:</u> 8,1 (2,2-15,2)	<u>Endokrine Defizite nach fraktionierter Gesamtkörperbestrahlung</u> (präparatives Regime d. Knochenmarktransplantation BMT)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinologisches Assessment</u> 0,5-7,8 y nach TBI</li> <li>- 80% Anzeichen endokriner Dysfkt. 2-4y nach TBI</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> N=9 mit GH-Ersatz</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> alle N=5 Thyroxin</li> <li>- <u>Gonaden:</u> alle N=5 Mädchen sex. Steroidtherapie zur Pubertätsinduktion/-erhaltung, Vermeidung Symptomatik Östrogenmangel/Osteoporose</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>gonadale Schäden:</u> peripubertäres Stadium (w)</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrine Dysfkt.:</u> N=25</li> <li>- <u>GHD:</u> 52% (Antwort auf Insulintoleranztest &lt;10µg/l), Ø 0,9-4,9 Jahre nach TBI, 3 davon vorherige kraniale RT</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Insidenz 16%, - N=5: - N=2 primäre Hypothyreose (T4&lt;50 nmol/L, TSH&gt;6mU/l) - N=3 kompensierte Fkt.Störung (T4 normal, TSH &gt;6mU/l) davon N=2 Mit starkem TSH-Peak nach TRH</li> </ul>	<p><b>W,G,T</b> detaillierte Beschreibung des Procedere endokrinologischer Untersuchungen aus Methodikteil ersichtlich England, Ref.20</p>

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schäden hypoth.-hypophy.-NN-Achse:</u> N=2; N=1 geringes Kortisol (50-60 nmol/l), N=1 grenzwertig niedrige Cortisolantwort auf Insulin-Hypoglykämie (413 nmol/l) Prolaktin: N=1 mit erhöhtem Spiegel</li> <li>- <u>gonadale Schäden:</u> N=15 - alle pubertären Mädchen (N=5) Ovarienschaden, bei einem Mädchen Regeneration - alle Jungen im späten Pubertätsstadium (N=7) Schäden des Keimepithels, N=6 geringes Hodenvolumen - erhöhtes FSH: N=2/3 Jungen in früher Pubertät, N=3 in präpubertärem Stadium</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- früher und engmaschiger Einbezug eines Endokrinologen zwingend erforderlich</li> </ul>	
9/Rivarola MA	1992	<b>III</b>	Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1988-1991	<u>N=66 Patienten vor und/oder 1 Monat nach OP mit suprasellaren oder epiphysär-intrakraniellen Tumoren</u>  <u>Alter:</u> präpubertär/pubertär, Mediane 8-15y  <u>Erkrankungen:</u>	Endokrinologische <u>Störungen präpubertärer/pubertärer Patienten mit suprasellaren/epiphysär-intrakraniellen Tumoren</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinologische Störungen sind schon vor der OP (tumorbedingt) sehr häufig, OP geringen Effekt auf endokrinologische Morbiditäten (bei kortikotropen Mängeln)</li> <li>- NEC verursacht weniger endokrinologische Störungen als andere, aber insofern wichtig als sehr häufiger präpubertärer Tumor</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OP verursacht kaum zusätzliche endokrinologische</li> </ul>	<b>W,T,A,G</b>

					<p>CRA= Kranio-pharyngeom N=15</p> <p>NEC= Neuro-epithelialzelltu- mor N=24</p> <p>GERM= Keim- zelltumor N=5</p> <p>PIT= Hypo- physentumor N=7</p>		<p>Störungen, außer Verdopplung D. insipidus-Risiko</p> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körpergröße:</u> 10% 90-100% der CRA, PIT, GERM, 40% der NEC mit mangelnder somatotroper Fkt.</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 5-25% CRA, NEC,GERM, 40% PIT, ab- norme TSH-Antwort auf TRH 64% CRA, 29% NEC</li> <li>- <u>Kortisol:</u> niedrig bei 21% CRA, 6% NEC, 100% PIT, 60% GERM</li> <li>- <u>Diabetes insipidus:</u> 13,6% aller Patienten</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> meiste mit CRA/PIT (PIT mit hohem Prolaktin/GH-Level) im pubertären Alter</li> </ul>	
11/Sklar CA	2001	<b>IV</b>		Review	<p>Patienten nach <u>Stammzell- transplantation</u></p>	<p><u>Endokrinologische Komplikationen</u> pädiatrischer Stammzell- transplantation</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> Hormonersatz nach Busulfan/Cyclophosphamid (w)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme/geringe Größe im Erwachsenenalter:</u> junges Alter bei Trans- plantation, TBI, vorherige kraniale RT, chronische GvHD</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme</u></li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose:</u> 10-28% nach fraktionierter TBI</li> <li>- <u>Autoimmunhyperthyreose:</u> nach Transfer abnormer T-/B-</li> </ul>	<p><b>W, T, B, G</b> USA, Ref.43</p>

							<p>Zellklone von Spender auf Empfänger</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Oligo-/Azoospermie nach TBI (m), primärer Ovarienschaden nach TBI oder Busulfan/Cyclophosphamid (w), verhaltene Leydigzell-Fkt. nach Zyto-reduktion (m)</li> <li>- <u>reduzierte Knochendichte/Osteoporoserisiko:</u> nach kranialer RT, Glukokortikoide (GvHD), Geschlechtshormoninsuffizienz</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> regelmässige Knochendichtemessung bei Gefährdung, bei geringer oder grenzwertiger Dichte Ca/Vit.D-Supplemente, Nikotinabstinenz, gewichtserhaltende Bewegung), bei stark niedriger Dichte Sexualhormone, GH-Ersatz, Bisphosphonate)</li> <li>- <u>Gonadale Dysfkt.:</u> Spermatogramm (m) bei Verdacht</li> </ul>	
12/Sklar CA	1991	<b>IV</b>		Review	<u>Überlebende kindlicher Tumore</u>	Wachstum und <u>Pubertätsentwicklung</u> von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Störungen Wachstum und adulte Größe können durch die Krankheit oder das Interventionsregime bedingt sein</li> <li>- Meiste Kinder mit alleiniger CT normaler Pubertätsverlauf</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD, Primäre Schilddrüsen-dysfkt., vorzeitige sexuelle Reife:</u> RT</li> </ul>	<b>W, G, T</b> USA, Ref.61





							<p>in jungem Alter -&gt; Östrogen-therapie, TLI/TBI -&gt; zyklische Östrogen-Progesterontherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leydigzellschaden</u>: &gt;20 Gy auf Hoden -&gt; Testosteronersatz</li> </ul>	
13/Sklar CA	1994	<b>IV</b>		Review		<p>Neuroendokrinologische Spätfolgen nach RT</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD, vorzeitige Pubertät häufigste</u> neuroendokrine Störung nach RT (einschliesslich hypophalamo-hypophysäre Achse HPA) im Kindesalter</li> <li>- <u>HPA-Abnormalitäten</u> nach kranialer RT, RT von Gesicht/Hals</li> <li>- Hypothalamus radiosensitiver als Hypophyse</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: <math>\geq 18</math> Gy (fraktioniert) auf HPA mit anschliessender Einzeldosis 9-10 Gy (z.B. TBI), 20-24 Gy spontane GH-Sekretion gering bei normaler Reaktion auf GH-Provokation, &gt;30 Gy auf HPA reduzierte GH-Sekretion/Provokationsreaktion</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: 18-24 Gy als ZNS-Prophylaxe bei Leukämie, 24-45 Gy, &gt;50Gy sinkende Prävalenz bei steigender Insidenz eines Gonadotropinmangels</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: selten bei &lt;40Gy, Anstieg ab 50 Gy auf HPA</li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: &lt;40 Gy selten, 40-50 Gy -&gt;3-6% (nach 9/10y), &gt;50 Gy 65%</li> <li>- <u>ACTH- Mangel</u>: &lt;50 Gy selten,</li> </ul>	<p><b>G,W,T</b> USA, Ref.23</p>



							<p>auslösen</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen, GHD:</u>  Follow-up bei allen Kindern, die subnormal wachsen:  Initiales Screening (Knochenalter, T4, TSH, Bindungskapazität, Routineblutbild)  Falls positives Initialscreening GH-Test (Provokation oft falsch negativ, v.a. bei niedriger RT-Dosis, GH-Sekretion sensitiv, reproduzierbar, aber teuer, deshalb Test mit mind. 2 Agenzien inkl. Insulin), falls Stimulationstest normal aber Patient wenig wächst weiteres Assessment  Pubertätsstadium, Standhöhe alle 3-6 Monate, Sitzhöhe alle Patienten mit WS-RT, Wachstumsgeschwindigkeit (cm/y) (bezogen auf Daten von mind. 6 Monaten zuvor), bei spinaler RT Beinlänge (Standhöhe-Sitzhöhe)  GH-Ersatztherapie möglichst früh nach modernen Schamata für mind. 1y bei GHD, Wachstumsstörungen, schlechtes Ansprechen bei spinaler RT/früher Pubertät mit vorzeitiger Knochenreifung, zu später Therapieinitiation, suboptimale Therapieschamata</li> <li>- <u>LH/FSH-Mangel:</u> Ausbleiben</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>sexueller Merkmale bei Jungen mit 14-14,5y, Mädchen 13y -&gt; Test auf verzögerte Pubertät: Basisassessment (Knochenalter, LH, FSH, Testosteron, Östradiol, Schilddrüsenfkt. bei Hals/WS-RT, Prolaktin nach HPA-RT, evtl. GnRH-Stimulationstest, Hodengröße bei Jungs nach RT/CT kein Index für sexuelle Entwicklung, ältere Jugendliche/junge Erwachsene mit partiellen Mängeln intermittierende Progestintherapie, hormonelle Ersatztherapie immer mit pädiatrischem Endokrinologe</p> <p>m: Testosteroninjektionen i.m. alle 2-4 Wochen</p> <p>- <u>Frühzeitige Pubertät (w: &lt;8y, m: &lt;9y):</u> Pubertätsstadium, v.a. nach HPA-RT (inklusive sehr junger Kinder), Knochenalter/GnRH-Test kritisch als Diagnostikkriterium, Becken-Sono bei Mädchen, immer GH-Test</p> <p>Pubertätsunterbrechung bei psychischer Belastung durch pubertäre Symptome oder (noch) geringer Körpergröße</p> <p>GnRH-Analoga (Depotform, monatl.) zur Behandlung frühzeitiger Pubertät</p> <p>Frühe Pubertät+GHD:</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Therapie GH + GnRH-Analog -  
> bessere Endgröße

- TSH-Mangel: bei allen Patienten >30 Gy auf HPA -> T4, Hormonbindungskapazität, TSH, TRH-Stimulation hilfreich

Patienten mit normalem Ergebnis in geeigneten Abständen erneut testen  
CAVE: Patienten mit Anti-konvulsiva (Carbamazepin/ Hydantoin) selbe Hormonprofil wie TSH-Mangel

Standardtherapie: tgl. T4 p.o.  
(nach Alter/Gewicht/Laborwert: 3-10y ->3-4 µg/kg/d l- Thyroxin, Jugendliche/junge Erwachsene 2-3 µ/kg/d

- ACTH-Mangel:  
immer bei Hochdosis-RT auf HPA, Kortisolwert (>18µg/dl normal -> periodisches Reassessment, >18µg/dl Provokationstests)

Ersatztherapie: Hydrocortison (10 mg/m<sup>2</sup>/d morgens oder 2x tgl.), bei Fieber/Op-Anästhesie (50-100 mg/ m<sup>2</sup>)

- Hyperprolaktinämie:  
regelmäßig bei Klinikvorstellung und periodische Testwiederholung bei RT-Dosis >50 Gy auf Hypothalamus

								Therapie: Prolaktinsenkung v.a. bei Amenorrhoe und/oder Infertilität (Bromcryptin, Dopaminagonisten)	
14/Sklar CA	1981	<b>III</b>		Fall-Serie/ Meth. Report	<u>Erfassungs- Zeitraum:</u> 1967-1978	N=10 (5m, 5w) <u>Germinom- Patienten</u>  N=8/10 zwischen 10.- 20 LJ. bei Erkrankung	<u>Erfassung hormoneller und metabolischer Spätfolgen nach ZNS- Germinom vor/nach RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypophysäre Defizite</u> bei allen Patienten <u>schon vor RT</u>, post-RT zusätzlich Mängel der GH-/ACTH-/Gonadotropin-ausschüttung</li> <li>- <u>alle Patienten noch am Leben</u>, ohne Krankheitsaktivität, auch &gt;6 Monate – 10y nach RT</li> <li>- <u>GHD</u>: am häufigsten</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=5/10 <u>Rückgang/Stillstand linearer Wachstum</u>: 50%</li> <li>- N=2/10 <u>Polyurie/Adipsie/Hyponatriämie/profunde Muskelschwäche/Hyperlipidämie</u></li> <li>- <u>geringe Körpergröße</u> (≥-2,5 SD): 50%</li> <li>- <u>abnorme pubertäre Entwicklung</u>: 30%, N=2 verzögert, N=1 vorzeitig</li> <li>- <u>GHD</u>: vor RT -&gt; N=7</li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: vor RT -&gt; N=5</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: vor RT -&gt; N=3</li> <li>- <u>Gonadotroin-Mangel</u>: vor RT -&gt;N=1</li> <li>- <u>hCG</u>: bei Patient (N=1) mit sexueller Frühreife (hCG-produzierender Tumor)</li> <li>- <u>Gewichtszunahme</u>: N=3/10</li> <li>- <u>Gesteigerte Prolaktinsekretion</u>: vor RT -&gt; N=5 (alle supra-sellare Läsion)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W,G</b> USA, Ref.56

15/Thomas BC	1993	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1981-1991  N=49 (20 w, 29 m) mit ALL, AML nach Cyclophosphamid (60 mg/kg i.v./2d) und TBI-Therapie  N=26 einzelfraktionierte TBI (9-10 Gy) -> 1/2 kraniale RT davor  N=23 fraktionierte TBI (entweder 12 Gy in 6 Fraktionen oder 14,4 Gy in 8 Fraktionen über 3-4d) -> N=9 kraniale RT davor	Endokrinologische Funktion nach A) einzelfraktionierter und B) fraktionierter TBI (Knochenmarktransplantation)	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27% mit Thyroxin</li> <li>- N=3 Kortikosteroide wegen Spender-Empfänger-Erkrankung</li> <li>- N=1 Kortisolersatz wg. Vorderlappeninsuffizienz</li> </ul> <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenstörung:</u> 73% nach A (58% erhöhtes TSH, 15% niedriges T4), 25% nach B (erhöhtes Thyreotropin) bei mittlerer Observationsdauer von 3,5y (A) und 2,7y (B), meist zunächst als asymptomatisch kompensierte Hypothyreose</li> <li>- <u>Wachstumshormonpeak nach Stimulation:</u> beeinflusst durch kraniale RT (p&lt;0,0001), nicht aber Art der TBI. Kraniale RT -&gt; mittlerer Hormonpeak 8,4 mU/L (A), 13,9 mU/L (B)(p&lt;0,001); TBI -&gt; 24,9 mU/L (A), 28,1 mU/L (B) (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Gonadotropine:</u> Kinder &gt;9y -&gt; 50% (A), 30% (B) erhöhte Werte</li> <li>- <u>FSH:</u> 38% (A), 10% (B) abnorme Stimulationswerte</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- besondere Achtsamkeit bzgl. endokrinologischer Störungen nach Knochenmarkstransplantation und frühe Ersatztherapie</li> </ul>	<b>T, W, G</b> detaillierte Beschreibung der endokrinologischen Tests im Methodikteil UK, Ref.25
16/Toogood A	2004	<b>IV</b>		Review	<u>Patienten nach Schädel-RT</u>	Endokrinologische Störungen nach	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gefahr des <u>Hypophysen-</u></li> </ul>	<b>G, W</b> UK, Ref.26

							Schädel-RT	<p>ausfalls bei RT in der <u>hypothalamohypophysären Region</u> (je nach Dosis, Zeitraum nach Therapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH</u> am sensitivsten gegenüber RT, gefolgt von Gonadotropinen, ACTH, TSH</li> <li>- <u>ACTH, TSH-Achse relativ resistent</u> gegen RT, aber Schäden doch möglich</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige/frühe Pubertät</u>, <u>Gonadotropinmangel</u>: geringe Dosis in präpubertärem Alter</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>, <u>Pubertätsverzögerung</u>: höhere Dosis &gt;40 Gy</li> <li>- <u>Verschiedenste Hormonmangelsyndrome</u>: kraniale RT inkl. Hypothalamo-hypophysäre Achse</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 100% (&gt;30 Gy auf hypoth.-hypophy.Achse) nach 3y, 65% (&lt;30 Gy –,-) nach 5y, nach Hypophysenadenom (37,5-42,5 Gy in 15-16 Fraktionen) 100% nach 5y</li> <li>- <u>ACTH-/TSH-Mangel</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Multipler Hormonmangel nach kranialer RT</u>: Notwendigkeit der langfristigen Betreuung durch Endokrinologe</li> <li>- <u>jährliches Assessment</u> der Hypophysenfunktion</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Referenznummer, Author</p> <p><sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ Ethische Verpflichtung/ Patientenreferenz</p> <p><sup>3</sup> Schottische LL/Lehrbuch</p> <p>„tendenziell“ = in Statistik ohne eindeutige Signifikanz, Trend aber erkennbar</p>								

## E.2.6 Reviews – Adipositas

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>2008-heute</b>									
1/Adams MJ	2007	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende eines Hodgkin-Lymphoms</u> , zum Teil zitiert aus CCSS	Erfassung der <u>Spätfolgen nach Hodgkin-Therapie</u>	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfunktion:</u> Dosierung RT &gt;30Gy, längerer Zeitraum seit Diagnosestellung, weiblich, RT in Halsregion, weiße Rasse, Erkrankung meist zwischen 3-5y nach Therapie</li> <li>- <u>Infertilität, m:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT: Spermatogenese sensitiv gegenüber Cyclophosphamid, Procarbazin, Mechlorethamin (verwendet in MOPP/COPP-Regimen), Reduktion Alkylantien reduziert Risiko, bei CY &lt;4g/m<sup>2</sup> Regeneration möglich, &gt;9g/m<sup>2</sup> nicht</li> <li>- RT: geringere Schädigung der Hoden durch wenige höhere als multiple kleine Fraktionen, ab &lt;1Gy auf Hoden Schäden möglich, 1-4Gy Regeneration noch möglich, ab &gt;4Gy permanente Azoospermie</li> </ul> </li> <li>- <u>Infertilität, w:</u> Akuter Ovarienausfall: -CT: Procarbazin, Cyclo-</li> </ul>	<b>G, T, A</b> USA, Ref.52



2/Armstrong GT	2009	<b>III</b>		Report/ Summary	Erfassungs- zeitraum: 23y	<u>CCSS-</u> <u>Population:</u> <u>N=20.483</u> <u>Überlebende</u> (Diagnose- stellung: zwischen 1970-1986, Dokumentatio n: 1979-2002), davon <u>N=2.821</u> <u>Todesfälle bis</u> <u>31.12.2002</u> (dem National Death Index NDI entnommen)	Erfassung von <u>Langzeitmortalität</u> und <u>Todesursachen</u> (Beginn: 5 y nach Diagnose ; Ende: Tod bzw. Studienaus- wertung)	<b>Allgemein:</b> <u>Todesursachen:</u> 6 y: Mortalität durch Ursprungserkrankung (15-30 y: 6,3%) verlagert sich zugunsten nicht rückfallbedingter/extern verursachter Todesfälle <u>15 y:</u> Oben genannte Ursachen übersteigen Todesrate durch Ersterkrankung <u>20 y:</u> -,,- Todesrate durch Neubildungen <u>30y:</u> Wiederauftreten der Grund- erkrankung am unwahrscheinlichsten <u>Erhöhtes Mortalitätsrisiko abhängig</u> <u>von:</u> - Tumorart (ZNS>Medullablastoma/ PNET>AML>Ewing), beste Prognose(Renal-)>Neuroblastom) -Geschlecht (CCSS: Mann>Frau; vgl.US-Bevölkerung: Frau (13,2%)> Mann(6,7%)); - Alter: jüngeres Alter (≤4y) bei Diagnose; -Folgetumore: va. Mamma-Ca bei Frauen - Maximum: 5-9 y nach Diagnose <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - <u>ZNS-RT:</u> Adipositas - <u>Lungen-/Herz-RT:</u> kardiovaskuläre Symptome <b>Spätfolgen: -</b> <b>Nachsorge: -</b>	<b>A,</b> USA,Ref.34
----------------	------	------------	--	--------------------	---------------------------------	--	---	--	-------------------------

3/Armstrong GT	2010	<b>IV</b>		Review	Erfassungszeitraum: 23y	CCSS-Population: N=14.000 Überlebende (Erstdiagnose zwischen 1970-1986)	Radiatio-induzierte Langzeitschäden	<p><b>Allgemein:</b>  - 20y nach Diagnose Mortalitätsrisiko durch Zweittumore größer als andere, bekannte Ursachen zusammen  - <u>Schilddrüsentumore:</u> Fall-Kontroll-Studie: RT ≤29 Gy-&gt; Risiko ↑; &gt;30 Gy -&gt;↓</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfunktionen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthyreose: Hals-Bestrahlung</li> <li>- Hypothyreose: &gt;45 Gy</li> </ul> </li> <li>- <u>Adipositas:</u> RT: 20-24Gy kranial (BMI≥30), weiblich, junges Alter, SNP im Leptin Rezeptor Gen Gln223Arg (homozygote Arg Allele) --&gt; 6-fach erhöhtes Risiko für BMI ≥25 (95% CI; [2,1-22,0]), kein Effekt CT auf BMI</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfunktionen:</u> Hypothyreose am häufigsten, meist in ersten 5y bis max. 20y, Hyperthyreose (M.Grave), Knoten je nach Detektion und Follow-up-Dauer zw. 2-65%</li> <li>- <u>Adipositas:</u> Spätfolge v.a. bei ALL-Therapie: BMI N=1.765 Überlebende vs. BMI N=2.565 Geschwisterkohorte -&gt; Frauen, mit 10-19 Gy bestrahlt zunächst normal, im 10y-follow-up wie bei BMI&gt;30</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<p><b>A,T</b>  USA, eingeschränkte Gültigkeit (Conclusion): Die Daten repräsentieren NICHT die Auswirkungen heutiger, dosissparender Verfahren wie OF-Bestrahlung, IMRT oder Protonenbeam-Therapien Ref.80</p>
----------------	------	-----------	--	--------	-------------------------	---	-------------------------------------	--	--

4/Bhatia S	2009	<b>IV</b>		Review	-	Langzeit-überlebende	Update über <u>Spätschäden</u> und <u>Mortalitäten</u> nach erfolgreicher Krebsbehandlung im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zweitumore allg:</u> 40y nach Diagnose beträgt die kumulative Insidenz 30%, v.a. bei familiärem Li-Fraumeni-Syndrom)</li> <li>- <u>Radiatio-assoziierte Tumore:</u> u.a. Schilddrüsen-CA (nach Hodgkin-Lymphom, ALL, Hirntumor, TBI), Osteosarkom</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primäre oder zentrale Hypothyreose, Hyperthyreose:</u> Schilddrüsen-RT</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> Hypothalamus-RT</li> <li>- <u>Hypogonadismus, Keimzelldepletion, abnorme endokrine Fkt.:</u> Alkylantiengabe -&gt; <u>prä-pubertär</u> (normale Pubertät/ Testosteron), <u>Jugendliche</u> (Gynäkomastie (Testosteron↓, LH↑)), <u>Erwachsene</u> (kompensierter Leydig-Zell-Ausfall ohne Gynäkomastie (LH↑/Test. normal niedrig bzw. übersteigerte FSH/LH-Antwort auf LH-releasing Hormon), Ovarienausfall (dosis-/altersabhängig) -&gt; bei myoablativer Dosis mit Busulfan/Cyclophosphamid jedes Alter betroffen; Spermatogenese ↓ (dosisabhängig), reversible Gonadenschäden (70%) nach Cyclophosphamid &lt;7,5g/m2</li> </ul>	<p><b>W,T,A,G</b></p> <p>Tabellarische Aufstellung von Screening-Empfehlungen für Spätfolgen (S.175) Ref.62</p>
------------	------	-----------	--	--------	---	----------------------	--	---	---



								<p>sek. Amenorr. reversibel (50-60%, Ø Monate-4y), vorzeitige Menopause</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TBI:</u> (10Gy Einzeldosis) Präpubertär -10. LJ: primäre Amenorr., Fehlen sek. Sexualmerkmale oder unauffällig mit FSH↑, Ovarienausfall bei höherem Alter</li> <li>- <u>vorzeitige Menopause:</u> hämatopoetische Transplantation, hohe Alkylantien-dosis, Abdomen-Becken-RT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. unter Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyper-/Hypothyreose:</u> jährliche Anamnese/Untersuchung, jährlich fT4, TSH</li> <li>- <u>Wachstumshormonmangel, zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie:</u> jährlich bis zum 15y nach Diagnose: 8 Uhr Cortisol/S falls Dosis &gt;40 Gy</li> <li>- <u>nach Alkylantien:</u> jährliche Anamnese/ Untersuchung, Evaluation der Sexualfunktion</li> <li>- <u>Infertilität, Testosteronmangel:</u> Ersatztherapie ab Pubertät nötig, gonadale Fkt. abfragen (Baseline 13 LJ w;14 LJ m und bei hormonellem Mangel/ verspäteter Pubertät): LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Spermogramm nach Bedarf ;jährliche Erfassung von Problemen der Libido, Impotenz, Fertilität, Tanner</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>Stadien, w: primäre/ sek. Amenorr., Menstruation, Schwangerschaften, Körperbehaarung, m: Gynäkomastie, Penis-/Hodengröße, Baseline, im 14 LJ Spermatogramm bei Infertilitätsrisiko, bei Problemen -&gt; Endokrinologe, sonst alle 1-2 y bis Pubertätsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Koronare Gefäßerkrankung:</u> Monitoring potentiell arteriosklerotischer Herzerkrankung</li> <li>- <u>Wachstumsverzögerung:</u> GH-Gabe vor Epiphysenschließung normalisiert finale Größe (ausgenommen: Spinalachsen-Radiatio); Erfassung von Wachstumsproblemen nach Standardkurven, Konsultation eines Endokrinologen bei Größe &lt;3.Prz., kreuzen zweier Prz., Wachstumsgeschwindigkeit &lt;4-5cm/y</li> <li>- <u>Keimzell(Sertoli)verlust, Reduktion von Hodenvolumen und Spermatogenese:</u> s. Gonadenbestrahlung</li> <li>- <u>Klinische Anzeichen auf Östrogenmangel:</u> Gonadotropine/Östradiol</li> </ul>		
11/Chemaitilly W	2010	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungszeitraum:</u> 23y	<u>CCSS-Population:</u> N=14.000	Dokumentation endokriner Störungen/Spät-folgen	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <hr/> <p><b>Therapie:</b> -</p>	<b>G,T,B,A,W</b> USA, Kanada, Ref.158

						<p><u>Überlebende</u> (Erst- diagnose zwischen 1970-1986) aus 26 Institutionen</p>	<p>nach onkologischer Intervention im Kindes- und Jugendalter</p>	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: &gt;30 Gy innerhalb 5y nach Exp. (kum. Inzidenz 90%), TBI</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: erhöhtes Risiko für Mädchen &lt;5y oder &gt;50 Gy (Insid.10-20%), junges Alter, hoher BMI</li> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: 18-24 Gy Defizite der Gonadotropinsekretion (ALL) &gt;50 Gy Inzidenz 10-20%, &gt;10 LJ., Diagnose: Medullablastom</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: RT, weiblich, Weiße, &gt;15LJ., <u>radioaktiv markierte Agenzien</u> (<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidin/<sup>131</sup>I-labeled monoklonale Antikörper), Hodgkin-Lymphom</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Halsbestrahlung (Hodgkin), &gt;35Gy auf Schilddrüse bzw. Absorptionsrate &gt;15Gy</li> <li>- <u>Alkylantien</u>: höheres Alter -&gt; vorzeitige Menopause, Exposition mit Procarbazin (jedes Alter)/ Cyclophosphamid (13-20 LJ.), HSCT-Therapie mit myoablativer Hochdosis-therapie mit Busulfan, Melphalan, Thiotepa, meist Normalisierung der Ovarienfunktion während post-therapeutischer Periode, aber vorzeitige Menopause (20/30 LJ.) wg. reduzierter Follikelanzahl/Follikelwachstum, weniger (aber unbe-</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	---	--

einträchtigte) Schwangerschaften nach Lomustin/  
Cyclophosphamid

- Radiatio der Ovarien: 10-20 Gy Risiko, >20 Gy wahrscheinlich, bei vorheriger Ovarientransposition meist Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit, weniger Schwangerschaften nach >5 Gy
- TBI: 50% normale Pubertät/Menarche, Ovarien-schaden bei allen Mädchen >10y während Therapie, wenige mit Funktions-normalisierung (dann Risiko für Fehl-/Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht)
- Radiatio+Alkylantien vorzeitige Menopause trotz geringer Dosen möglich (kum. Inzidenz 30%)
- Übergewicht, Adipositas:  
Risiken: w, Schädelbestrahlung, Dexamethason, junges Alter (< 5y, frühe Adipositas)  
Dexamethason: negativer Effekt auf Körperzusammensetzung temporär  
Radiatio: w, >20Gy (<4 LJ.)  
-> BMI >30, Schädelbestrahlung starker BMI-Anstieg, GHD -> Adipositas  
SNP: homozygoter SNP (Arg Allele bei Gln223Arg) im Leptin-Rezeptor-> BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, v.a. bei Kopfbestrahlung, sechs mal häufiger adipös

### Spätfolgen:

- GHD:
  - skeletale Dysplasie: Sitzhöhe eher betroffen als Standhöhe
- vorzeitige Pubertät
- hypogonadotroper Hypogonadismus
- ACTH-Mangel: nach OP-> sofort, nach Radiatio-Dosis >30 Gy mögliche kum. Inzidenz nach 4 y 38%
- TSH-Mangel: Glukokortikoide -> abh. von Effektdosis und Behandlungsdauer, Radiatio -> >30-40 Gy, >42 Gy kum. Inzidenz von 23% nach 4y
- Hyperprolaktinämie:  $\geq 50\text{Gy}$
- Autoimmunerkrankung nach HSCT: Hypothyreose mit/ohne vorherige hyperthyreote Phase bei positiven TG-AK/TAKoder Hyperthyreose mit positiven TRAK
- Schilddrüsenneoplasien (benig/malig): Hodgkin Lymphom, <10.LJ., 20-29Gy ->dosisabhängiger, linearer Anstieg, ab >30 Gy Abwärtstrend), mittlere Latenzzeit 20,8 y
- Leydigzellschaden/Testosteroninsuffizienz: selten, kum.. Inzidenz 10-57%, manifest erst in mittlerem Jugendalter
  - nach Alkylantientherapie (10-57%) -> erhöhtes LH, Testosteron gering, red. Libido, erektile Dysfkt., Knochendichte/Muskelmasse↓
  - nach RT: dosis- und invers altersabhängig (Leydigzellen)

unempfindlicher als Keimzellen), <20Gy normales Testosteron, >24Gy Leydigzellschaden (falls präbubertär Totalausfall, benötigen Androgensersatz), >33 Gy Leydigzellausfall bei 50% Jugendlicher/ Erwachsener

- Keimzellausfall  
Hodenvolumen ↓, FSH ↑, Inhibin-B ↓
  - Cyclophosphamid: <7,5-10 g/m<sup>2</sup> oB, >10 g/m<sup>2</sup> Risiko, >20 g/m<sup>2</sup> Oligo-/Azospermie/Infertilität
  - Procarbazin: dosisabhängige Beeinträchtigung Spermatogenese
  - abwechselnde MOPP vs. Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin-Zyklen: weniger Schäden bei dreimaliger statt sechsmaliger Durchführung
  - Busulfan/Cyclophosphamid: Keimzellepithelschäden, evtl. weniger bei geringen Dosen (120 mg/kg Cycloph./16 mg/kg Busul.)
  - Radiatio: kum. Risiko 40-60%, <0,15 Gy mögliches Risiko -> Spermatogenese ↓ (<1-2 Gy Erholung möglich, >2-3 Gy selten), immer bei TBI
- Akuter Ovarienausfall (AOF)  
Gonadotropine ↑ bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (FSH, Estradiol ↓), nicht bei Kindern, einsetzen kurz nach Therapie – Jahre

danach (-40 LJ.)

- präpubertär-> verzögerte Pubertät, prim. Amenorrhoe  
- während/nach Pubertät -> gehemmte Pubertät, sek. Amenorrhoe, menopausale Symptome; vorzeitiger Verlust der Östrogenproduktion  
->Osteoporose, KHK

- Knochenprobleme: Risiken: Grunderkrankung, Exposition Glukokortikoide, Methotrexat, GHD, Sexualhormonmängel -> Osteopenie, Osteoporose, Frakturen (39% bei ALL), geringere Knochendichte (Glukokortikoide, gen. Prädisposition (CRHR I SNP), Methotrexat)
- Übergewicht, Adipositas: nach ALL, Hirntumoren (nahe Sella-Region -> hypothypoph.Schaden -> morbide Adipositas)
- Diabetes mellitus bei TBI, Abdomen-RT, Alkylantien -> Wirkung auf Insulinsensitivität (Insulinresistenz)

**Nachsorge:**

- GHD: Fehlen „Gold-Standards“, halbjährlich Screening auf verminderte Wachstumsgeschwindigkeit Sitzhöhe bei WS-Bestrahlung, Pubertätsstadium, Gewicht/BMI, geeignete Verfahren: GH-Stimulation mit Insulintoleranztest, eher ungeeignet: GH-Stimulation mit Arg/GnRH, Dokumentation Spontansekretion, IGFI/IGFBP3 Therapie: **früher hochdosierter GH-Ersatz** (positiv korr. mit verbesserter Finalhöhe (Ausnahme >20Gy auf WS), bei gleichzeitig verfrühter Pubertät besserer Größenoutcome mit GH+GnRH, evtl. höheres Risiko für Zweittumore bei GH-Ersatz
- vorzeitige Pubertät: Screening w: frühe Menarche, Brustentwicklung bis 8y, Uterus-Sono, Östradiol, m: Pubesbehaarung vor 9LJ., (Hodenvolumen kein guter Marker!), Testosteron, beide: Röntgenlinke-Hand (>2 SD), Gonadotropinsekretionstest (LH>FSH)
- Keimzellausfall: allen Jugendlichen sollte vor Therapie Möglichkeit zur Aufbewahrung in Samenbank angeboten werden
- Übergewicht, Adipositas: hypothalamusschädigungsbedingte Adipositas Versuche mit Ocreotid, Dextroamphetamin erfolgreich

12/Cohen A	2008	<b>IV</b>		Review		<u>Überlebende</u> die <u>mit HSCT</u> <u>behandelt</u> wurden	Endokrinologische Spätfolgen nach HSCT	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Wachstumsstörungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT-bedingte Schäden des hypothalamo-hypophysären Systems -&gt; periphere Knochen-, Knorpel- und Epiphysenfugen-Läsionen</li> <li>- gonadal bedingte Störungen von Pubertät/Schilddrüse, längerfristige Behandlung mit Cortison</li> <li>- RT: kranial oder TBI -&gt; reduzierte Endkörpergröße, verbesserter Outcome „Endgröße“ durch Fraktionierung -&gt; Veränderung Körperproportionen zugunsten Verringerung der Sitzhöhe (Schaden Wirbelsäule)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>W,G,T,B,A</b></p> <p>Daten teilweise aus dem EBMT—Operational Manual von 1999 entnommen, Europa, Ref.35</p>
------------	------	-----------	--	--------	--	---	---	---	---

### Spätfolgen:

- GHD: Datenlage sehr widersprüchlich (20-85%)
- Hypergonadotroper Hypogonadismus: bei TBI, Busulfan kraniale RT (18-42 Gy hypoth. Schaden-> GnRH-Mangel (>30 Gy); selten verfrühte Pubertät (>24 Gy))
- Gonadale Probleme:
  - Hoden: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - pre-HSCT: Hochdosis-CT/bilaterale Bestrahlung -> Azoo-/Oligospermie, erhöhtes basales TSH; BU 16mg/kg und CY 200 mg/kg -> Hodenschaden (83% Azoospermie, verändertes LH, FSH, Testosteron, pubertäts-/altersunabhängig)
    - Leydig-Zellen: relativ stabil, vereinzelt LH ↑ und normales bis ↓ Testosteron (kompensierter hypergonadotroper Hypogonadismus), Hormonersatztherapie nur bei starkem Schaden nötig, Hodenvolumen unter Norm
  - Ovarien: medikamenten-/dosisabhängige Schäden
    - > Gonadotropine ↑, Östradiol ↓ und allg. Pubertätsprobleme
    - Radiatio: Oozytenschaden (50%) bei < 2 Gy, permanenter Schaden >10 Gy;
    - Alkylantien: BU -> immer Ovarienausfall, selten Normalisierung, CY -> geringeres Ausmaß Ovarien-

schaden

- vorzeitige Menopause:

erhöhtes Risiko (Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, sexuelles Desinteresse)

- Fertilität:

Schwangerschaften selten (Hochrisiko-, Spontanaborte- und Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, öfter Sektio -> v.a. nach HSCT+TBI oder nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Techniken)

- primäre Hypothyreose: 15% TBI>CT alleine

- subklinische Hypothyre. (kompensiert) (leicht TSH ↑, normales fT4), kaum Ansprechen auf Tests

- Adaptive-Transfer-Auto-immunerkrankung: selten nach Transfer von erkranktem Spender Thyreoditis oder Graves Hyperthyre (Monate-5y danach)

- sek. Schilddrüsen-CA: Inzidenz bei Transplantation 3,26%, höchstes Risiko junges Alter (RR:24,61 0-10y; 4,8 11-20y) Bestrahlung (RR:3,44), weiblich (RR:2,79), chron. GvHD (RR:2,94)

- Radiatio: Dosis/Fraktionszahl korreliert mit Grad der Dysfunktion (15% bei Einzeldosis 10 Gy, TBI bis 89% bei fraktion. 125cGy)

- Diabetes mellitus: vorübergehende Beeinträchtigung der pankreatischen β-Zellfkt.

beobachtet -> extrem wenig Studien, Mechanismen unklar

**Nachsorge:**

- GHD: behandelbar (GH) bei HSCT VOR 10 LJ., kein Rezidiv-, jedoch Zweittumor-Risiko durch GH-Gabe (CCSS, N=361) CAVE: Vorsicht bei GH-Therapie nach HSCT, kontroverse Datenlage
- Wachstum: halbjährlich Wachstum/ Wachstums-

								<p>geschwindigkeit während Kindheit, bei <u>jeder</u> SD-Score Abweichung von alters-/geschlechtsadaptiertem Mittel klinische/ laborchemische Ursachensuche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gonaden</u>: Samenbank bei sexuell gereiften Jugendlichen, unmöglich präpubertär, neuere Technologien: Spermienextraktion, intrazytoplasmatische Spermieninjektion (bei schlechter, geringer Spermienqualität)</li> <li>- <u>Vorzeitige Menopause</u>: auch bei normaler Ovarienaktivität -&gt; Östrogen-/Progesteronersatz indiziert spontane Normalisierung Ovarienschaden: noch nach Jahren möglich, z.B. Menstruationszyklus nach CY/TBI_(0.35-10y; 0,24-7y) -&gt; Hormongabe für 3-4 Monate alle 3-4 y aussetzen, v.a. wenn HSCT in jungen Jahren</li> <li>- <u>Hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: Ersatztherapie mit allmählicher Östrogen-erhöhung</li> <li>- <u>Fertilität</u>: fertilitätserhaltende Maßnahmen (Spermien-/Ovar-/Oozyten-/Hodengewebe Cryopreservation) zu selten <u>CAVE</u>: Methoden können bei hämatologischen/ gonadalen Tumoren zur Rückführung maligner Zellen in Körper führen!</li> <li>- <u>Knochen</u>: Einsatz von</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								<p>Bisphosphonaten + Geschlechtshormonen zur Osteoporoseprävention nur an Erwachsenen getestet, keine syst. Kinderstudien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>primäre Hypothyreose:</u> Thyroxinbehandlung mit TSH-kontrolle alle 6 Monate</li> <li>- <u>subklinische Hypothyreose:</u> Diskussion über L-Throxin-Behandlung (Gefahr der iatr. induz. Hyperthyr.), 6-monatige TSH-Prüfung (Gabe nur bei erhöhtem/steigendem TSH)</li> <li>- <u>Autoimmunerkrankung (Adaptiv-Transfer-Schild-drüse):</u> TPO-AK, Anti-TG, anti-TSH-Bestimmung, Schild-drüsenfunktion, Sono</li> <li>- <u>Diabetes mellitus:</u> Überwachung Nüchtern-BZ, HbA1C im HSCT-Follow-up</li> <li>- Größe, Gewicht vor der HSCT, dann halbjährlich bis Erreichen Endgröße, Hodenvolumen, Brustentwicklung (Pubertätsstadium) halbjährlich bis Pubertätsende Labor: Glukose, TSH, ft4, IGF-I, LH, FSH, Testosteron, Östradiol</li> <li>- bei vermutetem endokr. -organischem Ausfall Hinzuziehen Endokrinologe, pharmakologische Provokationstests, radiologische Untersuchungen</li> </ul>	
14/Dahllof	2008	<b>IV</b>	Review	30 y-Follow-up (?)	<u>Überlebende nach hämatopoetischer</u>	Spätfolgen nach HCT	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b> <u>GHD:</u> weniger als Hälfte mit GH-</p>	<p><b>W,T,G,A,B</b> Ref. 42</p>	

Stammelltrans-  
plantation  
(HSCT)

Ersatztherapie (Ärzte bezweifelten Benefit)

**Risiken/Spätschäden:**

GHD (nach 2-3y, 20-85%):

- ZNS-/Schädelbestrahlung (nach Alter; Zeitraum seit Behandlung, Dosis -> 30 Gy, kleinere Dosis bis 10 LJ. kein GHD)
- CT: CY oder BU/CY keine Auswirkungen
- TBI: bei ZNS-Bestrahlung vor TBI, größtes Risiko für Wachstumsbeeinträchtigungen bei Jungen

Schilddrüse:

- Radiatio = Risiko, nur CT meist normale Funktion
- Radiatio: kompensierte Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalen Hormonleveln ODER Entwicklung offenkundiger Hypothyr.
- Schilddrüsenabnormalitäten bei 44% nach Kopf-/Halsbestrahlung

Pubertät:

- CT: CY alleine keine Probleme, CY/BU hypergonadotropher Hypogonadismus
- TBI (fraktioniert): ca. 1/2 normale Pubertät

Diabetes mellitus:

- Leukämie in Kindheit
- Nicht-Kaukasier
- Diabetes in Familienhistorie
- Frühe L-Asparaginase-Verg. hier: 20% mit Hypertonie, Hyperlipidämie mit Hinweisen auf Entwicklung eines MetS

Knochen:

- HCT, anhaltende Glukokortikoidtherapie für GVHD -> reduzierte Knochendichte: hohes Risiko für osteoporotische Frakturen
- Chron. Erkrankung, Glukokortikoidtherapie, TBI, zytotoxische Agentien -> beeinträchtigte Knochenmineralisation durch Störungen der Ca-/Vit.D-Homöostase, Osteoblasten-/klasten-Funktion, gonadalen Hormonsekretion, GHD

**Nachsorge:**

GHD:

- Neuere Daten zeigen Effizienz von GH-Gaben 0,04 mg/kg-0,06 mg/kg in Pubertät (Endgröße)
- Bestes Ansprechen von Patienten <10 LJ. bei GH-Ersatz
- GH-Therapie sollte bis Abschluss d. sexuellen Reife andauern
- Bestes Management durch pädiatrischen Endokrinologe
- jährlich Größenscreening mit Stadiometer
- jährlich bis sex. Reife: Knochenalter

Schilddrüse:

- jährlich: TSH, T4, fT3, Schildr.-Sono
- bei Hypothy. Thyroxin-Therapie durch päd. Endokrinologe

Gonaden:

- jährlich ab 10 LJ.: Tanner

							<p>Stadien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LH, FSH, Östradiol, Testosteron</li> <li>- Evtl. Profit durch Hormonersatz (Päd. Endokrinologie) für Kinder mit Anzeichen für verspätete Pubertät: Beginn gering mit allmählichem Anstieg, um natürl. Hormonproduktion zu stimulieren/ vorzeitige Skelettreifung zu vermeiden/den pubertären Wachstumsspur zu unterstützen</li> <li>- Bei normaler Entwicklung/ Gonadotropinen/Sexuallhormonen: Beratung hinsichtlich Sexualverhalten</li> </ul> <p><u>Diabetes mellitus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nüchtern-BZ</li> <li>- Diabetesmanagement (Typ I/II) durch päd. Endokrinologie)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach 3./12. Monat, dann jährlich: DEXA</li> <li>- monatlich bis BMD-Normalisierung (innerhalb 1 SD): Ca, Vit.D, Bisphosphonate</li> </ul>	
16/Fangusaro JR	2009	<b>IV</b>		Buchartikel	Auswertung/ Zitat diverser Studien- populationen	<p><u>Endokrinologische Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes-und Jugendalter:</u> Manifestation und Behandlung</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weitreichende Folgen für endokrines System nach Tumorerkrankungen im Kindesalter bekannt(direkter Schaden endokrines Organ oder Schaden der hypoth.-hypoph. Achse)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Test auf ACTH-Mangel:</u> (0,6 mcg/1,0 m<sup>2</sup> intravenös für 30 sec.); Detektion: Cortisol &lt; 17 mcg/dl bei normalem ACTH</li> </ul>	<p><b>W, T, G, A</b></p> <p><u>Buchartikel:</u> Late effects of treatment for brain tumors, Ref. 113</p>

--	--	--	--	--	--	--

<p>und geringem Dehydro- epiandrosteronsulfat + klin. Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>M</u>: Kryokonservierung von Spermatozoen oder Spermienextraktion <u>vor</u> Therapiebeginn</li> <li>- <u>W, postpubertär</u>: Gonadotropinstimulation der Ovarien für Kryokonservierung von Oozyten, orthotope Ovarientransplantation</li> </ul>
<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT</u>: - Schaden an hypoth.-hypophy. Achse -&gt; GHD, vorzeitige Pubertät, kompletter Hypophysenausfall, Hyperprolaktinämie, zentrale Hypothyreose, Gonadotropin-Mangel</li> <li>- Schaden an Schilddrüse: TSH-Mangel, primäre/zentrale Hypothyreose, Knoten, Schilddrüsentumor, Hyperthyreose</li> <li>- <u>CT</u>: Gonadenschaden (Procarbazon, Cisplatin, Busulfan, Vinblastin), Beeinträchtigung der Sertoli- und Keimzellen -&gt; verminderte Spermatogenese, reduziertes Hodenvolumen, geringere Samenqualität- und Motilität, Ovarienschaden-&gt; Ovarienfibrose, Follikel- und Oozytenrückgang, verminderte Sexualhomonproduktion, Keimzellzerstörung</li> <li>- <u>CT+RT</u>: primärer Gonadenschaden, Infertilität</li> <li>- <u>Postpubertäres Alter bei RT/CT</u>: präpubertäre Kinder weniger stark anfällig</li> </ul>

- ALL/Hirntumore: multi-faktorielle Adipositas
- Kraniospinale RT: Osteopenie, spinales Bestrahlungssyndrom mit geringer Körperhöhe, primärer Ovarienschaden bei Mädchen, primäre Hypothyreose (konventionelle > hyperfraktionierte RT), Hyperthyreose (ca. 8y nach RT, eher bei hoher Dosis)
- Adipositas:  $\geq 50$  Gy, junges Alter, hohes Ausgangsgewicht vor Therapie, Glukokortikoide (Beeinflussung: Appetit, Energieaufnahme, Substrat-oxidation, Energieverbrauch), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Hirntumore: erhöhter Blutdruck, hohe WHR, schlechtes Lipidprofil, v.a. bei ausgeprägter, unbeh. GHD
- Knochenmarkstransplantation: Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus  
. Präpubertär/Pubertär bei Behandlung: Übergewicht/ Adipositas (doppelt so häufig;  $p < 0,04$ ), Nüchtern-Insulin höher ( $p < 0,001$ ), Hyperinsulinämie /Diabetes mellitus (18%), TBI, unbehandelter Hypogonadismus, abdominale Adipositas->Hyperinsulinämie, beeinträchtigte Glc-Toleranz, Diabetes mellitus
- Kraniopharyngiom: GHD, Gonadotropinmangel, Hypothyreose (25%), ACTH-Mangel, Diabetes insipidus

(38%), SIADH, hypothalamische Adipositas  
- ZNS-Keimzelltumore: Diabetes insipidus, GHD, Hyperprolaktinämie, Hypothyreose

**Spätfolgen:**

- Hypothalamus-Hypophysen-/Wachstumshormon-Achse:  
- Hypoth. radiosensitiver als Hypophy., beider Schädigung schon ab <40 Gy möglich  
- GH-/ACTH-/TSH- produzierende Zellen am empfindlichsten  
- Gesamtbestrahlungsdosis hat Auswirkung auf Ausmaß hypophysären Hormondefizits  
- geringere Dosis -> isolierter GHD, höhere Dosis (>60 Gy) -> kompletter Ausfall Hypophy.; <30Gy normale, >30 Gy reduzierte Antwort auf Stimulation  
- gleiche Dosis, weniger Fraktionen über kurze Dauer größere Schäden als gleiche Dosis, mehr Fraktionen über längere Zeit  
- Hypoth.-hypophy.-gonadale/adrenale Achse  
- dosisabhängig: >50 Gy Gonadotropinmangel mit steigender Tendenz mit Zeit (20-50%); >50 Gy vorzeitige sex. Reifung  
- frühe sex. Reife: w: schon bei geringerer Dosis, m: auch bei höheren Dosen  
- Hypoth.-hypophy.-Schilddrüsen-Achse:  
- Schäden abhängig von Zeitraum seit Therapie und von der Dosis  
- Hypothalamo-neurohypophysiales System:

<p>- Diabetes insipidus nach Hypophysen-OP, Schädel-Radiatio  - . <u>Hypothalamische-Adipositas</u>  - nach Schädigung des ventromedialen Hypothalamus: Hyperpaghie, kompensierte Hyperinsulinämie oder N. vagus-Enthemmung mit Wirkung auf die <math>\beta</math>-pankreatische Insulinsekretion, Octreotid-Bindung an Somatostatinrezeptor 5(SSTR5) der <math>\beta</math>-Zelle verursachender Ca-Einstrom und verminderte Insulinantwort</p>
<p><b>Nachsorge:</b>  <u>Allgemeine Empfehlung:</u> Metabolisches Screening: Glc, fT4, TSH, ACTH, Cortisol, Renin, Aldosteron (falls nötig), IGF-I, IGFBP-3, LH, FSH, Testosteron/ Östradiol, Prolaktin, Knochenalter</p> <p><u>Falls indiziert zusätzlich:</u> Stimulation GH, GnRH, ACTH, fT4 (Dialyse), LH (Schlaf), FSH, Sexualsteroid</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> GH-Ersatz subkutan, Monitoring von Nebenwirkungen und IGF-I</li> <li>- <u>Adipositas:</u> frühe Einweisung in gesundes Ernährungs-/ Bewegungsverhalten (bei Hypoth.-Adipositas oft resistent)</li> <li>- <u>Knochenmarkstransplantation:</u> Screening nach Risikofaktoren (s.o.:Risiken)</li> <li>- <u>Schilddrüse:</u> Routinescreening schon bei Diagnosestellung um Baseline zu kennen, regelmässiges TSH, fT4-Monitoring, Tast-/Untersuchung jährlich, lebenslange Überwachung d. Risiko-</li> </ul>

								<p>patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach Kraniopharyngiom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- regelmässige Prüfung IGF-I, IGBP-3, (Radiogramm wg.) Knochenalter, falls GHD: evtl. GH-Ersatz (Endokrinolgie)</li> <li>- Gonadotropinmangel: Ersatztherapie in passendem Alter um Pubertät zu induzieren/überwachen (Endokrinolgie)</li> <li>- Schilddrüse: Regelmässig auf Hypoth. testen</li> <li>- ACTH-Mangel: Screening auf Anorexie, schlechte Gewichtszunahme, Hypoglykämie, geringer Energieverbrauch, Übelkeit; Ersatztherapie mit Hydrocortison (nach Körper-OF, Alter, Symptomen; bei Stress wie z.B. Krankheit/Op evtl. höhere/"Stress"-Dosis)</li> <li>- D. insipidus: Durst, exzessive Urination, Serum-/Urinosmolalität, spez. Urin-gravidität, Serum E 'lyte, Wasserdeprivationstest, Therapie mit DDAVP; CAVE: ACTH/TSH-Mangel können D. insipidus maskieren, erst erkennbar bei entsp. Ersatztherapie</li> <li>- SIADH: Überwachung (Natrium, Urinkonzentration), da oft post-OP Entwicklung eines Diabetes insipidus</li> <li>- hypothalamische Adipositas: evtl. Octreotidtherapie (Insulinsuppression)</li> </ul> </li> <li>- <u>nach ZNS Keimzelltumoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes insipidus: DDAVP</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

							<p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothy.: Routinelabor TSH, fT4; Ersatztherapie</li> <li>- <u>nach Hämatopoetischer Zelltransplantation</u>: jährliches Screening auf Störungen endokriner Fkt.</li> </ul>		
18/Fulbright JM	2011	<b>IV</b>		Review		<p><u>N=14.357</u> aus der CCSS-Population stammende <u>Überlebende von ALL/AML</u></p>	<p><u>Allg. Spätfolgen der Leukämietherapie im Kindesalter</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von CRT bei Standard-/und gering-Risiko-ALL bzw. niedrige Dosierung bei riskanteren ALL-Formen</li> <li>- Vermeidung der direkten Hodenbestrahlung, falls möglich</li> <li>- Kardioprotektion mit Dexrazoxan</li> <li>- &gt;300 mg/m<sup>2</sup> Anthrazykline, Hochdosis-Alkylantien, kraniale/kraniospinale RT am ehesten Spätfolgen</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen, primäre Schilddrüsendysfkt.:</u> kraniospinale RT (kumulativ, abhängig von Fraktionierung)</li> <li>- <u>GHD:</u> gering-Dosis-RT (10 Gy), Teil einer TBI oder ZNS-Prophylaxe (18-24 Gy), alleinige CT (Hochdosis-Prednison-, Dexamethason)</li> <li>- <u>geringe Körpergröße im Erwachsenenalter:</u> Alter &lt;4y, CRT, Kortikosteroide</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät:</u> gering-Dosis-CRT (18-24 Gy), TBI v.a. weiblich</li> <li>- <u>primäre Hypothyreose:</u> CRT, kraniospinaler RT, TBI (schon ab ≥10 Gy)</li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose:</u> CRT</li> </ul>	<p><b>A, G, W, B, T</b> USA, Ref.132</p>

- Schilddrüsen-CA: ≤20Gy, weiblich, junges Alter, längerer Zeitraum seit RT
- anhaltende NN-Suppression: Hochdosis-Glukokortikoide
- Knochengesundheit: multiple Risiken: Hochdosis-kortikosteroide, CT (Dexamethason vor Knochenmarkstransplantation), RT (CRT), Pubertätsverzögerung, GHD, schlechter Ernährungszustand, geringe Sonnenexposition, wenig körperl. Aktivität, männlich (geringere BMD Lendenwirbel)
- Übergewicht/Adipositas: CRT, GHD, Leptin-Rezeptor-SNP (Gln223Arg) erhöht Risiko signifikant bei Mädchen mit mind. 20 GY CRT, chron. Steroidgebrauch, steroidinduzierte Myopathie, vincristin-induzierte Neuropathie, Größenverlust durch CRT und/oder CT (BMI ↑)
- Fertilität: meist kaum Problem, falls nicht CRT erhalten oder nach Hochdosis-Cyclophosphamid
- Hypogonadismus: CRT
- frühe Pubertät: CRT
- ACTH-Mangel: CRT

**Spätfolgen: s. auch Risiken**

- GHD: 40%, tonisch hyperstimulierte hypothalamische GH-Sekretion, während Pubertät geringe (GH-) Reserven wg. hohem Bedarf -> Ausbildung manifester GHD/Wachstumsstillstand

- vorzeitige Pubertät: 92% Mädchen Menarche im normalen Alter (vs. 97% Kontrolle)
- primäre Hypothyreose
- zentrale Hypothyreose: 3-5%
- anhaltende NN-Suppression
- Übergewicht/Adipositas: 11-48% ÜG, 6-48% ob, generell höheres Risiko als Allgemeinbevölkerung/ Geschwisterkinder
- Fertilität: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit 0,70 (95%CI[0,69-0,84] p<0,001), gesenkt durch hypothalamohypophysäre Dosen >30Gy, steigende Dosierung ovarialer/uteriner RT bzw. Alkylantien

akuter Ovarienausfall: 14,4% (ALL), 5,6% (AML), während/ kurz nach Therapie, keine Menstruation

**Nachsorge:**

- GHD/Wachstumsstörungen: zeitnah Ursachen ergründen, falls Kind <4y bei Diagnose oder CRT erhalten -> wenn indiziert, Endokrinologe konsultieren

GH-Ersatz positive Auswirkungen auf Glc-/Lipidwerte, rhGH wenig NW

CAVE: 1.Wachstumsstörungen können durch wachstumsbeschleunigende (anderweitige) Erkrankungen verschleiert

							<p>werden (Adipositas, vorzeitige Pubertät); 2. unbehandelte GHD kann im Erwachsenenalter zu metab. Dysfkt. wie Dyslipidämien, MetX, verminderter Knochendichte, kardiovaskulärer Dysfkt., schlechter HR-QoL führen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>anhaltende NN-Suppression:</u> sorgfältig evaluieren &amp; behandeln</li> <li>- <u>Hoher BMI:</u> erhöhtes Risiko für MetS</li> <li>- <u>Regelmässiges Spätfolgenmonitoring,</u> follow-up richtet sich nach Behandlungsregime bzw. online veröffentlicht von COG (LFTU)</li> </ul>	
20/Haddy TB	2009	<b>III</b>	Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> <u>Jan 1997-</u> <u>Jun 2005</u>	<p>N=324 AL- Überlebende einer LFTU- Klinik</p> <p>N=228 Weiße, N=48 Schwarze, N=20 Latinos N=12 andere</p>	Spätfolgen nach AL- Therapie (Langzeitüberlebende: Follow-up 0-25y (MW=5,3))	<p><b>Allgemein:</b> - Spätfolgen: 74,1%</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> 9,9% (6,5% aHT, 3,4% Herzprobleme) Schwarze/Latinos eher als andere</li> <li>- <u>Osteoporose/-penie:</u> : 7,1% weniger häufig bei Schwarzen/Latinos</li> <li>- <u>Verzögerter Wachstum:</u> 5,6%</li> <li>- <u>Adipositas:</u> 4,6%</li> <li>- <u>Verzögerte sexuelle Reifung:</u> 6,8% durch Radiatio, Alkylantien</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kardiovaskuläre Probleme:</u> EKG, natriuretische Peptide</li> <li>- <u>Osteoporose/Osteopenie:</u></li> </ul>	<b>A,B,W,G</b> single-center-report, Schwarze und Latinos nur 6,1-6,4 y nachuntersucht, andere 12,1 y, Ref.52

								Calcitonin, Ca, Vit.D, Bisphosphonate, Bewegung, kein Rauchen, keine H2CO3-haltigen Getränke
21/Han JW	2009	<b>IIb</b>	Report/ Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> Jan 2005- Oct 2007	<u>N=241</u> <u>Überlebende</u> einer LFTU- Klinik, m=150/62,2% w=91/37,8%	Erfassung von <u>Spätfolgen untersch.</u> <u>Tumorerkrankungen</u> nach Entität (ab ≥2y nach Diagnose)	<b>Allgemein:</b> - <u>Häufigkeit:</u> 40,2% keine, 59,8% mind. Eine, 24,9% ≥ zwei Spätfolgen - <u>Stärke:</u> Grad I (mild): 25,3%, Grad II (moderat): 34,4%, Grad III/IV: 10,8%, Grad V (Tod): 0% ;Vgl. mit USA: 27,5% ≥Grad III, mit Niederlanden 40% - <u>endokrinologische am</u> <u>häufigsten:</u> 29% - Schilddrüse (N=35) Wachstum (N=28) - Sexualität (N=28) Stoffwechsel (N=5) andere (N=6)	<b>T,G,W,A</b> Korea, relativ geringes <u>Follow-up-Intervall</u> (Mediane: 6,1 y nach Behandlung, 7,8 nach Diagnose) erklärt weniger starke und geringere Spätfolgen im Vgl. zu Zahlen der USA oder Niederlande, Ref. 38
					<u>Follow-up:</u> Mediane: -6,1 y nach Behandlung, -7,8 nach Diagnose		<b>Therapie:</b> -	
							<b>Risiken:</b> - <u>Grunderkrankung</u> höchstes Risiko: Hirntumore (95,7%, p<0,001, 1,83±0,22), davon 52,2% ≥ Grad III  → Hirntumore führten häufig zu Wachstums- (p=0,001) und Schilddrüsenproblemen (p=0,001)  geringstes Risiko: Wilms` Tumor (36%)  → Wilms´ Tumor führte zu Schilddrüsen- (p<0,001), sexuellen- (p<0,001), Gewichtsproblemen (p<0,001)	

							<p>Multiple Spätfolgen (≥2): Hirntumore (52,2%) Neuroblastom/Wilms´ seltener (15,3/4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Therapieform:</u> CT, HSCT, Radiatio als Risiko (p&lt;0,001) CT/HSCT ernstere Spätfolgen (p&lt;0,001/p=0,025)</li> </ul> <p>ausgeprägtere Wachstumsproblemen und Adipositas nach CT (p&lt;0,001)</p> <p>Spätfolgen höheren Grades nach Radiatio (p&lt;0,001), v.a. Wachstum (p=0,006), Sexualität (p=0,003), Schilddrüse (p=0,001)</p> <p>Allg. OP-Risiko: mehr Wachstums- (p&lt;0,001), Schilddrüsen- (p=0,013), Nierenprobleme (p=0,023)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter zum Diagnosezeitpunkt bzw. derzeitiges Alter:</u> positive Korrelation mit Anzahl der Spätfolgen (p&lt;0,001; p=0,049)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> s. Risiken</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
24/Hudson MM	2009	<b>IV</b>		Review		<p>Identifikation und Definition von Hochrisikopopulationen nach Krebstherapie als Grundlage für Kontrolluntersuchungen</p>	<p><b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> mit Risiko für: <u>Hypothyreose:</u> Schilddrüsenradiatio jeder Dosis, Risiko korreliert positiv mit Dosishöhe (30%: 35-44,99 Gy; 50%: ≥45 Gy)</p>	<b>T,A,G,W</b> USA, Ref.65

1970-1986);  
davon  
besondere  
Betrachtung  
von N=921  
Hirntumoren,  
M.Hodgkin,  
N=2.434 ALL

Hyperthyreose: Schilddrüsenradiatio  
≥35 Gy  
Schilddrüsenknoten: Schilddrüsen-  
radiatio ≥25 Gy  
Geringe Körpergröße: bei ALL ->  
Schädelbestrahlung ≥20 v < 20Gy,  
Spinal-Bestrahlung; bei Hirntumoren ->  
Bestrahlung hypothalamo-hypophysäre  
Achse jeder Dosis, Risiko steigend mit  
Dosis  
Übergewicht/Adipositas: Schädel-  
bestrahlung  
Akuter Ovarienschaden: Ovarien-  
radiatio >10 Gy, Procarbazin, Cyclo-  
phosphamid  
Vorzeitige Menopause: Ovarien-  
bestrahlung, Alkylantien  
GHD: Bestrahlung neuroendokrine  
Achse  
Geringe Knochendichte: Kortiko-  
steroid, Methotrexat

**Risiken + Spätfolgen:**  
**Allg.** (10x höheres Risiko für Folge-  
erkrankungen/chron. Gesundheits-  
schäden): Brustradiatio + Bleomycin  
oder + Anthrazyklin oder + Abdomen-  
/Beckenradiatio; Anthrazykline +  
Alkylans; Abdomen oder Beckenradiatio  
+ Alkylans  
**Gonaden-/Keimzelldysfkt.:**  
Alkylantien, Becken-/Abdomenradiatio  
+ Kombinationen daraus (Gonaden-  
schäden/Infertilität)  
**Sonstige:**  
- **nach M. Hodgkin:**  
Hypothyreose (28%): weiblich, >15 y  
bei Diagnose  
Hyperthyreose (5%): Zeitraum seit  
Diagnose <3y  
Schilddrüsenknoten: weiblich, Zeitraum  
seit Diagnose >10y



							<p>Glc-Intoleranz, D.m., Hyperinsulinämie, Insulinresistenz)</p> <p><u>Gonaden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weiblich: jährlich Tanner-Stadium, Baseline im 13 LJ.(FSH, LH, Östradiol) und nach Indikation (verzögerte Pubertät, irreguläre Menstruation, prim./sek. Amenorrhoe, und/oder klein. Anzeichen eines Östrogenmangels), Evaluation von Sekundärerkr. durch Hypogonadismus (Osteopenie/ Osteoporose)</li> <li>- männlich: jährlich Hodenvolumen bis sexuelle Reife, Baseline im 14. LJ. (FSH, LH, Testosteron) und nach Indikation (verzögerte Pubertät, Symptome eines Testosteronmangels), Evaluation von Sekundärerkr. durch Hypogonadismus (geringe Knochendichte)</li> </ul> <p><u>Knochen:</u> Baseline Knochendichte (DEXA/quant. CT) zu Beginn Langzeit-Follow-up, dann nach Indikation</p>	
26/Karachaliou F	2009	<b>IV</b>		Review		<p><u>Endokrinologische Konsequenzen</u> nach Krebserkrankungen im Kindesalter</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> Tumorlokalisation, OP RT(Schema, Dosis, Intervall nach RT: 18-50 Gy-&gt; isolierte GHD, &gt;60 Gy zusätzlicher Hypophysenschaden), ZNS-Tumor mit spinaler RT</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> &gt;50 Gy auf hypoth.-hypophys.Achse (Hirntumore)</li> </ul>	<p><b>W,G,T,A</b> Griechenland, Ref.62</p>

- Frühe Pubertät: weiblich, nach ZNS-Prophylaxe bei ALL, Dosis >25-50 Gy beide Geschlechter
- Sertolizellschaden: CT, RT, höheres Alter
- Irreguläre Menstruation/frühe Menopause: Alkylantien, höheres Alter, Alkylantien+Abdomen/Becken-RT kum. Insidenz von 30%
- Ovarienausfall: >50 Gy, höheres Alter bei Diagnose, Hodgkin, Ovarien-RT >10 GY, Alkylantien im 13-20.LJ
- Hypothyreose: jodhaltiges Kontrastmittel, junges Alter, adjuvante CT
- Schilddrüsenknoten: RT
- ACTH-Mangel: RT, Hochdosis-Glukokortikoide
- Adipositas: Kraniopharyngeom, Hirntumor RT  $\geq$ 50Gy BMI-Anstieg über 10y, Glukokortikoide, GHD
- Diabetes/Insulinresistenz: TBI
- Hyperinsulinämie, abnorme Lipidprofile, Glukoseintoleranz, MetS, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: möglich bei allen Überlebenden
- Knochenprobleme: BMI-Reduktion, GHD, erhöhte Knochenresorption nach CT, Osteopenie durch Glukokortikoide, Methotrexat, Kombination

**Spätfolgen:** s. auch Risiken

- geringe Körpergröße: kleiner als Eltern nach kranialer/spinaler RT
- Gonadotropinmangel: 20-50%

								<p>nach Hirntumoren, steigend mit längerem Intervall nach Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienausfall/frühe Pubertät/Menopause</u></li> <li>- <u>TSH-Mangel</u>: Prävalenz 6% (TSH/T4-Diagnostik) bzw. 36% (TRH-Test) nach 6y</li> <li>- <u>Primärer Schilddrüsenschaden</u>: nach Hirntumoren 20-60% kompensierte/manifeste Hypothyreose</li> <li>- <u>Schilddrüsenknoten</u>: 14-40%</li> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: Goldstandard Insulintoleranztest, Glukagonstimulation</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ACTH-Mangel</u>: Monitoring (10y) von Hirntumor-Überlebenden nach RT (ITT,GST)</li> <li>- <u>Halbjährliches Monitoring</u> des Wachstums bis Wachstumsfugen geschlossen oder bei geringer Wachstumsgeschwindigkeit, GH-Sekretion, <u>halbjährlich</u> Pubertätsstadium und Schilddrüsenfunktion, Hypothalamus-Hypophysen-Achsen-Funktionsprüfung mit morgendlichem Kortisoltest, <u>regelmässig</u> -&gt; Körperzusammensetzung, Kochendichte, Lipidstatus</li> </ul>	
31/Lodish MB	2010	<b>IV</b>		Review				bei Christian zur Relevanzbewertung !!!	<b>T,B,W,G,A</b>
41/Nagarajan R	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=733 <u>Osteosarkom-überlebende</u> (Diagnose: 1970-1986)	20-Jahres-Follow-up nach Osteosarkom (MW: 21,6 y)	- <u>KHK</u> : N=11 (1,5%)	<b>A</b> <u>Limitation</u> : Selbstangaben der Patienten, nichts über Art/Umfang der Nachsorgemassnahmen bekannt

					aus CCSS-Population, <u>Kontrollgruppen</u> : Allgemeinbevölkerung, andere CCSS-Überlebende, Geschwisterkinder			
42/Nathan PC	2009	<b>IV</b>		Review	<u>ALL-Überlebende allgemein</u>	Übersichtsarbeit über <u>Langzeit-Outcome von ALL-Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b> - 25 Jahre nach Diagnose (1970/1980) berichten 65% über Spätfolgen</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: GH-Ersatztherapie kontrovers diskutiert wg. möglicher Bildung von sek. malignen Neoplasien (CCSS: 6/119 Überlebenden SMN)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 24 Gy</u> -&gt; neuroendokrine Störungen</li> <li>- <u>CRT: 12/18 Gy</u> oder <u>Ersatz der Bestrahlung durch CT</u> (intra-thekale/systemische Medis oder Hochdosis-methotrexat) -&gt; <u>Risiko</u> neuroendokrine Störungen.↓</li> <li>- <u>CT: Antrazykline</u> (Doxorubizin, Daunorubizin), <u>Oxaza-phosphorine Alkylantien</u> (Cyclophosphamid), <u>Kortikosteroide</u> (Prednison, Dexamethason), <u>Hoch-Dosis-Methotrexat</u></li> <li>- <u>GHD/kleine Statur</u>: jung bei Diagnose, weiblich</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: weiblich, CRT: 18-24 Gy</li> <li>- <u>Adipositas</u>: weiblich unter 4.LJ</li> <li>- <u>Osteoporose/Osteonekrose</u>:</li> </ul>	<b>W, T, A, B, G</b> USA, Kanada, Ref. 137

v.a. bei Kortikosteroiden

**Spätfolgen:**

- GHD: schon bei 10/18 Gy, meist aber ab  $\geq 24$  Gy, häufiger bei CRT; CT: einige Kortikosteroide
- Vorzeitige Pubertät: Risiken s.o., aber 92% (aus CCSS vs. 97% Kontrollen) Menarche in normalen Alter
- Primäre Hypothyreose:  $\geq 10$  Gy direkt auf Schilddrüse bei kranialer, kraniospinaler RT und TBI
- Zentral-adrenale Insuffizienz, Hyperprolaktinämie, Gonadotropin-Insuffizienz, zentrale Hypothyreose:  $\geq 40$  Gy -> nur bei rezidivierender ZNS-Erkrankung
- Adipositas:
  - ALL-Überlebende bewegen sich während/nach Therapie weniger -> geringerer Energieverbrauch; Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Störungen, einschl. MetS (häufig Manifestation mind. 1 Symptom davon, öfter nach CRT)
  - während Phasen mit unterdrückter Immunität oder Krankenhausaufenthalt wenig Möglichkeit für körperliche Betätigung, oft auch unterbunden durch Umfeld, gepaart mit veränderten Ernährungsgewohnheiten, passivem Fernsehen, PC-Spielen etc.
  - Höhere Insulin, Glukose, LDL, TG's, Leptin-Spiegel,



							<p>indiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporoserisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Therapie mit Kortikosteroiden, Methotrexat oder HSCT -&gt; Baseline Knochendichte (DEXA) zu Follow-up-Beginn (ca. 2y nach Therapie), WHO-Daten (Z-Score: &gt;- 2SD; Z-Score value: 1-2,5 SD) evtl. nicht für Pädiatrie anwendbar ?</li> <li>- Anpassung des Lebensstils und der Ernährung bevor Peak der Knochendichte (3.Dekade) erreicht ist, gewichtsbeeinflussende Bewegung, Ca und Vit-D- Aufnahme, falls nötig supplementieren, vermeiden von Rauchen, Alkohol, Koffeinabusus</li> <li>- Behandlung sek. Faktoren wie GHD, Hypogonadismus, evtl Calcitonin/ Bisphosphonate (Endokrinolgie)</li> </ul> </li> <li>- <u>Fertilität:</u> Tanner Stadium während Pubertät, Labor (FSH, LH, Östradiol, Testosteron), Samenbank-Angebot an alle pubertären Jungen vor Therapie</li> </ul>	
47/Shalitin S	2011	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Jan 1986- Dec 2005	<p><u>N=114</u> <u>Patienten nach Hirntumor</u> - m: N=68 <u>-mittleres Alter</u> 15,57+/-5,93y <u>-mittleres Alter bei Diagnose:</u> 7,07+/-5,42y <u>-mittleres Alter bei Follow-up:</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Je mehr Zeit verstreicht, desto mehr hormonelle Defizite</li> <li>- 50% endokrine Abnormalität, N=34 mehr als eine</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>junges Alter bei Diagnose</u> (&lt;16y, p&lt;0,05)</li> <li>- <u>CRT</u> (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>GHD:</u> junges Alter (&lt;6,5y,</li> </ul>	<b>W, T,G,A</b> Israel, Ref. 41

12,8+/-6,25y

p=0,02) und präpubertäres Stadium(p<0,05) bei Diagnose, kraniale (p<0,001)/ spinale (p<0,05) RT, tendenziell häufiger nach CT und bei männl. Patienten

- Geringe Körpergröße: tendenziell nach kranialer/ spinaler RT und präpubertär bei Diagnose
- Hypogonadotroper Hypogonadismus: präpubertäres Stadium bei Diagnose (p<0,001), am seltensten bei Medullablastom (p=0,047)
- Hypothyreose: kraniale Bestrahlung (p=0,034), partielle oder totale Thyreodektomie
- Struma/Knoten: nach spinaler Bestrahlung (p<0,05)
- Adipositas: männlich, tendenziell häufiger nach CT und im präpubertären Alter bei Diagnose
- Vorzeitige Pubertät, abnorme Lipidprofile: junges Alter (p=0,009)
- Hypocortisolismus: tendenziell eher nach CRT und bei supracellaren Tumoren
- Diabetes insipidus: nach optischem Gliom (p=0,03), tendenziell eher nach kranialer RT
- Primärer Gonadenausfall: (Busulfanbehandlung + Knochenmarktransplantation)

**Spätfolgen:**

- GHD: 35,1% -> 60% mit GH-Ersatz
- Geringe Körpergröße: 17,5%,

								<p>höhere Prävalenz für GHD (p=0,004), Ht-SDS nach follow-up geringer als vor Diagnose (p&lt;0,01) bzw. bei letzter Visite geringer als mittlerer-elterlicher (p&lt;0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypogonadotroper Hypogonadismus</u>: 11% -&gt; alle Hormonersatz (m: Testosteron-Injektionen, w: Östrogen/Progesteron-Pillen)</li> <li>- <u>Primärer Gonadenausfall</u>: N=3</li> <li>- <u>Hypothyreose</u>: 20,2%, 14,9% zentrale Hypoth., 5,3% primäre Hypoth. -&gt; behandelt mit Thyroxin</li> <li>- <u>Struma/Knoten</u>: 8,8%</li> <li>- <u>Hypocortisolismus</u>: 7,9% -&gt; alle Ersatztherapie</li> <li>- <u>Kleine Körpergröße</u>: N=20</li> <li>- <u>Adipositas</u>: 7% (BMI-SDS &gt;2), mittlerer-elterlicher BMI höher als kindlicher bei letzter Visite (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät</u>: 16,7% -&gt; 78,9% mit GnRH-Analogen</li> <li>- <u>Hyperlipidämie</u>: N=15 (14,8 +/-7,1y) (11 ohne, 4 mit elterlicher Hyperlip.)</li> <li>- <u>Diabetes Insipidus</u>: 10,5% -&gt; behandelt mit Desmopressin</li> <li>- <u>Diabetes Typ II, beeinträchtigte Glukosetoleranz</u>: 2,6%, N=1</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>lebenslange, medizinische Überwachung</u> und engmaschiges Follow-up</li> <li>- <u>Ersatztherapie</u> von Thyroxin, Hydrocortison,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								Geschlechtshormonen und GH bei Patienten mit Mängeln, GnRH-Analogen bei verfrühter oder zu schneller Pubertät	
48/Soliman	2008	<b>IV</b>		Review	Jugendliche und junge Erwachsene mit Tumorerkrankung zwischen 15-29 LJ.	Besondere Betrachtung des Outcomes von Patienten nach Tumorerkrankung im jugendlichen/jungen Erwachsenenalter		<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p>- <u>Infertilität:</u> m: Spermienkryobehaltung; w: schwerer, Zygotenkryobehaltung./IVF, Oozygotenkryobehaltung./Transplantation, Ovarientransposition/Bestrahlungsfeldmodifikation, Unterdrückung der Ovulation mit GnRH-Agonisten</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Artherosklerose:</u> Mediastinum-RT</li> <li>- <u>Infertilität, m:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>-CT: kumulative CY-Dosis &gt;7,5g/m<sup>2</sup> , Doxorubicin, Hochdosis-Methotrexat-&gt; Azoospermie/ Oligospermie (prolong-ierende, permanente Sterilität)</li> <li>- Keimzelltumore: bis zu 60 Monate nach CT mit Cisplatin noch kompensierte Insuffizienz der Leydigzellfkt. (erhöhtes FSH), beinträchtigte Spermatogenese</li> <li>- Hodenvolumen, FSH-Level: falls nicht normal 50%-Wahrscheinlichkeit für abnormale Spermatogenese</li> <li>- CT+RT Abdomen/Ober-schenkel: alle geringes Hodenvolumen, Azoospermie, 4-fach erhöhtes FSH, 2-fach erhöhtes LH, Testosteron normal</li> </ul> </li> <li>- <u>Infertilität, w:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarienschaden: fraktionierte TBI &gt; 15Gy,</li> </ul> </li> </ul>	<b>A, G</b> USA, Ref.51

							Alkylantien, Cisplatin, pflanz. Alkaloide, älteres Lebensalter (weniger Urfollikel)		
							<b>Spätfolgen:</b>		
							<b>Nachsorge:</b>		
							- Funktionelle Herzüberwachung bei Verdacht auf Herzerkrankung oder frühe Artherosklerose		
							- s. auch Therapie		
54/Winkfield KM	2011	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Aug 1976- Mar 2003	N=79 (Median: 8,5y) nach Kraniopharyngiom-OP	Erfassung des Langzeitoutcome von <u>Überlebenden eines Kranio-pharyngioms</u>	<b>Allgemein:</b>	<b>A</b> USA, Ref.35
								- 37% Endokrinopathien	
								- Bei Weiterbehandlung 72% dokumentierte endokrine Störungen	
								<b>Therapie:</b>	
								<b>Risiken:</b>	
								- <u>OP/OP+RT:</u> Adipositas	
								- <u>OP/RT:</u> hypophysärer Hormonmangel	
								<b>Spätfolgen:</b>	
								- <u>Adipositas:</u> mit Op 47%, OP+RT (56%)	
								- <u>adenohypophysärer Hormonmangel + Diabetes insipidus:</u> mit Op 80,6%, Op+RT 66,7%	
								- <u>alleiniger adenohypophysärer Hormonmangel:</u> mit Op 5,6%, Op+RT 23,8%	
								- <u>alleiniger Diabetes insipidus:</u> mit Op 5,6%, Op+RT 0%	
								<b>Nachsorge: -</b>	

Handrecherche <sup>3</sup>								
1/Abayomi OK	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1969-1977	<u>N=20 Medulloblastom-Patienten</u> (9w, 11m), Follow-up über min. 60 Monate, <u>N=11</u> Überlebende nach 5y	<u>Inzidenz endokriner Spätfolgen nach Radiotherapie</u> (14d post-OP) bei Medulloblastom	<p><b>Allgemein:</b> - ≥ 5y-Überleben nach Therapieende: N=11</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>3600 cGy/gesamtes Gehirn</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen)</li> <li>- <u>2000 cGy /zusätzlich auf Fossa posterior</u> (=5600 cGy/innerhalb 2 Wochen) unter Ausschluss der hypoth.-hypophys.-Region</li> <li>- <u>3600 cGy /Spinalachse</u> (18 Fraktionen in 4 Wochen)</li> <li>- <u>N=4 Patienten zusätzliche CT:</u> Vinkristin, BCNU innerhalb 6 Monaten</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>&lt;11y bei Diagnose:</u> geringe Körpergröße, GHD</li> <li>- <u>Tumor- oder neurochirurgisch bedingte Hypothalamus-Funktionsstörung:</u> GHD</li> <li>- <u>RT:</u> GHD, dosisabhängig</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörung:</u> N=8/11</li> <li>- <u>GHD:</u> N=6 (N=3 nicht getestet, N=2 kein GHD)</li> <li>- <u>Amenorrhö:</u> alle 3 post-pubertären Mädchen trotz Gonadenschutz (N=1 gleichzeitig GHD, Galaktorrhoe, ACTH-Mangel)</li> <li>- <u>Hypoglykämie:</u> N=5, alle ohne Störung adrenaler Fkt./Diabetes insipidus</li> <li>- <u>Schilddrüse:</u> N=7 normal, N=4 nicht getestet</li> </ul>	<b>W, G, A, T</b> USA, Ref.20

2/Birkebaek N	1998	<b>I Ib</b>	Kohorten- studie	<u>Erfassungs- Zeitraum:</u> 1973-1984	<u>N=30</u> <u>(15m,15w)</u> <u>ALL-Patienten</u>  <u>Therapie:</u> - <u>CT</u> : N=12 - <u>CT+ kraniale</u> <u>RT</u> : N=18  <u>Alter:</u> - Median bei Diagnose: 4,3y (1,1-13,3) - Therapie- ende: 7,3y (4-16,6)	<u>Endokrinologische</u> <u>Störungen 10-21y</u> <u>(Median 14y) nach ALL-</u> <u>Behandlung im Kindes-</u> <u>alter</u>	<u>Nachsorge:</u> - GHD: evtl. GHRH-Gabe  <u>Allgemein:</u> - <u>Erfassung HSDS, BMISDS</u> <u>vor/nach Therapie, und bei</u> <u>Follow-up</u> - <u>Bei Follow-Up: Provokations-</u> <u>tests (GH: Clonidin 0,15 mg/</u> <u>m<sup>2</sup> p.o. und Insulin 0,075</u> <u>IE/kg i.v.-Toleranztest; ACTH-</u> <u>Test: 0,25 mg i.v), Hormone,</u> <u>IGF-I, IGFBP-3, GHBP, Leptin</u> - <u>Gruppenbildung nach Peak im</u> <u>GH-Test: &gt;/&lt; 5ng/mL</u>  <u>Therapie:</u> - <u>kraniale RT: 24 Gy/15</u> <u>Fraktionen</u> - <u>CT: Induktion: Vincristin,</u> <u>Prednison; Konsolidierung:</u> <u>Asparaginase, Erhaltung:</u> <u>Purinethol, Metho-trexat -&gt;</u> <u>alle präventiv intra-hekales</u> <u>Methotrexat (ZNS-Leukämie)</u>  <u>Risiken: -</u> <u>Spätfolgen:</u> - <u>GHD: N=11 (&lt;5ng/mL)(N=9</u> <u>CT+RT, N=2 CT) mit</u> <u>signifikant geringerem HSDS/</u> <u>IGF-I, höherem GHBP</u> <u>(p&lt;0,02)</u> - <u>Hypogonadismus: N=2,</u> <u>peripherer bzw. Kombination</u> <u>mit zentralem (je N=1)</u> - <u>BMI: BMISDS-Anstieg von</u> <u>Behandlungsbeginn bis Follow-</u> <u>up, unabhängig von GH-</u> <u>Status, stark positive Kor-</u> <u>relation zu Leptin (p&lt;0,001)</u> - <u>Leptin-Spiegel: signifikant</u> <u>höher nach kranialer RT</u> <u>(p&lt;0,02)</u>	<b>W,G,A</b>  Single-center-Studie, detaillierte Beschreibung der Provokationstests im Methodikteil Dänemark, Ref.35
---------------	------	-------------	---------------------	---	--	--	--	--

								<b>Nachsorge:</b> - evtl. Hormonersatztherapie indiziert	
3/Hawkins MM	1990	<b>IIb</b>		Report	<u>Erfassung:</u> Register für kindliche Tumoren (<15y)/Oxford seit 1962	<u>N=4.082 Fünf-Jahres-Überlebende</u> nach Krebsdiagnose im Kindesalter (VOR 1971)	Erfassung der Sterblichkeit nach Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter	<b>Allgemein:</b> - N=749 Todesfälle <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> s. Spätfolgen <b>Spätfolgen:</b> - <u>Todesursache CVD:</u> beobachtet >11y nach Hodgkin-, Non-Hodgkin-, Osteosarkom-, Fibrosarkom-, Augenmelanom-, Thymom-Diagnose - <u>CVD:</u> fünfmal höheres Risiko nach RT vermutet - <u>Diabetes mellitus:</u> Tod durch medizinische Komplikationen N=2 - <u>Hyperosmolares Koma (D. insipidus) bei Langerhans-zellhistiozytose:</u> verstorben N=1	<b>A</b> Großbritannien, Ref.12
7/Nicholson HS	1994	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1945-1974 (NCI Five Center Study) <u>Follow-up:</u> 1980-1983	<u>N=2.319 5-Jahres-Überlebende,</u> diagnostiziert vor 20. LJ <u>Follow-up:</u> Median 32. LJ (21-55) <u>Kontrollgruppe</u> N=3.255 Geschwister <u>Gemacht nach</u>	<u>Erfassung der Todesursachen</u> (im Erwachsenenalter) von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes-/Jugendalter	<b>Allgemein:</b> - <u>13% der Überlebenden</u> (2% der Kontrollen) zum Zeitpunkt des Follow-up <u>verstorben</u> - <u>1/3</u> davon durch <u>andere Ursachen</u> als Primärtumor <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <u>Höchste Sterblichkeit</u> zwischen dem <u>21.-40 LJ.</u> - relatives <u>Sterblichkeitsrisiko</u> am höchsten <u>bei RT + Alkylantien</u> (RR=6,1/95% CI [3,0-12,4]) und bei <u>alleiniger RT</u> (RR=3,8/95% CI [2,3-6,2])	<b>A</b> USA, Ref.29

						<p><u>Alter:</u> 21-25 y 26-30y 31-40y 41-55y</p>		<p>- <u>Höchste Sterblichkeit:</u> Hodgkin</p>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- KHK: N=5, davon 4 vor 26.LJ und alle Überlebende eines M. Hodgkin, der mit RT/RT+CT behandelt wurde</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- systematischer Follow-up</li> </ul>	
9/Rivarola MA	1992	<b>III</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1988-1991</p>	<p>N=66 Patienten vor und/oder 1 Monat <u>nach</u> OP mit <u>suprasellaren</u> oder <u>epiphysär-intrakraniellen Tumoren</u></p> <p><u>Alter:</u> präpubertär/pubertär, Mediane 8-15y</p> <p><u>Erkrankungen:</u> CRA= Kranio-pharyngeom N=15</p> <p>NEC= Neuro-epithelialzelltumor N=24</p> <p>GERM= Keimzelltumor N=5</p> <p>PIT= Hypo-</p>	<p>Endokrinologische Störungen <u>präpubertärer/pubertärer Patienten mit supra-sellaren/epiphysär-intrakraniellen Tumoren</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinologische Störungen sind schon vor der OP (tumorbedingt) sehr häufig, OP geringen Effekt auf endokrinologische Morbiditäten (bei kortikotropen Mängeln)</li> <li>- NEC verursacht weniger endokrinologische Störungen als andere, aber insofern wichtig als sehr häufiger präpubertärer Tumor</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OP verursacht kaum zusätzliche endokrinologische Störungen, außer Verdopplung D. insipidus-Risiko</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körpergröße:</u> 10% 90-100% der CRA, PIT, GERM, 40% der NEC mit mangelnder somatotroper Fkt.</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 5-25% CRA, NEC, GERM, 40% PIT, abnorme TSH-Antwort auf TRH 64% CRA, 29% NEC</li> <li>- <u>Kortisol:</u> niedrig bei 21% CRA,</li> </ul>	<b>W,T,A,G</b>

						physentumor N=7	6% NEC, 100% PIT, 60% GERM - <u>Diabetes insipidus</u> : 13,6% aller Patienten - <u>Gonadotropinmangel</u> : meiste mit CRA/PIT (PIT mit hohem Prolaktin/GH-Level) im pubertären Alter
<sup>1</sup> Referenznummer, Author <sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ Ethische Verpflichtung/ Patientenreferenz <sup>3</sup> Schottische LL/Lehrbuch „tendenziell“ = in Statistik ohne eindeutige Signifikanz, Trend aber erkennbar							

## E.3 Evidenztabelle – Kapitel

### E.3.1 Kapitel –Wachstum

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor )	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>Elektronische Recherche 2008-heute</b>									
1/Ben Arush MW	2008	<b>IV</b>		Review			RT-Auswirkungen auf Wachstum von Kindern mit ALL	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in 80er Jahren sank ZNS-RT-Dosis von 2400 auf 1800 cGy</li> <li>- 90er: CT/intrahecale CT ohne prophylaktische ZNS-RT (nur bei Rückfall/ Hochrisiko)</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT 1800 bzw. 2400 cGy: Verlust individueller Größen-SDS, größer wenn 2400 Gy</li> <li>- CT+RT: größere SDS-Verluste als bei CT alleine</li> <li>- weiblich: höheres Größenverlustrisiko bei 1800 cGy CRT</li> <li>- CRT+RT: reduzierte Sitzhöhe, CRT alleine ohne Disproportionierung</li> <li>- Alter bei Diagnose/CT: &lt;4.LJ höheres Risiko, Aufholwachstum 1y nach Therapie, aber 5y danach noch Größeneinbußen</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypophysenfkt.-Störung</li> <li>- Wachstumsstörung: Defizite in finaler Größe, Sitzgröße</li> </ul>	<b>W</b> Israel, Ref.27

								- GHD		
								<b>Nachsorge: -</b>		
2/Iwayama H	2011			Fallserie, sehr klein						ausgeschlossen, da geringe Fallzahl
3/Mostoufi-Moab S	2010						<u>Pädiatrische Hirn- tumorthérapie:</u> <u>Konsequenzen für</u> <u>Wachstum und</u> <u>deren Management</u>	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> junges Alter (radio- sensitive h-p-Achse) häufiger isolierte GHD bei 18-24 Gy/TBI 10 Gy</li> <li>- <u>verminderte GH-Antwort auf</u> <u>ITT:</u> fast 100% bei &gt;30 Gy RT</li> <li>- <u>GH-neurosekretorische</u> <u>Dysfunktion:</u> dosisabhängig, bei CRT und/oder TBI nach BMT</li> <li>- <u>Kraniospinale-RT:</u> 6x häufiger Erwachsenengröße &lt; 3Prz., Sitzhöhen Z-Scores -3 bis -3,4 SD (Schäden Epiphysenfugen), insgesamt kleiner als bei CRT (trotz GH-Gabe)</li> <li>- <u>Spinale RT:</u> Wirbel- wachstumsstörung ab- hängig von Dosierung, jüngeres Patientenalter</li> </ul>		<b>W</b> USA, Ref.155
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> häufigst vor- kommender Hypophysen- hormonmangel</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> 20- 50% nach &gt;40Gy</li> </ul>		
								<b>Nachsorge:</b>		
4/Mulder RL	2009	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> MEDLINE 1966-2008	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL- Recherche:	<u>Prävalenz und</u> <u>Risikofaktoren</u> RT- induzierter GHD bei Überlebenden	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hochdosis-CRT</li> </ul>		<b>W,</b> <b>umfangreiche,</b> <b>tabellarische Auf-</b> <b>stellung der</b>

					EMBASE 1980-2008 CENTRAL 2008	<u>N=33</u> Studien <u>N=3</u> mit adäquatem GH-Cut-off ( $<5\mu\text{g/L}$ )	kindlicher Krebserkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- längerer Zeitraum bis Follow-up</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: Prävalenz 0-90,9% (N=33), 29-39,1% (N=3), gepoolt 35,6% (Ursache: versch. max. Dosierungen der CRT)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sorgfältiges Monitoring des Wachstums bei Kindern nach CRT (frühe Diagnose GHD, Prävention weiterer Schäden)</li> </ul>	<b>Resultate einzelner Studien im Ergebnisteil</b> Niederlande, Ref.55
--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	---	---

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studie n-art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>Handrecherche</b>									
1/Bath LE	2004	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1996-1998	N=25 Kinder mit soliden Tumoren/ zytotoxischer Therapie  <u>Marker:</u> N=10 Größe, Gewicht, LLL  N=25 Alkalische Phosphatase (BALP), C-terminales Propeptid Typ I Kollagen(PICP) Kollagen- turnover im Gewebe(P3NP) und GH-Achse (IGFI,IGFBP3,I GFBP2) vor/ nach jedem Zyklus  N=12 gleiche Marker, <u>aber</u> nach Therapie- ende	<u>Knochen turnover und Wachstum während/nach CT</u> bei Kindern mit soliden Tumoren	<b>Allgemein:</b> - <u>geringere Knochendichte</u> nach Krebstherapie - <u>reduzierte Beinlänge (LLL)</u>  <b>Therapie:</b> - <u>3x Woche CT</u> nach nationalen Protokollen  <b>Risiken: -</b>  <b>Spätfolgen:</b> - <u>Größe:</u> SD sank während Therapie (p<0,01), Anstieg auf prätherapeutische Level bis 3 Monate nach Therapie-ende (p<0,05) - <u>LLL:</u> Anstieg nach Therapie- ende (p<0,01) - <u>BALP, PICP, IGF1 SD:</u> bei Diagnose niedrig im Vgl. zu alters-/geschlechts-ge- machten Referenzgruppen (p<0,001, p<0,001, p<0,002) - <u>IGFBP2:</u> erhöht bei Diagnose (p<0,001) - <u>P1CP, 1CTP, P5NP:</u> zyklisch abfallendes Muster nach jedem Zyklus während Therapie (p<0,001) und Anstieg vor neuem Durch-lauf (p<0,001) - <u>prätherapeutische BALP, P1CP, 1CTP, P3NP, IGF1, IGFBP3</u> <u>Level</u> zeigten generellen Abwärtstrend während Therapie, BALP blieb während Therapie supprimiert	<b>W, B</b> Schottland, Deutschland, Ref.36

								(p<0,001) <b>Nachsorge:</b> - <u>Intensive CT-Zyklen</u> für solide Tumore haben direkt suppressiven Effekt auf Knochenturnover mit einer Imbalance zwischen Kollagensynthese/De-generation	
2/									Anfrage ZB Medizin, Arbeit nicht lieferbar
3/Birkebaek NH	1998	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-1984	<u>N=30</u> (15w,15m)  <u>N=18 CT+CRT</u> <u>N=12 CT</u>	<u>Wachstum und endokrinologische Störungen bis 21 y nach ALL-Therapie im Kindesalter</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>GH-Mangel</u> häufig bei ALL-therapierten Patienten - <u>H-SDS</u> abhängig von GH-Sekretionsstatus  <b>Therapie:</b> - CT oder CT+CRT  <b>Risiken:</b> - <u>CRT:</u> Leptin signifikant höher  <b>Spätfolgen:</b> - <u>unzureichende GH-Antwort:</u> N=9 mit CT+CRT, N=2 mit CT - <u>Hypogonadismus:</u> N=2 - <u>GH-Mangel:</u> HSDS, IGF1 waren signifikant niedriger, GHBP signifikant höher im vgl. zu Patienten mit normaler GH-Sekretion im Follow-up - <u>BMI-SDS:</u> ständiger Anstieg von Therapiebeginn bis Follow-up, BMISDS bei Follow-up positiv mit Serum-Leptin korreliert (p<0,001)  <b>Nachsorge:</b> - <u>Langzeit Follow-up</u> Untersuchungen bei ALL-behandelten Patienten gefordert, v.a. nach CRT - evtl. <u>Hormonersatztherapie</u> indiziert	<b>W, G, A</b> Dänemark, Ref.35

4/Blatt J	1984	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<u>N=8</u> Langzeitüberlebende  <u>Kontrollgruppe:</u> N=13 Gesunde	<u>Verminderte pulsatile Wachstumshormonsekretion</u> bei Kindern nach ALL-Therapie	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- präventive ZNS-Therapie mit 240 Gy (CRT) in 200 rad-Fraktionen über 2,5 Wochen + intrathekales Methotrexat</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>eingeschränkte pulsatile GH-Sekretion</u> kann zu Störungen des Wachstums führen</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mediane, basale Gesamtwachstumshormonsekretion:</u> 43 Units bei Überlebenden vs. 341 Units bei Kontrollen (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>mittlere Pulsationsamplitude</u> (6,9 ng/mL) und Frequenz /24 h (4,6) reduziert im Vgl. zu Kontrollen ( 32 ng/ml; 8,5), p&lt;0,001/p&lt;0,05</li> <li>- <u>nächtliche GH-Ausschüttung:</u> bei gesunden Kindern mehr (AUC 280) als am Tag (113, p&lt;0,001), dieser Rhythmus bei N=3 der Patienten nicht vorhanden</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Störungen in der pulsatilen GH-Sekretion</u> nach ALL-Therapie häufig, deshalb sensitive Detektion therapiebedingter neuroendokriner Schäden nötig</li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.22
5/Blatt J	1988	<b>III</b>		Fallserie		<u>N=5</u>	<u>Pulsatile GH-Sekretion bei ALL nach 18 Gy CRT</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Sekretionsmessung über 24h</u> (alle 20 Min.)</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: 18 Gy</u></li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.7

								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dosis:</u> Effekt auf pulsatile Ausschüttung</li> </ul>	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Sekretion:</u> höher als bei 24 Gy und fast normal i. Vgl. zu Kontrollen</li> <li>- <u>Größen-Prz.:</u> N=2 mit signifikanter Verringerung, N=1 zwischen Kontrollen und 24 Gy-Bestrahlten</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b>	
6/Brauner R	1996	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitpunkt:</u> BMT vor 1985	<u>N=38</u> <u>Evaluation:</u> 2,9 +/- 0,2 (SE) y nach BMT	<u>Einfluss der GHD bei Wachstumsproblemen</u> nach Knochenmarks-transplantation	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Sekretionsverminderung durch TBI</u></li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TBI vor BMT</u></li> <li>- <u>Gruppe I:</u> N=18, 12 Gy TBI in 6 Fraktionen</li> <li>- <u>Gruppe II:</u> N=14, 10 Gy TBI in Einzeldosis</li> <li>- <u>Gruppe III:</u> N=6, 6 Gy thorakal-abdominale RT in Einzeldosis (ohne hypoth.-hypophy.-Achse)</li> <li>- <u>GH-Therapie:</u> N=7 mit GHD</li> </ul>	<b>W</b> Frankreich, Ref.24
								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Individuelle Größe:</u> Veränderungen zwischen BMT und letzter, klinischer Kontrolle vor GH-Therapie ohne Korrelation zu Alter bei BMT, GH-Peak nach Stimulation, Plasma-IGF-1/IGFBP-3</li> <li>- <u>TBI:</u> geringeres IGF-1/IGFBP-3 als bei abdominal-thorakaler RT, im untersten Referenzbereich, ungeachtet der GH-Peak-höhe</li> </ul>	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>IGF-1, IGFBP-3:</u> bei erster</li> </ul>	

							<p>Evaluation gleich in Gr.1/2, signifikant höher als in Gr.3 (<math>p &lt; 0,02</math>; <math>p &lt; 0,01</math>) UND gleich bei Gr.1/2 mit geringer GH-Antwort auf Stimulation bzw. normalen GH-Peaks</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe</u>: verminderte Größe 2 Jahre nach BMT signifikanter bei Gr.2 (<math>p &lt; 0,01</math>) als in Gr.1/3; 5y nach BMT gleich in Gr.1/2 (0,9 +/-0,2; 1,4 +/-0,3 SD), signifikant größer in Gr.2 im Vgl. zu Gr.3 (0,7 +/-0,2 SD)</li> <li>- <u>Sitzhöhe</u>: reduziert in allen Gruppen</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Normalisierung der Wachstumsrate/Alter durch GH-Therapie</u> (-2,1 +/-0,9 SDS vorher; -0,2 +/-0,4 SDS im ersten Jahr, nicht signifikant) aber kein Aufhol-wachstum</li> <li>- <u>IGF-1, IGFBP-3 ohne diagnostischen Wert</u> bei GHD nach TBI, normale/ hohe Werte trotz niedrigen GH-Peaks deuten auf IGF-1 resistente Störungen durch einen direkten Effekt der Bestrahlung auf das Skelettsystem hin</li> <li>- <u>Indikation für GH-Therapie sollte bei diesen Patienten häufiger gestellt, die Therapie über einen Mindestzeitraum von einem Jahr durchgeführt werden um das Therapieansprechen beurteilen zu können</u></li> </ul>	
7/Brauner R	1986	<b>III</b>		Letter			<p><u>Gesteigerte Empfindlichkeit</u></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn möglich, CRT-Dosierung</li> </ul>	<p><b>W</b> Frankreich, Ref.?</p>

							gegenüber hypo-thalamo-hypophysärer RT junger Kinder mit ALL	<p>weitestgehend reduzieren</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ZNS-RT:</u> GHD, signifikant inverse Korrelation zwischen Dosis und GH-Antwort auf Stimulation (<math>\geq 3500</math> Gy bei Medullablastom mit hoher GHD-Inzidenz, normale GH-Sekretion nach 2000 Gy bei Retinoblastom)</li> <li>- <u>Alter:</u> höhere Empfindlichkeit des hypoth.-hypophys. Systems bei jüngeren Kindern, mittleres Alter der Low-responder bei RT 5 1/12 +/- 2 3/12y vs. 8 4/12 +/- 3 9/12 bei normal-respondern (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
8/Brennan BMD	1998								umsortiert in Kapitel „Adipositas“
9/Brennan BMD	1997	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=32 (16m)</u> ehemalige ALL-Patienten</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=35 (18m) altersgematchte junge Erwachsene</p>	<p><u>Wachstums-hormonstatus</u> bei Erwachsenen nach ALL-Therapie im Kindesalter</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <p>- CRT als Teil der ALL-Therapie</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> signifikant viele Patienten im Erwachsenen-enalter GHD nach 18-25 Gy CRT</li> <li>- <u>Zeitraum seit RT-induziertem hypothalamo-hypophysären Schaden:</u> je größer, desto eher GH-Sekretionsstörungen</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Antwort auf Provokation:</u> Patienten signifikant geringer (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>- <u>IGF-1/IGFBP-3:</u> geringer bei Patienten (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> </ul>	<p><b>W</b></p> <p>UK, Ref. 29</p>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: N=9 (Peak-Antwort &lt;9 mU/l für Insulin/Arginin)</li> <li>- <u>GH-Insuffizienz</u>: N=12 (Antwort &lt;20 mU/l)</li> <li>- <u>Größe</u>: alle mit signifikant medianem Unterschied zwischen CRT und Endgröße (-0,5 SDS), v.a. in GHD-Gruppe (-2.1 SDS)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Follow-up und Re-assessment des GH-Status</u>, auch im Erwachsenenalter, ggf. GH-Ersatztherapie</li> </ul>	
10/Bülow B	2004	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1972-1985  <u>Alter</u> : Median 29y  <u>Kontrollgruppe</u> : N=11 alters-/geschlechts-/BMI-gematcht	N=11 erwachsene Überlebende mit GHD	Überlebende kindlicher ALL mit RT-induzierter GHD, Hyperleptinämie und beeinträchtigte Insulinsensitivität ohne Beeinflussung durch 12-monatigen GH-Ersatz	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BIA</u> durchgeführt</li> <li>- <u>Junge Erwachsene nach ALL</u>: haben erhöhte FM, Hyperleptinämie, beeinträchtigte Insulinsensitivität (hpyoth. hypophys.Dysfkt. oder RT-induzierte GH-Sekretionsstörung)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>prophylaktische CRT</u></li> <li>- <u>GH-Therapie</u>: 12-monatige Therapie erhöhte Serum IGF-1 (P=0,003) und FFM (P=0,02), verringerte FM (%) (p=0,03), kein Effekt bei Leptin/kg FM, freien Fettsäuren, Clamp mit freien Fettsäuren, Insulin/IS-Clamp</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit CRT</u>: positive Korrelation mit FM (%) (r=0,70;p=0,02) bei Patienten</li> <li>- <u>Freie Fettsäuren/S</u>: negativer Zusammenhang zu IS-Clamp (p=0,05)</li> </ul>	<b>W,A</b> Schweden, Ref.52

								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Baseline:</u> Patienten mit geringerer FFM (p=0,003), mehr FM (p=0,05), höherem Insulin (p=0,02), Leptin/kg FM (p=0,01)</li> <li>- <u>euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp:</u> tendenziell vermindert (p=0,06) bei Patienten, nach Korrektur mit Fettmasse Effekt verschwunden (IS-Clamp/kg FFM, p&lt;0,05)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Ersatz:</u> 12-monatiger Ersatz führt zu positiven Auswirkungen auf Körperzusammensetzung, aber Hyperleptinämie, Hyperinsulinämie, Insulinsensitivitätsstörung bleiben unverändert</li> </ul>	
11/Burns EC	1981	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		N=30 nach Kraniopharyngeomtherapie	GH-Therapie bei <u>Kindern mit Kraniopharyngeom:</u> finaler Wachstumsstatus	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Therapie:</u> ≥2y (Mittel 4,5y)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>finale Größe:</u> N=27 über 3.Prz (Normalbevölkerung), keiner über 50.Prz., nur N=12 innerhalb des familiären Zielgrößenbereiches</li> <li>- <u>Beinlänge:</u> dominant gegenüber Sitzhöhe (finale mittlere sub-ischiale Beinlänge SDS= +0,2, finale mittlere Sitzhöhe SDS=-3,0)</li> <li>- <u>TSH/ACTH/ADH/Gonadotropine:</u> Mangel bei N=29/ N=22/ N=13/N=alle (85% totaler, 15% partieller)</li> </ul>	<b>W, T, G</b> England, Ref.16

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsspur:</u> m: nur Hälfte des normalen, jugendlichen Spurts, evtl. wegen verspäteter An-drogen-Therapie, w: kein Wachstumsspur, mittlerer Anstieg nach Beginn Östrogentherapie +1,7 cm</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Testosteron/hCG-Therapiebeginn:</u> bei Erreichen eines Knochen-alters von 13y oder falls keine Veränderung eines geringen Knochenalters über ein Jahr hinweg</li> </ul>	
12/Butenandt O	1998	<b>III</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungs-zeitraum:</u> 1968-1996  über 1-15y	<u>N=77 mit GHD</u>	Die Kindheit als Beginn einer GHD: Reassessment des GH-Status und Effekte einer Substitution	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endgröße unter Zielgröße:</u> späte Diagnose, Hypophysen-GH-Mangel vor 1980, geringe Injektionsfrequenz/Woche</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mittlere Endgröße:</u> mit ernster GDH 163,9 cm (m)/151,1 cm (w), mit partieller 166,2 cm (m)/157,7 (w), bei GHD durch intrazerebrale Tumoren 175,9 cm (m)/160,2 cm(w)</li> <li>- <u>Hypophysenantwort auf pharmakologische Tests:</u> bei N=4/51 mit GHD-Beginn im Kindesalter normal, andere mangelhaft</li> <li>- <u>höhere Fettmasse, geringere LBM, geringe Knochendichte:</u> N=12/15 bei Re-Evaluation</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachtestung bei GHD</li> </ul>	<b>W</b> Deutschland, Ref. 23

								erforderlich	
13/bestellt									Anfrage in ZB Medizin, Arbeit nicht lieferbar
14/Chrousos GP	1982	<b>IIa (?)</b>		Fall- Kontroll- Studie		<u>Rhesus-Affen:</u> Untersuchung vor/in periodischen Intervallen nach Therapie  <u>Kontroll- gruppe:</u> gesunde Affen	<u>Effekte der CRT</u> auf die <u>hypothalamo- adenohypophysäre</u> <u>Funktion: Abnorme</u> <u>Wachstumshormon</u> <u>sekretions- Dynamik</u>	<p><b>Allgemein:</b> - RT- Schaden evtl. in höheren Zentren als Hypo-physe (z.B. lateraler Hypo-thalamus)</p> <p><b>Therapie:</b> - Therapie: in 10 Fraktionen während 2 Wochen</p> <p><u>Gruppe I:</u> 24 Gy <u>Gruppe II:</u> 40 Gy</p> <p><b>Risiken:</b> - <u>CRT:</u> beeinflusst Pulsgeneratoren oder deren Verbindungen zu hypo- thalamischen GH-Sekretions- kontrollzentren</p> <p><b>Spätfolgen:</b> - <u>basales TSH, TSH nach TRH- Gabe, LH, FSH (vor/nach Gonadotropinstimulation):</u> normal bis 1 y nach RT - <u>basales GH, GH nach Arg/L- Dopa-Stimulation:</u> normal - <u>Insulintoleranz:</u> abgeschwächte GH-Antwort bei 0,1 U/kg, die bei normalen Kontrollaffen zur raschen GH- Sekretion führt, bei höherer Insulindosis (0,2 U/kg) hoher GH-Anstieg (geringe hypothalämische Insulinsensitivität bei RT- therapierten Affen) - <u>GH-Kontrollen alle 20 Min.- 24h:</u> bei 40 Gy -&gt; dramatisch</p>	<b>W, Tierversuch</b> USA, Ref.5

								<p>veränderte Sekretionsmuster 1y nach RT, Sekretionsspiques markant erniedrigt in Frequenz/Amplitude (Hinweis auf Reduktion normaler GH-Sekretion), aber normale GH-Antwort auf L-Dopa/Arg (Veränderung in GH-Sekretion, die zu subklinisch-partiellem, nicht durch Stimuli detektierbarem, GHD führt)</p>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
15/Clayton PE	1991	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		N=13 nach CRT (Hirntumor)	Evolution spinalen Wachstums nach RT	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>subischiale Beinlänge (SILL), Sitzhöhe (SH) SDS</u> als Index dysproportionierten Segmentalwachstums</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT (30 Gy auf gesamte WS, 4 Wochen):</u> N=6 prä-pubertär, N=7 peripubertär</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Spinalwachstum während präpubertärer Phase relativ normal:</u> jährliche Änderung SILL-SH) SDS +0,07 SD 0,2</li> <li>- <u>Anstieg spinaler Veränderungen während Pubertät:</u> SILL-SH SDS +0,41 SD 0,14 (p=0,03), bei peripubertärer RT lag jährliche Änderung bis Finalgröße bei +0,22 SD 0,23 (kein großer Unterschied zu Veränderungen bei präpubertär behandelter Gruppe)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normales spinale Wachstum nach RT mit Vorsicht zu</li> </ul>	<b>W</b> UK, Ref.5

								betrachten, da sich skelettale Dysproportionierungen während Pubertät manifestieren	
16/Clayton PE	1990	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<p><u>N=82</u> Überlebende maligner Erkrankungen</p> <p>GH-Sekretionsmessung aus <u>N=133 Messungen</u></p>	<p><u>Dosierungsabhängiger</u>, zeitlicher Ausbruch RT-induzierter GHD</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Test zu mehreren Gelegenheiten</u> zwischen 0,2-18,9 y nach Therapie</li> <li>- abnorme GH-Level erholen sich normalerweise nicht</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> mit 27-47,5 Gy in 16 Fraktionen über 3 Wochen auf hypothalamo-hypo-physäre Achse</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT-Dosis:</u> p=0,007, Möglichkeit des späteren Auftretens von GHD bei allen Dosierungen gleich, aber frühere Manifestation in den ersten Jahren nach Therapie dosisabhängig</li> <li>- <u>Zeitraum seit Therapie:</u> p=0,03, je kürzer und je höher die Dosis desto früher GHD, in späteren Jahren langer Zeitraum seit RT entscheidend</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH:</u> 1/3 der Tests normal während erster 5y (GH-Peak &gt; 15 mU/l), nach 5y nur noch 16%</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Ersatz und dessen Timing</u> sollte abhängig von RT-Dosierung auf hypo-thalamo-hypophy. System bestimmt werden</li> </ul>	<p><b>W</b> UK, Ref.14</p>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Normale GH-Antwort mit normaler Wachstums-geschwindigkeit</u> sollte bei diesen Patienten zu jährlichen Insulintoleranz-tests führen</li> <li>- <u>RT &gt; 30 Gy</u>: GHD kann früher auftreten und mit früher Wachstumsstörung einhergehen: evtl. GH-Therapie 2 y nach RT (ohne GH-Stimulation/Wachstums-assessment)</li> </ul>	
17/Clayton PE	1987	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=14</u> mit Medulla-blastom</p> <p><u>N=8</u> mit Gliom</p> <p><u>N=2</u> mit Ependymom</p> <p><u>N=6</u> mit Leukämie</p> <p><u>N=1</u> mit T-Zell-Lymphom</p> <p><u>Kontroll-gruppe</u>: gleiche Tumorarten, aber radikale CT</p>	<p><u>Verursachen Wachstums-hormone einen Rückfall</u> nach Hirntumoren?</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>N=5 Rückfälle</u>: N=3 während, N=2 nach GH-Therapie</li> <li>- <u>GH-Therapie beeinflusst die Rückfallquote</u> von Medulla-blastom, Gliom, Leukämie <u>nicht</u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Therapie nach CRT</u></li> <li>- <u>Gr.I: CRT, Gr.II: CT</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Medullablastom/Ependymom-Rezidive</u>: älter bei Tumordiagnose, frühere GH-Gabe nach Therapieende, untergewichtig bei GH-Therapiestart, späterer Pubertätseintritt als rückfall-freie Patienten</li> <li>- <u>Medullablastom/Gliom-Rezidivrate</u>: unbe-einträchtigt von GH-Therapie</li> <li>- <u>Ependymom</u>: Rezidivrate hoch N=2/4 die GH erhielten</li> <li>- <u>Leukämie</u>: kein Rezidiv im Zusammenhang mit GH-Substitution</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<p><b>W</b></p> <p><b>CAVE: zu geringe Fallzahl, um Einfluss der GH-Therapie auf die Ependymom-Rückfälle beurteilen zu können</b></p> <p>England, Ref.24</p>

18/Clayton PE	1988	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=19</u> (12m,7w) mit GHD nach CRT bei Hirntumoren</p> <p><u>N=7</u> ausgewachsen</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=7 un-behandelte Kinder deren Größe/Wachstum trotz RT-induzierter GHD normal war</p>	<p><u>Wachstumsantwort auf Wachstumshormontherapie nach CRT</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT kann Gonadotropinmangel und Hyperprolaktinämie verursachen</li> <li>- GHD kann verfügbaren Zeitraum für GH-Therapie durch verspäteten Pubertätseintritt tendenziell verlängern, Hypothalamus-schäden, die zur vorzeitigen Pubertät führen reduzieren den passenden Zeitraum für GH-Therapie</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT bei Hirntumoren</u> ohne hypothalamo-hypophysäre Beteiligung</li> <li>- <u>GH-Ersatztherapie:</u> GH führte bei GHD zu signifikantem Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit während der ersten drei Jahre, mittlere Erhöhung im ersten Jahr 3cm/y</li> <li>- <u>GH-Behandlung bis Wachstumsende:</u> signifikantes Wachstum der Beinlänge (SDS +0,2) i. Vgl. zu Unbehandelten (SDS -0,9); p&lt;0,05; Sitzhöhe verringerte sich ungeachtet der GH-Therapie (-1,7 mit GH, -2,2 ohne GH)</li> <li>- <u>Pubertät:</u> Beginn bei bestrahlten Kindern bei mittlerem Knochenalter von 10,7y (m) und 9,9 y(w) -&gt; Limitation des Einsatzzeit-raumes der GH-Therapie (Körperhöhe bei GHD mit Therapie SDS -0,9, ohne Behandlung SDS -1,7), kein Wachstumsspur durch GH bei kraniospinal bestrahlten</li> </ul>	<p><b>W</b> UK, Ref.22</p>
---------------	------	------------	--	----------------------	--	---	---	---	--------------------------------

								Patienten (aber Verhinderung weiteren Größenverlustes; mittlere finale Größe -3,4 SDS)	
								<b>Risiken: s. auch Therapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei RT</u></li> <li>- <u>Ernährungszustand</u></li> <li>- <u>Tumorrezidiv</u></li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u></li> </ul>	
								<b>Spätfolgen: s. Therapie</b>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Pubertät bei bestrahlten GHD-Kindern:</u> rechtzeitige therapeutische Intervention mit GH führt zu größerem therapeutischen Zeitfenster</li> </ul>	
19/Cohen A	1995	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1991  <u>N=66 Langzeitüberlebende</u> aus zwei Zentren  <u>Alter:</u> ≤15 LJ. bei BMT (9,8+/-3,4 LJ.; 1,07-15 LJ.)  <u>Gruppen:</u> <u>Gr.1:</u> N=8 ernste, aplastische Anämie <u>Gr.2:</u> N=32 ALL/AML <u>Gr.3:</u> N=20 ALL + CRT <u>Gr.4:</u> N=6 CML/AML	<u>Wachstum bei Patienten nach allogener BMT</u> aufgrund hämatologischer Erkrankungen (im Kindesalter)	<b>Allgemein: - Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> Cyclophosphamid 200mg/kg</li> <li>- <u>Gr.2:</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + 10-20 Gy fraktionierte TBI</li> <li>- <u>Gr.3:</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + fraktionierte TBI + Testes-RT (4 Gy)</li> <li>- <u>Gr.4:</u> Cyclophosphamid 200 mg/kg + Busulfan 16 mg/kg</li> </ul>	<b>W</b> Italien, Ref.20	
								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GvHD bzw. deren Therapie ohne Auswirkungen auf Wachstum</u></li> </ul>	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstum:</u> <u>unbestrahlte Gr.1/4 Delta-SDS</u> -&gt; -0,2 +/- 0,7 vs. -0,5 +/- 0,6  <u>bestrahlte Gr. 2/3 SDS</u> -&gt; -0,7 +/- 1,0 vs. -0,9 +/- 1,0</li> </ul>	

								(signifikant), v.a. bei Patienten mit CRT	
								<b>Nachsorge: -</b>	
20/Constine LS	1993	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Therapie bis 1973	<u>N=32</u> nach Hirntumor-erkrankung  <u>Alter:</u> 6-65y  <u>Untersuchung:</u> 2-13y nach CRT	<u>Hypothalamo-hypophysäre Dysfunktion</u> nach RT bei Hirntumoren	<b>Allgemein:</b> - 9% ohne endokrinologische Abnormalitäten  <b>Therapie:</b> - <u>CRT auf hypoth.-hypophy.</u> Region: 39,6-70,2 Gy - bei N=9 zusätzlich 18-39,6 Gy auf Kraniospinalachse  <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>Schilddrüsenmängel:</u> 28% - <u>geringe fT4/gesamtT4/T3-Werte:</u> 62% - <u>hypothalämische/hypo-physäre Hypothyreose:</u> bei 65% der nur mit CRT Therapierten - <u>Anzeichen primären Schilddrüsen-schadens:</u> 33% der zusätzlich spinal (Schilddrüsen-)Bestrahlten - <u>Oligomenorrhoe/geringe Serum-Östradiol-Level:</u> 70%/50% der post-pubertären, prämeno-pausalen Frauen (N=7/10, N=5/10) - <u>Anzeichen eines Hypogonadismus:</u> 61% - <u>milde Hyperprolaktinämie:</u> 50% - <u>Stimulation mit Cortico-tropin:</u> normal, außer bei N=1 mit panhypo-thalamischer Dysfunktion - <u>11-Deoxycortisol nach Metyrapongabe:</u> niedrig bei 35% - <u>abnorme Testergebnisse der Schilddrüse, Gonaden,</u>	<b>W, T, G</b> <b>CAVE: keine rein pädiatrischen Daten , Alter 6-65y!, Untersuchung 2-13y nach RT</b> USA, Ref.43

								<p><u>Prolaktin, adrener Funktion:</u> 28%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dysfunktionen in zwei Achsen:</u> 25%</li> <li>- <u>in drei Achsen:</u> 25%</li> <li>- <u>in allen vier Achsen:</u> 12%</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation neuroendokriner Störungen nach Hirntumoren</li> </ul>	
21/Costin G	1988	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<p><u>N=16 ALL-Langzeitüberlebende</u></p> <p><u>Alter:</u> 9-15,5 LJ.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Normal große Patienten</p>	<p>Effekte einer <u>Niedrigdosis-CRT auf GH-Sekretionsdynamik und hypothalamohypophysäre Funktionen</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>24h-GH-Konzentration:</u> gute Korrelation mit Konzentration während Schlafphase/peak-stimuliertem GH-Level/-gonadalem Steroidlevel/-Somatomedin C, keine Korrelation mit Wachstumsgeschwindigkeit/RT-Dosis oder Alter bei RT</li> </ul>	<p><b>W, T, G</b> USA, 21</p>	
							<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>prophylaktische ZNS-RT + kombinierte CT</u></li> <li>- <u>GH-Therapie:</u> signifikanter Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit und Somatomedin C-Werte</li> </ul>		
							<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>18-24 Gy-CRT:</u> GHD</li> <li>- <u>Pubertärer Wachstumsspurt:</u> kann GHD-induzierte Ver-ringerung der Wachstumsgeschwindigkeit maskieren</li> <li>- <u>CRT allg.:</u> subtile Dysregulation der spontanen GH-Sekretion trotz normaler GH-Antwort auf Provokation</li> </ul>		
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe:</u> -1,5 SDS unter</li> </ul>	

								<p>Mittel/genetischem Poptential/mittlerer prä-therapeutischer Größe (-0,25 SDS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsgeschwindigkeit:</u> subnormal für Alter/pubertären Entwicklungsgrad</li> <li>- <u>Kompensierte Hypothyreose:</u> N=2</li> <li>- <u>Gonadenschaden:</u> Hinweis bei N=4</li> <li>- <u>GHD:</u> N=11 GH-Peaklevel nach zweimaliger Provo-kation unter 10µg/L</li> <li>- <u>GH-Sekretion:</u> N=10/13 spontane 24h-GH-Sekretion/ GH-Pulsamplitude/GH-Pulsfrequenz ≥5µg/L/ GH-Peak während Schlaf-Wachphase signifikant unter Kontrollen, N=3 Präpubertäre mit 24h-GH-Konzentration innerhalb normalen Limit, während Schlafphase/24-h-Pulsamplitude und Schlafphase/ GH-Peak während Wach-phase signifikant unterhalb Werten der Kontrollen</li> <li>- <u>Somatomedin C:</u> N=2 präpubertäre, alle puber-tären Patienten mit signifikant geringeren Werten als Kontrollen</li> </ul>	
22/Crofton PM	1999	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungs-zeitraum:</u> 1992-1997  <u>Evaluation</u> 1993-1994	N=9 mit ALL mit drittem Intensivierungs block  <u>Kontroll-</u>	<u>Effekte des dritten Intensivierungs-blocks der CT</u> auf Knochen und Kollagenturnover, IGF-1, IGFB-Proteine und	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dexamethason:</u> Erniedrigung der Alkalischen Phosphatase (Knochen), des Prokollagens Typ I C-terminalen Propeptids,</li> </ul>	<p><b>W, B</b> UK, Deutschland, Ref.30</p>

						<u>gruppe:</u> N=9 mit kontinuierlicher CT	Kleinwuchs bei Kindern mit ALL	carboxyterminale Propeptides des Typ I Kollagens, Pro- kollagen Typ III N-terminalen Propeptids, geringere Beinlänge -> Anstieg auf Baseline-Niveau nach Absetzen und Beginn mit neuen Agenzen - <u>Kein Zusammenhang</u> oben genannter Symptome mit zirkulierendem IGF-I, IGFBP- 3/-2	
								<b>Spätfolgen:</b> - <u>Alkalische Phosphatase:</u> bei allen unterhalb Leveln d. Allgemeinbevölkerung - <u>Knochen und Weich-  teigewebe-Turnover:</u> Erniedrigung durch Dexa- methason, evtl durch direkte Effekte auf das Zielgewebe, Postdexamethasonphase der dritten Intensivierung bzw. kontinuierliche CT ohne Effekt auf Kollagenturnover, aber evtl. mit suboptimaler Mineralisation	
								<b>Nachsorge:-</b>	
23/Crofton PM	1998	<b>Iib</b>		Kohorte n-studie	Erfassungs- zeitraum: 1993/1994	<u>N=22</u> Kinder mit ALL	<u>Effekte der</u> <u>intensivierten CT</u> auf Knochen- und Kollagenturnover bzw. die Wachstums- hormonachse bei Kindern mit ALL	<b>Allgemein:</b> - kein Größenunterschied zum Diagnosezeitpunkt zwischen ALL/Normal-bevölkerung	<b>W, B</b> Schottland, Deutschland Ref.59
								<b>Therapie: -</b>	
								<b>Risiken:</b> - <u>Knochenturnover:</u> gering zum Diagnosezeitpunkt, ver-ursacht durch Erkrankung - <u>Prednison:</u> verursacht beo- bachtete biochemische Effekte, v.a. Größenverlust durch Einfluss auf IGF-I-Produktion	

								<p>in der Proliferationszone der Epi-physenfuge (während Induktions-/erster Intensivierungsphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Methotrexat</u>: Hochdosis i.v. nach erster Intensivierung bzw. während ZNS-gerichteter Therapie be-einträchtigt Knochen-entwicklung, verbessert Knochenresorption während dieser entscheidenden Erholungsphase nach schlechtem Turnover, kein inhibitorischer Effekt</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHBP/GH</u>: Prätherapeutisch niedrig/Urin-GH sehr hoch, Kinder im GH-resistenten Stadium durch Down-regulation der GH-Rezeptoren, reduzierter Knochen-Turnover, weniger Knochenbildung</li> <li>- <u>Suppression der Kollagenmarker (Knochen/Weichteilgewebe), Größenverlust, Unterschenkelängenverlust:</u> bei Induktion/erster Intensivierung</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Langzeit-Follow-up</u> wegen des Risikos für spätere Osteoporose</li> </ul>	
24/Crosnier H	1988	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p>N=19 <u>präpubertäre Überlebende</u></p> <p><u>Erkrankung:</u> ALL oder Lymphosarkom</p>	<p><u>GH-Antwort auf GHRH (hp GHRH<sub>1-44</sub>) als GH-Sekretionsdysfkt.-Index</u> nach prophylaktischer CRT (24 Gy) aufgrund ALL</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beeinträchtigte GH-Antwort häufig beobachtet nach CRT - &gt; Anzeichen auf GH-Sekretionsdysfkt. (evtl. früher Hypothalamus-Sekretions-Schaden)</li> </ul>	<p><b>W</b> Frankreich, Ref.27</p>
								<p><b>Therapie:</b></p>	

						<p><u>mittleres Alter:</u> 4 10/12</p> <p><u>Follow-up:</u> 4 8/12 +/- 3/12y</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=14 prä- pubertäre Kinder mit konstitutionell kleiner Körpergröße</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- GHRH<sub>1-44</sub>: 2µg/kg i.v.</li> <li>- CRT: 24 Gy</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHRH-Antwort:</u> N=16 individuelle Reaktion ver- ringert (p&lt;0,001), mittlere Antwort 16,7 +/- 2,5 ng/mL (52,6 +/- 8,5 ng/mL bei Kontrollen), keine Kor-relation zu Antwort auf Arg/ Insulin- Toleranztest, N=4 verringerte Antwort trotz normaler Wachstumsrate/ normaler GH- Antwort auf Arg/Insulin- Toleranztest</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
25/Crowe EC	1992	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie		<p><u>N=21</u> ALL-Langzeit- überlebende</p> <p>präpubertär, pubertär, post- pubertär</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=23 normale Kinder</p>	<p><u>Neue GHD- Variante nach Niedrig-Dosis CRT</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT (1800 Gy)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neuartige GHD-Form: abnorme Periodizität/quantitative GH- Sekretionsreduktion nur während Pubertät</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>W</b> UK, Ref.27
26/Dacou- Voutetakis	1993	<b>IIb</b>		Kohorte n-studie	<p><u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1972-1983</p> <p><u>N=80</u> (50w,30m) nach erster Remission</p> <p><u>Alter:</u> 13,5 +/- 4,09y</p> <p><u>Follow-up:</u> 77,9 +/- 3,2y nach Diagnose</p>	<p><u>Auxologische Daten und Hormonprofile</u> von Langzeit- überlebenden kindlicher ALL</p>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie nach Protokollen</li> <li>- <u>CRT:</u> 18 Gy in 10 Fraktionen bei N=50; 24 Gy in 18 Fraktionen bei N=30</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mittlere Größe/SDS-Prz.:</u> 42,5+/-26 (m); 37,8 +/-15,3 (w); -0,3 +/-1,1 (m); -0,54 +/-</li> </ul>	<b>W, G, T</b> Griechenland, Ref.25	

						(Kontroll- gruppe: gesunde Kinder)		<ul style="list-style-type: none"> <li>0,9 (w)</li> <li>- <u>Endgröße/SDS</u>: 171 +/-5,75 (m); 158 +/-7,1 (w); -0,35 +/-0,8 (m); -0,89 +/-1,1 (w)</li> <li>- <u>Adipositas</u>: bei Vielzahl</li> <li>- <u>geringerer Kopfumfang nach RT 24 Gy</u></li> <li>- <u>Frühe Menarche</u>: häufiger bei ALL (11,6+/-1,5 vs. 12,4 +/-1,02y)</li> <li>- <u>Hodenvolumen</u>: normal, außer bei N=3 (= /&lt; 3.Prz.), davon N=2 mit Hoden-RT</li> <li>- <u>Thyroxin, TSH, Prolaktin, Sexualsteroid, Dehydroepiandrosteronsulfat, glykosyliertes Hb normal</u></li> <li>- <u>Somatomedin-C</u>: prä-pubertär höher als bei Kontrollen (<math>p &lt; 0,05</math>), in Pubertät fast gleich</li> <li>- <u>FSH, LH</u>: bei vielen über Referenz (nach Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- möglichst Verhinderung / Verbesserung von Kleinwuchs, Adipositas und Kopfumfangswachstum</li> </ul>	
27/Darzy KH	2003	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=49</u> erwachsene Überlebende</p> <p><u>Alter:</u> 16-53,7y</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=33 alters-</p>	<p><u>Nutzen des kombinierten GHRH/Arginin-Stimulationstests bei der Diagnose der RT-induzierten GHD</u> abhängig von post-RT-(Zeit) Intervall</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Durchführung des Insulintoleranztests (ITT)/ GHRH +Arginin-Tests (AST)</u></li> <li>- <u>Praktische Relevanz:</u> 50 % der mit ITT als GHD-Patienten Diagnostizierten nach AST als normal oder GH-insuffizient einzuordnen, AST unzuverlässiger Test (falsch negativ), v.a. in frühen Jahren</li> </ul>	<p><b>W</b></p> <p>Italien, Ref.45</p>

						/geschlechts- /BMI-gematcht	<p>nach RT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothalamische Dysfkt. tritt früh, somatotrophe spät</u> (sekundär somatotrope Atrophie oder direkter Hypophysenschaden) auf</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT bei nicht-hypophysären Hirntumoren oder Leukämie</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Antwort (Median-Peak) auf Tests signifikant geringer</u> als bei Kontrollen (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>- <u>GH-Antwort auf AST größer als auf ITT</u> (<math>p &lt; 0,0001</math>): beide Gruppen</li> <li>- <u>Schneller Abfall der Peak-GH-Antwort auf ITT</u> innerhalb von 5 y nach RT mit geringer Änderung bis ins 10y</li> <li>- <u>Peak-Antwort auf AST ohne wesentliche Änderung</u> bis ins 5y nach RT, dann signifikanter Abfall während folgender 10y</li> <li>- <u>Diskordanzratio=6</u> (beider Antworten) bis 5 y, dann Normalisierung während nächster 10y</li> <li>- <u>Antwort auf AST und Diskordanzratio:</u> negative Korrelation zu Zeitintervall nach RT (<math>p = 0,0037</math>; <math>p = 0,0046</math>)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Antwort auf kombinierte GHRH + AST zuverlässiger Hinweis auf RT-induzierte GHD, aber in den ersten Jahren nach CRT hohe Rate falsch negativer Ergebnisse,</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------	--	--

								und somit in der klinischen Praxis unzuverlässig zur frühen Diagnosestellung/ Therapieeinleitung	
28/Darzy KH	2007	<b>IIa</b>		Fall-Kontrollstudie		<p><u>N=26 (9w)</u> erwachsene Überlebende kindlicher Tumore mit normalem GH-Status</p> <p><u>N=12</u> mit nicht-hypophysären Tumoren</p> <p><u>N=4</u> mit Leukämie</p> <p><u>Evaluation:</u> 13,1+/-1,6 y nach CRT (18-40 Gy)</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=30 alters-/BMI-gematchte, Kontrollen (N=11m, N=3w fastend)</p>	<u>CRT und GH-Neurosekretorische Dysfkt.</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sättigungsphase:</u> 24h-Messung der Spontansekretion, alle 20 Min.</li> <li>- <u>nach 33h-Fastenperiode:</u> 24 h-Messung</li> <li>- keine RT-induzierte GH-neurosekretorische Störung vorhanden oder seltenes Phänomen, Kompensationsreaktion der somatotrophen Achse</li> <li>- <u>RT &lt;40Gy</u> kann Hypothalamus, Hypophyse schädigen</li> </ul> <p><b>Therapie:-</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geschlecht:</u> 40% Reduktion des Gesamtpeaks, aber gleiche Sekretionsprofile bei beiden Tests, keine Unterschiede in Pulsation, absolutem/mittleren Profil in Sättigungsphase oder wenn hypothalamo-hypophysäre Achse stimuliert wurde</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Erwachsenenalter erscheint das Bild einer normalen GH-Sekretion bei gleichzeitig reduzierter maximaler somatotropher Reserve durch einen kompensatorischen ‚overdrive‘ der partiell geschädigten somatotrophen Achse erklärbar. Somit scheint eine CRT &lt;40 Gy sowohl</li> </ul>	<b>W</b> UK, USA, Ref.48

								Hypothalamus als auch Hypophyse schädigen zu können.	
29/Darzy KH	2005	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=10 erwachsene Überlebende nach Schädel-RT in Kindheit  Kontroll-Gruppe: N=30 alters-/geschlechts-gemacht (N=8 auch BMI-gemacht)	Dynamik der GH-sekretion bei <u>erwachsenen Überlebenden mit manifester GHD nach Schädel-RT im Kindesalter (nicht-hypophysäre Hirntumore)</u> : Evidenz der Pulsatilitätsabschwächung/täglichen Veränderungen mit steigender Sekretionsstörung	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Chemilumineszenz-GH-Assay</u> für Messung der 24h-GH-Profile (alle 20 Min.)</li> <li>- <u>Integrität der h-p-Achse/GH-Neuroregulation bei bestrahlten GHD-Patienten erhalten</u> (GH-Sekretion wie bei Kontrolle/denen mit GHD anderer Ätiologie)</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Mittleres GH-Profil, AUC, absolute Peakhöhe, mittlere Peakhöhe, mittlere Pulsationsfläche</u>: signifikant reduziert (<math>p &lt; 0,05</math>) bei Patienten</li> <li>- <u>Keine Änderungen frequenzbezogener Parameter</u></li> <li>- <u>Pulsative Sekretion</u> stärker vermindert als basale, approximale Entropie-Scores signifikant erhöht (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- <u>Quantitative RT-Schäden an h-p-Achse</u>, amplitudenabhängige GH-Sekretionsabschwächung mit (relativem Erhalt) nicht-pulsativer Sekretion</li> <li>- <u>Qualitative Störung hypothalämischer Kontrolle</u> der GH-Ausschüttung wird durch ApEn-Anstieg offensichtlich</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein: -</b></p>	<b>W</b> USA, Ref.63
30/Darzy KH	2003	<b>IV</b>		Review			RT-induzierte GHD		<b>W</b>

								<b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT &gt;30 Gy</u>: 100% abgeschwächte GH-Antwort auf ITT</li> <li>- <u>RT &lt;30 Gy</u>: 35% normaler Peak 2-5y nach Therapie</li> <li>- <u>CRT 18-24 Gy/TBI 10 Gy</u>: isolierte GHD (z.B. prophylaktisch bei ALL)</li> <li>- <u>Alter</u>: &lt;15 LJ. schneller GHD nach RT, h-p-Achse jüngerer Kinder radiosensitiver als bei Älteren/Erwachsenen, v.a. bei prophylaktischer CRT (ALL)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>beeinträchtigte GH-Antwort</u>: schon 3 Monate nach RT, sicher innerhalb der ersten 12 Monate nach RT bei Hirntumoren, 1 Monat nach &lt;60 Gy-RT bei nasopharyngealem CA (weiterer Abfall innerhalb 18 Monaten)</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	UK, Ref.91
31/Davies HA	1993								ausgeschlossen, da keine Nachsorge
32/Davies HA	1994	<b>I Ib</b>		Kohorten-Studie		<u>N=142</u> ALL-behandelte Kindern	<u>Unverhältnismässig geringe Körpergröße</u> nach CRT und kombinierter CT bei Leukämie	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysproportionierungen häufig nach ALL/Schädel-bestrahlung, meist der Verlust an Sitzhöhe (Effekt der CT auf spinales Wachstum bzw. Pubertätsstörung unterbrechen spinales Wachstum)</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT 24 Gy</u>: N=84 (48w,36m)</li> <li>- <u>CRT 18 Gy</u>: N=58 (35w, 23m)</li> <li>- <u>keine Testes-/Spinal-RT</u></li> </ul> <b>Risiken:</b>	<b>W</b> UK, Ref. 17

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: obwohl Dysproportionierung mit kurzem Rücken bekannt, kein Vorkommen bei alleiniger CRT</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Körperhöhen-SDS</u>: signifikante Erniedrigung zwischen Diagnosezeit und Endgröße bei allen Gruppen, nach Sitzhöhenverlust-Korrektur kein Unterschied mehr, außer bei 24 Gy Mädchen</li> <li>- <u>Dominanz der Ober- gegenüber der Unterlänge</u>: 81%, bei 23% markant</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge: -</b></p>	
33/DeVile CJ	1996	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-1994	<u>N=75 (33w,42m)</u> mit Kraniopharyngeom	<u>Wachstum und endokrine Störungen bei Kraniopharyngeom</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinologische Morbidität bei Kranioph. Und dessen Therapie hoch, aber therapierbar mit Hormonersatz</li> </ul>	<p><b>W</b> England, Ref.33</p>
					<u>Follow-up:</u> N=66	<u>nach initialer Chirurgie vor 6,7y (1,5-19,8)</u>		<p><b>Therapie: -</b></p>	
								<p><b>Risiken: -</b></p>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endokrinopathie-symptome bei Diagnose</u>: 71%, nach OP multiple Endokrinopathien fast universell (Panhypopituitarismus im Follow-up 75%)</li> <li>- <u>Hypoadrenale Krisen</u>: mit interkurrenter Krankheit erhöht Morbidität/-Mortalität, metabolische Konsequenzen (Begleiterscheinung ADH-Mangel/Durst)</li> <li>- <u>Körpergröße</u>: Endgröße (N=25) signifikant unter Zielgröße, v.a. bei Mädchen, mit Verlust des Wachstumspotentials während</li> </ul>	

								Pubertät - <u>ADH-Insuffizienz+ gestörtes Durst-empfinden:</u> nach aggressiver Chirurgie und ernsten Hypothalamus-schäden komplexestes Problem (des Manage-ments)	
34/Gurney JG	2006	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungs-zeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=75</u> Langzeit-überlebenden <u>mittleres Alter:</u> 30y  <u>mittlerer Zeitraum seit Diagnose:</u> 25y  <u>Kontroll-gruppe:</u> u.a.NHANES-Population	<u>Metabolisches Syndrom und GHD</u> bei erwachsenen Überlebenden kindlicher ALL	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein:</b> - Prävalenz MetS aus NHANES - Hypothese: Ursächlich für GHD-Langzeit-Sekretionsstörungen und mitverantwortlich für kardiovaskuläre Risikofaktoren sind Schäden an der h-p-Achse  <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - <u>CRT:</u> 60% ≥2 Komponenten des MetS vs. 20% ohne CRT, starke Korrelation mit GHD, geringerem IGF-I, höherem Nüchtern-Insulin, abdominalen Adipositas, Dyslipidämie - <u>Geschlecht:</u> Veränderungen nach CRT v.a. bei Frauen  <b>Spätfolgen:</b> - <u>MetS:</u> Kein Unterschied innerhalb Kollektiv (16,6%), alters-/geschlechtsgematchten Kontrollen(17,5%) - <u>abnormal niedrige GH-Werte (unbehandelt):</u> 64% allg., 85% nach CRT	<b>W</b> USA, Ref.47

								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämatologen, die ALL-Kinder oder auch erwachsene Überlebende (nach-) behandeln, sollten das Potential für Langzeit-GHD, kardiovaskuläres bzw. Diabetes-Risiko berücksichtigen</li> </ul>	
35/Gurney JG	2003	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=921</u> Erwachsene aus CCSS-Population  <u>Alter:</u> 20-45y  <u>Kontrollgruppe:</u> alters-/geschlechts-gematchte Normalbevölkerung	<u>Finale Größe/BMI</u> bei erwachsenen Überlebenden kindlicher Hirntumore	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körperhöhe:</u> junges Alter bei Diagnose (&lt;4 LJ.; OR 5,67; 95% CI [3,6-8,9]; 5-9 LJ. OR 2,97), RT inkl. h-p-Achse (dosisabhängig, p&lt;0,0001), CT kein Risiko, Hirntumore allg. (außer wenn chirurgisch versorgt) hohes Risiko (steigt weiter mit h-p-Achsen-RT), Op+CRT+CT (OR 3,33), Op+kraniospinale RT+CT (OR 4,49)</li> <li>- <u>Adipositas (BMI ≥30 kg/m²):</u> weiblich + Diagnose im jungen Alter + RT h-p-Achse (p&lt;0,001), männlich ≤4 LJ. (OR1,28)/5-9 LJ. (OR 1,12), weiblich ≤4. LJ. (OR 2,67)/5-9.LJ. (OR 3,56)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endgröße:</u> bei fast 40% unterhalb 10. Prz.</li> <li>- <u>BMI:</u> Verlauf ohne Unterschied zu Kontrollen</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	<b>W,A</b> USA, Ref.42
37/Hokken-Koelega ACS	1993	<b>IIb</b>		Kohorten-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1988	<u>N=80</u> mit kompletter, ersten Remission	<u>Langzeiteffekte der ALL-Therapie mit/ohne CRT auf Wachstum/Pubertät</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 Gy- RT verursacht langfristige Wachstums-, retardierung, wogegen</li> </ul>	<b>W, G</b> Niederlande, Ref.30

						Follow-up: 11y nach ALL-Diagnose	t	<p>Methotrexat i.v. nur kurzfristigen Effekt auf lineares Wachstum hatte</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT: 25 Gy, N=40 (N=16 mit Hochrisikofaktoren, N=24 ohne) <u>ODER</u></li> <li>- CT: Methotrexat i.v., moderate Dosierung</li> <li>- <u>Dauer:</u> 3 ¼ y bei Hochrisiko, 2 ¼ y ohne</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größen-SDS:</u> alle Reduzierung in ersten 6 Monaten der Therapie (p&lt;0,0001), ohne RT kein weiterer Rückgang, Wachstumsspur nur wenn CT beendet (bei RT/ohne RT), 5 y nach Therapie Normalisierung nur bei Patienten ohne RT</li> <li>- <u>Pubertät:</u> Mädchen mit Diagnose vor 7 LJ.+ RT normal, aber Endgröße geringer durch schwachen Wachstumsspur, spätere Diagnose: normale Endgröße, aber verzögerte Pubertät -&gt; selbe Ergebnisse für Jungen</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
38/ Holm K	1996	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		N=25  mittleres Alter: 11,3 LJ. bei BMT 7,5 y seit BMT	Wachstum, GH und finale Größe nach BMT: mögliche Erholung nach RT-induzierter GH-Insuffizienz	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größen-SDS-Verlust</u> bei BMT/TBI</li> <li>- <u>geringere Endgröße</u> i.VGL. zu Größe bei Diagnose</li> <li>- <u>verschlechtertes spinales Wachstum</u></li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endgrößenverlust, abnorme Körperproportionen:</u> BMT im</li> </ul>	<b>W</b> Dänemark, Ref.35

								jungen Alter <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größen-SDS</u>: signifikanter Rückgang zwischen Diagnose und 4y nach BMT (N=25, <math>p&lt;0,015</math>), Abfall 1,08 SDS zwischen Diagnose und Endgröße (N=14, <math>p=0,030</math>)</li> <li>- <u>Sitz-/Standhöhen-Ratio</u>: beeinträchtigt (-0,64; <math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>- <u>GH-Insuffizienz</u>: 32%, weder IGF-I, noch IGFBP-3 als Marker nutzbar</li> <li>- <u>Verbesserte GH-Sekretion</u> mit den Jahren: N=9</li> <li>- <u>24-GH-Sekretion</u>: ähnlich den Kontrollen, aber gesamt-GH geringer</li> <li>- <u>IGF-I</u>: gering, -1,18 SDS (<math>p&lt;0,001</math>)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spätere GH-Produktionsverbesserung möglich</li> </ul>	
39/Katz JA	1993	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1974-1981	<u>N=109</u> <u>mittleres Alter:</u> 7,8 +/- 4,2 LJ. bei Diagnose	<u>Endgröße bei erfolgreich behandelten ALL-Patienten</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT-Dosierungen, die Endgröße beeinflussen vermeiden</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT: 2400 cGy N=51, ohne N=58</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter</u>: jüngeres Alter bei Therapie tendenziell häufiger geringe Körpergröße (<math>p=0,057</math>)</li> <li>- <u>CRT</u>: Reduktion Endgröße (-1,04 SDS vs. -0,14 SDS ohne CRT; <math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>- <u>CRT+junges Alter</u>: geringe Endgröße (<math>p=0,002</math>)</li> <li>- <u>Geschlecht</u>: ohne Einfluss</li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.25

								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>spontane Pubertät, normale Antwort, normale Endgröße:</u> bei allen ohne ZNS-Beteiligung zum Diagnose-zeitpunkt</li> <li>- <u>geringere Größe:</u> bei weiblichen Patienten i.Vgl. zu Bevölkerung (p=0,03)</li> </ul>	
40/Kirk JA	1987	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1976-1982	<u>N=77</u>  <u>Follow-Up:</u> 3,0-9,5 y nach Diagnose	<u>Wachstumsstörungen und GHD nach ALL-Therapie</u>	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>-CT-Protokoll + RT (24 Gy) als kraniale Pro-phylaxe</u></li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> wenn jung oder groß für Alter eher betroffen</li> <li>- <u>CRT:</u> am ehesten ursächlich für GHD nach ALL</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstum:</u> Verringerung mit Kreuzen der Prz. am Ende/nach Therapie</li> <li>- <u>Z-Score:</u> 0,16 bei Diagnose; -0,3 nach 2y; -0,71 4y später; -1,37 nach 6y</li> <li>- <u>Größe:</u> altersadaptiert bei 32% der Überlebenden mehr als 1 SDS nach 4y, bei 71% nach 6y gefallen</li> <li>- <u>partielle/komplette GHD:</u> N=30/46, mittlere pulsatile GH-Sekretion gering bei allen getesteten (N=34)</li> </ul>	<b>W</b> Australien, Ref.28
41/Lannering B	1995	<b>I Ia</b>		Fall-Kontroll-Studie		<u>N=34</u> ALL-Patienten  <u>Kontrollgruppe:</u> <u>N=208</u> gesunde,	<u>Verminderte GH-Sekretion mit weiter bestehender Periodizität nach CRT nach ALL</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GH-Sekretionsmessung im 24-h Profil</li> <li>- <u>Reduktion GH-Sekretion bei 18/24 Gy vor/während Pubertät ohne Beeinträchtigung der Periodizität</u></li> </ul>	<b>W</b> Schweden, Ref.22

						normal wachsende Kinder		<b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>18/24 Gy RT</u>: kein Unterschied in Symptomatik</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Sekretionsrate/-Peak-Amplitude</u>: unter Vergleichsmedian bei Kontrollen (vor, während aller Pubertätsstadien), große Unterschiede v.a. in später Pubertät</li> <li>- <u>Periodizität der GH-Sekretion</u>: gleich bei Patienten/ Kontrollen vor/während Pubertät, vor Pubertät umfangreiche Zyklenvariationen /24h zu beobachten , während Pubertät vorübergehende GH-Frequenz von einem Zyklus/3-4h</li> </ul> <b>Nachsorge:</b>	
42/Leiper AD	1987	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1981-1984	N=17 (11m,6w) mit ALL und myeloproliferativen Erkrankungen	Effekt der TBI und BMT während Kindheit und Jugend auf Wachstum und endokrine Funktionen	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BMT, Konditionierung mit <u>Cyclophosphamid, einzelfraktionierter TBI (900-1.000 cGy)</u>: alle (1,5-3,8y vorher)</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT: keine Korrelation mit GHD, gonadaler/ Schilddrüsen-Dysfkt.</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsstörungen</u>: Mehrheit (multiple Ätiologie)</li> <li>- <u>GHD</u>: N=10 (N=8 prophylaktische CRT), verminderte Antwort auf insulininduzierte Hypoglykämie</li> <li>- <u>Hypothalamusschaden</u>: klinisch auffällig aufgrund GH-Antwort</li> </ul>	<b>W, G, T</b> England, Ref.44

								<p>auf 200 µg GHRH (1-29) NH<sub>2</sub> i.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Goandale Schäden</u>: häufig, klinisch/biochemisch auffällig (basale Gonadotropine/ Sexualhormone)</li> <li>- <u>Ovarienschaden</u>: N=4 (alle) im jugendlichen Alter (10,6-14,1y) mit Ersatztherapie</li> <li>- <u>Testeschaden</u>: N=2/8 der jugendlichen Männer (12,3-18,3y) mit Ersatztherapie, beide nach Hoden-RT</li> <li>- <u>kompensierter Gonadenschaden</u>: N=5</li> <li>- <u>Leydigzellfunktion</u>: N=1 normal</li> <li>- <u>TSH-Abnormalitäten</u>: verringerte TSH-Antwort auf TRH N=10</li> <li>- <u>Hypothyreose</u>: N=3</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinisches/anthropo-metrisches Assessment</li> <li>- sofortige Ersatztherapie bei endokrinen Defiziten</li> </ul>	
43/Lissett CA	2001	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1975-1999	N=161 Non-Akromegalie-Patienten nach RT-Schaden ansomatotroper Achse  <u>Kontrollgruppen:</u> Gr.1: N=35 (18m) Erwachsene Gr.2: N=16 (10m)	<u>Einfluss der RT auf die GH-Antwort nach Gebe von Provokationsagenzen ist Stimulusabhängig</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Arginin-Stimulationstest AST/ITT binnen 3 Monaten:</u> Gr.1 vor (N=81, 48m), Gr.2 nach (N=80, 36m) Wachstums-/Pubertätsende</li> <li>- <u>Aufnahme in Studie</u>, falls CRT in Therapie und GH-Antwort auf Provokation &lt;8µg/L (GH-Achsen-schaden)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Median Peak-GH-Antwort:</u> bei <u>erwachsenen Kontrollen</u></li> </ul>	<p><b>W</b> UK, Ref.21</p>

						präpubertär		<p>wesentlich höher auf ITT [24,9µg/L (4,1-76,9)] als auf AST [12,28µg/L (0,88-35)](p&lt;0,0001), bei <u>erwachsenen Patienten</u> gleich auf ITT/AST (p=0,28) [2,2 (0,2-25,7)] vs. [1,4 (0,2-12,8)], im <u>Kindesalter</u> Reaktion der <u>Kontrollen</u> auf AST/ITT gleich (p=0,5), bei Patienten höher bei AST als bei ITT (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Antwort auf AST-Test resistenter bzgl. der Effekte der RT</u>: wenig sensitiv zur Beurteilung der GH-Achse</li> </ul>	
44/Logghe KA	1988	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1976-1983	N=88 Langzeitüberlebende nach ALL	<u>Wachstumsbeeinflussende</u> Faktoren bei Kindern mit ALL	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>drei untersch. Regime</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe:</u> SDS-Reduktion während Therapie (je nach RT-Dosierung p&lt;0,01, Therapiedauer nicht entscheidend), Wachstumsrate normal während zweiter Follow-up-Periode, aber weiterer Größenrückgang falls GHD nach Therapie (47%, p&lt;0,05) und während Pubertät</li> <li>- <u>Pubertät:</u> Timing normal bei Mädchen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W, G</b> Belgien, Ref.33
45/Lustig RH	1985	<b>III</b>		Fallserie		N=5 (m) mit GHD nach CRT	<u>GHRH-Effekte auf GH-Sekretion bei Kindern mit RT-inuzierter GHD</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypothalamischer GRF-Mangel nach RT-induziertem Schaden GRF-sekretorischer Neuronen durch CRT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p>	<b>W, sehr kleine Fallzahl</b> USA, Ref.42

						thalämische-intrakraniale Neoplasien ODER Leukämie		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test: GRF-44 5µg/kg i.v.</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitintervall seit RT</u>: Trend zu inverser Beziehung mit GH-Peak-Antwort</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Peak</u>: Anstieg höher als nach Arginin/L-Dopamin (<math>p &lt; 0,05</math>), im Mittel nach 26 Min., gleich bei GHD und anderen Ätiologien</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- therapeutischer Nutzen von GRF-44/Analogon als Stimulanz bei GHD nach CRT</li> </ul>	
46/Makiperna A	1990	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1960-1976	N=90 nach soliden Tumoren  <u>Alter</u> : 12,2-41,5LJ.	<u>Wachstum</u> nach Therapie aufgrund solider Tumore im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT auf Wirbel+CT: größerer Abfall der Sitzhöhe bei Jungen (nicht bei RT ohne CT)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Körperhöhe im Erwachsenenalter</u>: normal, bei Mädchen finale Endgröße geringer als erwartet, Sitzhöhe bei Jungen geringer als normales Mittel</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W</b> Finnland, Ref.15
47/Merky I	1991	<b>III</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1986-1988	N=17 ALL-Patienten	<u>Wachstum und GH-Sekretion</u> bei Kindern während der ALL-Therapie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GH-Sekretionsmessung über 24 Monate</li> <li>- kein Anhaltspunkt für Rechtfertigung der GH-Messung während erster 24 Monate der ALL-Therapie</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>drei untersch. ZNS-präventive Regime</u>: 18/24 Gy, Methotrexat</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ZNS-Prophylaxe (18/24 Gy)</u>:</li> </ul>	<b>W</b> Schweden, Ref.16

							kein Unterschied mit/ohne in GH-Sekretion - <u>Dexamethason</u> : GH-Sekretion komplett unter-drückt -> Mediator für ver-ringerte Wachstumsrate in ersten 2y der ALL-Be-handlung		
							<b>Spätfolgen:</b> -		
							<b>Nachsorge:</b> -		
48/Moell C	1988	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		<u>Gr.1: N=10(w)</u> <u>Gr.2: N=13(w)</u> ALL-Überlebende  <u>Menarche:</u> mittleres Alter von 12,2 LJ.	<u>Gestörtes pubertäres Wachstum</u> bei Mädchen nach ALL: späte, relative GH-Insuffizienz	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - ZNS-RT: 24 Gy <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - <u>Menarche</u> : Gr.1 signifikant früher als in schwedischer Allgemeinbevölkerung (p<0,01) - <u>Pubertäres Wachstum</u> : Gr.1 annähernd normal nach Therapieende - <u>Finale Größe</u> : Gr.1 -1,7 SD (1,5 SD unter Baseline und 1,0 SD unterhalb Wert 1y nach Therapieende) - <u>GH-Insuffizienz</u> : GH-Sekretion: Gr.2 verringert einige Jahre nach Therapie-ende, kein Anstieg der Sekretion während Pubertät <b>Nachsorge:</b> - falls Ersatztherapie nach ZNS-RT nötig, besonderes Augenmerk auf richtiges Timing legen	<b>W</b> Schweden, Ref.12
49/Moell C	1989	<b>III</b>		Kohortenstudie/Fallserie		<u>N=13 (w)</u>  <u>mittleres Intervall zwischen Therapieende</u>	<u>Unterdrückte GH-Spontansektion</u> bei Mädchen nach ALL-Behandlung	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <u>CRT</u> : 12-14 Fraktionen 20-24 Gy <b>Risiken:</b>	<b>W</b> Schweden, Ref.26

						<p><u>und Follow-up:</u> 4,6y</p> <p><u>mittleres Alter:</u> 3,2y bei Diagnose 10,7y bei Follow-up</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit RT, 24h-Sekretion nach GHRH:</u> kein Zusammenhang</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe:</u> -0,3 SD zu Beginn, -1,0 bei Follow-up</li> <li>- <u>GH-Sekretion:</u> reduziert im Vgl. zu Kontrollen, kein Anstieg während Pubertät, rascher Anstieg nach GHRH-Gabe mit max. Antwort von 25 mU/L</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indikation zu GH-Substitution falls sub-normales, präpubertäres Wachstum oder kein Wachstumsspur in der Pubertät rechtzeitig prüfen (Onkologen/Endokrinologen)</li> </ul>	
50/Oberfield SE	1987	<b>IIa</b>		Fallserie/ Fall- Kontroll- Studie	<p><u>N=10</u> (3w, 7m)</p> <p><u>N=8</u> Medulla- blastom <u>N=1</u> Pineoblastom <u>N=1</u> 4.ventrikuläres Ependymom</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=7</p>	<p><u>GH-Antwort auf GRF-44</u> bei Kindern nach CRT aufgrund ZNS-Tumoren</p>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT auf h-p-Achse:</u> Störung der GH-Ausschüttung mit diskordanten GH-Antworten bei physiologischer/pharmakologischer Testung durch Schäden in Hypophysenzellen oder/und hypothalämische Dysfkt. der GHRH-Ausschüttung</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>gestörtes Wachstum:</u> N=9</li> <li>- <u>Schilddrüse:</u> alle euthyreot</li> <li>- <u>GH-Antwort auf GFR</u> (0-60 min.Peak): geringer bei Patienten als bei Kontrollen (10,06 +/-2,6 ng/mL vs. 29 +/-2,3 ng/mL), GH und alle anderen Stimulationsstests</li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.30	

								verringert bei N=6 (N=5 mit schlechtem Wachstum), N=1 mit normaler Antwort auf GHRH und geringer auf pharmakologische Testung, alle anderen normal nach GRF und pharmakologischer Testung	
								<b>Nachsorge: -</b>	
51/Ogilvy-Stuart AL	1995	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1975-1991	N=29 nach Erreichen Endgröße	<u>Wachstum und Pubertät nach GH-Therapie nach Hirn-Tumor-RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Ersatztherapie</u> aufgrund RT-induzierter GHD</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT und CRT:</u> Verringerung Endgröße, additiv falls beides zusammen</li> <li>- <u>Alter:</u> bedeutendster Größenverlust bei jungem Alter bei RT</li> <li>- <u>spinale RT, CT:</u> Einfluß auf Wachstum der durch GH-gabe nicht zu kompensieren ist, frühe Pubertät führt zu weiter verringerter Endgröße</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Pubertät:</u> Pubertätsdauer von G2-G4/b2-B4 (1,97y) ohne Unterschied zu normalen Kindern</li> <li>- <u>Wachstumsgeschwindigkeit:</u> erhöht durch GH-Ersatz bei GHD, aber finale Größe geringer als gemittelte Elterngröße</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>W, G</b> USA, Ref.30
52/Papadimitriou A	1991	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie		N=13 (9m, 4w) ALL-Patienten	<u>GH-Therapie aufgrund von Wachstumsstörungen</u> nach	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cyclophosphamid/TBI</u> vor BMT</li> <li>- <u>GH-Behandlung:</u> ca. im 12,2</li> </ul>	<b>W</b> England, Ref.21

						<p>mittleres Alter bei TBI/BMT: 9y (3,7-15,8)</p> <p>Follow-up: 2y nach Therapie</p>	TBI/BMT	<p>LJ.</p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen: -</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Antwort auf Hypoglykämie:</u> N=10 &lt; 10 µg/L, N=1 10,5 µg/L, N=2 &gt; 16 µg/L</li> <li>- <u>Wachstumsgeschwindigkeit:</u> Anstieg SDS von prä-therapeutischen -1,27 auf +0,22 im ersten Jahr, +0,16 im zweiten Jahr, -1,74 im dritten Jahr, dadurch Verbesserung Größe aber kein vollständiges Aufholen</li> <li>- <u>Segmentale Pro-portionierung:</u> kein Anstieg der subischialen Beinlänge im ersten Jahr, -0,58 im zweiten, -0,8 im dritten, Beeinträchtigung spinaler/ Beinlängenwachstum (evtl. direkte Effekte auf Epiphyse/ Weichteilgewebe)</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
53/Pdwp B	2005								ausgeschlossen, da keine Nachsorge
54/Price DA	1997	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1988-1996	N=488 mit Kranio-pharyngeom aus KIGS-Studie	<u>Effizienz und Sicherheit der GH-Ersatztherapie bei Kindern mit primärem Kranio-pharyngeom</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Therapieansprechen:</u> im ersten Jahr kein Unterschied zu Kindern mit idio-pathischer GHD, über 5y Jahre kein Einfluss durch Wiederauftreten des Tumors bzw. dem primären Tumor-management, aber bessere Antwort nach Thyroxingabe</li> <li>- <u>mittlerer SDS zum GH-</u></li> </ul>	<b>W</b> UK, Ref.30

								<p><u>Therapieende</u>: -0,7 +/- 1,2, 75% erreichten über -2 SD der Zielgröße mit Evidenz weiteren Wachstums-potentials</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endgrößen-SDS</u>: positive Korrelation mit Größen-SDS zu Therapiebeginn und mit Zielgrößen-SDS, Größen-SDS-Zuwachs invers korreliert mit Größen-SDS/ Knochenalter zu Therapie-beginn</li> <li>- <u>Tumorrezidiv</u>: 0,045/Therapiejahr, öfter bei alleiniger chirurgischer Intervention i.Vgl. zu Chirurgie + CRT</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GH-Therapie sicher bei Kraniopharyngeom</li> </ul>	
55/Roman J	1997	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1984-1994	N=60 in kompletter Remission  N=12 GH-Reservenmessung vor Therapie	<u>Wachstum und GH-Sekretion</u> bei Kindern mit CT als Tumorthherapie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Stimulationstests</u> (Clonidin, L-Dopa, GHRH)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT/OP</u> nach malignen soliden Tumoren</li> <li>- <u>alle ohne CRT</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dosis</u>: höhere Actinomycin D-Dosis bei GHD als ohne (p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Therapiedauer, Follow-up-Dauer, Tumortyp, Alter, Geschlecht</u>: kein Einfluss auf Wachstum/GHD</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 45%</li> <li>- <u>Körperhöhe</u>: <u>bei Diagnose</u> +0,23 +/-0,11 SDS in GHD-Gruppe, +0,16 +/- 0,1 SDS ohne GHD, nach CT -0,28 +/- 0,15 SDS bei GHD, -0,14 +/-</li> </ul>	<b>W</b> Spanien, Ref.36

								<p>0,11 ohne GHD (<math>p &lt; 0,05</math>), nach 30 Tagen-Follow-up -0,46 +/- 0,29 SDS bei GHD, -0,24 +/- 0,16 ohne GHD (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsrate</u>: +0,13 +/- 0,07 SDS mit GHD, +0,22 +/- 0,18 ohne GHD, nach 30-tage-Follow-up -0,27 +/- 0,19 mit GHD, -0,16 +/- 0,12 ohne GHD (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- <u>GH-Antwort auf Clonidin</u>: signifikant geringer als auf andere Stimuli</li> </ul>	
56/Romshe CA	1984	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1971-1977	<p>Gr.1 N=9 Überlebende versch. Tumore mit verminderter Wachstumsge-schwindigkeit</p> <p><u>Kontrollgruppen</u>: Gr.2 N=9 mit klassischer GHD Gr.3 N=24 kleine Kinder ohne Erkrankung</p>	<p><u>GH-Sekretion und GH-Therapie</u> bei Kindern nach CRT – Bezug zu Minderwuchs</p>	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:-</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT</li> <li>- <u>Gr.1/2 mit GH-Ersatz-therapie</u> über 1y</li> </ul> <p><b>Risiken:-</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Antwort (L-Dopa/Arg)</u>: normal bei Gr.1 N=6/9, Gr.2 keiner, Gr.3 alle positive Antwort</li> <li>- <u>Hypoglykämieantwort</u>: normal bei N=2/9 Gr.1, keine Unterscheide bei Gr.1/2 in maximaler Antwort</li> <li>- <u>Pulsatile Sekretion</u>: kein Unterschied Gr.1/2, aber in Gr.1/3</li> <li>- <u>Wachstumsgeschwindigkeit</u>: Erhöhung bei Gr.1/2 (mit Ersatztherapie) ohne signifikante Unterschiede nach Vergleich der Z-Scores mit Knochenalter</li> </ul> <p><b>Nachsorge:-</b></p>	<b>W</b> USA, Ref.24
57/Sanders JE	1986	<b>IIb</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungszeitraum</u> :	N=142 1y erkrankungs-	<u>Wachstum und Entwicklung</u> nach	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- endokrinologische Erkrankungen</li> </ul>	<b>W, G</b> USA, Ref.58

					1970-1984	freie Überlebende  <u>1-14y nach BMT (Median 4y)</u>  <u>Alter:</u> 1-17 LJ.	BMT (Leukämie)	nach BMT und Therapie wirken sich negativ auf Wachstum und Entwicklung aus  <b>Therapie:</b> - <u>Multiagenzen-CT:</u> alle, vor BMT - <u>zusätzliche ZNS-RT:</u> N=55 - <u>BMT-Konditionierung:</u> Hochdosis CT+TBI (Einzel-dosierungen 9,2-10 Gy (N=79), fraktioniert 2-2,25 Gy/d an 6-7d (N=63))  <b>Risiken:</b> - <u>GvHD/TBI (Einzel-dosis):</u> signifikanter Einfluss auf Größe (nach Trans-plantation)  <b>Spätfolgen:</b> - <u>abnorme Schilddrüsenfkt.:</u> 39% - <u>11-Desoxycortisol-Stimulation:</u> subnormal 24% - <u>GHD:</u> N=17/25 nach CRT - <u>partielle GHD:</u> N=4/25 nach CRT - <u>Wachstumsgeschwindigkeit:</u> reduziert bei allen - <u>Sekundäre Geschlechtsmerkmale:</u> 68% verzögerte Entwicklung - <u>Gonadale Dysfkt.:</u> fast alle, die postpubertär bei BMT  <b>Nachsorge: -</b>	
58/Schmiegelow M	2000	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1997	N=73  N=53 Alter ≥18 LJ.  N=20 Alter <18 LJ.  <u>mittleres Alter</u>	<u>CRT bei kindlichen Hirntumoren: GHD und dessen Beziehung zur biologischen RT-Effektdosis</u>	<b>Allgemein:</b> - N=34 der ≥18 LJ.: <u>ITT</u> - <18 LJ.: <u>Arg-Test</u> - <u>GHD-Cut-off bzw. Indikation zum GH-Ersatz:</u> GH-Antwort ≥18 LJ: < 9mU/L; <18 LJ: <15 mU/L - <u>Beste Vorhersagekraft des GH-Peaks nach ITT/Arg-</u>	<b>W</b> Dänemark, Ref.37

						<p>bei RT: 8,7 y (0,8-14,9)</p> <p>Zeitraum des Follow-up: Median 15 y (2-28)</p>		<p>Stimulation: biologische Effektdosis (<math>p &lt; 0,0001</math>) und Zeitraum Follow-up (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: 80% nach mittlerer biologischer Effektdosis 77,5 Gy auf h-p-Achse, Median 54,5 Gy bei N=15 ohne GHD (<math>p = 0,002</math>)</li> <li>- <u>GH-Peak</u>: Korrelation mit biologischer Effektdosis (<math>p &lt; 0,0001</math>), IGF-I (<math>p &lt; 0,001</math>), Zeitraum bis Follow-up (<math>p = 0,018</math>)</li> <li>- <u>IGF-I/IGFBP-3</u>: Median SDS - 2,5 (-5,2-0,7); -1,7 (-5,8-0,9)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
59/Schmiegelow M	2000	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1970-1997	<u>N=62</u>	<p><u>GH-Antwort auf (GHRH-) Stimulation</u> nach CRT aufgrund kindlicher Hirntumoren</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothese</u>: Vielzahl der Patienten mit Entwicklung hypothalämischer, RT-induzierter Schäden GHRH-sekretierender Neuronen</li> <li>- <u>Hypothese</u>: nach CRT sekundär geringere GHRH-Hypophysen-Antwort</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT</li> <li>- ITT/Arg-Stimulation, GHRH</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Follow-up-Zeitraum</u>: invers korrelierender GH-Peak (<math>p &lt; 0,0001</math>) bzw. biologische Effektdosis (<math>p = 0,03</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHRH-Test</u>: signifikant höhere GH-Antwort als bei ITT/Arg (<math>p = 0,017</math>)</li> <li>-</li> </ul>	<b>W</b> Dänemark, Ref.33

60/Shalet SM	1976	<b>I Ib</b>		Kohorte n-studie		<p><u>N=39</u> nach RT bei Hirntumoren</p> <p><u>N=17</u> nach prophylaktischer CRT (ALL)</p>	<p><u>Auswirkungen von Dosis-Variationen (bei zerebraler RT) auf kindliche GH-Produktion</u></p>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zerebrale RT potente Ursache kindlicher GHD</li> </ul> <p><b>Therapie: s. Population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle <math>\leq 2y</math> nach RT -&gt; ITT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT-Dosierung:</u> inverse Korrelation mit GH-Antwort <math>P=0,002</math>, <math>N=37</math> Beinträchtigung (<math>N=36 &gt; 29</math> Gy, nur <math>N=5/36</math> normale GH-Antwort (<math>N=4/5 &gt; 13</math> LJ. bei RT))</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: s. Risiken</b></p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<p><b>W</b> UK, Ref.13</p>
61/Shalet SM	1988								ausgeschlossen, da nur „letter“
62/Shalet SM	1987	<b>I Ia</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=79</u> nach Hirntumor, mit abgeschlossenem Wachstum</p> <p><u>Alter:</u> 16-30 LJ.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Kinder aus Bevölkerung (16-18y)</p>	<p><u>Auswirkungen einer CRT auf das Wachstum</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spinale Bestrahlung mit profundem Effekt auf spinales Wachstum mit stärkerer skeletaler Dysproportionierung im jungen Alter (Verlust ca. 9cm bei 1.LJ./7cm im 5.LJ./5,5 cm im 10.LJ.)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kraniospinale RT:</u> <math>N=37</math></li> <li>- <u>CRT:</u> <math>N=42</math></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>junges Alter bei Therapie:</u> signifikanter Zusammenhang reduzierte Körperhöhe bei kraniospinaler, nicht aber CRT, Beinlängen-Sitzhöhen-SDS-Unterschiede in allen Altersgruppen (<math>0 &lt; 5</math>, <math>5 &lt; 10</math>, <math>10-15y</math>) bei CRT/kranio-spinaler RT (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p>	<p><b>W</b> England, Ref.5</p>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Beinlängen-Sitzhöhen-SDS:</u> signifikanter Unterschied zwischen kraniospinaler RT/CRT (1,98 vs. 0,545, <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul>	
63/Siebler T	2002	<b>III</b>		Review			<u>CT-Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und das skeletale Wachstum</u>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Inzidenz kindlicher Tumorerkrankungen</u> meist hoch in Perioden schnellen skeletalen Wachstums</li> <li>- <u>CT mit großem Einfluss auf Chondrozyten</u> (proliferative Kapazität der Epiphysen-fuge), <u>Extrazellulärmatrix, Knochenzellen</u> (Schlüsselfunktion endochondraler Ossifikation -&gt; Determination Rate/ Ausmass d. Wachstums langer Knochen)</li> <li>- <u>für endochondrale Ossifikation koordinierte Maturation, Proliferation, Differenzierung der Epiphysenfugen-Chondrozyten nötig</u> -&gt; mögliche Apoptose hypertropher Zellen hinterlässt knorpeliges, mineralisiertes Gewebe, das vor Knochenneubildung entsteht</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT inklusive Glukokortikoide:</u> Endgröße beeinträchtigt</li> <li>- <u>CT:</u> unterbricht normale Zellteilung -&gt; Manifestation in Form einer Reduktion der Zellzahl an Epiphysenfuge und/oder Verlust funktionaler Integrität der Extrazellulärmatrix</li> </ul>	<b>W</b> Deutschland

								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporose</u></li> <li>- <u>Minderwuchs</u></li> <li>- <u>Störung physiologischer Zellaktivität der Epiphysenfugen-Chondrozyten und/oder Knochenzellen führt zu skeletalen Wachstumsstörungen</u></li> </ul>	
64/Sklar C	1993	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<u>N=127 (68w) ALL-Überlebende</u>  <u>mittleres Alter: 6,5 +/-0,25 y</u>  <u>mittlerer Größen-SDS: 0,38 +/-0,12</u>  <u>mittleres Alter bei Erreichen finaler Größe: 18,26 +/-0,19 LJ.</u>	<u>Finale Größe nach ALL-Therapie mit/ohne CRT</u>	<b>Nachsorge: -</b>  <b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ohne CRT: N=38</u></li> <li>- <u>mit 18 Gy: N=36</u></li> <li>- <u>mit 24 Gy CRT: N=53</u></li> <li>- <u>spinale RT: keiner</u></li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter/Geschlecht: jung (≤4LJ.: doppelt so hoch), weiblich -&gt; stärkerer Größen-SDS-Verlust nach 18 Gy-RT</u></li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Körperhöhen-SDS: zwischen Diagnose und finaler Größe signifikante Abnahme bei allen Gruppen: -0,49 +/-0,14 ohne CRT; -0,65 +/-0,15, 18 Gy; -1,38 +/-0,16, 24 Gy, bestrahlte Patienten größerer Verlust (p&lt;0,01) als unbestrahlte, 24 Gy größerer Verlust als 18 Gy (p&lt;0,01)</u></li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.24
65/								<b>Nachsorge:-</b>	Anfrage in ZB Medizin, Dokument nicht lieferbar
66/Sklar CA	1981	<b>III</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum: 1967-1978</u>	<u>N=10 (5w/5m) Kinder/Jugendliche mit primärem ZNS-Germinom</u>	<u>Hormonelle und metabolische Abnormalitäten/ Therapieeffekt bei ZNS-Germinom</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>frühe hypothalamo-hypophysäre Schäden bei ZNS-Keimzelltumoren</u></li> </ul> <b>Therapie: -</b>	<b>W</b> USA, Ref.56

						<p><u>Alter:</u> N=8 10-20 LJ.</p> <p><u>Neoplasien:</u> N=8 supra-sellar-hypothalamisch N=1 kaudal des Nucleus N=1 pineale Region</p>	<p>(Kinder/Jugendliche)</p>	<p><b>Risiken: -</b></p>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Polyurie:</u> N=7/10</li> <li>- <u>linares Wachstum:</u> verringert/Stillstand N=5/10</li> <li>- <u>Visuseinschränkung:</u>N=2/10</li> <li>- <u>Syndrom: Polyurie/ Adipsie/Hybernatriämie/ schwere Muskelschwäche/ Hyperlipidämie:</u> N=2/10</li> <li>- <u>Abnorme Ergebnisse der Augenuntersuchung:</u> 60%</li> <li>- <u>geringe Körpergröße:</u> &lt;-2,5 SD 50%</li> <li>- <u>abnorme pubertäre Entwicklung:</u> 30%</li> <li>- <u>Hypophysenausfälle:</u> alle, vor RT</li> <li>- <u>ADH-Mangel:</u> N=8/10 (Hypodipsie N=4)</li> <li>- <u>GHD:</u> N=7/7 vor Therapie,</li> <li>- <u>TSH/ACTH/Gonadotropin-Mangel:</u> vor Therapie N=5/8 ; N=3/7; N=1/1, nach Therapie bei ACTH/Gonado-tropinen mehr Fälle der Er-höhung</li> <li>- <u>PRL:</u> erhöht (N=5/8) bei supracellaren Tumoren</li> <li>- <u>hCG:</u> erhöht bei sexueller Frühreife (N=1/10)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sorgfältige(s) Evaluation/ Follow-up bei Patienten mit erworbenen, vorübergehenden bzw. Kombinationen vorüber-gehender/späterer Hypo-physendysfkt. nach supra-sellärem Tumor nötig!</li> </ul>	

67/Sklar CA	2002	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>CCSS-Population:</u> N=361 (N=172 Hirntumore) 5-Jahres-Überlebende mit GH-Therapie	<u>Risiko eines Rückfalls/ sekundärer Neoplasien durch GH-Therapie</u> bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen	<b>Allgemein:-</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH:</u> kein erhöhtes Mortalitätsrisiko (p=0,43)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Rezidiv:</u> RR 0,83 (95% CI [0,37-1,86], p=0,65) nach GH, ohne Schwerpunkt auf spezieller Erkrankungsart</li> <li>- <u>Sekundäre Neoplasien:</u> hauptsächlich bei ALL, N=15 (solide Tumore, keine sekundären Leukämien) mit GH, Gesamtrisiko 3,21 (95% CI [1,88-5,46], p&lt;0,0001)</li> </ul> <b>Nachsorge:</b>	<b>W</b> USA, Ref.26
68/Spoudeas HA	1996	<b>I Ia</b>		Fall-Kontroll-Studie		<u>N=35</u> präpubertäre Kinder  <u>Alter:</u> 1,5-11,8 LJ.  <u>Tumore:</u> <u>N=25</u> hintere Schädelgrube <u>N=10</u> zerebrale Hemisphäre  <u>Assessment:</u> N=16 vor N=25 1y nach N=15 2-5y nach CRT (mind. 30 Gy)  <u>Kontrollgruppe:</u> N=26 normal	<u>Entstehung GH-neurosekretorischer Beeinträchtigungen</u> nach CRT bei kindlichen Hirntumoren	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gute Reflexion untersch. Pathophysiologie hypothalamischen GHRHs und Somatostatins</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> Neurochirurgie ohne CRT, N=9</li> <li>- <u>Gr.2:</u> ≥30 Gy CRT, N=22</li> <li>- <u>Gr.3:</u> ≥30 Gy CRT + CT, N=9</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit RT: progressiver Anstieg</u> der GH-Puls-Periodizität (Gr.2: 200 min im 1.y, 240 min. ≥2y; Gr.3:140 min. im 1.y, 280 min. ≥2y), FODs, <u>Ver-minderung 24h-Mittel</u> (Gr.2 vs. Gr.3 .≥2y: 2,45 (1,7-3,47) vs. 1,86 (1,32-2,69) mU/L) und FODs (Gr.2 vs. Gr.3 .≥2y: 0,56 (0,44-0,69) vs. 0,44 (0,27-0,61))</li> </ul> Initiale Diskrepanzen zwischen	<b>W</b> UK, Ref.44

						wachsende, aber kleine Kinder		<p>spontanen und stimulierten (ITT)-GH-Peaks verloren sich nach <math>\geq 2y</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: schnellere GH-Periodizität, Diskordanz zwischen physiologischen/pharmakologischen GH-Sekretionstests, verminderte GH-Pulsamplitude, GH-Umsatz (FOD)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Puls-Periodizität</u>: schneller bei Patienten (200 min. vs. 140 min. Kontrollen) und schwächere Peak-Antwort auf ITT nach Neurochirurgie (vor RT)[24,55 (19,5-30,2) vs. 8,32 (4,57-15,14) mU/L]</li> <li>- <u>GH-Peaks, mittleres 24h-GH, FOD</u>: ohne Unterschied</li> <li>- <u>Gr.1</u>: Störungen blieben auch nach 1 y bestehen, zusätzlich 24h-Mittel und FOD supprimiert, obwohl nach 2y Evidenz für partielle Erholung</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sorgfältige Interpretation von Tests bzgl. GHRH/Somatostatin</li> </ul>	
69/bestellt									Anfrage in ZB Medizin, Dokument nicht lieferbar
70/Swerdlow AJ	2000	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1965-1996	<p><u>N=180</u> mit Hirntumoren und <u>GH-Therapie</u></p> <p><u>N=891</u> mit Hirntumoren, <u>RT ohne GH</u></p>	<u>GH-Therapie bei Kindern mit Hirntumoren und Rezidivrisiko</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GH= mitogen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Rezidive: N=35 bei GH-Therapie</u> (RR 0,6 (95% CI [0,4-0,9]) mit Mortalitätsrisiko (RR 0,5 (95% CI [0,3-0,8]), N=434 ohne GH</li> </ul>	<b>W</b> UK, Ref.31

71/Uruena M	1991	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<p><u>N=182</u> Langzeitüberlebende ALL, erste Remission</p> <p><u>mittleres Alter bei Diagnose:</u> Gr.1 (24 Gy): 4,8 LJ. Gr.2 (18 Gy): 6,5 LJ.</p> <p><u>mittlerer Größen-SDS bei Diagnose:</u> Gr.1: +0,29 Gr.2: +0,4</p>	<u>beeinträchtigter pubertärer Wachstum bei ALL</u>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> 18 Gy (89, 42m,47w)/ 24 Gy (N=93, 51m,42w)</li> <li>- keine testikuläre/spinale Bestrahlung</li> <li>- <u>CT:</u> intrahepales Methotrexat</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> größerer SDS-Rückgang des prä-pubertären/pubertären Wachstums bei &lt;7LJ. (GHD + vorzeitige Pubertät)</li> <li>- <u>Geschlecht:</u> weiblich</li> <li>- <u>RT-Dosierung:</u> geringer, höheres Risiko frühzeitiger Pubertät (Mädchen 9,9 LJ.)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstum:</u> Endgröße nach Therapie Gr.1 -0,63, Gr.2 -0,53, beide Gruppen gleiche Größen-SDS-Reduktion während pubertärem Spurt</li> </ul>	<b>W</b> England, Ref.?
72/van Beek RD	2006	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=90 (51m)</u></p> <p><u>mittleres Alter:</u> 8,6-38,5 LJ.</p> <p><u>mittlerer Follow-up:</u> 12,7 y(2-29,7)</p> <p><u>Kontrollgruppe</u></p>	<u>Unterschiede zwischen Prednisolon/ Dexamethason-Behandlung auf Knochendichte und Wachstum bei Langzeitüberlebenden kindlicher ALL</u>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Unterschiede durch Medikation</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prednisolon:</u> N=47, N=19 + ZNS-RT</li> <li>- <u>Dexamethason:</u> N=43, keine kraniale RT</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe/Knochendichte, LBM:</u> keine Unterschiede zwischen Medikationen, Größe/Knochendichte kleiner bei CRT</li> <li>- <u>Körperfettanteil/BMI:</u> höher bei</li> </ul>	<b>W, A</b> Niederlande, Ref.47

								Prednisolon (SDS +0,46, p<0,05/0,88,p<0,01) im Vgl. zu Kontrollen, bei Dexamethason nur BMI-Erhöhung (SDS +0,52,p<0,05)	
73/van der Sluis IM	2000	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		<u>N=23</u>  mittleres Alter: 12,2-25,4 LJ.  mittleres Follow-up: 9,6y (7,9-11,4)	<u>Knochendichte, Körperzusammensetzung und Größe von ALL-Langzeitüberlebenden</u>	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichte:</u> positive Korrelation mit Calciumaufnahme</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichte:</u> normal in Wirbelkörpern/Wirbeln korrigiert nach Knochengröße, Gesamtkörper, niemand unter -2 SDS, N=1 mit korrigierter Wirbeldichte unter -2 SDS</li> <li>- <u>LBM, Fettanteil, Größe:</u> mittlerer SDS ohne Unterschied zu 0</li> <li>- <u>traumatische Frakturen:</u> N=9 (N=8 kurz nach Therapie)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>während Therapie:</u> evtl. Calcium, Vitamin D-Supplementation</li> </ul>	<b>W, A</b> Niederlande, Ref.42
74/Willi SM	1992	<b>IIa</b>		Fall-Kontrollstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1988	Gr.1: N=26 Neuroblastom  Gr.2: N=33 Leukämie  Gr.3: N=12 aplastische Anämie	<u>Wachstum</u> bei Kindern nach BMT aufgrund fortgeschrittenen Neuroblastoms i. Vgl. zu Transplantation aufgrund Leukämie oder aplastischer Anämie	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gr.1: Hochdosis-CT, TBI, BMT</li> <li>- Gr.2: Transplantation</li> <li>- Gr.3: Transplantation</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dosierung lokaler RT, Art/Anzahl verwendeter, zytotoxischer Agenzen:</u> schädlicher bei Neuroblastom-Regimen</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsgeschwindigkeit:</u></li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.21

								Gr.1 mittlerer SDS -2,83, Gr.2 -0,98, Gr.3 -1,05 (p<0,005), Gr.1 weiter schlechterer Wachstum, Gr.2 nach 2 y normales Wachstum	
								-	
75/Winter RJ	1985	<b>III</b>		Fallserie		<u>N=5 GHD-Patienten nach CRT</u>  <u>Kontollgruppe: N=5 ohne CRT</u>	<u>RT-induzierte GHD:</u> abgeschwächter Wachstum /beschleunigte skeletale Reifung bei GH-Therapie	<b>Nachsorge:</b> <b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - <u>GH-Therapie:</u> enttäuschende Ergebnisse, falls ≥3y angewandt	<b>W,</b> <b>geringe Fallzahl</b> USA, Ref.13
								<b>Risiken: -</b>	
								<b>Spätfolgen: -</b>	
								<b>Nachsorge: -</b>	
76/Ben Arush MW	2008	<b>IV</b>		Review			<u>RT-Auswirkungen auf Wachstum von Kindern mit ALL</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>in 80er Jahren</u> sank ZNS-RT-Dosis von 2400 auf 1800 cGy - <u>90er:</u> CT/intrahecale CT ohne prophylaktische ZNS-RT (nur bei Rückfall/ Hoch-risiko)	<b>W</b> Israel, Ref.27
								<b>Therapie: -</b>	
								<b>Risiken:</b> - <u>CRT 1800 bzw. 2400 cGy:</u> Verlust individueller Größen-SDS, größer wenn 2400 Gy - <u>CT+RT:</u> größere SDS-Verluste als bei CT alleine - <u>weiblich:</u> höheres Größenverlustrisiko bei 1800 cGy CRT - <u>CRT+RT:</u> reduzierte Sitz-höhe, CRT allein ohne Disproportionierung - <u>Alter bei Diagnose/CT:</u> <4.LJ höheres Risiko, Aufholwachstum 1y nach Therapie, aber 5y danach noch Größeneinbußen	
								<b>Spätfolgen:</b>	

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypophysenfkt.-Störung</u></li> <li>- <u>Wachstumsstörung:</u> verringerte Endgröße, Sitzhöhe</li> <li>- <u>GHD</u></li> </ul>	
77/Iwayama H	2011			Fallserie, sehr klein				<b>Nachsorge:</b> -	ausgeschlossen, da sehr geringe Fallzahl
78/Moustoufi-Moab S	2010						<u>Pädiatrische Hirn- tumorthherapie:</u> <u>Konsequenzen für</u> <u>Wachstum und</u> <u>deren</u> <u>Therapiemanagem</u> <u>ent</u>	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> junges Alter (radio- sensitive h-p-Achse) häufiger isolierte GHD bei 18-24 Gy/TBI 10 Gy</li> <li>- <u>verminderte GH-Antwort auf</u> <u>ITT:</u> fast 100% bei &gt;30 Gy RT</li> <li>- <u>GH-neurosekretorische</u> <u>Dysfunktion:</u> dosisabhängig, bei CRT und/oder TBI nach BMT</li> <li>- <u>Kraniospinale-RT:</u> 6x häufiger Erwachsenengröße &lt; 3Prz., Sitzhöhen Z-Scores -3 bis -3,4 SD (Schäden Epiphysenfugen), insgesamt kleiner als bei CRT (trotz GH-Gabe)</li> <li>- <u>Spinale RT:</u> Wirbel- wachstumsstörung ab-hängig von Dosierung, jüngerer Patientenalter</li> </ul>	<b>W</b> USA, Ref.155
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> häufigst vor-kommender Hypophysen-hormonmangel</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> 20-50% nach &gt;40Gy</li> </ul>	
79/Mulder RL	2009	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungs</u> <u>zeitraum:</u> MEDLINE 1966-2008	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL- Recherche:	<u>Prävalenz und</u> <u>Risikofaktoren</u> RT- induzierter GHD bei Überlebenden	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hochdosis-CRT</li> </ul>	<b>W,</b> <b>umfangreiche,</b> <b>tabellarische Auf-</b> <b>stellung der Resultate</b>

					EMBASE 1980-2008 CENTRAL 2008	<u>N=33</u> Studien <u>N=3</u> mit adäquatem GH-Cut-off ( $<5\mu\text{g/L}$ )	kindlicher Kreberkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- längerer Zeitraum bis Follow-up</li> </ul>	<b>einzelner Studien im Ergebnisteil</b> Niederlande, Ref.55
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: Prävalenz 0-90,9% (N=33), 29-39,1% (N=3), gepoolt 35,6% (Ursache: versch. max. Dosierungen der CRT)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sorgfältiges Monitoring des Wachstums bei Kindern nach CRT (frühe Diagnose GHD, Prävention weiterer Schäden)</li> </ul>	

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>Ergänzung zu Handrecherche</b>									
1/Bansal D	2012	<b>IIb</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 2004-2011	N=20  <u>Alter:</u> ≤13 LJ. bei Diagnose, Median 10 LJ. (2-13)  <u>Einschluss- kriterium:</u> Imatinib <1y	<u>Imatinib hat nachteilige Effekte auf das Wachstum</u> von Kindern mit CML	<p><b>Allgemein:</b> <u>WHO-AnthroPlus</u> als Monitoring-Tool <u>Wachstumsretardierung</u> signifikant bei CML</p> <p><b>Therapie:</b> <u>mittlere Dauer der Therapie</u> 61,3 +/-16,2 Monate (31-83) <u>kein Patient mit Zweit-generationen- Tyrosinkinase-inhibitor-Therapie oder Stammzellentransplantation</u></p> <p><b>Risiken:</b> <u>Pubertät:</u> N=13 präpubertär bei Imatinib- Beginn <u>Immunität gegen Neben-wirkungen:</u> falls Therapie nach Pubertätsbeginn (pubertär/ präpubertär p=0,448/0,003 im 5.y)</p> <p><b>Spätfolgen:</b> <u>Größen-SDS:</u> hoch signifikante Reduktion im 5.y (p=0,002) <u>5y-Überleben:</u> 80% mit medianer Überlebenszeit von 60 Monaten (95% CI [60-80,5]) bei N=33 die Imatinib in chronischer Phase erhielten</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>W</b> Indien, Ref.23
2/Shima H	2011	<b>IIb</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 2001-2006	N=48 Kindern mit CML in chronischer Phase  <u>Median Follow- up:</u>	<u>Einfluss von Imatinib auf das Wachstum zum präpubertären/ pubertären Zeit- punkt</u> bei Kindern mit CML	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> Imatinib als Ersttherapie</p> <p><b>Risiken:</b> <u>Pubertät:</u> mehr Wachstums-probleme bei Imatinib-Therapiestart zum präpubertären Zeitpunkt, Erholung der Wachstums- geschwindigkeit bei prä-pubertären</p>	<b>W</b> Japan, Ref. 21

						34 Monate (10-88 Monate)		Kindern zum Zeitpunkt der Pubertät (geringer Imatinibeffekt auf Wachstum während Pubertät) <b>Spätfolgen:</b> Größen-SDS: Reduktion bei 72,9% mit maximaler, medianer Reduktion von -0,61 während Imatinib-Gabe <b>Nachsorge:</b> <u>junge Kinder mit Imatinib vor Pubertät</u> oder mit langfristiger Exposition: Wachstum wachsam beobachten	
3/Rastogi MV	2012	<b>IIb</b>		Fallserie		N=7 in Remission	<u>Imatinibmesylat</u> <u>verursacht</u> <u>Wachstums-</u> <u>verzögerung</u> bei pädiatrischen Patienten mit CML	<b>Allgemein:</b> direkter Effekt von Imatinib auf Wachstumsfuge <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <u>Pubertät:</u> Größen-SDS N=4 mit Verbesserung während Pubertät <b>Spätfolgen:</b> <u>Größen-SDS:</u> N=5/7 signifikanter Rückgang vor vs. während Therapie, tendenziell auch bei gesamter Population (p=0,078), N=3 verfehlten genetisch vorgegebenes Größenpotential <u>Knochenalter:</u> verzögert bei N=4 <u>IGF-1, IGFBP-3, Schilddrüsen-werte, BMI:</u> normal <b>Nachsorge:</b> -	<b>W</b> USA, Ref.28
4/Hobericht SL	2011	<b>III</b>		Fallbericht		N=1 (w)  <u>Alter:</u> 7.LJ.  <u>Kontrolle:</u> Zwillings- schwester	<u>Bleibende GHD</u> <u>bei einem</u> <u>Mädchen mit</u> <u>CML und</u> <u>Tyrosinkinase-</u> <u>inhibitor-</u> <u>Therapie (TKI)</u>	<b>Allgemein:</b> <u>CML durch BCR-ABL1-Fusions-gen,</u> welches konstitutionell-aktive- Tyrosinkinase kodiert <b>Therapie:</b> TKI <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> <u>Wachstum:</u> signifikante Wachstumsverzögerung i. Vgl. zu Zwilling während 5y TKI-Therapie <u>GHD</u> <b>Nachsorge:</b> -	<b>W</b> <b>Single Report</b> <b>Case,</b> USA, Ref.14

5/Lancet-Korrespondenzbericht	2008	<b>III</b>		Fallbericht		<p><u>N= 1 (m)</u> mit CML in chronischer Phase und zytogenetischem Rückfall während Interferontherapie</p> <p><u>Alter:</u> 9 LJ.</p>	<p><u>Geringe Knochendichte und verringertes Inhibin-B/FSH-Verhältnis</u> bei einem Jungen mit Imatinibtherapie während Pubertät</p>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b> <u>Imatinib 400 mg/d, 53 Monate</u></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b> <u>Hodenvolumen, Tanner-stadium, Androgene:</u> bis 14. LJ. präpubertär, dann Serum-konzentrationserhöhung und parallel Pubertäts-Anzeichen, in folgenden Monaten mit Angleichung an Erwachsenen-Werte, erhöhtes FSH, sinkendes Inhibin-B mit stark erniedrigter Inhibin-B/FSH-Ratio (Spermatogenese-störung/Fertilitätsreduktion) <u>bilaterale Gynaekomastie:</u> im 14,6 LJ., blieb während follow-up bestehen</p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<p><b>W</b> <b>Single Report case,</b> Italien, Ref.5</p>
-------------------------------	------	------------	--	-------------	--	--	--	--	---

## E.3.2 Kapitel –Knochen

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Populatio n	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>Elektronische Recherche 2008-heute</b>									
1/August K	2010								ausgeschlossen, da nur Konferenzabstract
2/August KJ	2011	<b>III</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 2005-2008	<u>N=15</u>	<u>Zoledronat-Nutzung</u> bei pädiatrischen Krebspatienten	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zoledronat nach Krebs-rückfall mit Metastasierung</u> in einem/mehreren Knochen</li> <li>- gute Verträglichkeit</li> </ul> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypocalziämie/Hypophosphatämie:</u> häufig, aber ohne klinische Symptome</li> <li>- <u>renale Insuffizienz, Kiefer-Osteonekrose:</u> nicht beobachtet</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	<b>B</b> USA, Ref.50
3/Barr RD	2008	<b>IV</b>		Review			<u>Osteonekrose bei Kindern und Erwachsenen mit Krebserkrankung</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- betrifft v.a. gewichtsabhängige Gelenke (Knie/Hüfte)</li> <li>- meist bilateral und multiartikulär</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgisch/nicht chirurgisch</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL/non-Hodgkin-Lymphom</u></li> <li>- <u>Alter:</u> ≤10 LJ.</li> <li>- <u>Ethnizität:</u> Weisse</li> <li>- <u>genetische Disposition</u></li> </ul>	<b>B</b> Italien/Kanada, Ref.49

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Glukokortikoide</u>, aber additioneller Effekt bei Asparaginase, Hochdosis- methotrexat, Cyclo- phosphamid</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen: -</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgetika, Unterbrechung physischer Aktivitäten, Ver- meidung einer Gewichts- zunahme</li> </ul>	
4/Fan C	2011	<b>IV</b>		Review	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1990-2010		<u>Pathobiologie und Prävention CT- induzierter Knochenwachstums- stillstand, Knochenverlust, Osteonekrose</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochenwachstum:</u> Knorpelproduktion durch Epiphysenfuge „endo- chondrale Ossifikation“</li> <li>- <u>Epiphysenfugen-Abschnitte:</u> Ruhezone, Proliferations-zone, hypertrophe Zone</li> <li>- <u>Knochenmetaphysen-Zonen:</u> primäre/sekundäre Spongiosa</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <p>1. <u>Wirkung auf Epiphysenfuge:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Doxorubicin/Cisplatin:</u> reduzieren Chondrozyten- proliferation und Kollagen-2- Synthese</li> <li>- <u>Cyclophosphamid:</u> induziert Chondrozytenapoptose</li> <li>- <u>Etoposid:</u> unterdrückt Chondrozytenproliferation</li> <li>- Dexamethason/ Prednisolon: reduziert Chondrozytenproliferation</li> <li>- <u>5-Flourouracil:</u> induziert Chondrozytenapoptose/unterdr ückt Chondrozyten- proliferation</li> </ul>	<p><b>B</b> Australien, UK, Ref.120</p>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Methotrexat</u>: induziert Chondrozytenapoptose/reduziert Chondrozyten-proliferation, unterdrückt Kollagen-2-Expression</li> <li>2. <u>Wirkung auf Knochenmetaphyse</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Doxorubicin</u>: reduziert Knochenformation/induziert Fettformation mit folgender Knochen volumenreduktion</li> <li>- <u>Cisplatin</u>: senkt Osteoblasten-/Osteoklasten-Aktivität</li> <li>- <u>Cyclophosphamid</u>: induziert Osteoblastenapoptose/reduziert Zellzahl</li> <li>- <u>Etoposid</u>: unterdrückt Osteoblastenproliferation/induziert Osteoblastenapoptose</li> <li>- <u>Dexamethason/ Prednisolon</u>: erhöht Osteoklastenformation/Anstieg osteoblastischer, osteozytischer Zellapoptose</li> <li>- <u>5-Fluorouracil</u>: reduziert Proliferation/induziert Osteoblastenapoptose, was zu Reduktion primärer Spongiosahöhe und Reduktion des Knochen volumens führt</li> <li>- <u>Methotrexat</u>: induziert Osteozytenapoptose/Osteoklastenformation, senkt Bindegewebsvoläufierzellen-und Osteoblastenproliferation/-erhöht Adipozytenformation/reduziert primäre Spongiosahöhe/Knochen volumen</li> </ul> </li> <li>- <u>Glukokortikoide</u>: geringes Beinlängenwachstum,</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								<p>&gt;9000mg/m<sup>2</sup> Prednisolon in kombination mit MTX (&gt;40,000mg/m<sup>2</sup>) Knochenverlust bei ALL, erhöhtes Frakturrisiko, sekundäre Osteoporose, bei Dexamethason (ALL) Knochendichte während ersten 32 Wochen reduziert (6-fach höheres Frakturrisiko), bei Prednisolon alleine Knochenverlust nach 4 Wochen mit signifikanter Knochenformationsverringern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Intensive CT allg.</u>: bei ALL markanter Wachstumsrückgang oder signifikanter Rückgang der Wachstumsgeschwindigkeit</li> <li>- <u>CRT+CT</u>: Knochedichte-reduktion lange nach CT</li> <li>- <u>Dosis/Zeitraum nach RT</u>: oft Knochenerholung je länger nach RT, höheres Frakturrisiko während/kurz nach RT, andere ohne Erholung der BMD</li> <li>- <u>Hochdosis-Methotrexat (&gt;50,000 mg/ m<sup>2</sup>)/Glukokortikoide (&gt;9,080 mg/ m<sup>2</sup>): Über 3y -&gt; höheres Knochenverlustrisiko/keine Verbesserung Knochendichte nach Therapie, dichte Zonen mit schwacher Kalzifikation, transverse, metaphyseale Bänder, multiple Frakturen, Knochenschmerzen, als ZNS-Therapie führt es zu reduzierter Knochenformation/erhöhter</u></li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								<p>Knochenresorption</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteonekrose</u>: bei 1/3 nach kumulativer Glukokortikoid therapie aufgrund Non-Hodgkin-Lymphom/ALL, Sarkom, nach Stammzelltransplantation</li> <li>- <u>Knochen im reifenden Zustand</u>: in Jugend größeres Risiko für Nekrose (Markadipozytenhypertrophie -&gt; Druckerhöhung im Knochen-&gt; geringerer Blutfluss -&gt; beeinträchtigte Perfusion, Markischämie -&gt; Nekrose</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochen</u>: bei ALL geringer turnover, GH-resistenter Status bei Diagnose</li> <li>- <u>Knochendichte</u>: bei ALL v.a. während Therapie Knochendichtereduktion, während Remission bei 64% Knochedichtereduktion (ALL) mit Frakturrisiko 39% während Therapie, BMD auch reduziert bei Osteo-sarkomtherapie mit Doxo-rubicin/Hochdosismethotrexat/Cyclophosphamid (20,8% Osteoporose/43,7% Osteopenie), Jugendliche die Peak-Bone-Masse nicht erreichen mit höherem Frakturrisiko</li> <li>- <u>Wachstum</u>: je nach Therapieintensität/Dauer permanente Defizite oder partielles Aufholwachstum</li> <li>- <u>Osteonekrose</u>: Schäden gewichtstragender Gelenke, vorübergehender oder</li> </ul>	

								<p>permanenter Durchblutungsverlust, betroffen v.a. Knöchel, Ellenbogen, Schultern, Handgelenk und Wirbel</p>	
								<p><b>Nachsorge:</b>  - <u>Potentielle Supplemente zur Knochenschaden-Prävention während kindlicher CT:</u>  - <u>Ca + Vit.D:</u> Malabsorption, Maldigestion, mangelnde Sonnenexposition führt zu Mängeln, 500 mg Ca + 400 IU Vit.D während CT wichtig für Knochenverlust (dagegen spricht: Vit.D-Überdosierung kann intestinale Absorption erhöhen -&gt; hohe Blutkonzentration mit Ab-lagerung Ca in weichen Geweben wie Lunge/Niere -&gt; Funktionsreduktion)  - <u>Bisphosphonate:</u> induzieren Osteoklastenapoptose/verhindern Knochenverlust, stärken Knochenformation durch Promotion osteogener Differenzierung, i.v. Pamidronat-Infusion oder orale Alendronatgabe mit verbesserter BMD nach CT aufgrund ALL/Non-Hodgkin (dagegen spricht: i.v. Infusion kann akute Reaktionen hervorrufen wie muskuloskeletale Schmerzen, Erbrechen, Hyperpyrexie, Hypocalzämie, Langzeiteinsatz kann Knochenumbau beeinflussen)  - <u>Folsäure:</u> Folsäuremangel bei</p>	

								<p>Methotrexattherapie, ungenügender diätetischer Zufuhr, erhöhtem metabolischen Verbrauch beobachtet, zur Reduktion Hochdosis-Methotrexat-induzierter Toxizität genutzt, im Tiermodell Schutz der Epiphysenfuge und des Knochenwachstums, der Bindegewebszellen/des Knochenvolumens (dagegen spricht: exzessive Folat/Folsäurezufuhr kann „zuviel retten“ und die Methotrexat-Wirkung reduzieren)</p> <p>- <u>Antioxidantien</u>: eingesetzte Agenzen erzeugen oxidativen Stress, der auch normale Gewebe schädigen kann, Vit.E/C kann Knochenformation in vivo stimulieren (dagegen spricht: Genistein-Überdosierung kann die sexuelle Reifung von Kindern stören)</p> <p>- <u>Resveratrol</u>: anti inflammatorisch durch Inhibition NF-κB-Aktivität/ Expression TNF-α/IL-1 mit potentielltem Einfluss auf Inhibition der Osteoklasten formation, klinisch potentielle Effekte bei Krebstherapie gezeigt, Inhibition ROS-Formation und ox.Stress-reduktion möglich (dagegen spricht: keine Studien gegen Resveratrol-Gebrauch)</p> <p>- <u>Osteonekrose-Monitoring</u>: minimale Glukokortikoidtherapie, frühe MRT-</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>Diagnostik, häufiges follow-up, klare Beschreibung therapeutischer Interventionen, chirurgische/nicht-chirurgische Therapie (Kernbohrung, Knochentransplantation, Gelenkersatz gegen Progression, extrakorporale Schockwellen effektiver als chirurgische Maßnahmen)</p> <p>- <u>regelmässige Knochendichtemessungen</u></p>	
5/Follin C	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1971-1992</p> <p><u>N=44 (21w)</u></p> <p><u>mittleres Alter:</u> 25 LJ.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=44, gemacht</p>	<p><u>Knochenverlust nach ALL-Erkrankung im Kindesalter:</u></p> <p>observative Studie mit/ohne GH-Therapie</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BMD-Messung mit DEXA nach 5/8 y</li> <li>- 25y nach Diagnose Wachstumshormonmangel ALL-Patienten meist mit signifikanter Z-Score-erniedrigung am Oberschenkelhals mit erhöhtem prämenopausalem Osteoporoserisiko</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT 18-24 Gy</li> <li>- <u>Gr.1:</u> N=16 mit GH (0,5 mg/d)</li> <li>- <u>Gr.2:</u> N=13 ohne GH</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Baseline:</u> keine Unterschiede im Z-Score Oberschenkelhals, L2-L4,</li> <li>- <u>nach 8y mit GHD:</u> signifikante Erniedrigung Oberschenkelhalsdichte (0 bis -0,5, p&lt;0,03) , geringer am Oberschenkelhals (p=0,05), L2-L4 (p&lt;0,03) als bei Kontrollen</li> <li>- <u>nach 5y mit GH-Therapie:</u> nur weibliche Patienten signifikant geringere femoral-Z-Scores</li> </ul>	<b>B</b> Schweden, Ref.36	

								(p=0,03) mit IGF1-Leveln -0,7 SD (männlich +0,05 SD)	
								<b>Nachsorge:</b> - GH-Therapie ohne klaren Effekt auf BMD, evtl. höhere Gabe bei Frauen nötig (Studie!)	
6/Gunes AM	2010	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1995-2003	<u>N=70</u> (41m, 29w)	<u>Assessment von Knochendichte und Risikofaktoren</u> bei Kindern nach beendeter ALL-Therapie	<b>Allgemein:</b> - BMD-Abnahme 2y nach Therapieende, dann Anstieg <b>Therapie:</b> - nach ALL-BFM-95 CT-Protokoll <b>Risiken:</b> - geringe Kalziumzufuhr <b>Spätfolgen:</b> - <u>Größenperz.</u> bei Diagnose: Rückgang von 53 auf 47 zu Studienbeginn (p=0,071) - <u>Davon mit:</u> Osteoporose 44%, Osteopenie 41%, Rest mit normaler BMD - BMD-Z-Score-Reduktion in ersten 2y nach Therapie-ende - Positive Korrelation zwischen Z-Score und Kalziumaufnahme (CC=0,366, p=0,0015) - Negative Korrelation zwischen Bildschirmzeit und Z-Score (CC=-0,464, p=,0019) - <u>IGF-1/25-(OH)-Vit.D:</u> signifikant unter Kontrollen (P=0,033) - <u>Knochenmineralisationsdefekt:</u> 85% <b>Nachsorge:</b> - <u>ausreichende Kalziumzufuhr und Vitamin D-Supplementation</u> bei Risiko	<b>B</b> Türkei, Ref.36
7/Jaeger M	2009			Fallserie		<u>N=8</u> (4m,4w)	<u>Effizienz einer Iloprost-Therapie</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>17% aller behandelten</u>	<b>B</b> Deutschland,

						<u>Alter:</u> 14,3 +/-4,9 LJ.  <u>Follow-up:</u> 20,8 +/-17 Monate	aufgrund CT-assoziierter Osteonekrose nach kindlicher Krebserkrankung	<u>Patienten</u> entwickeln avaskuläre <u>Osteonekrose</u> - keine AVN-Heilung, aber Schmerzverbesserung/Gelenkfunktionsverbesserung möglich <b>Therapie:</b> - <u>Iloprost-Infusion</u> aufgrund CT-bedingter AVN - <u>Behandlung der ARCO-Stadien I-IV</u> bei 37 Knochen (25 Gelenken) <b>Risiken:</b> - Alter <b>Spätfolgen:</b> - keine NW, geringere Schmerzen, Funktionalität nach Harris Hip/Knee Society Score verbesserte sich zum Follow-up-Ende hin <b>Nachsorge:</b> -	Ref.54
8/Kadan-Lottick NS	2008	<b>III</b>		Report	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986  <u>Kontrollgruppe:</u> 2.872 Geschwisterkinder	N=9.261 CCSS-Population  <u>Kontrollgruppe:</u> 2.872 Geschwisterkinder	<u>Osteonekrose bei erwachsenen Überlebenden</u> kindlicher Krebserkrankungen	<b>Allgemein:-</b> <b>Therapie:-</b> <b>Risiken:</b> - <u>Stammzelltransplantation (ALL), AML, chronisch myeloische Leukämie (RR 26,9; 66,5; 93,1)</u> : höchstes Risiko - <u>Ohne Transplantation (ALL), AML, Osteosarkom:</u> höheres Risiko(6,5;11,2;7,3) - <u>Alter</u> (älter bei Diagnose) - <u>Zeitraum seit Therapie:</u> lang - <u>Behandlungsareal:</u> älter - <u>Dexamethason (+/- Prednison):</u> höheres Risiko - <u>Gonadale/non-gonadale RT:</u> höheres Risiko <b>Spätfolgen:</b> - <u>Osteonekrose:</u> bei N=52 Patienten an N=78 Gelenken,	<b>B</b> Kanada, ref.36

								20y-Inzidenz 0,43%, RR 6,2 (95% CI 2,3-17,2) im Vgl. zu Geschwistern, 44% ON im früheren RT-Feld	
								<b>Nachsorge:</b> -	
9/Karimova EJ	2008								ausgeschlossen, da chirurgische Intervention
10/Kelly KM	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		Gr.1: N=21 Gr.2: N=20	Gesamtkörper-knochenmasse: Cross-sektionale Kinderstudie bei ALL während und nach Therapieende	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- besserer Knochenstatus bei Patienten Gr.2</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gr.1.: ALL-Patienten mit laufender CT</li> <li>- Gr.2: ALL-Überlebende in Follow-up-Phase</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Calciumzufuhr</u>: zu geringe Zufuhr</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Z-Score Knochen-mineralisation, Knochenfläche, Knochendichtefläche</u>: signifikant unter Null</li> <li>- Z-Score für Patienten in Therapie (mind. 12 Monate) signifikant geringer als ohne Therapie (mind. 12 Monate) (p:0,0008-0,044), außer für Mineralisationsgrad</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> -	<b>B</b> USA, Ref.30
11/Niinimaki RA	2008	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1998-2007 1994-1999	N=32 <u>Erkrankung:</u> N=8 Wilms' Tumor N=8 Non-Hodgkin N=7 Hodgkin	<u>Osteonekrose</u> bei Kindern nach Lymphomtherapie/soliden Tumoren	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRT-Scan der unteren Extremitäten nach Therapieende</li> <li>- kaum Risiko für ON bei soliden Tumoren außer HD, NHL, auch nicht bei Hoch-dosis-Dexamethason</li> </ul> <b>Therapie:</b> -	<b>B</b> Finnland, Ref.27

						N=6 Rhabdo- myosakrom N=3 andere solide Tumore		<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hodgkin, non-Hodgkin: N=4, N=2 mit OD</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteonekrose</u>: 19%, mittleres Alter bei Diagnose (mit ON) 12,7 LJ. (Vgl. ohne ON-Diagnose 5,8y LJ., <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- <u>Symptome einer ON</u>: 33%</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> -		
12/Rai SN	2008								ausgeschlossen, da nur Studiendesign	
13/Ruble K	2008								ausgeschlossen, da kein pädiatrisches Kollektiv	
14/van der Sluis IM	2008	<b>IV</b>		Review			<u>Osteoporose</u> bei Kindern mit Krebserkrankungen	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Patienten mit reduzierter Größe</u>: Korrektur der BMD um Größe oder Berechnung anhand Knochengröße</li> </ul> <b>Therapie:</b> -	<b>B</b> Niederlande, Ref.33	
							<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Multifaktorielle Entstehung BMD-Reduktion</u> (Kortikosteroide, Methotrexat, RT, leukämische Infiltration der Knochen, Sekretionsfaktoren leukämischer Zellen, PTH, PTH-rP, Lymphokine, Ifosamid-induziertes Fanconi-Syndrom, Calcium-/Vitamin D-Mangel, Mangel-ernährung, geringe physische Aktivität, reduzierte Muskelmasse, hormoneller Status, puber-täre Entwicklung)</li> <li>- <u>CRT</u>: Osteoporose, aber keine klare Beziehung zwischen GH-Status und geringer Knochendichte berichtet</li> </ul>			

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL</u></li> <li>- <u>RT</u>: bei Hirntumoren (höhere CRT-Dosis als ALL) mit signifikantem Knochenmasseverlust (Prävalenz Osteoporose Gesamtkörper-Knochenmineralisations-SDS &lt;-2,5) bei &gt;40% der bestrahlten Patienten (Vgl. SDS=0 unbestrahlt), mehr Schmerzen bei reduzierter BMD</li> <li>- kein direkter Zusammenhang zwischen lokaler RT und reduzierter BMD, aber evtl. durch verschlechterten Blutfluss und Osteoblastenverluste</li> <li>- SNPs: Methylentetrahydrofolat-Gen <i>MTHFR</i> <i>C677T/A1298C</i>, Methioninsynthasereduktase-Gen <i>MTRR</i> <i>A66G</i>, Vitamin D-Rezeptoren</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichtereduktion</u>: bekannte ALL-Therapie-Nebenwirkung</li> <li>- <u>Osteopenie, Osteoporose</u>: 43-65% der Überlebenden eines <u>Osteosarkoms</u> oder Ewing-Sarkoms (häufiger bei pubertären Kindern oder nach Pubertätsende), bei <u>Wilms Tumor</u> 26%/16%, bei versch. Krebserkrankungen 45% Osteopenie</li> <li>- <u>Frakturen während Therapie</u>: 14-39% (ALL 6xhöher i.Vgl. zu Kontrollen), v.a. bei niedriger Lumbal-mineralisierung</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								<ul style="list-style-type: none"><li>- <u>adäquate Kalzium-/Vitamin D-Zufuhr</u> (500 mg Ca+400 IU VitD/d)</li><li>- <u>physische Aktivität am wichtigsten</u></li><li>- <u>evtl. Biphosphonate</u></li></ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

15/Wasilewski- Masker K	2008	<b>IV</b>		Review			<u>Knochendichte- Defizite bei Überlebenden kindlicher Krebs- erkrankungen:</u> Langzeit-Follow-up Guidelines und Review der Literatur	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verbesserte Therapien führten auch zu wachsender Population Überlebender mit verschiedenen gesundheitlichen Problemen nach Behandlungsende</li> <li>- manche Probleme werden erst im weiteren Verlauf/ Erwachsenenalter ersichtlich, deshalb frühe Erkennung nötig, um zeitnah intervenieren zu können (QoL, Komplikationen, etc.)</li> <li>- veränderter Knochenmetabolismus während Therapie im Kindesalter kann zu Knochenverlust mit früher Entstehung von Osteoporose/Osteopenie und möglichen Komplikationen führen</li> <li>- Erkrankungen/ Komplikationen können durch Lebensstilanpassung oder Prävention weiterer therapieassoziierter Störungen wie dem Hypo-gonadismus verhindert werden</li> <li>- COG Langzeit Follow-up Guidelines beinhalten risikobasierte Empfehlungen auf der Basis von Expertenmeinungen und dem Review wissenschaftlicher Literatur (potentielle Folgeerkrankungen nach Krebsbehandlung)</li> </ul>	<b>B</b> USA, Ref.58
----------------------------	------	-----------	--	--------	--	--	--	---	-------------------------

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>Handrecherche</b>									
1/Ariskoski P	1999	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1995-1997	<u>N=22</u> mit ALL <u>N=26</u> mit anderen Krebs- erkrankungen  <u>Kontroll- gruppe:</u> 113 gesunde Kinder (alters- /geschlechts- gematcht)	<u>Reduzierte Knochendichte</u> nach Beendigung der CT (maligne Er- krankungen)	<b>Allgemein:</b> - <u>Knochendichtemessung</u> Lumbalwirbel (L2-L4)/ Schenkelhals mit DEXA - <u>Kinder nach Krebs- erkrankungen haben</u> Osteopenierisiko  <b>Therapie: -</b> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>lumbal-/femoral,</u> <u>volumetrische BMD:</u> Dichte signifikant reduziert bei ALL (-0,77/-1,02/-0,98) p<0,01, bei anderen Krebs- erkrankungen femorale/an- gepasste volumetrische BMD erniedrigt (-0,70/-0,78)  <b>Nachsorge:</b> - <u>BMD-follow-up nach CT-</u> <u>Ende</u> kann Kinder mit Risiko identifizieren helfen - <u>Einleitung Intervention zur</u> <u>Prävention</u> weiteren Knochenmasseverlustes/ Erhalt BMD	<b>B</b> Finnland, Ref.43
2/Arikoski P	1999	<b>IIb</b>		Kohorten- studie		<u>N=46</u>  <u>Alter:</u> 8 LJ. (2,9-16)  <u>Erkrankungen:</u> N=15 Leukämie	<u>Beeinträchtigte Knochendichte</u> <u>während CT:</u> prospektive Analyse bei neu diagnostizierten Krebserkrankungen	<b>Allgemein:</b> - <u>Osteopenie/Osteoporose</u> häufig bei Krebserkrankung - <u>Lumbalwirbeldichte (L2- L4)/Schenkelhalsdichte</u> – Messung mit DEXA bei Diagnose/nach 6 Monaten, Berechnung angepasster	<b>B</b> Finnland, Ref. 45

						N=12 Lymphome N=19 solide Tumore		<ul style="list-style-type: none"> <li>volumetrische Dichte</li> <li>- <u>Prädisposition für veränderte Knochenentwicklung</u> durch defiziente Akkumulation von Knochenmasse bei Krebserkrankungen</li> </ul>	
								<b>Therapie:</b> -	
								<b>Risiken:</b> -	
								<b>Spätfolgen:</b>	
								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lumbaldichte/Femoraldichte</u> : signifikante Erniedrigung BMD<sub>Vol (lumbal)</sub> (-2,1%, p&lt;0,05)/BMD<sub>areal (femoral)</sub> (-9,9%, p=0,0001), BMD<sub>Vol (femoral)</sub> (-8,5%, p=0,0001) nach 6 Monaten (i.Vgl. zu Baseline)</li> <li>- <u>Knochenmarker</u>: Typ I-Kollagen-Carboxy-terminales Propeptid, Osteocalcin signifikant erniedrigt (p&lt;0,0001), Knochenresorption (Typ I-Kollagen Carboxy-terminales Telo-peptid signifikant erhöht (p&lt;0,05) bei Diagnose i.Vgl. zu normaler Referenz, bei Follow-up-Ende PICP/OC normalisiert, aber weiterer Anstieg ICTP (negative Kochenturnover-Bilanz)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
3/Azcona C	2003	<b>IIb</b>		Kohortenstudie/ Methodikvergleich	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1984-2000	N=36 Jugendliche (21m,15w) nach Knochen-tumor-behandlung  <u>Erkrankungsfreies</u>	<u>Reduzierte Knochen-mineralisation bei jugendlichen Überlebenden von malignen Knochen-tumoren:</u> Vgl. <u>quantitative Sono-grafie/DEXA</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>quantitative Sonografie</u> an distaler Metaphyse der (letzten vier proximalen) Fingerglieder der nicht-dominanten Hand (DBM Sonic 2000 Ultraschall-densitometer)</li> <li>- <u>DEXA:</u> Lumbalwirbel (L1-L4)</li> </ul>	<b>B</b> <b>Methodenvergleich</b> Spanien, Ref.47

						<u>Überlebensintervall:</u> 4,97 y		(Hologic QDR 4500 W) - <u>Knochenmineralisationsbestimmung:</u> mittleres Alter 19,11 LJ. - <u>hohe Korrelation beider Methoden</u> - <u>Sensitivität, Spezifität, diagnostische Akkuranz, positive/negative</u> <u>Vorraussagekraft für Osteopenie:</u> 36,4%, 80%, 66,7%, 44,4%, 74,1% - <u>Vitamin D:</u> tgl. Aufnahme unter empfohlenem RDA	
								<b>Therapie:</b> -	
								<b>Risiken:</b> -	
								<b>Spätfolgen:</b> -	
								<b>Nachsorge:</b> -	
4/Barr RD	2002	<b>IIb</b>		Report		<u>N=10</u> (7m,3w)  <u>Alter:</u> 3,5-16,1 LJ.  N=8 mit Standarddiagnose ALL N=2 Hochrisiko-ALL	<u>Osteopenie bei Kindern mit ALL:</u> Pilotstudie über mögliche Besserung mit Pamidronat	<b>Allgemein:</b> - Kinder mit Krebs Risiko für <u>Knochenabbau</u> - <u>Komplexe, aber wichtige Rolle der Pathogenese der Osteopenie im Bezug auf zyklische Kortikosteroidtherapie</u> (evaluativer, serieller Gesundheitsstatus/QoL) - <u>Outcome-Prüfung</u> zu Zeitpunkten 1 / 3, am Tag 3 zwei Messungen und nach drei Monaten (6 Monate vor Studienbeginn) - <u>Verbesserung 5-10% durch Pamidronat (BMc/BMD) über die 6 -monatige Studienphase</u>	<b>B</b> Kanada, Ref.11
								<b>Therapie:</b> - Pamidronat 1 mg/kg i.v. <u>über 4 Stunden</u> an drei aufeinander folgenden	

								<p>Tagen, beginnend mit erstem Zyklustag der CT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wiederholte Behandlung nach 3 Monaten</u></li> </ul>	
								<p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>normal keine Verbesserung</u> der Osteopenie bis Ende der ALL-Therapie, danach verschiedene Knochenprobleme berichtet (v.a. Osteoporose in späteren LJ.)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GR.1:</u> Größe, Gewicht, Unterschenkellänge (LLL)</li> <li>- <u>Gr.2:</u> BALP, P1CP, 1CTP, P3NP, IGF-1, IGF1SD, IGF1SD vor/nach jedem Intervall und nach Therapieende (N=12)</li> <li>- Intensive Therapie hat direkt suppressiven Effekt auf Knochen turnover mit Imbalance zwischen Kollagensynthese/ Abbau</li> </ul>	
5/Bath LE	2004	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1996-1998	<u>Gr.1:</u> N=10 <u>Gr.2:</u> N=25	<u>Knochen-Turnover und Wachstum während/nach CT bei Kindern mit soliden Tumoren</u>	<p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größen-SDS:</u> Abfall während Therapie (<math>p &lt; 0,01</math>), Anstieg auf prä-therapeutische Werte 3 Monate nach Therapieende (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- <u>LLL- Wachstum:</u> Anstieg nach Therapie (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>- <u>BALP, P1CP, IGF1-SD:</u> niedrig bei Diagnose im Vgl. zu alters-/geschlechts-</li> </ul>	<b>B, W</b> Deutschland, Ref.36

								<p>gemachter Referenzgruppe (p&lt;0,001, p&lt;0,01, p&lt;0,002), IGFBP 2 erhöht (p&lt;0,001), Abwärtstrend während Therapie, BALPniedrig während ganzer Therapie (p&lt;0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>P1CP, 1CTP, P3NP</u>: zyklischer Abfall nach jedem Therapieintervall (p&lt;0,001), Anstieg vor nächstem (p&lt;0,001), Abwärtstrend während Therapie</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
6/Bhatia S	1998	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1985-1995	N=23 nach BMT  <u>Alter bei BMT:</u> 22 LJ. (3-53)  <u>Assessment:</u> 27 y (4-56)	<u>Knochendichte bei Patienten nach BMT</u> (myeloide Krebserkrankungen)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichtemessung</u> (DEXA) Median 2 y(1-10y) nach BMT</li> <li>- Erwachsenenengruppe (&gt;18 LJ.), Kindergruppe (≤18.LJ.)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kein Zusammenhang:</u> Knochendichte und Zeitraum seit BMT, Konditionierungsregime, Gonadenfkt., Steroideinnahme, Spender-Empfänger-Erkrankung</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichte ganzer Körper:</u> signifikant reduziert bei Kindern (Z-Score -0,5) im Vgl. zu Erwachsenen (Z-Score -0,0, p=0,03)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>B auch Erwachsenendaten!</b> USA, Ref.27
7/Brennan BMD	2005	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=53 ALL-Überlebende (22m, 31w) ohne CRT	<u>Knochendichte bei ALL-Überlebenden ohne kraniale RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA-Messung L1-L4, peripher quantitative CT (distal/midradial)</li> <li>- <u>Knochendichte, v.a.</u></li> </ul>	<b>B</b> Uk, Ref.30

						<p><u>Alter:</u> 6-17 LJ.</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=187 (86m, 101w)</p> <p><u>Alter:</u> 5-19 LJ.</p>		<p><u>innerhalb Radius, bei Kindern ohne CRT normal, auf midradialer Seite kann ALL oder deren Therapie zu endostealem Knochenverlust/kortikaler Knochenausdünnung führen, axiale Ermüdung/Kraft als Resultat von Knochengewinn an periostealer Oberfläche</u></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ganzkörper/Lumbalwirbel-dichte:</u> ohne Unterschied bei ALL/Kontrollen</li> <li>- <u>Distal-radial-trabekuläre BMD:</u> geringer bei ALL (-0,080 mg/cm<sup>3</sup>; 95% CI [-0,139; -0,020], p=0,009) nicht aber Gesamt-BMD (-0,006 mg/cm<sup>3</sup>; 95% CI [-0,051;0,039],p=0,80)</li> <li>- <u>Midradiale Seite:</u> endostealer (11% größer,P=0,0001), periostealer (4% größer, p=0,001) Umfang größer, kortikale Dicke dünner (6%, p=0,006) bei ALL (Erhöhung axialen Ermüdungszeitpunkts, Unterschied 13%,p=0,008))</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
8/Brennan BMD	1999					<p><u>N=31</u> (16m)</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=35 (18m)</p>	<p>Reduzierte <u>Knochendichte</u> bei jungen Erwachsenen nach ALL im Kindesalter</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> N=8 GHD</li> <li>- <u>Gr.2:</u> N=12 GH-Insuffizienz</li> <li>- <u>Gr.3:</u> N=11 normal</li> <li>- <u>Knochendichtereduktion signifikant durch CT, Steroide, Kombination aus beidem</u></li> </ul>	<p><b>B</b> UK, Ref.31</p>

								<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT</li> </ul>
								<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Korrelationen mit: Alter/Zeitraum seit Diagnose, Knochenturnover- Marker</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Vertebral trabekuläre BMD:</u> signifikante Reduktion (medianer Z-Score - 1,25, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Lumbarwirbel- BMD</u> (medianer Z-Score - 0,74, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Unterarm-kortikal-BMC</u> (medianer Z-Score- 1,35, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Oberschenkelhals BMD</u> (medianer Z-Score - 0,43, p=0,03)</li> <li>- keine Unterschiede im <u>Wachstumshormonstatus</u> (vertebral trabekulär, lumbarspinal, Schenkelhals), nur marginaler Hand- gelenksunterschied bei Gruppen (p=0,04)</li> </ul>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>höheres Osteopenie- /Frakturrisiko nach ALL</u> -&gt; Anstreben von Intervention</li> </ul>
9/Crofton PM	2000	<b>IIb</b>		Fallserie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1992-1997	<u>N=15</u>	<u>Knochen-Turnover und Wachstum während und nach CT-Ende bei Kindern mit ALL</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>normaler Wachstum und Knochenkollagen-Turnover,</u> aber erhöhter Weichteil- kollagen-Turnover bei anhaltender CT mit niedriger Alkalischer Phosphatase während Therapie (Beeinflussung</li> </ul>

								<p>Osteoblastendifferenzierung durch CT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>reversible Effekte auf Knochen</u> mit unsicheren Langzeitfolgen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kein Unterschied zu gesunden Kindern:</u> Größen-SD-Score, LLL, IGF-1, Marker des Kollagen-turnover</li> <li>- <u>Alkalische Phosphatase:</u> erniedrigt (mittlerer SD-Score -0,64; p&lt;0,0001), innerhalb 3 Monaten nach Therapieende Anstieg -Prokollagen Typ III N-terminales Propeptid, IGFBP3, IGFBP2: höher als bei gesunden Kindern (+0,93,p&lt;0,05/+0,76,p&lt;0,01/+1,24,p=0,01), IGFBP3 rückläufig in Phasen afebriler Neutropenie (p&lt;0,05), IGFBP2 erreichte nach Therapieende normale Werte, P3NP/IgFBP3 nach Therapieende weiter erhöht i.Vgl. zu Kontrollen (+1,51/+1,36, p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
10/Crofton PM	1999	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1992-1997	N=9 mit ALL und drittem CT-Intensivierungsblock	<u>Effekte eines dritten CT-Intensivierungsblocks auf Knochen- und Kollagen-Turnover, ILGF-1, seine</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die post- Dexamethason-phase der dritten Intensivierung/weitere CT ohne schädlichen Einfluss auf Kollagen-Turnover, aber mit Evidenz für suboptimale</li> </ul>	

						<u>gruppe:</u> N=9 mit ALL ohne Intensivierung	<u>Bindungsproteine</u> <u>und kurzfristiges</u> <u>Wachstum</u> bei Kindern mit ALL	Knochenmineralisation <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dexamethason:</u> verringert Knochen- und Weichteilgewebs- Turnover, evtl. durch direkte Effekte auf Zielgewebe</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alkalische Phosphatase, Prokollagen Typ I-C-terminales Propeptid, Typ I Kollagen carboxyterminales Propeptid, Prokollagen Typ III N-terminales Propeptid, LLL:</u> Senkung in Folge von Dexamethason mit anschließendem Anstieg auf Baselinelevels nach Therapie-Ende (ohne Bezug zu IGF-I, IGFBP3/2)</li> <li>- <u>Alkalische Phosphatase:</u> unter Bevölkerungsmittel</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	
11/ Crofton PM	1998	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> 1992-1997	<u>N=22</u> <u>Alter:</u> 1,2-13,5 LJ	<u>Effekte</u> <u>intensivierter CT</u> <u>auf Knochen-</u> <u>/Kollagen-Turnover</u> <u>und Wachstums-</u> <u>hormonachse</u> bei Kindern mit ALL	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Mittlere SD-Scores bei Diagnose:</u> Alkalische Phosphatase -1,84, PICP -1,77, Pyridinolin -1,42, Deoxypyridinolin -1,66, ICTP -0,42, P3NP +1,45, GH +24,4, IGF-1 -1,70, IGFBP-3 -0,88, IGFBP-2 +2,42, GH-BP -0,69</li> <li>- <u>Korrelation zwischen Alkalischer Phosphatase, PICP, IGFBP-3 (p&lt;0,3)</u></li> </ul> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prednisolon:</u> nach Absetzen</li> </ul>	

								<p>markanter Anstieg von Alkalischer Phosphatase, Kollagenmarker (<math>p &lt; 0,01</math>) ohne signifikante Änderung von IGF-1, IGFBP-3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Methotrexat</u>: N=12 mit Hochdosis i.v. Postglukokortikoidanstieg der Alkalischen Phosphatase/PICP gering, ICTP/P3NP höher im Vgl. zu Kindern ohne Methotrexat (<math>p &lt; 0,05</math>) (unabhängig von GH-Achse, Modulation durch Methotrexat i.v. mit verringerter Osteoblasten, gesteigerter Osteoklastenaktivität)</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL verursacht GH-Resistenz/geringen Knochen-Turnover mit weiterer Osteoblastenproliferationssuppression und Osteoklastenaktivität während CT (nicht direkt über GH-Achse, direkte Wirkung von Prednisolon auf Knochen)</li> <li>- <u>Induktion/Intensivierung</u>: Rückgang LLL mit Abfall von PICP, Pyridinolin, ICTP, P3NP (<math>p &lt; 0,05</math>), Anstieg IGF-1, IGFBP-3 (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
12/ Daniels MW	2003	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		N=13 nach Herz-Transplantation N=8 nach Nieren-	Knochendichte bei <u>pädiatrischen Transplantatempfängern</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Herz- und Knochenmarktransplantierte reduzierte BMD an verschiedenen Körperteilen, Nierentransplantierte</li> </ul>	

						transplantation <u>N=15</u> nach BMT  <u>Alter:</u> 9-18 LJ.		<p>reduzierte Gesamtkörper-BMD für ihr Alter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringere Knochengesundheit, da Anfälligkeit für vertebrale Frakturen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Korrelation zwischen Steroiddosierung und Knochenmasseveränderung</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>herztransplantiert:</u> signifikant geringere BMD-Z-Scores an allen Körperstellen i. Vgl. zu Referenzpopulation, reduzierte angepasste volumetrische Knochendichte</li> <li>- <u>BMT:</u> signifikant reduzierte BMD-Z-Scores an Hüfte, Wirbelsäule, Gesamtkörper, reduzierte angepasste volumetrische Knochendichte</li> <li>- <u>nierentransplantiert:</u> signifikant reduzierte Gesamtkörper-BMD-Z-Scores radiologische Evidenz einer Wirbelkörperfraktur nach Transplantation: N=3/36</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
13/Davies JH	2003	?		in vitro-Studie		<u>primäre humane Osteoblasten aus menschlichem Knochen-transplantat</u>	<u>Effekte von CT-Agenzien auf Funktion primär humaner pädiatrischer Osteoblastenzellen (HOB)</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mögliche Reduktion 1,25-dihydroxy-Vit.D3 während Therapie, deshalb Kultivierung der HOB in dessen Abwesenheit/Präsenz untersucht</li> <li>- Untersch. Beeinflussung der HOB-Zellfkt. durch</li> </ul>	<b>B Zellkultur</b> UK, Ref.43

								Chemotherapeutika, was zu Osteopenie während/ nach CT führen kann	
								<b>Therapie: -</b>	
								<b>Risiken:-</b>	
								<b>Spätfolgen:</b>	
								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Typ-I-Kollagen</u>: Synthese reduziert bei allen Agenzen außer Methotrexat(p&lt;0,01)</li> <li>- <u>Alkalische Phosphatase</u>: relative Aktivität erhöht bei allen Agenzen (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>Stagnation relativer Zellzahl</u> für Alkalische Phosphatase nach Kultivierung mit Agenzen (p&lt;0,01), mRNA-Expression der Alkalischen Phosphatase erhöhte sich bei Vincristin (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>Verbesserte HOB-Zellzahlen</u> durch 1,25-Dihydroxy-Vit.D3 bei Chemotherapeutikagabe, Vincristin, Daunorubicin inhibierten die Vit.D3-vermittelte Aktivität der Alkalischen Phosphatase</li> </ul>	
								<b>Nachsorge: -</b>	
14/Davies JH	2002	?		in vitro-Studie		<u>primäre humane Osteoblasten aus menschlichem Knochen-transplantat (HOB)</u>	<u>In vitro-Effekte kombinierter CT auf Osteoblasten: Implikation der Osteopenie bei kindlichen Krebserkrankungen</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ziel</u>: Untersuchung kombinierter Zell-Effekte von Chemotherapeutika /Apoptose bzw. Regenerationsfähigkeit von HOB´s und Osteoprogenitoren-Zellen (HCC1) nach CT, Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf Chemosensitivität der</li> </ul>	<b>B Zellkultur</b> UK, Ref.49

								<p>HOB´s und humanen Osteosarkomzellen (MG63)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Chemotherapeutika-kombination</u>: Osteopenie mit reduzierten Osteoblastenzahlen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Abschwächung schädlicher Agenzeffekte</u> durch zusätzlichen Glukokortikoidgebrauch bei CT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>HOB-Zellzahl</u>: Reduktion durch Kultivierung HOB´s mit klinisch relevanten Konzentrationen individueller Agenzen (<math>p &lt; 0,01</math>), Erhöhung der Apoptosezellzahl (<math>p &lt; 0,05</math>), Kombination von Agenzen erhöhte das zytotoxische Potential mit weiter sinkender Zellzahl, am einschneidendsten bei Vincristin+Asparaginase</li> <li>- <u>Erholung</u>: HOB´s schneller als HCC1-Zellen (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>- <u>Glukokortikoide</u>: Vorbehandlung der Zellen verbesserte die schädlichen Effekte auf HOB´s/MG63 bzw. Apoptose (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
15/Davies JH	2004	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		<p>N=14 (7m)</p> <p><u>Alter</u>: Median 7,5 LJ. (3,4-16,7)</p> <p><u>Osteopenie, exzessive Adipositas, Hyperleptinämie während zweijähriger ALL-Therapie ohne CRT</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serielle DEXA bei Diagnose und während 2-jähriger Therapie, gleichzeitige Leptinmessung</li> <li>- auch ohne CRT</li> </ul> <p>Prädisposition für Osteo-</p>	<b>B, A</b> UK, Ref.46	

							<p>penie, Hyperleptinämie, exzessive Adipositas, Leptinresistenz</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRC ALL97/ ALL 97 (modifiziert 99)- Protokoll</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prozentuale Knochen-mineralisation</u>: reduziert an Hüfte/Lumbal-Wirbel nach 12 Monaten (P&lt;0,01), weiter erniedrigt nach 24 Monaten Therapie mit stärkerer Reduktion in Trochanterregion i. Vgl. zu Oberschenkelhals</li> <li>- <u>Fettmasse (prozentual korrigiert)</u>: Anstieg 6. Monate nach Therapieende mit BMI-SDS- Anstieg nach 24 Monaten (p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Serum-Leptin</u>: Anstieg nach 24 Monaten Therapie (p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>		
16/de Schepper J	1994	<b>III</b>		Kohortenstudie		N=13 mit versch. Krebs-erkrankungen drei oder mehr Monate nach CT-Ende (inkl. Ifosfamid)	<p><u>Knochen-metabolismus/ Mineralisation nach zytotoxischer CT mit Ifosfamid</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA L1-L4</li> <li>- keine Korrelation zwischen BMD und Serumparametern</li> <li>Spätfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ca, Phosphat, Mg, Alkalische Phosphatasenaktivität, 1,25(OH)2-VitD3: normal</li> <li>- PTH: N=2 leicht erhöht</li> <li>- renale Ca- Exkretion: N=5 erhöht</li> <li>- Mittlere BMD (SD): N=13 -0,88 (1,44), meiste Patienten normale BMD mit Ifosfamid, sogar bei</li> </ul> </li> </ul>	<b>B</b> Belgien, Ref.18

								<p>persistierender Hyperkalziurie - Osteopenie: N=3 (BMD &lt; -2 SD) Nachsorge:</p> <p><b>Therapie:</b> - Protokoll inklusive Ifosfamid</p> <p><b>Risiken:</b> - keine Korrelation zwischen BMD und Serumparametern</p> <p><b>Spätfolgen</b> - <u>Ca, Phosphat, Mg, Alkalische Phosphatase-aktivität, 1,25(OH)2-VitD3:</u> normal - PTH: N=2 leicht erhöht - <u>renale Ca- Exkretion:</u> N=5 erhöht - <u>Mittlere BMD (SD):</u> N=13 – 0,88 (1,44), meiste Patienten normale BMD mit Ifosfamid, sogar bei persistierender Hyperkalziurie - <u>Osteopenie:</u> N=3 (BMD &lt; -2 SD)</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
17/ausgeschlossen									ausgeschlossen, da keine pädiatrischen Daten
18/Gilsanz V	1989	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfasungszeitraum:</u> 1988-1989	N=42 ALL- Überlebende	<u>Osteoporose nach CRT aufgrund ALL</u>	<p><b>Allgemein:</b> - <u>trabekuläre Knochendichtemessung</u> mit quantitativer Computertomografie 6-98 Monate (Mittel: 42 Monate) nach CT-Ende - ALL-Überlebende mit reduzierter BMD (lumbal) durch ZNS-RT, nicht durch Erkrankung oder CT</p>	<b>B</b> USA, Ref.30

								<b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> bei Diagnose ohne Einfluss auf BMD-Reduktion</li> <li>- <u>Zeitraum seit Therapieende:</u> ohne Einfluss auf BMD</li> <li>- <u>Dosis:</u> 18 Gy und 22,5-25,2 Gy ohne Unterschied</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMD (alters-/geschlechts-/rassengematcht):</u> bei allen signifikant geringer als Kontrollgruppe (-10%, p&lt;0,001), v.a. bei CRT (N=30, p&lt;0,001)</li> </ul>	
19/Halton JM	1996	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	N=40 (27m, 13w)  <u>Alter:</u> 0,3-17 LJ.  N=11 nicht vollständig evaluiert (N=4 verstorben, N=7 ausgeschieden )	Veränderte(r) Mineralisierungs- Metabolismus und Knochenmasse bei Kindern während ALL- Therapie	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - <u>Protokoll 87-01</u> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>radiologisch Osteopenie-evidenz:</u> 10,64,76% bei Diagnose, nach 12 und 24 Monaten</li> <li>- <u>Frakturen:</u> 39% während Therapie</li> <li>- <u>Knochenmineralisationsgehalt-Z-Score:</u> 64%, häufiger falls &gt;11 LJ. bei Diagnose, Anstieg in ersten 6 Therapiemonaten mit positiver Vorhersagekraft von 64% und negativer (82%) für versch. Frakturen</li> <li>- <u>Hypomagnesiämie:</u> 84% nach 6 Therapiemonaten, davon 52% mit Hypomagnesiurie</li> <li>- <u>Osteocalcin:</u> 73% subnormal</li> </ul>	<b>B,</b> Kanada, Ref.65	

								<p>bei Diagnose, aber Anstieg auf normale Level während 6-monatiger Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Vit.D</u>: normal, aber &gt;70% subnormales 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vit.D<sub>3</sub></li> <li>- <u>Cross-Link-N-Telopeptid</u> (Urin): normal bei Diagnose, 58% mit Erhöhung gegen Therapieende</li> <li>- <u>Knochenmineralisation</u>: supprimiert bei wenigen zum Diagnosezeitpunkt, skeletale Morbidität /reduzierte Knochenmasse mit höherer Prävalenz während Therapie (erhöhte Knochenresorption, evtl. als Konsequenz der Kortikosteroidtherapie)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
20/Halton JM	1995	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		<u>N=40</u> Kinder mit ALL-Diagnose	<u>Mineralien-Homöostase und Knochenmasse bei ALL-Diagnose</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- meiste ALL- Patienten mit Knochenmetabolismusveränderungen bei Erstuntersuchung aufgrund leukämischen Geschehens</li> </ul>	<b>B</b> Kanada, Ref.29
								<b>Therapie:</b> -	
								<b>Risiken:</b> -	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>muskuloskeletale Schmerzen</u>: 26%, v.a bei Kindern mit CD10-positiver Leukämie/Leukozytenzahl <math>n &lt; 20 \times 10^9/L</math></li> <li>- <u>Osteopenie/Frakturen</u>: radiologische Evidenz 13%/10%</li> <li>- <u>mittlerer Knochenmineralisationsgehalt</u>:</li> </ul>	

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- normal</li> <li>- <u>Knochenmasse-Z-Score:</u> Korrelation mit Plasma-1,25(OH)2-Vit.D3 (p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Ca, Mg, P, 25(OH)-Vit.D3:</u> normal</li> <li>- <u>Osteocalcin/1,25(OH)2-Vit.D3:</u> gering (1,6 +/- 1,6 nmol/L; 33,4 +/-26,4 pmol/L)</li> <li>- <u>PTH:</u> niedrig bei 14%</li> <li>- <u>Hyperkalziurie:</u> 64%</li> <li>- <u>Deoxypyridinolin (Urin):</u> geringer als bei Kontrollen (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>histomorphologische Iliacalknochenmessung:</u> Mineralisierungsveränderungen bei N=3/9 Biopsien</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
21/ Holzer G	2003	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1990	<u>N=48</u> Überlebende  <u>Alter:</u> Mittel 31 +/- 4,3 LJ.  <u>Follow-up:</u> 16+/-2,2 LJ.	<u>Knochendichte bei Langzeitüberlebenden hoch-maligner Osteosarkome</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA Lumbalwirbel, proximaler Femur</li> <li>- Lebensstilfragebogen, Krankengeschichte/ Medikation</li> <li>- steoporose: N=10</li> <li>- Osteopenie: N=21</li> <li>- ohne Probleme: N=17 nach WHO-Definition</li> <li>- Frakturen: N=18 nach CT, alle mit signifikant erniedrigter BMD an allen Stellen</li> <li>Nachsorge: - DEXA zu Beginn/kurz nach CT-Ende -&gt; bei geringer BMD zweijährige follow-up-Untersuchungen einleiten</li> <li>- Ca, Vit.D-Prophylaxe</li> </ul>	<b>B</b> Österreich, Ref.32

								<p>während/nach CT-Ende, bei osteoporotischer BMD Antiosteoporosetherapie gemäß WHO</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>DACH- Kooperations-Osteosarkom-Studien-gruppen- Protokoll</u> mit Hochdosis- Methotrexat (COSS 77,1/COSS80-COSS90)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoporose</u>: N=10</li> <li>- <u>Osteopenie</u>: N=21</li> <li>- <u>ohne Probleme</u>: N=17 nach WHO-Definition</li> <li>- <u>Frakturen</u>: N=18 nach CT, alle mit signifikant erniedrigter BMD an allen Stellen</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
22/Hoorweg-Nijman JJG	1999	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1972-1990	N=14m N=10w  <u>Alter</u> : Mittel 25,1 LJ. (20,1-34,9)	<u>Knochendichte/ Knochenturnover-Marker bei jungen Erwachsenen</u> nach lymphatischer Leukämie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GH-Aktivitätsveränderung nach CRT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle außer N=2 CRT (2460 cGy)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dosierung Agenzen, Alter bei Diagnose, Zeitraum bis Follow-up</u>: keine Korrelation zu BMD</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Körpergröße</u>: reduziert - 1,12 (SDS)</li> <li>- <u>lumbale, Schenkelhals, 1/3 distal/ultradistal-Radius-BMD</u>: signifikant geringer als Referenz (p&lt;0,05)</li> <li>- <u>IGF-1/IGFBP-3-SDS</u>: -1,24/-</li> </ul>	<b>B</b>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,78 (signifikant)</li> <li>- <u>GH-Stimulation (N=9):</u> N=1 insuffizienter GH-Peak</li> <li>- <u>LH, FSH, Östradiol, Testosteron:</u> normal</li> <li>- <u>Knochenformations-/Resorptionsmarker:</u> normal</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>evtl. Knochenmasse-erhaltende Intervention</u> bei Risiko (CRT, zytotoxische Agenzen)</li> </ul>	
23/Jarfelt M	2006	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-1985	<u>N=35</u> <u>Alter:</u> 20-32 LJ. <u>Follow-Up:</u> Median 20y	<u>Knochendichte und Knochenturnover</u> bei jungen Erwachsenen nach pädiatrischer ALL-Erkrankung	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=19 mit CRT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>körperliche Aktivität/Kortikoiddosis:</u> Korrelation mit Schenkelhals-BMD</li> <li>- <u>GH-Sekretion:</u> keine Korrelation mit Schenkelhals-BMD</li> <li>- <u>körperliche Aktivität:</u> Korrelation zu Knochen-turnovermarkern, nicht aber GH-Sekretion</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMD:</u> reduziert in Lumbalwirbeln (-0,4 SD), nicht in Schenkelhals/Gesamtkörper</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Physische Fitness</u> wichtigster Faktor für Entwicklung/Erhalt Knochendichte bei ALL -&gt; Lebensstilintervention zum frühen Zeitpunkt</li> </ul>	<b>B</b> Schweden, Ref.47
24/Kaste SC	2006	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u>	<u>N=57</u> (26m, 52	<u>Knochendichte-veränderungen</u> bei	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>negativer Einfluss von</u></li> </ul>	<b>B</b> USA, Ref.111

					1984-1988	Kaukasier)  <u>Alter:</u> 3,4 LJ. (0,9-17,4) bei Diagnose  Median 15 LJ. (10,6-31) bei erster Studie  18,2 LJ. (14,2-35,3) bei zweiter Studie	Überlebenden kindlicher ALL	<u>Alkohol/Supplementen auf BMD, positiver durch körperliche Aktivität</u>  <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - <u>Alter bei Diagnose, weiblich, Nahrungs-ergänzung:</u> unabhängig von negativen BMD-Veränderungen (p=0,001/p=0,018/p=0,032) - <u>Alkohol:</u> negative Auswirkung (p=0,009)  <b>Spätfolgen:</b> - <u>Körpergröße:</u> mittlerer Anstieg +4,7 cm (Studie 1-2) - <u>Gewicht:</u> mittlere Zunahme +8,8 kg (Studie 1-2) - <u>BMD:</u> mittlerer Anstieg (Studie 1-2) 9,33 mg/cc (p=0,003), BMD-Z-Score +0,21, p=0,035 - <u>kortikale Knochendichte:</u> signifikanter Anstieg (25,3 mg/cc, p=0,001) - <u>trabekulare:kortikale BMD:</u> Abfall signifikant (p=0,045)  <b>Nachsorge: -</b>	
25/Kaste SC	2004	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Mar 2001-Nov2001	N=48 (24m, 37 Kaukasier)  N=43 mit Computertomografie  <u>Alter:</u> Median bei alloBMT 10,3 LJ. (1,6-20,4)	<u>Knochendichte und Osteonekrose</u> bei Überlebender kindlicher allogener BMT	<b>Allgemein:</b> - MRT (Hüfte/Knie), BMD qualitative Computertomografie - reduzierte BMD, höheres Osteonekrosrisiko nach alloBMT  <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - <u>weiblich:</u> BMD-Z-Score p=0,0559 - <u>Alter, Rasse, Primär-</u>	<b>B</b> USA, Ref.51

						<u>Zeitraum zwischen BMT/Bildgebung:</u> 5,1y (1-10,2y)		<u>diagnose, Zeitraum seit alloBMT, T-Zelldepletion des Spenders, TBI, akute/chronische Spender-Empfänger-Erkrankung:</u> keine Korrelation mit BMD/Osteonekrose	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMD:</u> Median Z-Score -0,89 (-4,06-3,05)</li> <li>- <u>Osteonekrose:</u> 15% (BMD-Z-Score &lt;-1SD)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Monitoring nach alloBMT</u> um früh intervenieren zu können, Outcome-verbesserung</li> </ul>	
26/Mandel K	2004	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1983-1991	<u>N=106</u> <u>Kontrollgruppe:</u> altersgematcht	<u>Skeletale Morbidität</u> bei kindlicher ALL	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- meiste LL-Überlebende erlangen normale BMD</li> </ul>	<b>B</b> Kanada, Ref.45
								<b>Therapie: -</b>	
								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter, Geschlecht:</u> kein Unterschied in BMD Überlebende/Kontrollen</li> <li>- <u>geringe BMD:</u> Subgruppe (ohne Bezug zu Alter, Alter bei Diagnose, Zeit seit Diagnose), kein Zusammenhang geringer Wirbel-BMD mit RT, Methotrexatdosis, Kortikosteroiddosis oder geringer Femur-BMD mit RT (tendenziell aber häufiger Hochdosis-MTX/ Hochdosissteroid)</li> </ul>	
								<b>Spätfolgen: -</b>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit &gt;40.000mg/m2 MTX oder</li> </ul>	

									>9.000 mg/m <sup>2</sup> Kortikosteroide könnten BMD nicht wieder erlangen -> Screening nach er- niedrigter BMD im Schenkelhals	
27/Marinovic D	2005	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1995-1999	<u>N=37</u>  <u>Alter:</u> Median 7,9 LJ. (4,7-20,6),  Median 3,3 LJ. (1,1-16,6) bei Therapie  <u>Zeitraum seit Therapieende:</u> 2,2y  <u>Follow-up:</u> nach 1y  <u>Kontroll- gruppe:</u> N=74 follow-up der Körper- zusammen- setzung für 1y	<u>Einflüsse auf Knochendichte/ Körperzusammen- setzung bei ALL- Überlebenden</u>	<b>Allgemein:</b> - signifikanter Körper-BMD- Anstieg, geringerer Körperfetterhöhung geringer als bei Kontrollen  <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - <u>Zeitraum seit Therapieende, physische Aktivität:</u> positiver Effekt auf BMD- Entwicklung, Körper- zusammensetzung, Knochenmetabolismus  <b>Spätfolgen:</b> - <u>Gesamtkörper-BMD:</u> leichter Rückgang 2,2y nach Therapieende, signifikant geringere mediane Körper- BMD bei Evaluation nach <1,5y i.Vgl. zu ≥1,5y seit Therapieende, im 1-Jahres- follow-up jährliche Veränderungen in der BMD in beiden Gruppen, v.a. höhere Gesamtkörper-BMD bei Patienten (i.Vgl. zu Kontrollen), nach Follow- up-Ende BMD gleich bei beiden Gruppen - <u>Körperfett:</u> zum Zeitpunkt der 1. Evaluation signifikant höher bei geringerer körperlicher Aktivität als Kontrollen, im 1-Jahres follow-up Anstieg schwach	<b>B</b> Frankreich, Ref.46	

								<p>geringer bei Patienten als bei Kontrollen, nach Follow-up-Ende gleich bei beiden Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>physische Aktivität</u>: nach Follow-up-Ende in beiden Gruppen gleich</li> <li>- <u>Serummarker des Knochenturnovers</u>: normal bei beiden Evaluationen</li> </ul>	
28/Nysom K	2000	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1990-1992	<p><u>N=25</u> (N=21 mit ALL N=4 mit Lymphom)</p> <p><u>Kontrollgruppe</u>: N=463 gesunde Kontrollen</p> <p>N=95 Überlebende kindlicher ALL ohne BMT</p>	<u>Knochenmasse nach alloBMT</u> kindlicher Leukämie oder Lymphome	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA-Messung</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TBI und alloBMT</u> (Median vor 8y (4-13y))</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT, Alter &gt;20LJ. bei follow-up</u>: geringere Knochenmasse, ohne Bezug zu vorheriger CT, endokrinem Status bei follow-up, marginal geringer bei BMT-Patienten als bei Überlebenden ohne BMT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtkörpermineralisierung (alters-/geschlechts-adjustiert), Knochenmineralisationsareal-Dichte: signifikant geringer als bei gesunden Kontrollen (0,8/0,5), geringer durch kleinere Größe für Alter, mit gleichem Knochenareal für Größe/BMC für Knochenareal wie bei Kontrollen, 8 Jahre nach alloBMT Gesamtkörperknochenmasse nur schwach reduziert bei normaler</li> </ul>	<b>B</b> Dänemark, Ref.48

								größenadjustierter Knochenmasse	
								<b>Nachsorge:</b> -	
29/Nysom K	1998	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1993	N=185 des Danischen Krebsregisters	<u>Knochenmasse/Körperzusammensetzung</u> nach Therapieende bei kindlichen Krebserkrankungen	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA</li> <li>- Rückgang der Knochenmasse, Anstieg der Fettmasse hauptsächlich bei CRT beobachtet</li> </ul>	<b>B</b> Dänemark, Ref.32
								<b>Therapie:</b> -	
								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hoher BMI:</u> Kortikosteroide, veränderte GH-Sekretion nach CRT oder Steroidtherapie, jung bei Diagnose, weiblich</li> <li>- <u>CRT:</u> hohe Gesamtfettmasse</li> <li>- <u>geringe Knochenmasse:</u> GHD, CRT, geringe Größe/geringes Gewicht, höheres Alter bei follow-up</li> </ul>	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMI:</u> häufige Erhöhung nach lymphoblastischer Leukämie, Anstieg während Therapie oder während 1 y, bleibt abnormal</li> <li>- <u>Knochenmasse:</u> reduziert im Radius, Lumbalwirbeln, Gesamtkörper</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
30/Petryk A	2006	<b>Iib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 2002-2004	N=49 <u>Alter:</u> 5-18 LJ.  <u>Evaluation:</u> Baseline, 100d, 6 Monate, 1y nach HCT	<u>Prospektive Studie der Knochendichteveränderungen und des Turnovers bei Kindern nach hämatopoetischer SZT</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA Lumbalwirbel</li> <li>- evtl. Osteocalcin prädiktiver Marker der Knochenformations Suppression</li> </ul>	<b>B</b> USA, Ref.39
								<b>Therapie:</b> - HCT	
								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Glukokortikoide:</u> kumulative Dosis korrelierte mit BMD-</li> </ul>	

								Reduktion nach 6 Monaten	
								<b>Spätfolgen:</b> - <u>Osteopenie</u> : 18% Baseline, 33% nach 1y - <u>Osteoporose</u> : 16% Baseline, 19% nach 1y - <u>Mittlerer arealer BMD-Z-Score</u> : -0,56 Baseline, -1,1 nach 6 Monaten (N=27), -0,94 nach 1y (N=21) (p=0,004/p=0,022) - <u>absolute Knochenmineralverluste</u> : 5,3%ige Reduktion bei arealer BMD und 4,8% bei volumetrischer BMD - <u>Alkalische Phosphatase</u> : Reduktion 30% bis 110d (p=0,009), Erholung bis Baseline nach 6 Monaten - <u>Osteocalcin</u> : >6,5 ng/mL nach 100d zeigte Knochenerholung bis 1y an	
31/Sala M	2007	<b>IV</b>		Review			<u>Osteonekrose bei Kindern und Jugendlichen</u> mit Krebserkrankungen - Effekte systemischer Therapien	<b>Nachsorge:</b> - <b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <u>Glukokortikoidtherapie</u> - <u>Alter</u> : Kinder ≥10y - <u>Ethnizität</u> : Weiße häufiger als Schwarze - <u>genetische Disposition</u> <b>Spätfolgen:</b> - <u>Osteonekrose</u> häufig bei ALL, Non-Hodgkin-Lymphom (1/3 betroffen) - <u>komplexe Pathogenese</u> : Knochenformationssuppression, Expansion intramedullärer Adipozyten-kompartimente, direkter Einfluss versorgender Arterien - <u>multiartikulär, bilateral</u> : betrifft v.a.	<b>B</b> USA/Italien/Kanada, Ref.41

							<p>gewichtstragende Gelenke</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgische Intervention nicht bei wachsenden Patienten, obwohl autologe Markinjektionen in betroffene Stellen befriedigende Resultate ergibt</li> <li>- Antiresorptive Medikamente, Prävention mit Lipidsenkern in Diskussion</li> </ul>	
32/Siebler T	2002	<b>IV</b>		Review		<p><u>CT-Effekte auf den Knochenmetabolismus</u> und das skeletale Wachstum</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mehr in vitro/in vivo- Studien über Mechanismen nötig</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Glukokortikoide:</u> direkte Wirkung auf Skelett und damit auf Endgröße, Downregulation GH-Rezeptor, mRNA-Expression und Bindungskapazität (nach Dexamethason), Reduktion IGF-1-Produktion</li> <li>- <u>CT-Agenzen:</u> komplexe/diverse Effekte auf Chondrozyten, Extrazellulärmatrix, Knochenzellen, proliferative Kapazität der Wachstumsfugenchondrozyten, endochondrale Ossifikation (verantwortlich für Knochenlängenwachstum/Determinationsraten, benötigt koordinierte Maturation, Proliferation und Wachstumsplattendifferenzierung -&gt; hypertrophe Zellen die evtl. durch Apoptose zerstört werden)</li> <li>- <u>Cisplatin, Etoposid, Carboplatin, Actinomycin D:</u> Einfluss auf Chondrozytenproliferation, verursachen irreversiblen Zellverlust, kein ansprechen der nachfolgenden Zellen auf GH und/oder IGF-1</li> <li>- <u>6-Thioguanin:</u> kaum schädliche</li> </ul>	<p><b>B</b></p> <p>UK, Ref.35</p>

							<p>Effekte auf Proliferation der Chondrozyten, aber Verlangsamung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>MTX</u>: kein Effekt</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>geringe Körpergröße, Osteoporose</u>: häufig, da Therapie während Wachstumsphase</li> <li>- <u>Störung der physiologischen Zellaktivität der Wachstumsfugen-chondrozyten und/oder Knochenzellen</u>: skeletale Wachstumsprobleme, Manifestation der Effekte auf Wachstumsfuge und Reduktion der Zellzahl und/oder Verlust der funktionellen Integrität der Extrazellulärmatrix</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
33/Sorva R	1997	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<u>N=33</u> mit ALL	<p><u>Sehr geringe Typ-I-Kollagensyntheserate und Degradation</u> bei neu diagnostizierten ALL-Kindern</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serummarker bei Diagnose, während Induktion (1,4,6 Wochen) und während Erhaltungstherapie (8,12. Woche)</li> <li>- geringer Kollagenturnover bei ALL, zunächst verschlechterte Werte mit anschließender Erholung</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Typ-I-Kollagenturnover</u>: i.Vgl. zu Diagnose Veränderungen relativ gering (Synthese/Degradation), bis Ende 12-Wochenintervall Normalisierung (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>- <u>PINP</u>: -2,6 SDS,weiterer Abfall während erster Therapiewoche (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- <u>PICP</u>: -1,5 SDS, weiterer Abfall während erster Therapiewoche (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- <u>ICTP</u>: -2,5 SDS, Erhöhung bis Ende der Induktionsphase (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	<b>B</b> Finnland, Ref.30

								<b>Nachsorge: -</b>	
34/Strauss AJ	2001	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1987-1995	<u>N=176</u>  <u>mittlerer Follow-up:</u> 7,6y	<u>Knochenmorbidity</u> bei Kindern mit ALL-Therapie	<p><b>Allgemein:</b> - 5y-erkrankungsfreies Intervall 79% +/-3%</p> <p><b>Therapie:</b> - <u>Gr.1.</u> Prednison während Postremission 1987-1991 - <u>Gr.2</u> Dexamethason 1991-1995</p> <p><b>Risiken:</b> - <u>Alter:</u> 9-18 LJ. bei Diagnose (p&lt;0,01) - <u>Geschlecht:</u> männlich (p&lt;0,01) - <u>Dexamethason:</u> p&lt;0,01, höheres Frakturrisiko (5y-CI 36% +/-5% vs. 20% +/- 4% mit Prednison, p&lt;0,04), aber nicht für Osteonekrose</p> <p><b>Spätfolgen:</b> - <u>Knochenmorbidity:</u> 5y-kumulative Inzidenz (CI) 30% +/-4% - <u>Frakturen:</u> 5y-CI 28% +/-3% - <u>Osteonekrose:</u> 5y-CI 7% +/- 2%</p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>B</b> USA, Ref. 38
35/Tauchmanova L	2002	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<u>N=41</u>  <u>Follow-up:</u> 1-10 y nach allo SCT  <u>Zellkultur:</u> kolonisierendes Fibroblasten (CFU-F)-Assay	<u>Langanhaltende Knochenschäden</u> - Detektion durch DEXA, Phalangeale Osteosonogrammetrie, in vitro Wachstum von Markzellen nach alloSCT	<p><b>Allgemein:</b> - Zellkultur, um Repopulationskapazität der klonogenen Fibroblastenprogenitoren (osteogenstromale Linie) zu bestimmen - DEXA/phalangeale OSG können komplementäre Informationen zur Knochendichte nach alloSCT liefern - Knochenverluste können bis Jahre nach Transplantation stattfinden, Langzeitverluste durch Unfähigkeit der Osteoblastenpräkursoranzahl-Regeneration in stromalen Stammzellkompartiment</p> <p><b>Therapie:</b> - <u>Busulfan-Cyclophosphamid-Regime</u></p> <p><b>Risiken:</b></p>	<b>B</b> Italien; Ref.46

							<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMD allg:</u> innerhalb ersten 3y nach Transplantation gering, Stabilisierung bei Schenkelhals, Verbesserung bei Lumbalwirbeln</li> <li>- <u>Lumbalwirbel, Schenkelhals:</u> BMD signifikant erniedrigt (<math>p &lt; 0,001</math>) i.Vgl. zu Kontrollen, T-Score-Abfall weniger als 1 SD bei 29%/52%</li> <li>- <u>phalangeale Densitometrie-werte:</u> signifikant erniedrigt (<math>p &lt; 0,001</math>) i.Vgl. zu Kontrollen, T-score-Abfall bei 68% , niedrig bis 10y nach Transplantation, inverse Korrelation mit Amenorrhöedauer und chronischer GvHD (Langzeitsteroidtherapie)</li> <li>- <u>CFU-F:</u> permanent erniedrigt, , signifikante Korrelation zwischen CFU-F-Wachstum und Densitometriewerten beider Techniken</li> <li>- <u>Osteocalcin:</u> gering während gesamten Follow-ups</li> <li>- <u>Osteonekrose:</u> bei geringer Schenkelhals-BMD</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
36/Tillmann V	2002	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<p><u>N=28</u> (17m, 11w)</p> <p><u>Alter:</u> 5,7-14,7 LJ.</p> <p><u>Follow-up:</u> 5y nach Therapieende</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=28 gesunde Kinder (alters-</p>	<p><u>Männliches Geschlecht und geringe physische Aktivität</u> sind vergesellschaftet mit reduzierter Wirbelknochendichte bei Überlebenden kindlicher ALL</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA, Körperfett, nach Alter/Geschlecht adjustiertes Körperfett (<math>\%FM_{adj}</math>), Knochendichte, volumetrische lumbale BMD (<math>BMD_{Vol}</math>), physische Aktivität mit Akzelerometer/Fragebogen</li> <li>- <u>Männliche Überlebende mit reduzierter lumbal-BMD,</u> keine Reduktion bei Mädchen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p>	<p><b>B, A</b> UK, Ref.52</p>

					/geschlechtsge matcht)		<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- männliches Geschlecht, geringes Aktivitätslevel, Hochdosis-MTX i.v. (N=18): geringe lumbale BMD<sub>Vol</sub></li> <li>- Hochdosis-MTX i.v.: (N=18) signifikant höhere %FM<sub>ad</sub> als bei intrahekaalem MTX (N=10; 141 +/- 70% vs. 98 +/- 37%, p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Frakturen</u>: N=1 (m) während Therapie</li> <li>- <u>Gesamtkörper-/lumbalflächen-BMD</u>: kein Unterschied zwischen den Gruppen, mittlere lumbale flächen-BMD bei Überlebenden signifikant geringer als bei Kontrollen (0,303 +/- 0,036 g/m<sup>3</sup> vs. 0,323 +/- 0,03 g/m<sup>3</sup>, p&lt;0,01), hauptsächlich verursacht durch Werte der Jungen (0,287 +/- 0,032 g/m<sup>3</sup> vs. 0,312 +/- 0,027 g/m<sup>3</sup>, p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Wöchentlicher Aktivitäts-score (Fragebogen)</u>: signifikant kleiner bei ALL (geometrisches Mittel 50 vs. 74, p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p>	
37/van Beek RD	2006	<b>I Ib</b>		Kohorten- studie	N=90 (51m, 49w)  Alter: 8,6-38,5 LJ.  Follow-up: Mittel 12,7y (2-	Kein Unterschied <u>zwischen Prednisolon und Dexamethason-Therapie im Bezug auf Knochendichte und Wachstum bei Langzeitüber-</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA</li> <li>- Keine Unterschiede der Gruppen in Größe, BMD, Körperzusammensetzung</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gr.1: Prednisolonprotokoll: N=47, N=19 zusätzlich ZNS-</li> </ul>	<b>B, A</b> Niederlande, Ref.47

						29,7)	lebenden kindlicher ALL	<p>RT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.2: Dexamethasonprotokoll: N=43, ohne CRT</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT: geringere Größe/Gesamtkörper-BMD, Magermasse geringer, Lumbalwirbel-BMD normal nach ZNS-RT</u></li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe, Zielgrößen-korrigierte Körpergröße, BMD, Magermasse: kein Unterschied zwischen Gruppen</u></li> <li>- <u>Prozentuales Körperfett: erhöht bei Prednisolon (SDS +0,46, p&lt;0,05) mit höherem BMI als normal (SDS 0,88, p&lt;0,01), bei Dexamethason nur erhöhter BMI (SDS 0,52, p&lt;0,05)</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
38/van der Sluis IM	2002	<b>Iib</b>		Kohortenstudie		<u>N=61</u>	Veränderte <u>Knochendichte/ Körperzusammensetzung und erhöhtes Frakturrisiko</u> bei kindlicher ALL	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parametererhebung bei Diagnose, 1y nach Therapieende</li> <li>- <u>nach Therapieende Tendenz zur Verbesserung der BMD, Körperzusammensetzung</u></li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteopenierisiko durch Erkrankung und CT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lumbalwirbel-BMD: signifikant reduziert bei Diagnose, gering während Therapie</u></li> <li>- <u>Gesamtkörper-BMD: normal bei Diagnose, schneller Abfall in ersten 32 Wochen</u></li> </ul>	<b>B, A</b> Niederlande, Ref.37

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- mit intensiver CT</li> <li>- <u>Offensichtliche volumetrische Lumbalwirbel-BMD</u>: reduziert, aber ohne Signifikanz bei Diagnose/ Follow-up</li> <li>- <u>Knochenformationsmarker</u>: erniedrigt bei Diagnose, Anstieg Resorptionsmarker während Therapie</li> <li>- <u>Frakturnrate</u>: 6x höher bei ALL, nicht nur während/ sondern auch kurz nach Therapie</li> <li>- <u>Magermasse</u>: reduziert bei Baseline</li> <li>- <u>Körperfett</u>: signifikanter Anstieg während Therapie</li> </ul>	
39/van der Sluis IM	2000	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<p><u>N=23</u></p> <p><u>Alter</u>: 12,2-25,4 LJ.</p> <p><u>Follow-up</u>: Mittel 9,6y (7,9-11,4)</p>	<p><u>Knochendichte, Körperzusammensetzung und Größe</u> bei Langzeitüberlebenden kindlicher ALL</p>	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragebogen zu physischer Aktivität, Calcium-Aufnahme, Krankengeschichte</li> <li>- 10y nach Therapie keine Langzeit-Nebeneffekte der Hochdosistherapie sichtbar, falls ohne CRT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL-6-Protokoll der holländischen Kinderleukämie-Studiengruppe mit Hochdosis-Dexamethason /Methotrexat, ohne CRT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Calciumaufnahme</u>: positive Korrelation mit BMD</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lumbalwirbel-BMD, Gesamtkörper-BMD, offensichtliche volumetrische Lumbalwirbel-BMD</u>: im Mittel</li> </ul>	<p><b>B, A</b></p> <p>Niederlande, Ref.42</p>

							<p>normal, N=0 BMD unter -2 SDS, N=1 volumetrische BMD unter -2 SDS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Magermasse, prozentualer Fettgehalt, Größe</u>: mittlerer SDS nicht signifikant unterschiedlich zu Null</li> <li>- <u>traumatische Frakturen</u>: N=9 (N=8 während/kurz nach Therapie)</li> </ul>	
40/Warner JT	1999	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<p><u>N=35 (14m) ALL-Langzeit-Überlebende</u></p> <p><u>Kontrollgruppe: N=20 (10m) Überlebende anderer Krebserkrankungen</u> <u>N=31 (17m) gesunde Geschwister</u></p>	<u>Relative Osteopenie nach ALL-Therapie</u>	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL-therapierte Kinder sind osteopen</u></li> <li>- <u>multifaktorieller Mechanismus</u>, v.a. CT-induziert</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit Therapie</u>: je länger, desto signifikanter Anstieg Knochenmineralisierung (%), bei Wirbelsäule signifikant anders bei ALL und anderen Erkrankungen, da Mineralisationsgewinn bei ALL langsamer</li> <li>- <u>Physische Aktivität, Übungshäufigkeit</u>: korreliert mit Hüft-Mineralisierungsgrad (%) (p&lt;0,01, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>MTX, Ifosfamid, Bleomycin</u>: Reduktion der Mineralisierung (%) der Wirbelkörper</li> <li>- <u>6-Mercaptopurin, Cisplatin</u>: Mineralisierungsreduktion (%) der Hüfte</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wirbel-/Hüft-Mineralisierung</u></li> </ul>	<b>B</b> UK, Ref.38

								(%): reduziert bei ALL (92,4 (8)% vs. 100,4 (9,7)%, p<0,005) /reduziert bei ALL i. Vgl. zu anderen Krebs-erkrankungen und Kontrollen (89 (11,5)% vs. 96,1 (11,7)% und 100,4 (9,2)%, p<0,0005)	
								<b>Nachsorge:</b> -	
41/Wiernikowski JT	2005	<b>I Ib</b>		Kohorten-studie		N=10 (9m)  Alter: 3,6-14,6 y	Alendronat aufgrund steroid-induzierter Osteopenie bei Kindern mit ALL oder non-Hodgkin-Lymphom	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> - Alendronat 1x/Wo, Calcium 1x/d für sechs Monate - <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> - Gesamtkörper-/Lumbar-wirbelminalisierung: Z-Score-Anstieg bei N=7/9 (Mittel 0,49/0,51) - Osteocalcin/C-terminales Telopeptid Typ I-Kollagen: mehr Formation als Resorption - Calcium/25-(OH)Vit.D3: normal während Therapie - PTH: initialer Spike, dann Rückgang auf Baselinewerte in 4. Woche - Motorische Funktion/QoL: etwas Verbesserung	<b>B</b> Kanada, Ref.29
								<b>Nachsorge:</b> -	
42/Kimoto T	2009	<b>IV</b>		Single Case Report	Erfassungszeitraum: Juni 2003	N=1 (w)  Alter/Größe: 6 LJ./114 cm (-0,7 SD)  Diagnose: BCR-ABL positive CML,	Wachstumsverzögerung eines mit Imatinib therapierten Mädchens	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - Imatinib 400 mg/m <sup>2</sup> /d (Ziel: Erhalt der molekularen Remission über 4y ohne Nebenwirkungen) <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - Größe:	<b>B,W</b> Single Case Report Japan, Ref.4

						chronische Phase		<p>Wachstumsratenreduktion innerhalb der 4 Therapiejahre (121cm/-2,7 SD im 11. LJ.), nach 8 Therapie Monaten tendenziell höhere Wachstumsrate (6,2 cm/8 mo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochenformation:</u> geringere Markerlevel (Alkalische Phosphatase/Osteocalcin), aber höher als ebenfalls reduzierte Knochenresorptionswerte (Deoxypyridinolin/Urin), nach 8 Monaten Therapie Formationsanstieg</li> </ul>	
43/Breccia	2009	<b>IV</b>		Review		<p><u>Versuch zum Glukose-Stoffwechsel:</u> humane BCR-ABL-positive Zellen (Zelllinien CML-T1/K562), BCR-ABL-negative Zelllinie (HC-1)</p>	<p><u>Metabolische Konsequenzen der Imatinib-Mesylat-Therapie:</u> Veränderungen des Glc-/Lipid-/Knochenmetabolismus</p>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Versuch zum Glukosestoffwechsel:</u> Exposition mit Imatinib (Inkubation 96 h)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Versuch zu Glukosestoffwechsel:</u> keine metabolischen Veränderungen bei HC-1-Zellen, Abnahme der Glukoseaufnahme (Imatinib 0,1-1,0 µmol/l) bei BCR-ABL-positiven Zellen (supprimierte glykolytische Zell-/ansteigende mitochondriale Krebszyklus-Aktivität mit reduzierter C3-Laktat/erhöhter C4-Glutamat-Konzentration), verbesserter mitochondrialer Glc-Metabolismus aufgrund</li> </ul>	<p><b>B, A</b> Italien; Ref.36</p>

								<p>hoher Nucleosidtriphosphat-Bereitstellung, Umkehr des Warburg-Effektes durch Imatinib, höhere Konzentrationen führten zu Apoptose durch Glycerophosphocholinanstieg (Membran-Degradationsprozesse), Glc-Substratflusskontrolle könnte ein wichtiger Mechanismus von Imatinib bzgl. der Antiproliferationsvorgänge sein (hohe GLUT-1-Affinität bei BCR-ABL-positiven Zellen -&gt; Anstieg Glc-Aufnahme), andere Studie: wichtige Rolle der GLUT-1 als Glc-Transportregulationsmediatoren (Internalisation bei 90% der GLUT-1-Oberflächenrezeptoren der BCR-ABL-positiven Zellen durch Imatinib mit starkem Hexosenaufnahmeanstieg, weitere Studie: Imatinib reduzierte Glc-Aufnahme durch geringere Anzahl plasmamembrangebundener GLUT-4-Transporter bzw. Induktion der Apoptose/ Wachstumsstillstand durch inhibierte c-Kit-Aktivität, klinische Beobachtungen: therapeutischer Benefit bei GI-stromalen Tumoren (reduzierte Glc-Aufnahme (Positronen-Emissionstomografie mit 18-Fluor-2-Deoxy-D-Glc zur frühen Evaluation der</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>Imatinibantwort auf Therapie))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Typ-II-Diabetes</u>: Studie: Diabetikerin mit CML nach Imatinibtherapie komplette zytogenetische Remission und Diabeteskontrolle ohne Lebensstilveränderungen, Studie: N=9 Diabetiker mit Imatinib-Therapie, N=7 mit Diabetes vor Therapie, Rest während Therapie, kein Effekt auf glykämische Kontrolle (aber untersch. Erkrankungen, Imatinib-Dosierungen 100-600 mg), Studie: u.a. schwere Hypoglykämien bei Nicht-Diabetikern, Hypothesen: Imatinib könnte Diabetes durch <math>\beta</math>-Zellebensfähigkeit-/Anzahlkonservierung beeinflussen (Inhibierung nicht-rezeptor-Tyrosinkinase-c-abl, die stress-aktivierte Protein-kinase JNK/p38 MAP-Kinase, Tumorsuppressor p73/Caspase 9 promoted), erhöhte Insulinsensitivität erhöht sekundär den „verschlankenden“ Imatibeffekt (Fettumbau ohne BMI-Änderungen), Reduktion der c-JUN-N-terminalen Kinase im peripheren Gewebe und pankreatischen Inseln, JNK-Promotion durch akute/chronische Entzündungsstimuli wie</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								<p>ROS, c-abl-Aktivierung zur Phosphorylierung mitogen-aktivierter Proteinkinase/ extrazellulärer signal regulierter Kinase, die wiederum JNK promoted (Imatinib könnte JNK negativ durch c-abl-Inhibierung modulieren), Wirkung von Imatinib auf PDGF-R welcher LRP-Phosphorylierung induziert (niedrigere FFS-Synthese, reduzierte Lypotoxizität, erhöhte periphere Insulinsensitivität), Tiermodell: Imatinib schützte NOD-Mäuse vor D.m. ohne Th1/th2-Aktivität und <math>\beta</math>-Zellanzahl zu beeinflussen, bei STZ-Mäusen Schutz vor <math>\beta</math>-Zelltod aufgrund Zytokin-kombinationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Nilotinib</u>: kompetitive Inhibition der Tyrosin-phosphorylierung an ATP-Bindungsstelle mit höherer Bindungsaffinität für ABL-Kinase als Imatinib, aktiv bei Imatinib-resistenten Zelllinien mit mutierter ABL-Kinase, Studie: N=13 CML mit Imatinib-Resistenz, N=8 in chronischer Pahse, N=3 Beschleunigungsphase, N=2 blastische Phase (medianes Alter 52 LJ.), keine Alterationen des glykämischen Profils, N=4 mit vorheriger Imatinib-therapie, N=3 mit</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								<p>sekundärer Resistenz/ N=1 mit primärer, alle Patienten mit FG-Levelanstieg im Vgl. zu Prä-Imatinib-Baseline-Phase, keine diabetischen Alterationen, N=1 mit Nilotinib-Absetzen dabei Erholung des Nüchtern-Glc-Spiegels auf Normalniveau, signifikante Unterschiede der medianen FG-Level bei respondern/non-respondern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dasatinib</u>: N=1 Typ II-Diabetiker mit CML und Imatinib/Nilotinib-Resistenz: Verbesserung des glykämischen Profils, Hypothese: Inhibierung des src-Kinase-Signalweges, dadurch Reduktion Nüchtern-Wert bzw. Wirkung auf extrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-abhängige pankreatische Enzymsekretion (insulin)</li> <li>- <u>Atheroskleroseprotektion durch Imatinib</u>: Studie: Zytokinreduktion/Rückgang Adhäsionsmoleküle (ICAM-1/VACAM-1) durch PDGF-R-Inhibition, bei diabetischen ApoE-Knock-out-Mäusen Fähigkeit zur Reduktion der Plaqueflächen-Läsion mit reduzierter Infiltration wicher Muskelzellen und Makrophagen, verringerte PDGF-R<math>\beta</math>-Expression/ Phosphorylierung, verringerte Zytokin CTGF-Expression (promoted Adhäsion, Migration,</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>Fibroblastenproliferation, induziert Vaskularisation in vivo), Imatinib+lokal-vaskularer Adenovirus-vermittelter VEGF-C-Transfer bei Cholesterin-gefütterten Kanninchen führt zu verminderter Intraläsions-Makrophagen-Migration, erhöhter intimaler Muskelzellapoptose, reduzierter Neointima-formation, beschleunigter Re-Endothelialisierung durch PDGF-R/c-abl-Inhibierung, Imatinib Wirkung auf humane Aortenmuskelzellebensfähigkeit/Proliferation mit Induktion der Apoptose, Verhinderung Gefäßstabilisierung (kritisch für neovaskuläre Reifung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lipidstoffwechsel in vivo:</u> N=9 mit CML/hypereosinophilem Syndrom mit Hyperlipidämie und Imatinib-Therapie, alle Hypercholesterinämie, N=4 Hypertriglyzeridämie, N=8 Cholesterinämie-Normalisierung, Triglyzerinlevelnormalisierung N=3 nach 30d-Therapie, langfristige Cholesterin-/Triglyzeridlevelerholung</li> <li>- <u>Knochenstoffwechsel:</u> mit Imatinib sich schnell entwickelnde Hypophosphatämie mit Korrelation zu jüngerem Alter und hoher Dosierung, Verringerung</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>jonisierten Calciums, erhöhte renale Phosphatexretion, kompensatorischer PTH- Anstieg, direkte Knochenformationsstimulation mit eingeschränkter Resorption</p>	
44/Barr RD	2010	<b>IV</b>			Review	<p>Imatinibmesylat bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankung</p>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsrückgang:</u> französische, nationale Phase-IV-Studie bei chronischer Phase CML, N=22 mit mittlerer Z-Scoreerniedrigung von 0,37 in erstem Behandlungsjahr (N=1 dramatisch mit Reduktion von 74.Prz. auf 9.Prz. innerhalb 3 Jahren), australische Studie mit N=2 Wachstumsfugendicken-Reduktion durch Chondrozytenproliferationsinhibition, evtl. vermittelt durch PDGF-β-Rezeptor –Aktivitätsreduktion (Erholung im Verlauf der Therapie, aber trotzdem negativer Effekt auf Wachstum)</li> <li>- <u>Knochendichte:</u> reduziert (kortikale Reduktion bei schwedischer/australischer Studie, klinisch signifikante Reduktion bei 2/3 der Patienten)</li> <li>- <u>Gynäkomastie, FSH-Anstieg, Inhibin-B-Reduktion</u></li> </ul>	<p><b>B</b> Kanada, Ref.116</p>
							<p><b>Nachsorge: -</b></p>	

45/Vandyke K	2010	<b>III</b>		Tiermodell	Sprague-Dawley-Ratten  <u>Evaluation:</u> Nach 4/8/12 Wochen	<u>Tyrosinkinaseinhibitor</u> <u>Dasatinib dysreguliert Knochen-Remodelling</u> durch Osteoklasteninhibition in vivo	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abl-/Src-Kinaseinhibitor, Hemmung des Makrophagen-Kolonisierungs-stimulierenden Faktor-Rezeptors c-fms</li> <li>- Erhöhung trabekularen Knochenvolumens durch Osteoklastenaktivitätshemmung, Dysregulation des „Remodellings“</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dasatinib bei CML mit Imatinibmesylat-Intoleranz/Resistenz</li> <li>- <u>Dasatinib 5 mg/kg/d oder Vehikel oral/EE oder Zoledronsäure (100 µg/kg/6 Wochen) s.c.</u></li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Osteoblasten:</u> Formationsauflösung, c-fms-Spezifitäts-Beeinflussung</li> <li>- <u>Gesamtknochendichte/tibiale-kortikale-Dicke:</u> unbeeinflusst</li> <li>- <u>Spongiosa an proximaler Tibia:</u> Erhöhung des trabekularen Volumens/ Dicke im µCT bei <u>Dasatinib /Zoledronsäure, erniedrigte Osteoklastenzahl/oberfläche, niedrige Osteoklastenmarker (C-terminale Kollagen-Crosslinks)</u></li> <li>- <u>Mineralische Appositionsrate, Knochenformationsrate, Osteocalcin, N-terminales Propeptid des Typ-1-Kollagens: nicht verändert</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>B</b> <b>Tiermodell</b> Australien, Ref.58
--------------	------	------------	--	------------	---	---	--	---

46/O´ Sullivan S	2009	<b>III</b>		Fallserie		<u>N=9</u> mit BCR-abl positiver CML	<u>Verringerter Knochen- Turnover trotz persistierend sekundärerem Hyperpara- thyreoidismus während ausgedehnter Imatinib-Therapie</u>	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - Imatinibmesylat 400 mg/d <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mild sekundärer Hyperparathyreoidismus</u></li> <li>- <u>signifikante Ca-/P- Erniedrigung:</u> p&lt;0,05/p&lt;0,0001</li> <li>- <u>PTH-Anstieg: p&lt;0,0001</u></li> <li>- <u>Biphasische Antwort im Knochenturnover:</u> initialer Anstieg der Formation mit folgendem Abfall der Formations-/Resorptions- marker</li> <li>- <u>Knochendichte:</u> Anstieg an Lumbalwirbeln (95%CI 3,6%[1,6;5,5],p&lt;0,003), Gesamtkörper (95% CI [1,4%[0,2;2,5]]), proximaler Femur ohne Änderung</li> <li>- <u>Gewicht, Fettmasse:</u> signifikanter Anstieg (p&lt;0,0001)</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> - <u>Evaluation der Skelettveränderungen nach längerer Anwendung</u>	<b>B, A</b> USA, Ref.30
47/Berman E	2006	<b>I Ib</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 2002-2003	<u>N=16</u> mit geringen Phosphat- werten  <u>N=8</u> <u>mit normalen Werten</u>	<u>Veränderter Knochen- /Mineralisations- stoffwechsel</u> bei Patienten mit Imatinibmesylat- Therapie	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypophosphatämie</u> bei Patienten durch Inhibition des Knochen-Remodelling, v.a. bei normalem Serum-P</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imatinib</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> jünger in gering-P-Gr.</li> <li>- <u>Dosis:</u> höher bei gering-P-</li> </ul>	<b>B</b> USA, Ref.26

								Gr.	
								<b>Spätfolgen:</b>	
								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>PTH</u>: erhöht bei gering-P-Gr. (Median Phosphat 2,0 mg/dl)</li> <li>- <u>Calcium</u>: niedrig normal bei gering-P-Gr.</li> <li>- P-Exkretion/Urin: hoch in beiden Gruppen</li> <li>- <u>Osteocalcin</u>: merklich reduziert in beiden Gr.</li> <li>- N-Telopeptid Kollagen Crosslinks: merklich reudziert in beiden Gr.</li> </ul>	
								<b>Nachsorge: -</b>	

Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
--	------	--------------------------	-----------------------------------	-----------------	-------	------------	-------------------	---------------------------	----------------------------

### E.3.3 Kapitel – (Neben-) Schilddrüse, Nebennieren

**(Neben-) Schilddrüse, NN**

**2008-heute**

1/Bhatti P	2010	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 23y	aus CCSS- <u>Population:</u> N=12.547 5- <u>Jahres-Überlebende</u> (Diagnosestellung: zwischen 1970-1986, Dokumentatio n: 1979-2002, Follow-up: 2005),	Erfassung des <u>Langzeitriskos bzgl. Schilddrüsen-CA nach RT</u> (im Kindesalter)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=119 Schilddrüsentumore</li> <li>- Studie baut auf Erfahrungen der vorherigen Fall-Kontroll-Studie (an dieser Population) auf (relatives (ERR) vs. absolutes (EAR) Risiko)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT bis 20 Gy</u> (ERR: 14,6-fach erhöht 95%CI [6,8-31,5])</li> <li>- <u>RT &gt; 20Gy:</u> Abwärtstrend der Dosisabhängigkeit</li> <li>- <u>Alter:</u> junges Alter bei RT (modifiziert ERR, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Geschlecht:</u> weiblich (modifiziert EAR, p=0,008)</li> <li>- <u>Zeitraum seit Exposition:</u> lange Zeit (EAR, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Neuroblastom:</u> egal, welche RT-Exposition</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsen-CA nach RT</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<p><b>T</b></p> <p>Ergebnisse nicht übertragbar auf Hodgkin-Lymphom, da hier ausgeschlossen, USA, Ref.29</p>
2/Bonato C	2008	<b>IIb</b>		Querschnittstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1985-2004  <u>Follow-up</u> nach 7,3 +/- 3,6 y	N=59 (69,5% m) <u>nach externer RT</u> untersch. Körperregionen  <u>Mittlere RT-Dosis:</u> 42 Gy	<u>Reduziertes Schilddrüsen-volumen/Hypothyreose nach RT</u> im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose</u> häufig bei Überlebenden nach externer Strahlentherapie</li> <li>- <u>Primärer Schilddrüsen-schaden</u> aufgrund kleinerem Schilddrüsen-volumen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Bestrahlungsort, geringes Schilddrüsenvolumen, männlich (78,2%), Medulla-</li> </ul>	<p><b>T</b></p> <p>detaillierte Diagnostik im Methodenteil Brasilien, Ref. 42</p>

								<p>blastom (61,5%), RT in Hochrisikozonen (<math>p &lt; 0,09</math>), negative Korrelation zwischen TSH-Höhe und Zeitraum seit RT (<math>p &lt; 0,03</math>) und TSH und Schilddrüsenvolumen (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u> (TSH <math>&gt; 4,2 \mu\text{IU/ml}</math>): 39%, 17,3 % klinisch, 73,9 % subklinisch (Zeitpunkt: 3,5 +/- 1,9 y nach RT; Alter: 7,6 +/- 3,4 LJ.)</li> <li>- <u>Sekundäre, zentrale Hypothyreose</u>: 5,1%</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
3/Brignardello E	2008	<b>III</b>		Kohortenstudie		N=129 nach RT (Schädel, Hals, oberer Thorax)	Sonografisches Screening nach Schilddrüsen-CA bei Überlebenden von Krebserkrankungen im Kindesalter	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>primäre Hypothyreose</u>: N=37</li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose</u>: N=7</li> <li>- <u>(Solide) Schilddrüsenknoten</u>: N=35</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>jährliche</u> Untersuchung der Schilddrüse bei Risiko (Sono evtl. halbjährlich, Feinnadel-Biopsie)</li> </ul>	<b>T</b> USA, Ref. 20
4/Chow EJ	2009	<b>IIa</b>		Kohortenstudie	Diagnosestellung: zwischen 1970-1986 Dokumentation: 1979-2002 Follow-up: 2005)	aus CCSS-Population: N=3.579 5-Jahres-Überlebende	Erfassung von Schilddrüsen-dysfunktionen/CA bei ALL-Überlebenden	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose</u>: <math>\geq 20</math> Gy kranial + spinale RT (HR 8,3; 95% CI [3,3; 20,5]), kraniospinale RT (HR 6,1; 95% CI [1,1; 34,2]) i. Vgl. zu alleiniger CT, Hypophysen-Dosis <math>\geq 20</math> Gy kombiniert mit Schild-</li> </ul>	

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- drüsen-Dosierung <math>\geq 10</math> Gy</li> <li>- <u>Schilddrüsen-CA</u>: (SIR 30,3; 95%CI [14,5; 55,7]) i.Vgl. zu Normalbevölkerung</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: Hypophysen-Dosis <math>\geq 20</math> Gy kombiniert mit Schilddrüsen-Dosierung <math>\geq 15</math> Gy</li> </ul>	
							<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose</u>: 15y nach ALL-Diagnose 1,6% [95% CI 1,1;2,1]</li> <li>- <u>Hyperthyreose</u>: 15y nach ALL-Diagnose 0,6% [95% CI 0,3;1,1]</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weiterführende Langzeitkontrolle der Schilddrüsenfkt./Schilddrüsen-CA bei Risikopopulation</li> </ul>	
5/Delvecchio M	2010	<b>IIa</b>	Quer-schnitts-studie/Fall-Kontroll	<u>Erfassungs-zeitraum:</u> 1993-2004	<u>N=84 ALL-Überlebende</u> (50m,34w) <u>mittleres Alter</u> ( <u>Diagnose</u> ): 5,9 +/-3,6y  <u>mittleres Alter</u> ( <u>Rekrutierung</u> ): 12,1 +/-4,3y (4,3 +/-3,2y nach (Therapie-ende)  <u>Kontroll-gruppe:</u> N=60	<u>Schilddrüsenfkt. und Autoimmunität nach alleiniger CT</u> (ALL-Therapie im Kindesalter)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mittleres TSH/ft4 normal bei Überlebenden/Kontrollen</li> <li>- Detektion Anti-TPO, TG-AK bei 5% Kontrollen</li> <li>- Schilddrüse im jüngeren Alter anfälliger für Schäden</li> <li>- kein Überlebender mit klinischen Zeichen/Symptomen einer Hypo-/Hyperthyreose/palpier- o. sichtbarem Kropf</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- negative Korrelation TSH mit Alter bei Diagnose (<math>p=0,01</math>)/Alter zu Therapieende (<math>p=0,008</math>)</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH-Erhöhung: 8,3% (Kontrollen: 5%) mit normalem Sono</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen-Follow-up bei allen „off-therapy“-ALL-Patienten,</u></li> </ul>	<p><b>T</b> Italien, Ref.30</p>

								basierend auf Altersklassen, frequenter im jungen Alter	
6/Gleeson H	2009								nur Abstract -> ausgeschlossen
7/Massimino M	2009	<b>IV</b>		Review			Erfassung <u>iatrogen verursachter Schilddrüsenstörungen</u> nach pädiatrischer Krebsbehandlung	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dreidimensionale (konform-) Bestrahlung/Protonen-RT erlaubt Dosisreduktion/Dosisverteilung, geringere Exposition gesunder Gewebe</li> </ul> <p><b>Risiken: s. u.a. Spätfolgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen</u>schäden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hochrisikofelder (<math>p &lt; 0,01</math>): Hals, WS (C2-T2), Hirnstamm (falls posterior-anterior), Waldeyerscher Ring, supraklavikuläre/ nasopharyngeale Region</li> <li>- mittelgradiges Risiko: Waldeyerscher Ring, Schädel bis C2, Hirnstamm (lateral), Lungen</li> <li>- geringes Risiko: Schädel, Augenhöhle, frontaler/parientaler Lappen, Abdomen, Hoden</li> <li>- Schilddrüsen-CA: Risiko bis 20-29 Gy erhöht, rückläufig &gt;30 Gy, bei erhöhtem TSH + RT-geschädigtes Gewebe, bei multiplen Knoten, ab einem Knoten Risiko verdoppelt</li> </ul> </li> <li>- <u>Knotenbildung/CA</u>: bis 40y nach RT erhöhtes Risiko, rückläufig ab ca. 30.Jahr, weiblich, junges Alter bei RT, Neuroblastom, Wilms´ Tumor, Hodgkin/Non-Hodgkin</li> <li>- <u>Hormonmangel</u>: CT Risiko (für einen Mangel aus Trias GHD, Hypothyreose, Pubertätsstörungen)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>morphologisch</u>: Schäden vaskulärer/follikulärer (Schild-</li> </ul>	<p><b>T</b></p> <p>Italien, Ref.76</p>

- drüsen-) Zellen schon bei 1,5 Gy (RT-induzierte) Punktmutationen: RAS-Gene, G-Protein TSH-Rezeptor, DNA-Strangbrüche (Translokation, Rekombination), RET/NTRK1-Onkogen-Veränderungen
- RET/PTC1- Translokation (parazentrische Inversion 10q21, 60-80% bei papillärem Schilddrüsen-CA, 45% Adenomen
- RET/PTC3-Veränderung: v.a. bei aggressivem papillärem Schilddrüsen-CA und bis zu 10y nach Tschernobyl
- Hypothyreose: direkte Korrelation mit RT-Dosierung, geringerem Schilddrüsenvolumen ( $p < 0,001$ ), Alter bei RT-RT-Schema, craniospinale RT

**Nachsorge:**

- Prävention Schilddrüsen-CA post-RT: TSH-Suppression mit Hormonersatz
- Subklinische primäre Hypothyre.: Sono oB, hohes TSH, normales fT3/T4 -> Wiederholung Tests nach 2 Mo: L-Thyroxin initial 1-2 mcg/kg/d, zweimonatiges Monitoring bis euthyreot, dann jährlich Sono, halbjährlich Hormonstatus bis Pubertät, dann jährlich
- Knoten: Knoten im Sono mit/ohne abnormen Hormonleveln
  - Knoten <1 cm erneut Sono (Bestätigung) nach 3 Mo, generell L-Thyroxin als TSH-Suppression ( $< 0,3$  mM/ml), Sono 4 Mo nach Erreichen Suppression
  - > Knoten gleich: Sono nach 6

							<p>Mo, dann jährlich, Hormone alle 6 Mo</p> <p>-&gt; Knoten signifikant größer: Hemi-/totale Thyreodektomie (je nach Knotenanzahl), dann TSH-Suppressionstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knoten &gt;1cm</u> Cytohistologie: Feinnadelaspirations-Biopsie (mit Sono falls nötig): falls benign -&gt; L-Thyroxin, Follow-up wie Knoten &lt;1cm, falls malign oder unentwickelte Tumorzellen -&gt; Op, - &gt;2 cm/Adenom: OP, TSH-Suppression auf unbestimmte Zeit</li> <li>- <u>Schilddrüsen-Protektion bei craniospinaler RT</u>: TSH-Suppression mit L-Thyroxin, 70% mit Ersatz keine Hypothyre. vs. 20% ohne Ersatz</li> </ul>		
8/McMullen T	2009	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1996-2007	N=53 nach Schädel-/Halsbestrahlung (<18 LJ.) und ko-existentem Hyperparathyreodismus	<u>Hyperparathyreodismus</u> nach RT	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angaben über Auftreten Hyperparathyreodismus 0,06-14%</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen-OP</u> (totale Thyreodektomie) nach vorheriger Schädel-und Hals-RT</li> <li>- Patienten mit TBI für Knochenmarkstransplantation: Schilddrüse direkt im Bestrahlungsfeld, außerhalb bei kranialer</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyperparathyreodismus</u>: 10%, innerhalb der ersten 20 y nach RT im Kindesalter, nach 34y bei RT als Jugendlicher (N=1)</li> <li>- N=4 konventionelle parathyreote Adenome, N=1 parathyreotes Lipoadenom</li> <li>- <u>verminderte postoperative Calciumwerte</u>: 100%</li> </ul>	<b>T</b> Australien/Neuseeland, Ref.38

								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lebenslanges Screening der Calcium und PTH-Werte bei Risiko (Routineassessment)</li> </ul>	
9/Taylor AJ	2009	<b>IIb</b>		Report	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1940-1991  <u>nach Jahren:</u> <1970 1970-1979 1980-1991  <u>Therapie:</u> mit/ohne RT/CT  <u>Erkrankung</u>	<u>N=17.980</u> 5y-Überlebende aus der <u>Britischen Kinderkrebs-Studie</u> (BCCSS)	Erfassung des Risikos für <u>Schilddrüsen-CA (Zweittumor SPN)</u> nach Krebserkrankung im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Median Follow-up: 17,4y</li> </ul> <b>Therapie: -</b>  <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen-CA:</u> nach Hodgkin (22%) [RR 3,3 (1,1-10,1)], Non-Hodgkin (14%) [RR 3,2 (1,1-10,7)], Leukämie (26%) [RR1,0] (p&lt;0,001), ZNS-Tumor (20%), RT [RR 4,6 (1,4-15,1)] (p=0,0003),</li> <li>- Positive Familienhistorie bzgl. medullarem Schilddrüsen-CA</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen-SPN:</u> 62% papilläre, 30% follikuläre CA's, 8% andere Histologie -&gt; 88% nach RT der/um Schilddrüse, standardisiertes Insidenzrisiko 18,0 (95%CI 13,4-23,8)</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach CCLG:</u> Schilddrüsen-Palpation: jährlich nach RT (Hals, WS, Mantel, Mediastinum, TBI) -&gt; Sono, falls auffällig</li> <li>- <u>nach COG:</u> Beginn 5y nach Therapieende, jährliche Palpation, Sono oder Feinnadelaspiration bei Auffälligkeit (Hochrisikopopulation: weiblich, junges Alter, TBI, Schilddrüsenbestrahlung max. 30 Gy)</li> </ul>	<b>T</b> Fragebogenmethode, Großbritannien, Ref.30
10/Toogood AA	2009	<b>III</b>		Report	<u>Erfassungszeitraum:</u>	<u>N=10.091</u> Überlebende	<u>Hypothyreose bei erwachsenen</u>	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b>	<b>T</b> nur Abstract!

					1940-1991 nach Jahren: <1970 1970-1979 1980-1991  Therapie: mit/ohne RT/CT  Erkrankung	aus der <u>britischen</u> Kinderkrebs- Studie (BCCSS)	<u>Überlebenden</u> einer kindlichen Krebs- erkrankung	<b>Risiken:</b> - <u>Hypothyreose:</u> - <u>Erkrankung:</u> Hodgkin (19,9%), ZNS Neoplasien (15,3%), Non- Hodgkin Lymphom (6,2%), Leukämie (5,2%) - <u>Therapie:</u> RT Hodgkin (p=0,0001), RT ZNS Neopl. (P<0,0001), NICHT RT Leukämie (p=0,3)	UK, Ref.?
<b>2004-2007</b>									
<b>1970-2003</b>									
<b>Handrecherche<sup>3</sup></b>									
1/Black P	1998	<b>III</b>		Fallserie		N=18 <u>Überlebende</u> <u>mit</u> <u>sekundärer</u> <u>Tumor-</u> <u>erkrankung</u>	Erfassung <u>sekundärer</u> <u>Schilddrüsentumore</u> nach Krebstherapie im Kindesalter	<b>Allgemein:</b> - N=18 mit Schilddrüsen-CA aus N=239 mit sekundär-malignen Neoplasien - N=17 papillär, N=1 follikulär - RT in den meisten Fällen orthovoltage (tele-cobalt)	<b>T</b> Deutschland, Ref.31

						<p>N=11 weiblich</p> <p><u>Primärtumore</u> : N=6 Hodgkin N=6 ALL N=1 AML N=2 Ewing-Sarkom N=3 andere</p>		<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=15 RT Hals/Schädel</li> <li>- Intervall zwischen Primärtherapie und Schilddrüsen-CA-Diagnose 4-19y (Median:8y)</li> <li>- <u>Hodgkin-Therapie</u>: RT 25-42 Gy für 4-6 Wochen + CT</li> <li>- <u>ALL/AML</u>: 18-24 Gy kranial + CT</li> <li>- <u>Ewing-Sarkom</u>: RT Femoral-region/distaler Humerus + CT</li> <li>- <u>Wilm's Tumor</u>: keine RT, aber CT</li> <li>- <u>Nasopharyngealer Tumor</u>: 45 Gy + CT</li> <li>- <u>Thyreotektomie</u>: N=6</li> <li>- <u>Partielle Resektion</u>: N=12</li> <li>- <u>Zusätzliche Radiojod-Behandlung</u>: N=13</li> <li>- <u>Lymphknoten-Metastasen-Entfernung</u>: N=5</li> </ul> <p><b>Risiko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Korrelation zwischen RT-Dosis und Schilddrüsen-CA</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsen-CA</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>jährliche Schilddrüsenuntersuchung nach Schädel-/Halsbestrahlung</u>: inklusive Sono und TSH</li> <li>- <u>CAVE: Metastasen der Lymphknoten</u> könnten nach diesem Schema in 50% der Fälle entdeckt werden</li> </ul>	
2/Borgstrom B	1994	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie (longitudinal)	Erfassungszeitraum: 5y (1980-1985)	<p>N=35 (21m, 14w) <u>5-Jahres-Überlebende</u>  <u>hochgradig</u></p>	Schilddrüsenfunktion nach allogener Knochenmarkstransplantation im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Patient mit klinischen Symptomen einer Hypothyreose</li> <li>- <u>Aplastische Anämie</u>: Transplantation ohne vorherige TBI -&gt; keine</li> </ul>	<b>T</b> single-center Schweden, Ref.31

						<u>aplastische Anämie:</u> N=6  <u>Leukämie:</u> N=27  <u>andere:</u> -Gaucher´s Erkrankung -CID  <u>mittleres Alter bei BMT:</u> 10,2y		Schilddrüsenstörungen - <u>Leukämie:</u> 10 Gy TBI in einer Fraktion - <u>11% mit Schilddrüsenwerten innerhalb Referenz</u> - Schilddrüsendysfkt. bei BMT hauptsächlich nach TBI <b>Therapie:</b> - L-Thyroxin bei hohem TSH (>5) <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>hohes TSH, geringes T3/T4: 11%</u> - <u>hohes basales TSH, normales T3/T4: 37%</u> - <u>überschiessende TSH-Antwort bei TRH-Test bei normalen T3/T4/basal-TSH-Werten: 41%</u> <b>Nachsorge:</b> - 89% mit Anzeichen für Störungen der Schilddrüsenachse -> nach BMT mit TBI evtl. <u>prophylaktische Gabe L-Thyroxin</u> über einige Jahre erwägen	
3/Carter EP	1989								<b>T</b> nur Abstract, zu kleine Fallzahl -> ausgelassen
4/Darzy KH	2005								<b>NN, Hypophyse</b> neben pädiatrischen auch erwachsene Patienten, Zuordnung im Ergebnisteil nicht möglich
5/Darzy KH	2005								<b>T</b> neben pädiatrischen auch erwachsene Patienten, Zuordnung im Ergebnisteil nicht möglich
6/Devney RB	1983	<b>IIb</b>		Fall-Serie/ Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1971-1978	<u>N=28</u> (17w, 11m) Kinder mit Hodgkin	<u>Serielle Schilddrüsenfunktionsmessungen</u> bei Kindern mit	<b>Allgemein:</b> - kein Patient mit alleiniger CT mit Hypothyreose - nicht alle Fkt.-Störungen sind	<b>T</b> USA, Ref.31

Alter bei  
Diagnose:  
4-16y

Hodgkin-Erkrankung

irreversibel -> Normalisierung  
möglich (Identifikation ent-  
sprechender Patientengruppen  
nötig)

**Therapie:**

Behandlungsregim:

- CT: N=4 -> euthyrot
- RT (Mittel: 43,8 Gy): N=15
  - bei primärer Hypothy. -> euthyrot oder Hormonersatz
  - bei kompensierter Hypothy.-> euthyrot oder Hormonersatz oder weiter primäre/kompensierte Hypothy.
- euthyrot
- RT+CT: N=9
  - bei primärer Hypothy. -> Hormonersatz
  - bei kompensierter Hypothy.-> euthyrot oder Hormonersatz oder weiter primäre/kompensierte Hypothy.
- euthyrot

**Risiken:**

- höchstes Risiko: Therapie kombinierter Modalitäten (RT+CT)
- längeres Intervall (>21d) zwischen Lymphangiografie und RT (p=0,13)

**Spätfolgen:**

- Hypothyreose: 88% nach Hochdosis-RT (p<0,001), max. 45,7 Gy
- kompensierte Hypothyreose: N=16 ( N=14 asymptomatisch, ohne Hormonersatz, davon N=3 umschlagen in euthyrot)
- Umschlagen primärer Hypothy. in Normalfkt. ohne Hormonersatz: N=4
- Hyperthyreose: 7%, N=1 mit CT,

								N=1 mit RT	
								<b>Nachsorge: -</b>	
7/Favus MJ	1976								zu alt? -> ausgeschlossen
8/Fleming ID	1984	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1962-1978	N=298 <u>5-Jahres-Überlebende nach Hals-RT</u>  N=153 Hodgkin  N=95 ALL  N=28 Lympho-epitheliom  N=22 diverse Tumore	Schilddrüsendysfkt. und Neoplasien nach Hals-RT im Kindesalter	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - meiste Patienten mit zusätzlicher CT  <b>Risiko: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>normales fT3/fT4, erhöhtes TSH:</u> N=17 - <u>niedriges T3/T4, erhöhtes TSH (Hypothyreose):</u> N=9 - <u>Hyperthyreose:</u> N=1 - <u>Thyreoditis:</u> N=2 - <u>Schilddrüsenneoplasien:</u> N=2 CA, N=2 Adenom, N=1 kolloider Knoten, N=2 undiagnostizierte Knoten  <b>Nachsorge:</b> - <u>Hals-RT:</u> regelmässiges Monitoring (knotige Schilddrüsenveränderungen, Schilddrüsen-Diagnostik falls indiziert) - <u>direkte Exposition der Schilddrüse:</u> Risiko für Schilddrüsentumore	<b>T</b> USA, Ref.27
9/Green DM	1980	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1978	N=27 <u>Überlebende einer Hodgkin-Erkrankung nach Hals-RT</u>	Erfassung der Schilddrüsenfunktion nach Hals-RT (Hodgkin)	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> - N=31 RT <u>hohe Dosis inklusive Schilddrüse</u> - N=N=26 <u>Mantel-RT</u> - N=5 RT <u>kleine Dosis inkl. Schilddrüse</u> - <u>N=14 Lymphangiogramm</u> 1-46 d vor Hals-RT, N=13 ohne - <u>32,4% ohne Lymphang. und mit normalem TSH</u>	<b>T</b> USA, Ref.24

							<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfkt.:</u></li> <li>- kein Lymphangiogramm vor Therapie (67,7%), unter 13 LJ. bei Hals-RT (64,8%), Kombination aus beidem (N=6/7)</li> <li>- <u>Lymphangiografie:</u> mit Ethiodol -&gt; unterdrückt 24h-<sup>131</sup>I-Aufnahme für ≥12 Monate -&gt; Hypothyreose möglich (Jodo-Tyrosinsynthesehemmung)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>erhöhtes TSH:</u> 36,7%, N=3 mit Lymphang. (Ø nach 19 Monaten), N=7 ohne Lymphang. (Ø nach 43 Monaten)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- theoretisch müsste protektiver Hormonersatz während Hals-RT-Phase (ohne Lymphangio.) Inzidenz der Schilddrüsendysfkt. Senken, aber hier nicht speziell untersucht</li> </ul>	
10/Inskip PD	2001	<b>IV</b>		Review		Erfassung von <u>Schilddrüsentumoren nach RT</u> im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>weibliches Geschlecht</u> (3-fach erhöht)</li> <li>- <u>papillär:</u> nach Hochdosis-RT, junges-mittleres Alter (danach Abwärtstrend)</li> <li>- <u>RT-Dosis:</u> abflachende Dosis-Wirkungs-Beziehung ab 5 Gy (Balance zytotoxische/ cancerogene Effekte), Hochdosis blockiert Zellproliferation, tötet oder inaktiviert Zellen (Hypothyreose), absolutes Risiko 0,4 Fälle/10<sup>4</sup> PY-Gy , RR/Gy bis 1,1/Gy (~200 CA 's/10.000 Patienten mit 20Gy; Follow-up 25y)</li> </ul>	<b>T</b> USA, Ref.50

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter</u>: &lt;5 LJ. am sensitivsten, inverse Beziehung Alter bei RT – CA´s spiegelt altersabhängig Zellproliferation/Schilddrüse wieder, neue Regime vermeiden nach Möglichkeit kraniale RT vor 3.LJ</li> <li>- <u>Zeitraum nach RT</u>: Auftreten CA´s ab 5-10y nach RT, max.10-20y, danach Risiko-Rückgang, erhöhtes Risiko noch nach 30-50y vorhanden, Auftreten meist nicht vor Pubertätsbeginn</li> <li>- <u>Art des Primärtumors</u>: erhöhte Inzidenz bei Hodgkin, non-Hodgkin, Neuroblastom, Wilms-Tumor, ALL, ZNS-Tumore</li> <li>- <u>Potenzierung RT-Effekte</u>: Stimulation Zellteilung in Schilddrüse durch Senkung der Schilddrüsenhormone (Jodmangel/strumigene Substanzen in Ernährung)</li> </ul>		
							<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>spontanes bzw. RT-induziertes CA</u>: meiste Tumore papillär 60% (hohe Heilungsrate bei Früh-erkennung), follikulär 20%, medullar und anaplastisch 5-15%, Umwandlung papillär -&gt; anaplastisch möglich</li> </ul>		
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening asymptomatischer Patienten könnte frühere Diagnosestellung ermöglichen</li> </ul>		
11/Katsanis E	1990	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungs-Zeitraum:</u> 1977-1986	<u>N=80 (40w,40m)</u> <u>2-Jahres-Überlebende nach BMT</u>	<u>Schilddrüsendysfkt. nach BMT</u>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schema vor BMT</u>: - <u>aplastische Anämie</u> -&gt; Hochdosis-CT total-lymphatische RT (750 cGy)</li> </ul>	<b>T</b> USA, Ref.28

						<p><u>N=27</u> aplastische Anämien <u>N=28</u> akut-nicht-lymphatische Leukämie <u>N=25</u> ALL</p>		<p>- <u>Leukämie</u> -&gt; Hochdosis-/Einzeldosis-TBI (750-850 cGy) (N=33), fraktionierte TBI (1320 cGy) (N=20)</p> <p><b>Risiko: s. Spätfolgen</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kompensierte Hypothyreose:</u> N=20/80 nach 12,3 (4-30) Monaten post-BMT, N=7 mit transientem TSH -&gt; Normalisierung 60 Monate post-BMT</li> <li>- <u>unbehandelte, kompensierte Hypothyreose:</u> N=7</li> <li>- <u>transient, kompensierte Hypothyreose:</u> N=7</li> <li>- <u>kompensierte Hypothyreose mit Hormonersatz:</u> N=6</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> bei aplastischer Anämie 5-Jahres-Inzidenz signifikant höher bei alleinigem Methotrexat (82%, N=32) vs. Methotrexat (N=35)+ Antithymozytoglobulin + Prednison (16%) (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>häufiger kompensierte als primäre Hypothyreose nach BMT</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kompensierte Hypothyreose:</u> engmaschige körperliche Untersuchung, serielles Schilddrüsen-Fkt.-Screening</li> </ul>	
12/Lando A	2001	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1991	<p><u>N=38</u> mit prophylaktisch, kranialer RT</p> <p><u>N=57</u> nur CT, ohne CRT</p>	<u>Schilddrüsenfunktion</u> Überlebender einer ALL – Signifikanz prophylaktischer, kranialer RT	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsenfkt.- Prüfung 1,2-18,3y (Median:7,6y) nach Therapieende</li> <li>- normale T3/T4-Werte bei allen Patienten (ausgenommen bei oraler Kontrazeption)</li> <li>- Median zwischen Behandlung und</li> </ul>	<b>T</b> Dänemark, Ref.17	

						<p>ALL-Diagnose vor 15 LJ (0,5-14,8y)</p> <p>Überlebende aus dem dänischen Krebsregister</p>	<p>Follow-up 9,1y bei nicht kranialer RT vs. 4,2 y bei CRT (p&lt;0,001)</p> <p>-</p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TRH-Test:</u> TSH vor, nach 30/150 Minuten TRH-Stimulation 49% niedriger in CRT-Gruppe, nach 4y keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen mehr nachweisbar</li> <li>- <u>T4:</u> signifikant höher in CRT-Gruppe (p=0,003), nach Therapieende 19,9% weiter höher bei CRT, aber Abfall von -1,5%/y (p=0,025) (kein Abfall bei non-CRT)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>1.-5y nach RT:</u> jährliches Follow-up der Plasma-TSH-Level und peripheren Hormone</li> <li>- <u>konstant-normale Funktion über 4-5y:</u> längeres Follow-up-Intervall</li> </ul>	
13/Pottern LM	1990	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1938-1969	<u>exponierte Population I:</u> N=1.590 <u>mit RT</u> (Lymphoide Hyperplasie), 24 cGy -> N=1.195 beantwortete Fragebögen -> N= 602 mit Ergebnis aus klinischer Untersuchung <u>nicht-</u>	<u>Schilddrüsenknoten</u> nach RT bei lymphoide Hyperplasie – vgl. Fragebogen vs. klinische Befunde	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Untersuchung:</u> Schädel/Hals, Größe, Gewicht, Puls, RR, Schilddrüsenhormone, Inspektion Oropharynx, Palpation Parotis-/submandibular-Drüsen, zervikale Lymphknoten, Schilddrüse, bei okkultem Ergebnis Schilddrüsen-scan, bei Knoten Aufklärung über OP-Möglichkeit</li> <li>- <u>RT-Exposition Gruppe I:</u> ca. 24,1 Gy</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>jüngeres Alter bei Exposition:</u> höchstes Risiko &lt;4 LJ.</li> </ul>	<b>T</b> detaillierte Angaben über Dosimetrie, RT-Lokation, Inhalte Fragebogen im Methodikteil USA, Ref.25

					<p>exponierte Population II  N=1.499 mit alleinige OP -  &gt; N=1.063 beantwortete Fragebögen  -&gt; N= 457 mit Ergebnis aus klinischer Untersuchung</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>höhere Dosierung RT</u>: relatives Risiko/cGy ldt. Fragebogen: 64% [95% CI (20-230)]; ldt. Untersuchung: 7% [95% CI (3-20%)]</li> <li>- <u>palpable Knoten</u>: weiblich, jüdisch, (39% vs. nicht-jüdisch 5%)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenknoten</u>: höheres relatives Risiko RT-induziert von 15,8 (64/cGy) vs. 2,7 bei OP</li> <li>- <u>Gruppe I</u>: 4,3% Knoten in Krankengeschichte, 10,3% palpable Knoten oder Thyreodektomienarbe (Gruppe II: 0,3%, 4,2%)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>klinische Untersuchungen, die Vergleichdaten nicht-exponierter Patienten berücksichtigen</u></li> <li>- besser Durchführung klinischer Untersuchungen, zu hohe <b>BIAS</b> bei Fragebogenmethoden</li> </ul>	
14/Ron E	1989	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<p><u>Erfassungszeitraum</u>: 198-1960</p> <p>N=10.834 nach RT wegen Tinea capitis (&lt;16 LJ.)</p> <p><u>Kontrollgruppe</u>: N=10.834 nicht-Exponierte , N=5.392 Geschwisterkinder</p>	<p>Erfassung von <u>Schilddrüsenneoplasien nach gering-Dosis-RT</u> in Kindheit</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT-Dosis</u>: 9 cGy -&gt; 4-faches Risiko (95% CI [2,3-7,9]) maligner, 2-faches (95% CI [1,3-3,0]) benigner Tumor, Dosis-Wirkungs-Beziehung linear <ul style="list-style-type: none"> <li>→ relatives Risiko/cGy 0,3; absolutes Risiko/10<sup>6</sup> PY-cGy 13,0</li> <li>→ Anstieg Risiko von RR 3,3 (6,2 cGy) auf 6,1 (21,4 cGy)</li> </ul> </li> <li>- <u>Alter</u>: hohes Risiko &lt;5 LJ.</li> <li>- <u>Geschlecht, Herkunft, Alter</u>: RR 4,0;2,3;1,8 für Schilddrüsen-CA, Adenome, Knoten; Excess Risiko</li> </ul>	<p><b>T</b>  Israel, USA, Ref.27</p>	

								<p>1,2;0,7;0,6 pro 10.000 Patienten/y</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Herkunft</u>: 3-fach höheres Risiko für Asiaten, Afrikaner</li> <li>- <u>Zeitraum seit RT</u>: 10-20%-höheres Risiko bei &gt;20y</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsentumore</u>: N=98 (Exponierte) vs. N=51 (nicht-Exponierte)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lebenslang Risikopopulation</li> </ul>	
15/Rose SR	1999	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungszeitraum</u>: 1995-1997</p> <p><u>Evaluation</u>: 1-16 y nach Tumordiagnose</p>	<p><u>N=208</u> Überlebende (68w, 140m)</p> <p><u>N=110</u> Hirntumore</p> <p><u>N=14</u> anderweitige Hals/Hirntumore</p> <p><u>N=11</u> solide Tumor (Schädel/Hals)</p> <p><u>N=73</u> Leukämie</p>	<p>Diagnostik versteckter <u>zentraler Hypothyreose</u> nach kindlicher Krebserkrankung</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Diagnostik</u>: nächtlicher TSH-Anstieg und TRH-Test</li> <li>- <u>TSH-Anstieg identifizierte 71%, TRH-Test 60%</u> der zentralen Hypothyreosen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kraniale RT-Dosis</u>: hohe Inzidenz für zentrale-, Misch-, mild primäre Hypothyreose nach 10 y abhängig von Dosierung (p&lt;0,0001)</li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose</u>: 50% 5y nach supracellaren/nasopharyngealen Tumoren, 35% nach supratentorialen/posterior fossa Tumoren/ BMT, 20% nach nicht-kraniellen Tumoren</li> <li>- <u>(Misch-) Hypothyreose</u>: 20% 5y nach BMT</li> <li>- <u>primäre Hypothyreose</u>: 20% 5y nach nasopharyngealen/posterior fossa Tumoren/BMT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>fT4</u>: N=160 im unteren Drittel der Referenz, N=48 im oberen Drittel</li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose</u>: 34% der niedrig-fT4 mit geringem TSH-Anstieg oder geringem/ver-</li> </ul>	<p><b>T, W</b> USA, Ref.66</p>

zögertem TSH-Peak oder verzögertem TSH-Abfall nach TRH; 14% der hoch-fT4

- (Misch-) Hypothyreose: 9% der niedrig-fT4 zentrale Hypothyreose mit milder TSH-Erhöhung
- milde, primäre Hypothyreose: 16% der niedrig-fT4 (TSH 5-15 mU/L), 17% der hoch-fT4
- GHD: von N=62 mit zentraler Hypothyreose 34% ohne Entwicklung GHD; <1/2 schlecht wachsender Patienten entwickelte subtile Hypothyreose nach kranialer/kraniospinaler RT

**Nachsorge:**

- 92% mit zentraler Hypothyre., 27% mit (Misch-) Hypothyre. wären allein mit den gängigen Baseline Schilddrüsenfunktionstests nicht erkannt worden
  - TSH-Anstieg/TRH-Test sollten durchgeführt werden
- jährlich Wachstumsverlauf, TSH, fT4
- Nachsorgschema bei Überlebenden: fT4 im oberen Bereich Referenz (2/3) und
  - a) basales TSH normal -> kein Achsenproblem, falls Wachstum normal -> jährlich fT4 + TSH
  - b) basales TSH erhöht -> primäre Hypothyreose, SchilddrüsenhormongabefT4 im untersten Drittel der Referenz und
  - a) baseles TSH normal -> mögliche zentrale Hypothyreose wenn Wachstum

								<p>verlangsamt -&gt; falls ft4 &lt; als unterste Grenze Schilddrüsenhormongabe, wenn nicht TSH-Anstieg und TRH-Test</p> <p>b) <u>basales TSH erhöht</u> -&gt; primäre Hypothyreose/ (Misch-) Hypothyreose. -&gt; Hormontherapie oder TSH-Anstieg/TRH-Test vor Gabe</p>	
16/Schmiegelow M	2003	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	Erfassungszeitraum: 1970-1997	<p>N=71 (45m, 26w)</p> <p><u>Diagnose:</u> &lt;15 LJ.</p> <p>N=29 mit kraniospinaler RT (<u>CSI</u>)</p> <p>N=42 mit kranialer RT (<u>CIR</u>)</p> <p><u>Kontrollen:</u> N=27</p>	Schilddrüsenfunktion nach Hirntumor-Therapie (RT/CT)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mittleres Alter bei RT</u> 8,4y (0,8-14,9)</li> <li>- <u>mittlerer Follow-up-Zeitraum</u> 12y (2-28)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kein signifikanter Unterschied</u> bzgl. der biologischen Effektdosis auf hypothalamo-hypophysäre Achse (CSI 55 Gy,</li> <li>- <u>CSI/CIR Einfluss auf Achse:</u> -&gt; Hypothyreose</li> <li>- <u>CT ohne Einfluss auf Achse</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>niedriges ft4/T3</u> (im Vgl. zu Kontrollen): CSI/CIR</li> <li>- <u>höherer Median basales TSH</u> (im Vgl. zu Kontrollen und CSI): CIR ohne CT</li> <li>- <u>höheres TSH:</u> CT+RT</li> <li>- <u>längerer Zeitraum seit Follow-up:</u> inverse Beziehung_p=0,001</li> <li>- <u>beste Vorhersagekraft bzgl. basalem TSH:</u> ft4 (p&lt;0,0001), Zeitraum seit Follow-up (p=0,02), T3 (p=0,06)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>primäre Hypothyreose:</u> 24%, davon 71% mit CSI, 29% CIR</li> <li>- <u>milde/kompensierte Hypothyreose:</u> 73%</li> <li>- <u>offene primäre Hypothyreose:</u></li> </ul>	<b>T</b> Dänemark, Ref.24	

								<p>27%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>zentrale Hypothyreose: 6%</u></li> <li>- <u>überschiessende Antwort auf TRH-Test/verzögerter TSH-Anstieg nach CSI/CIR</u></li> </ul>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überwachung der Schilddrüsen-/hypothalamo-hypophysären Achse bei allen Hirntumor-Langzeitüberlebenden</li> <li>- Einsatz von Schilddrüsenhormonen falls TSH/ft4 über/unter Referenz zur Sicherstellung normalen Wachstums/Stoffwechsels</li> </ul>
17/Shafford EA	1999	<b>IIb</b>		Fallserie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-1989</p> <p>N=47 mit RT in <u>Hals-Region</u></p> <p>N=14 nur Halsregion (Ø 35 Gy)</p> <p>N=33 Hals + Mediastinum</p>	Schilddrüsenknoten-Entwicklung nach Hodgkin-Therapie (Hals-RT)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>fokale Abnormalität ≥0,5 cm</u> wurden feinnadelaspirations biopsiert bzw. radionuklear untersucht: N= 26 mit radionuklider Bildgebung, N=11 Feinnadelaspiration, N=10 OP</li> <li>- <u>geringe Sensitivität der alleinigen Schilddrüsen-Palpation</u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Follow-up:</u> längstes Intervall zwischen RT und TSH-Anstieg 94 Monate, zwischen RT und fokaler Abnormalität im Sono &gt;18y</li> <li>- <u>Gruppe 1:</u> N=34 ohne Thyroxin bei initialem Scan</li> <li>- <u>Gruppe 2:</u> N=13 mit Thyroxin initial</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>fokale Läsion auf Sono:</u> junges Alter bei RT (p&lt;0,02), längerer Follow-up (p&lt;0,01), Länge des Zeitraums indem TSH erhöht war (p&lt;0,09)</li> <li>- <u>Neubildung fokaler Abnormalitäten:</u> 65% während des</li> </ul>	<p><b>T</b> UK, Ref.18</p>

								<p>Follow-ups (Gruppe 1), davon 39% 10 y nach RT, 71% 15y nach RT</p>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Abnormalitäten:</u> klinisch detektierbar N=6 (Knoten N=2, diffuses Struma N=2, Thyrotoxikose N=1, (lymph node anterior triangle N=1)), mind. eine fokale 42%, restliche Anzeichen einer Thyrotoxikose</li> <li>- <u>abnorme Funktionstests:</u> 64%</li> <li>- <u>abnormes Schilddrüsen-Sono:</u> alle, 95% diffuse Atrophie</li> <li>- <u>Schilddrüsen-CA:</u> N=3</li> </ul>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>klinische Untersuchung</u> nicht sensitiv, <u>Sono</u> hilft bei Detektion, aber unsichere klinischer Signifikanz (Inzidentalome)</li> <li>- <u>klinische Untersuchung mit sorgfältiger Schilddrüsenpalpation</u></li> <li>- <u>1.-5y sechsmonatl. TSH, Thyroxin, dann jährlich</u></li> <li>- <u>Falls TSH über 1y erhöht:</u> Thyroxin (bis TSH &lt; 1 <math>\mu\text{U l}^{-1}</math>)</li> <li>- <u>Patienten mit Thyroxin bei im Vorfeld erhöhtem TSH und normalem Sono:</u> Absetzen Thyroxin nach 5y in Erwägung, Schilddrüsenmonitoring</li> <li>- <u>Sono:</u> erstmals 3y nach RT, dann jährlich, kann benign/malign nicht unterscheiden</li> <li>- <u>Feinnadelaspirationsbiopsie der Schilddrüse und/oder OP bei Läsionen <math>\geq 1\text{cm}</math> oder bei Größenzuwachs, v.a. bei</u></li> </ul>

								normalem TSH	
18/Solt I	2000	<b>III</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: 1971-1990	N=45, davon N=26 Überlebende eines Hodgkin	Vergleich der <u>Schilddrüsenfunktion</u> mit zugehörigem <u>Sonografieergebnis</u> bei Langzeitüberlebenden nach kindlicher Lymphom-erkrankung	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hohe Detektionsdichte</u> von Schilddrüsenabnormalitäten durch <u>Sono</u></li> <li>- <u>kein Patient mit primären Anzeichen einer Schilddrüsen-erkrankung</u></li> <li>- <u>N=19 mit Hodgkin und alleiniger CT</u>: davon N=18 mit normalem Sono + normaler Schilddrüsenfkt.</li> <li>- <u>Anwendung niedriger Dosierung/Schilddrüsen-<u>abschirmung/Vermeidung jodhaltiger Materialien bei RT empfohlen</u></u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hodgkin-Patienten</u>: Mantel-RT</li> <li>- <u>Non-Hodgkin-Patienten ohne RT</u>: 95% normale Schilddrüsenfkt./normales Sono, N=1 Hashimoto Thyreoditis</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Abnormalitäten</u>: RT-Dosis, Alter bei RT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>abnorme Sono-Ergebnisse</u>: 54% nach Hodgkin, N=11 mit normaler Schilddrüsenfkt.</li> <li>- <u>erhöhtes TSH</u>: 54%, davon 42% mit normaler Schilddrüsenfkt., N=8 Hypothyreose, N=4 kompensierte Hypothy., N=2 Hypophysenhypothy. bzw. Schilddrüsenhormonresistenz)</li> <li>- <u>Sono oB, aber abnorme Schilddrüsenfkt.</u>: N=6</li> </ul>	<b>T</b> Israel, Ref. 27

								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>periodisches Routinescreening</u> (Funktionstest/Sono) <u>bei Patienten mit Mantel-RT</u>, v.a. bei hohen Dosierungen im jungen Alter</li> <li>- falls indiziert weitere Beurteilung/Behandlung durch <u>Endokrinologen</u></li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> Referenznummer, Author

<sup>2</sup> Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit/ Klinische Relevanz/ Nutzen-Risiko/ ethische Verpflichtung/ Patientenreferenz

<sup>3</sup> Schottische LL/Lehrbuch

„tendenziell“ = in Statistik ohne eindeutige Signifikanz, Trend aber erkennbar

### E.3.4 Kapitel – Gonaden

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Vorein- stufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/Inter- vention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>2008-heute</b>									
1/Armstrong GT	2009	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie	Erfassungs- zeitraum: 1970-1986	N=235 (w)  Kontroll- gruppe: N>1.000 Geschwister- kinder  aus CCSS- Population	Abnormes Menarche- timing bei Über- lebenden von ZNS- Tumoren	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragebogen zu Eintritts- alter Menarche</li> <li>- ZNS-Tumore mit größerem Risiko für frühe/späte Menarche asoziiert</li> </ul> <b>Therapie:-</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: ≤4LJ. bei Diagnose hohes Risiko früher Menarche (OR 4; 95% CI [1,7-10]); &gt;10 LJ. bei Diagnose späte Menarche (OR 3; 95% CI [1,3-7])</li> <li>- RT-Dosis: &gt;50 Gy (OR 9,0; 95% CI [2,3-59,5]) - &gt; späte Menarche</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frühe Menarche: häufiger vor 10.LJ. als Geschwister (11,9% vs. 1%; OR 14,1;95% CI [7,0-30,9]), bei hypothalamo- hypophysärer RT (N=138) 14,5% vs. 4,5% ohne RT (OR 3,8; 95% CI [1,2- 16,5])</li> <li>- späte Menarche: häufiger nach 16.LJ. als bei Geschwistern (10,6% vs. 1,9%; OR 6,6; 95%CI</li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.34

								[3,4-11,4])	
2/Azem F	2008	<b>III</b>			Kohortenstudie	N=9 (w) nach Kryokonservierung ovariellen Gewebes  mittleres Alter: <u>Gr.A:</u> 25,2+/-2,7y <u>Gr.B:</u> 31,8 +/-6,8y	<u>Erfassung ovarieller Einschränkungen nach Ovariengewebskonservierung und/oder GnRH-a Begleitbehandlung vor Hodgkin-Therapie</u>	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein:</b> - Begleitbehandlung mit GnRH-a hat geringen Schutz-Effekt auf Ovarien  <b>Therapie:</b> - OTCP - ABVD-Regime - Begleitbehandlung GnRH-a (Gruppe A)/ohne GnRH-a (Gr.B)  <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>Menstruationszyklus:</u> Gr.A 6 Monate nach CT bei allen normalisiert, Gr.B N=4 Amenorrhoe, N=8 normal während/nach CT - <u>Ovarienschaden:</u> N=0 - <u>Schwangerschaften:</u> N=2 (Gr.A) im ersten Jahr nach CT  <b>Nachsorge: -</b>	<b>G</b> Isreal, Ref.17
3/Belogurova M	2011								ausgeschlossen, Konferenz-Abstract
4/Lee S									Originalarbeit nicht verfügbar, nur Korrespondenz
5/Blumenfeld Z	2008			Medline-Recherche	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1980-2008	N=9 Studien zur GnRH-a-Nutzung, N=4 mit zusätzlicher Kontrazeptiva-Nutzung  <u>Kontrollgruppe:</u> ohne nähere	<u>GnRH-a und orale Kontrazeption (OK) als Fertilitäts-erhalt bei Frauen während CT</u>	<b>Allgemein:</b> - GnRH-a/OK keine wesentlichen NW, GnRH kann Menometrorrhagie reduzieren -> deshalb von vielen Klinikern als Begleitbehandlung empfohlen, Evidenz zur Verhinderung POF aber ohne statistische Signifikanz	<b>G</b> <b>Medline-Recherche</b> Deutschland, Ref.80

						Beschreibung		<b>Therapie: -</b> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Insidenz früher ovarieller Schaden:</u> 11,1% bei GnRH-a/55,5% ohne GnRH-a, geringere Raten bei Kombination mit OKs in N=2 Studien/gesamt-Datenlage 13,2% mit OK, 29,8% ohne</li> </ul>	
6/Borgmann-Staudt A	2009							<b>Nachsorge: -</b>	ausgeschlossen, da nur Abstract
7/Carel JC	2009	<b>IV</b>		Expertenmeinung/ Konsensus			Konsensusstatement über <u>GnRH-a Verwendung</u> bei Kindern	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Versorgung mit GnRH-a als gonadaler Schutz bei CT nicht angezeigt</li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen: -</b> <b>Nachsorge: -</b>	<b>G</b> Kanada, Ref.125
8/Chow EJ	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-2000	N=483 (m) aus 4 Studien, Krebsdiagnose vor 20.LJ.  N=470 Nachkommen  <u>Kontrollgruppe</u> : N=4.150	<u>Reproduktionsfähigkeit</u> bei männlichen Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> geringes Alter bei Diagnose/CT (1,96 [1,22-3,17])/RT (1,95 [1,14-3,35])</li> <li>- <u>Ohne erhöhte Risiken für:</u> Komplikationen während Schwangerschaft, Frühgeburten, Malformationen</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>niedriges Geburtsgewicht:</u> &lt;2.500g (RR 1,43; 95% CI [0,99-2,05])</li> <li>- <u>Präeklampsie:</u> bei bestimmten Tumorarten des ZNS (RR 3,36; 95%</li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.39

								CI [1,63-6,90])	
								Nachsorge: -	
9/Cvancarova M	2010								ausgeschlossen, nur Konferenz-Abstract
10/Chow EJ	2008								in Wachstum umsortiert
11/De Bruin ML	2009								zurückgestellt, da lehrbuchartiger Review
12/De Sanctis	2009								ausgeschlossen, nur Abstract
13/Donnez J	2009								ausgeschlossen, nur Editorial
14/Edgar AB	2009								zurückgestellt
15/Fenner A	2011								ausgeschlossen, nicht wissenschaftlich
16/Fleischer RT	2011								ausschließlich Erwachsenenendaten
17/Fong SL	2009	<b>IIa</b>			Fall-Kontroll-Studie	<u>N=185 (w) Überlebende</u>  <u>Kontrollgruppe:</u> N=42 gesunde Kohorte  <u>mittlerer Follow-up:</u> 18,3y (4,1-43,4)y	<u>Ovarielle Reserven</u> erwachsener Überlebender kindlicher Tumoren mit AMH als Indikator (ovarieller Reserven)	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mittlere AMH-Konzentration ohne signifikanten Unterschied zwischen Kohorte/Kontrollen</u> (Median 1,7 vs. 2,1 µg/L; p=0,57), &lt;10 Prz. (N=49/182)</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Procarbazin:</u> ≥3 Zyklen: signifikant geringeres AMH (p=0,004)</li> <li>- <u>TBI, abdominale RT:</u> signifikant geringeres AMH (p&lt;0,001)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>AMH &lt;10 Prz.:</u> N=49/182 Überlebende</li> <li>- <u>AMH &lt; 1,4 µg/L (Cut-off-Level Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion):</u> 43% Überlebende</li> </ul>	<b>G</b> Niederlande, Ref.37

								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMH kann zur Identifikation von Risikogruppen für geringere Fertilität/vorzeitige Ovarieninsuffizienz genutzt werden -&gt; vor Therapie Konservierungsmöglichkeiten aufzeigen</li> </ul>	
18/Fong SL	2010	<b>IIa</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 200-2005</p> <p><u>N=40</u> Überlebende</p> <p><u>mittleres Diagnosealter:</u> 6,9 (0,1-16,8)y</p> <p><u>mittleres Intervall zwischen Diagnose/Evaluation:</u> 21,6 (7,4-36,1)y</p> <p><u>Kontrollgruppe</u> N=9.031 aus niederländischem Perinatal-Register</p>	<p><u>Schwangerschaften</u> bei weiblichen Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>keine Unterschiede</u> bzgl. Schwangerschaften zwischen Überlebenden/Kontrollen</li> <li>- Nachkommen der Überlebenden <u>normales Geburtsgewicht</u> nach Gestationsalter (mittleres Gewicht 2.503g vs. 1.985g ; p=0,22)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>abdominelle RT:</u> vorzeitige Geburt/nachgeburtliche Hämorrhagie bei Überlebenden (33% bei Überlebenden vs. 5% Kontrollen; p=0,007; mittlerer Gestationszeitraum=34,9 vs. 39,2 Wochen bei Kontrollen; p=0,001)</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Frauen mit abdomineller RT:</u> engmaschiges Geburten-Monitoring, inklusive optimierter,</li> </ul>	<p><b>G</b> Niederlande, Ref.32</p>	

								stationärer perinatal-Kontrollen	
								- keine Favorisierung von <u>Hausgeburten</u>	
19/Galvin KM	2010								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
20/Geens M	2008								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
21/Gelbaya TA	2010								ausgeschlossen, Therapiestudie
22/Green DM	2011	<b>IIa</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	N=3.619 (w) aus CCSS mit Diagnose vor 21.LJ.  <u>Kontroll-Gruppe:</u> N=2.081 Geschwisterkinder	<u>Verminderte Fertilität</u> weiblicher Überlebender von Krebserkrankungen mit <u>22-27 Gy-RT auf hypophysäre Achse:</u> Bericht der CCSS	<b>Allgemein:</b> - Fragebogenmethode, retrospektiv - Überlebende mit <u>genauso viel Schwangerschaften</u> wie Kontrollen (HR 1,07; 95% CI [0,97-1,19])  <b>Therapie:</b> - ohne oder mit geringer Streustrahlung ( $\leq 0,1$ Gy) auf Ovarien  <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> - <u>Infertilität:</u> signifikanter Rückgang der Fertilität mit HPT-RT-Dosis $\geq 22$ Gy  <b>Nachsorge:</b> -	<b>G</b> USA, Ref.30
23/Greenfield DM	2009								ausgeschlossen, nur Konferenzabstract
24/Herslag A	2011								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
25/Hohmann C	2011								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
26/Holoch P	2011								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
27/Hudson MM	2010	<b>IV</b>		Review		Überlebende aus CCSS  <u>Kontrollgruppe:</u>	<u>Reproduktivität</u> unter Überlebenden kindlicher	<b>Allgemein:</b> - Kryopreservation bei zytotoxischer Therapie - <b>Therapie:</b>	<b>G</b> USA, Ref.83

						<p>Geschwisterkinder</p> <p>Krebserkrankungen</p>	<p><b>Risiken: s.a. Spätfolgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>zytotoxische RT/CT:</u> gonadaler Schaden</li> <li>- <u>Alter bei Therapie, Geschlecht, genetische Faktoren</u></li> <li>- <u>Kumulative Dosis von Cyclophosphamid (7,500 mg/m<sup>2</sup> oder mehr) bzw. &gt; 3 Monate Kombinationstherapie mit Alkylatien:</u> Keimzellschaden</li> <li>- <u>CRT:</u> 18-24 Gy, w: reduzierte LH-Sekretion, kürzere luteale Phase</li> <li>- <u>RT:</u> m: 1-3 Gy reversible Azoospermie, &gt; 3 Gy irreversibel</li> </ul>	
							<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schwangerschaften:</u> weniger häufig bei weiblichen Überlebenden (RR 0,81, 95%CI [0,73-0,90]) bzw. Zeugung bei männlichen (HR 0,56; 95% CI [0,49-0,63])</li> <li>- <u>Veränderte Pubertät:</u> (vorzeitig, früh, schnelles Tempo, verzögert), beide Geschlechter, bei hypothalamo-hypophysärer RT, v.a. Niedrig-Dosis 18-24 Gy</li> <li>- <u>Gonadotropininsuffizienz/ Mangel:</u> beide Geschlechter, v.a. nach &gt; 30 Gy HP-RT</li> <li>- <u>Akuter Ovarienschaden:</u> innerhalb ersten 5y nach Diagnose; bei Alkylantien-CT, RT auf Abdomen,</li> </ul>	

								<p>Becken, Lumbosakral-WS, TBI, Oophorektomie, v.a. in höheren LJ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Menopause:</u> (vor 40.LJ.), Risikofaktoren siehe Ovarien-schaden</li> <li>- <u>Uterin-vaskuläre Insuffizienz, uterine Wachstumsprobleme:</u> Uterus-RT (Abdomen, Becken, Lumbosakral-WS, TBI), v.a. bei Wilms´Tumor und Müller-Anomalien</li> <li>- <u>Vaginalfibrose/Stenose:</u> Vagina-RT, v.a. bei Hypogonadismus (Östrogeninsuffizienz), chronischer GvHD</li> <li>- <u>Sexuelle Dysfkt./Dyspareunie:</u> Becken-OP, Hysterektomie, Vagina/ Uterus-RT, Hypogonadismus (Östrogeninsuffizienz)</li> <li>- <u>Spontanabort, neonateler Tod, vorzeitige Wehen, geringes Geburtsgewicht, fetale Malposition:</u> Uterus-RT (Abdomen, Becken, Lumbosakral-WS, TBI), bei Wilms´Tumor und Müller-Anomalien</li> <li>- <u>Azoospermie, Oligospermie:</u> Alkylantien-CT, RT inkl. Reproduktionsorgane (Becken, Hoden, TBI), Orchidektomie (bilateral), präpubertär bei Therapie reduziert Risiko</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<ul style="list-style-type: none"> <li>nicht</li> <li>- <u>Retrograde Ejakulation, Anejakulation, erektile Dysfkt.:</u> Becken-OP (retroperitoneale Knoten oder Tumordissektion, Zystektomie, radikale Prostatektomie), Becken-/Blasen-/WS-RT, v.a. bei Hypogonadismus (Androgeninsuffizienz)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
28/Jadoul P	2010								ausgeschlossen, Kryopreservation, keine Endo-Nachsorge
29/Johnston RJ	2009	<b>IV</b>		Review			<p><u>Normale ovarielle Funktion/Assessment ovarieller Reserven</u> bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Follikulärer Rückgang:</u> mittleres Alter von 37 y, Rückgang Fertilität, auch bei normaler Menses</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Nicht-/Vorhandensein der Menstruation kein verlässliches Assessment ovarieller Fkt.</u></li> <li>- <u>Perimenopause:</u> Erhöhung (follikularphasen) FSH mit stabiler Östrogenproduktion, aber schlechte Korrelation mit anderen Parametern ovariellen Schadens (AMH), Inhibin-B-Sekretion reduziert in früher, follikulärer Phase älterer Frauen</li> <li>- <u>Ovarielle Funktion:</u> AMH reflektiert Pool der Ur-follikel ohne große</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.54

								<p>Schwankung innerhalb des Zykluses, schon früher Rückgang bevor andere Marker anschlagen, Korrelation mit chronologischem Alter und antraler Follikelanzahl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Transvaginaler Ultraschall:</u> Ovarielles Volumen reduziert bei Überlebenden, Anzahl antraler Follikel 2-10mm beste Korrelation mit chronologischem Alter (weniger/kleinere)</li> </ul>	
30/Knopmann JM	2010	<b>IV</b>		Review			<p>Effekte auf Fertilität und Elternschaft nach Krebserkrankung im Kindes- bzw. reproduktionsfähigen Alter</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter:</u> erhöhte Inzidenz für ovariellen Schaden bei älteren Patienten (geringere prä-mordiale Follikelreserven), für testikuläre Schäden bei jüngeren (präpubertäre Hoden mit konstantem Turnover früher Keimzellen sensitiver als erwachsene Hoden)</li> <li>- <u>Dosis:</u> erhöhte Inzidenz für ovariellen Schaden bei höherer Dosis gonadotoxischer Substanzen; für testikuläre Schäden höhere Dosierung bzw. kumulative Effektdosis (anhaltende Azoospermie): Cyclophosphamid 19g/m<sup>2</sup>, Ifosfamid 42g/ m<sup>2</sup>, Busulfan 600 mg/kg, Mel-</li> </ul>	<p><b>G</b> USA, Ref.78</p>

								<p>phalan 140 mg/ m<sup>2</sup>, Procarbazin 4g/ m<sup>2</sup>, Chlombucil 1,4g/ m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Agenzen:</b> hohes Risiko gonadaler/testikulärer Schäden: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Chlomethin, Busulfan, Melphalan, Procarbazin, Chlorambuzil; moderates Risiko: Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin; geringes Risiko: Methotrexat, Vincristin, Fluorouracil, Bleomycin, Dactinomycin, Vinblastin</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: s. Risiken</b></p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
31/Koodiyedath B	2011								ausgeschlossen, Konferenz-Abstract
32/									nur Intervention ohne Nachsorge
33/Lawrenz B	2010								ausgeschlossen, doppelt
34/Lawrenz B	2011								ausgeschlossen, nur Projektbeschreibung
35/ Levine J	2011								ausgeschlossen, keine Nachsorge
36/Lewis SE	2008								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
37/Loren AW	2011								ausgeschlossen, nur Schwangerschaften
38/Magelssen H	2007	<b>IIa</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1971-1997	N=463 (m), N=284 (w) <u>aus RRM-Register</u> und 15-35 LJ. (MW 22 LJ.) bei Diagnose	Wahrscheinlichkeit einer Elternschaft/Schwangerschaft nach Krebserkrankung im jugendlichen bzw. jungen	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wahrscheinlichkeit einer ersten Elternschaft im 35.LJ.:</u> 63% (m) vs. 64% bei Kontrollen; 66% (w) vs. 79% Kontrollen (p=0,007)</li> <li>- N=487 (m), N=251 (w) kinderlos, N=130 (m), N=104 (w) ein Kind vor</li> </ul>	<b>G</b> Norwegen, Ref.31

						bevölkerung	Erwachsenenalter	Diagnose, N=1 Geburt nach Diagnose	
								<b>Therapie: -</b>	
								<b>Risiken: -</b>	
								<b>Spätfolgen:</b>	
								- <u>kongenitale Anomalien:</u> häufiger bei Männern mit Erstvaterschaft vs. Kinderlose (adjustierte OR 1,5; 95% CI[1,1-2,3])	
								- <u>geringes Geburtsgewicht/ vorzeitige Geburt:</u> erhöhtes Risiko bei Kindern überlebender Frauen (ORadj 2,3; 95% CI [1,1-5,0])	
								- <u>perinatale Mortalität:</u> erhöhtes Risiko bei Geburt nach Diagnose (ORadj 2,3; 95% CI [1,1-5,0])	
								<b>Nachsorge:</b>	
								- Bestehende Schwangerschaften nach Diagnosestellung sind <u>Hochrisikoschwangerschaften!</u>	
39/Marquis A	2010	<b>IIa</b>		Fallserie		<u>N=11 (m)</u> <u>Kontrollgruppe:</u> <u>N=80 gesunde Männer</u>	<u>Spermienanalytik</u> bei Patienten nach erfolgreicher ALL-Behandlung mit CT	<b>Allgemein:</b>	<b>G</b> Schweiz, Ref. 10
								- normale Geschlechtshormone bei allen Patienten, Ejakulationsvolumen (p=0,104), Morphologie (p=0,841), Motilität (p=0,680) ohne Unterschiede	
								- <u>alleinige CT</u> , auch in moderater Dosierung, hat gonadotoxische Effekte	

								<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schweizer Protokoll SPOG 79/84 ohne RT, aber mit Antimetaboliten (Thioguanin, Methotrexat, Cytosinarabinosid, Mercaptopurin), Vinka-Alkaloide (Vinkristin), Topoisomerase-2-Inhibitoren (Daunomyzin), Prednison, Alkylantien (Cyclophosphamid)</li> </ul>	
								<p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>pathologische Spermienkonzentration</u>: N=5/11 p=0,104</li> <li>- <u>verminderte Spermienzahl nach WHO-Kriterien</u>: N=4/11 p=0,013</li> <li>- <u>Senkung aller quantitativen Parameter der Samenanalyse</u>: alle</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>alle ALL-Überlebenden, v.a. mit alleiniger CT/ Niedrig-Dosis-Cyclophosphamid</u>: niedrige Parameter im Spermogramm</li> </ul>	
40/Martin I	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p>N=126 (72m, 54w)</p> <p>Alter: &lt;19 (7-18) LJ.</p> <p>Kontrollgruppe: gesunde Kinder</p>	<p>Gonadale Funktion und Pubertätsassessment innerhalb einer spanischen Kohorte Überlebender</p>	<p><b>Allgemein:-</b></p> <p><b>Therapie:-</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leydigzellinsuffizienz (schlechte pubertäre Entwicklung und/oder erhöhtes LH)</u>: höheres Risiko, falls älter bei Therapie (x 1,226/ y) und RT (x 5,663)</li> </ul>	<p><b>G</b></p> <p>Spanien, Ref.41</p>

							pädiatrischer Kreber- krankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Partielle Ovarien- insuffizienz (erhöhtes FSH und/oder LH):</u> höheres Risiko bei RT (x13.407)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verzögerte Pubertät: m: 8%</li> <li>- <u>tubuläre Insuffizienz</u> (kleine Hoden, erhöhtes FSH, geringes Inhibin B und/oder Azoospermie): m : 31,3% (ausgenommen prä- pubertäre Jungen)</li> <li>- <u>vorzeitige, fortge- schrittene Pubertät:</u> w:19%</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- allg: <u>sorgfältiges Assess- ment während Pubertät</u> mit regelmässigem follow- up der pubertären Entwicklung, FSH, LH, Inhibin B</li> <li>- <u>pubertäre Jungen:</u> Testosteron, Spermato- gramm</li> <li>- <u>pubertäre Mädchen:</u> Östradiol, Ovarien-Sono als Ergänzung körperlicher Untersuchung/ Hormon- marker</li> </ul>		
41/Melo M	2009									ausgeschlossen, nur Konferenz-Abstract
42/Mitchell RT	2009	<b>IV</b>		Review			Männliche Fertilität/ Strategien der Fertilitäts- preservation nach	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT:</li> <li>- <u>Niedrig-Dosis:</u> Schäden</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.100	

							<p>Therapie kindlicher Tumoren</p>	<p>der Samenkanälchen, mit Wirkung auf Spermato gonien (0,1 Gy), Oligo spermie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>höhere Dosis (&gt;20 Gy):</u> greift Leydigzellen an, führt zu niedrigem Testosteron und erhöhten Gonadotropinen</li> <li>- <u>2-4 Gy:</u> Erholung der Spermatogenese</li> <li>- <u>6 Gy:</u> Azoospermie mindestens 2y</li> <li>- <u>20-24 Gy:</u> permanente Azoospermie</li> <li>- <u>fraktionierte RT:</u> Schaden an Samenkanälchen mit Erholung bei &lt;20% der Männer</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gonadotoxische Therapien:</u> RT auf Hoden, TBI, Alkylantien (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin, Cytarabin, Dacarbazin, Procarbazin, Nitroquellen wie Carmustin, Lomustin)</li> <li>- <u>CT:</u> Schaden an Samenkanälchen, vor allem bei Cyclophosphamid, Cisplatin, Kombination CY+ Busulphan mit &lt;20% Erholung der Spermato gonien, CY &lt;4 g/m<sup>2</sup> ohne RT oder andere Alkylantien ohne Folgen für Fertilität</li> <li>- <u>Allg.:</u> niedriges Risiko gonadaler Schäden bei ALL-Regimen, hohes bei TBI oder Hodgkin-</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------	---	--

								<p>Therapie mit Alkylantien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sekundäre Sexualmerkmale</u>: normal bei präpubertärer Behandlung, aber Effekte auf Samenkanälchen</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Azoospermie</u>: 30% (Studie: Kinder zwischen 2-16 LJ. mit versch. Tumoren), signifikant höheres FSH/geringeres Inhibin B, geringeres Hodengewicht/Spermienzahl, Biopsie zeigt beeinträchtigte Spermatogenese</li> <li>- <u>Oligospermie</u>: 18%, Median 11,6y nach Therapieende</li> <li>- <u>Hodenvolumen/erhöhtes FSH</u>: reduziert nach M. Hodgkin-Therapie 66%/87%</li> <li>- <u>erhöhtes LH/reduziertes Testosteron</u>: 17%/50%</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: 30-50 Gy vorzeitige Pubertät (w&gt;m), mind. 30 Gy längerfristig, echter Gonadotropinmangel</li> </ul>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Bestimmung der Gonadotropine/Testosteron bei präpubertären Patienten nicht informativ</u></li> <li>- <u>Wichtig</u>: Wachstums-/Pubertäts-Assessment, sekundäre Sexualmerkmale als Hinweis auf Testosteronproduktion,</li> </ul>

								<p>signifikanter Leydigzell-schaden führt zu verzögerter Pubertät, Hodenvolumen als Indikator von Samenkanälchenepithel (Spermatogeneschaden, erhöhtes FSH, niedriges Inhibin B bei Volumen &lt;10ml bei Pubertätsbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Follow-up</u> sollte immer <u>multidisziplinär</u> geschehen</li> <li>- <u>Fertilitäts-Konservierungsmethoden</u>: etabliert sind Abschirmung Hoden von RT, Modifikation der Behandlungs-Regime, Kryokonservierung, experimentell dagegen hormonelle Manipulation der gonadalen Umgebung, Kryokonservierung/Xenotransplantation der Keimzellen testikulären Gewebes</li> </ul>	
43/ Mueller BA	2009								ausgeschlossen, keine Endo-Nachsorge
44/Nabhan ZM	2010								ausgeschlossen, nur Case Report
45/Nandagopal R	2006	<b>IV</b>		Report COG-Guidelines			<p><u>Endokrinologische Spätfolgen kindlicher Krebstherapie</u>: Report der COG</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT ≥18 Gy</u>: vorzeitige, frühe Pubertät, normale Pubertät mit schneller Progression</li> <li>- <u>RT &gt;40Gy</u>: verzögerte Pubertät durch Gonadotropinmangel</li> <li>- <u>Geschlecht</u>: weiblich -&gt;</li> </ul>	<p><b>G</b> USA, Ref.46</p>

								<p>Gonadotropinmangel, vorzeitige Pubertät</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter</u>: jünger bei Therapie -&gt; Gonadotropinmangel, vorzeitige Pubertät</li> <li>-</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b> - vorzeitige Pubertät</p>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Pubertät</u>: jährlich bis sexuelle Reife Größe/Gewicht, Tanner- stadium, Hodenvolumen, FSH,LH,Testosteron/Östra- diol, falls schneller Wachstum Knochenalter</li> <li>- <u>W</u>: <u>Gonadotropinmangel</u>, <u>verzögerte Pubertät</u>, <u>vorzeitige Menopasue</u>, <u>Infertilität</u>: jährliche Anamnese, jährlich bis sexuelle Reife Tanner- stadium, ab 13 LJ. und bei Bedarf LH,FSH, Östradiol, nach Bedarf DEXA, Infertilitätsuntersuchung</li> <li>- <u>M</u>: <u>Gonadotropinmangel</u>, <u>verzögerte Pubertät</u>, <u>Infertilität</u>: jährliche Anamnese, jährlich bis sexuelle Reife Tanner- stadium, Hodenvolumen, ab 14 LJ. und bei Bedarf FSH, LH, Testosteron, Spermatogramm bei Bedarf , nach Bedarf DEXA, Infertilitäts- untersuchung, Inhibin B</li> <li>- <u>CRT</u>: Pubertätsstadium, Reifung</li> <li>- <u>COG-LFTU</u> <u>vorzeitige</u></li> </ul>

								<u>Pubertät/Gonadotropinmangel</u> : jährliche Befragung nach pubertärer Reifung-/Tempo, sexueller Funktion, Menstruations-/Schwangerschaftsanamnese, bei Mädchen < 8 LJ., Jungen < 9LJ. mit vorzeitiger Pubertät und Mädchen ab 13.Lj/Jungen ab 14 LJ. mit Exposition gonadotoxischer Therapie FSH, LH, Östradiol, Testosteron, bei Risikopatienten Spermogramm, Rauchanamnese wg. Fertilitätsbeeinflussung, Knochenalter, endo-krinologische Konsultation bei Verdacht auf vor-zeitige Pubertät, evtl. inkl. Reproduktionsspezialist, bei Gonadotropinmangel Knochendichte	
46/Nurmio M	2009	<b>III</b>		Biopsierung, Fallserie		N=28 <u>Hodenbiopsien von N=23 präpubertären Jungen nach ALL-Therapie</u>	<u>Effekt der ALL-Therapie im Kindesalter auf Spermato gonien und Fertilität</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>keine Signifikanz in der Spermato gonienzahl</u> bei testikulärer Leukämie</li> <li>- <u>Alle Patienten ohne CY-Therapie</u> mit normaler Hodenfkt., Spermienqualität, endokrinen Fkt.</li> </ul> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>einzelne MAGE 4A-/CD9-/OCT4-positive Spermato gonien</u> : detektierbar bei Therapie ohne Cyclophosphamid, signifikante Reduktion bei N=6 mit Hochrisiko-</li> </ul>	<b>G</b> Finnland, Ref.13

								ALL-Therapie mit CY	
								<b>Nachsorge: -</b>	
47/Oktay K	2010								Review Kryopreservation
48/Oktay K	2009								ausgeschlossen, nur Fertilitäts preservation
49/Oktem O	2008								ausgeschlossen, nur Preservationsstrategien
50/Overbeek A	2010								ausgeschlossen, Konferenz-Abstract
51/Overbeek A	2011								ausgeschlossen, da nur Methodikteil, Review noch unveröffentlicht
52/Pivetta E	2011								ausgeschlossen, da nur social behaviour
53/Reinmuth S	2008								ausgeschlossen, da Umfrage Kinderwunsch
54/Reulen RC	2009	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: 1940-1991	N=10.483 Überlebende	Schwangerschaften bei erwachsenen Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen (BCCSS)	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragebogenmethode</li> <li>- N=7.300 Schwangerschaften =2/3 (d.h. weniger als) erwartete Lebendgeburten (O/E 0,64; 95% CI 0,62-0,66]</li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominale RT: 3-fach höheres Frühgeburten-Risiko (OR 3,2; 95% CI [2,1-4,7] bzw. für niedriges Geburtsgewicht (OR 1,9; 95% CI [1,1-3,2], Aborte (OR 1,4; 95% CI [1,0-1,9], wenig Lebendgeburten (O/E 0,55; 95% CI [0,5-0,61]</li> <li>- Schädel-RT: am wenigsten Lebendgeburten (O/E 0,52; 95% CI[0,48-0,56]</li> </ul> <b>Spätfolgen: -</b> <b>Nachsorge: -</b>	<b>G</b> UK, Ref.40
55/Romerius P	2009	<b>IIa</b>		Fall-	Erfassung-	N=151	Hypo-	<b>Allgemein:</b>	<b>G</b>

				Kontroll-Studie	zeitraum: 1970-2002	<u>Überlebende</u> Alter 2004: 18-45y  <u>Kontrollgruppe:</u> N=141 gesunde, fertile Männer	<u>gonadismusrisiko bei Männern nach Therapie kindlicher Krebserkrankungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biochemischer Hypogonadismus bei total-Testosteron von &lt; 10 nmol/L und/oder LH &gt; 10 IU/L</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hirn-OP, CT (mit/ohne RT), Hoden-RT: Hypogonadismus</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypogonadismus:</u> bei Überlebenden häufiger als bei Kontrollen (OR 6,7; 95% CI [2,7-17]), bei geringem Hodenvolumen (≤24 ml) (OR 31; 95% CI [11-21])</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Langzeit-Follow-up bei Überlebenden von Tumoren</li> </ul>	Schweden, Ref.29
56/Reese M	2011								ausgeschlossen, nur Editorial
57/Rowan K	2010								ausgeschlossen, kein wissenschaftlicher Artikel
58/Sanchez M	2008								ausgeschlossen, nur Kryokonservierung
59/Schmidt KT	2009	<b>IV</b>		Review			<u>Risiko eines ovariellen Schadens und fertilitätserhaltende Methoden bei Mädchen und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen</u>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ovarieller Schaden:</u> OR 4,0 bei Alkylantientherapie, signifikant höher bei Platinagensen (OR=1,8), Pflanzenalkaloide (OR=1,2) oder Antimetabolite (OR&lt;1), BMT, nicht mehr</li> </ul>	<b>G</b> Dänemark, Ref.87

							n	<ul style="list-style-type: none"> <li>- präpubertär bei Therapie</li> <li>- <u>RT</u>: Gesamtbestrahlung von &gt; 20 Gy, fraktioniert über 6 Wo -&gt; Sterilität (95%CI), 40-50 Gy zentraler Hypogonadismus (Hirntumore/nasopharyngeale CA's)</li> <li>- <u>CRT</u>: bei ALL (niedrige Dosis) frühere Menarche, kraniospinale auch späte Menarche</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schwangerschaft</u>: nur 0,6% nach Stammzelltransplantation, davon N=30 mit Fertilitätsbehandlung/Reproduktions-technologie (IVF, Ovulationsinduktion mit menopausalen Gonadotropinen, Kryokonservierung)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMT</u>: Aufklärung der Patienten, eine Schwangerschaft wegen reduzierter ovarieller Reserven nicht zu lange heraus zu schieben, reproduktive Phase generell kürzer</li> </ul>	
60/Schmidt KT	2011								ausgeschlossen, nur Kryokonservierung
61/Shnorhavorian M	2009								ausgeschlossen, populärwissenschaftlich
62/Signorello LB	2010	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1971-2002	N=1.148 (m), N=1.657 (w) 5-Jahres – Überlebende der CCSS, <21	<u>Todgeburten und neonatale Todesfälle</u> im	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>N=4.946 Schwangerschaften</u></li> <li>-</li> </ul> <p><b>Therapie:-</b></p>	<b>G</b> USA, Ref.30

						LJ. bei Diagnose	Zusammenhang mit RT-Exposition vor Konzeption	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kein erhöhtes Risiko durch:</u> Hoden-RT (1%; RR 0,8; 95%CI [0,4-1,6] bei mittlerer Dosis von 0,53 Gy); Hypophysen-RT (3%; RR 1,1; 95% CI[0,5-2,4] bei &gt;20 Gy; mittlere Dosis 10-20 Gy bei Mädchen); CT mit Alkylantien (w: 2%, RR 0,9;95% CI [0,5-1,5]/m:1%, RR 1,1; 95% CI [0,5-2,5])</li> <li>- <u>Uterine/ovarielle-RT:</u> erhöhtes Risiko bei &gt; 10 Gy (18%, RR 9,1; 95% CI [3,4-24,6])</li> <li>- <u>Uterus/Ovarien-RT VOR Menarche:</u> schon bei 1-2,69 Gy mehr Totgeburten/Tod in der Neonatalperiode(4%, RR 4,7; 95% CI [1,2-19])</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: s. Risiken</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei <u>Hochdosis-RT auf Becken</u> vor Pubertät umsichtiges Schwangerschaftsmanagement</li> </ul>	
63/Najderova M	2011								ausgeschlossen, nur Abstract
64/Sudour H	2010	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1975-2004	N=84 (w) <18 LJ. bei Diagnose, > 18 LJ. bei Follow-up  N=57 mit abdominaler RT N=27 mit	<u>Fertilität und Schwangerschaft</u> nach abdominaler RT unter Einbezug/ Ausschluss des Beckens	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=50 Geburten von N=28 Frauen mit einem Todesfall nach Geburt und einer Fehlgeburt</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>normale Pubertät:</u> 91% mit abdominaler RT, 37%</li> </ul>	<b>G</b> Frankreich, Ref.18

						Becken-RT		<ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Becken-RT</li> <li>- <u>Schwangerschaft</u>: 40% eine nach abdominaler RT, 19% nach Becken-RT</li> <li>- <u>Subfertilität</u>: N=22 (davon N=17 mit Becken-RT)</li> <li>- keine Deformationen, aber hohe Prävalenz mit Frühgeburten/geringem Geburtsgewicht</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
65/Terenziani M	2009	<b>III</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1972-1988	N=11 mit Hodgkin Lymphom und bilateraler Ovarientransposition mit ca. 13y (Median)	<u>Oophorexie:</u> Relevanz bei der Konservierung der ovarillen Funktion nach Becken-RT	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarienpositionierung hinter Uterus</li> <li>- N=14 Schwangerschaften bei N=11 Frauen mit N=1 Zwillingen, N=3 Fehlgeburten</li> <li>- Keine benötigte Relokalisation der Ovarien oder künstliche Befruchtung</li> <li>- Mittleres Schwangerschaftsalter: 31 y, mittlerer Zeitraum seit Transposition 14y</li> <li>- Oophorexie kann die ovarielle Fkt. erhalten und spätere Schwangerschaften ermöglichen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Onkologen, Chirurgen und Radiologen sollten diese Möglichkeit immer vor Becken-RT in Betracht ziehen</li> <li>- N=120 Konzeptionen von N=73 Männern berichtet</li> </ul>	<b>G</b> Italien, Ref.14

								(77% mit natürlicher Konzeption), davon N=103 Lebendgeburten	
66/Tromp K	2011	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1966-2003	N=488 <u>Follow-up:</u> nach 15y	<u>Reproduktionsstatus</u> bei männlichen Erwachsenen Langzeitüberlebenden kindlicher Krebserkrankungen	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine künstliche Befruchtung nötig, falls FSH normal (100%; 95% CI [89-100%])</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Procarbazin, Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloide, andere Alkylantien, Becken/Abdomen-RT TBI, Hoden-OP</u>; erhöhtes FSH</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>erhöhtes FSH</u>: 33% und bei Männern deren Partner künstlich befruchtet wurden (N=13) (Sensitivität 100%; 95% CI [71-100%])</li> <li>- <u>vermindertes Testosteron</u>: 12%</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>G</b> Niederlande, Ref. 23
67/van Beek RD	2007	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1974-1998	N=32 (w) alle in kompletter Remission  <u>mittleres Alter:</u> 25 (19,2-40,4)y  <u>mittlere Follow-up-Zeit:</u> 14 (5,7-24,5)y	<u>AntiMüller-Hormon</u> als sensitiver Marker der gonadalen Funktion bei Frauen nach Hodgkin-Lymphom-Therapie während Kindheit	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>geringere ovarielle Reserve</u> bei MOPP-Therapie</li> <li>- <u>AMH guter Marker</u> um diese Reserven zu detektieren</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kombinationstherapie</u>: alle mit Doxorubizin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin (ABVD) oder</li> </ul>	<b>G</b> Niederlande, Ref.33

						<u>Kontroll- gruppe:</u> Gesunde		<p>EBVD mit/ohne Mechlorethamin, Vinkristin, Procarbazin, Prednison (MOPP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT nötig</u> (inkomplette Remission, Rückfall) bei N=32 (w)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>höheres FSH/ geringeres Inhibin B/AMH:</u> bei <math>\geq 6</math> Zyklen MOPP als gesunde Frauen (FSH 17 vs. 6 U/L; <math>p &lt; 0,05</math>; Inhibin B 23 vs. 112,5 ng/L; <math>p &lt; 0,01</math>; AMH 0,39 vs. 2,10 <math>\mu\text{g/L}</math>; <math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>- <u>geringeres AMH:</u> auch ohne MOPP-Therapie (Median 0,39 vs. 1,4 <math>\mu\text{g/L}</math>; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b> -</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMH als guter Marker für Familienplanung/Fertilität</li> </ul>	
68/van Casteren NJ	2007	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1995-2005	<u>N=80 (m)</u> <u>Alter:</u> Median 16,6 (13,7-18,9)y	<u>Spermienkryokonservierung</u> bei pubertären Jungen vor gonadotoxischer Behandlung bzw. die Rolle der endokrinologischen Evaluation auf die Vorhersagbarkeit	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adäquate Spermienqualität für Konservierung:</u> N=53</li> <li>- starke Korrelation Inhibin B/Spermienanzahl</li> <li>- <u>kein Unterschied</u> in Inhibin B, FSH, LH, mittlerem Alter bei Jungen mit/ohne Spermienproduktion</li> <li>- Serumhormonwerte sagen nichts über Spermienproduktion aus</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>fehlende Spermien-</u></li> </ul>	<b>G</b> Niederlande, Ref.33

							möglicher Spermienproduktion	<p><u>produktion</u>: N=13</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ohne Spermatozoenmotilität</u>: N=14, keine Konservierung</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kryokonservierung sollte allen Jungen vor Therapie angeboten werden</li> </ul>	
69/van Casteren NJ	2009	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 2003-2006	N=248 (m)	<p><u>Alter bei Diagnose</u>: Median 5y</p> <p><u>Alter bei Follow-up</u>: Median 24y</p> <p><u>Mittlerer Follow-up</u>: 18y</p> <p><u>Kontrollgruppe</u></p>	Auswirkungen der Krebstherapie auf die <u>Fertilitätsmarker</u> bei erwachsenen ,männlichen Langzeitüberlebenden	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibin B war sensitivster Diskriminator zwischen Überlebenden/Kontrollen</li> <li>- Männer mit gonadotoxischer therapie vor Pubertät nicht geschützt vor post-therapeutischer gonadalen Dysfkt.</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>signifikant geringe Inhibin B, erhöhte FSH-Werte</u>: bei Hodgkin/non-Hodgkin, AML, Neuroblastom, Sarkom bzw. Procarbazin, Cyclophosphamid-Kumulativedosierungen</li> <li>- <u>kein Einfluss des Alters</u> bei Therapie</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Inhibin B</u>: Median 126 ng/L vs. 177 ng/L bei Kontrollen (p&lt;0,001), Inhibin B unter Normal- (p&lt;0,05) referenz von 150 ng/L: 67% vs. 26% bei Kontrollen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p>	<b>G</b> Niederlande, Ref.35
70/Vaude R	2009								ausgeschlossen, nur Editorial
71/Viswanathan AN	2010								ausgeschlossen, nur

									Editorial, Originalarbeit berücksichtigt
72/von Wolff M	2010								ausgeschlossen, da nur Abstract
73/Wallace WHB	2011	<b>IV</b>		Review			Onkofertilität und Konservierung der Reproduktionskapazität bei Kindern und jungen Erwachsenen	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Fertilitätsfenster“ und Zeitpunkt evtl. vorzeitigen Ovarienschadens bestimmt durch Anzahl der Urfollikel zum Therapiezeitpunkt und die Höhe der auf die Ovarien auftreffenden Strahlung</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ABVD</u> erfolgreiche First-Line-CT für junge Menschen mit HL; Studie: N=26 ovarielle Gewebeproben zur Kryokonservierung (HL) -&gt;kein Einfluss der HL-Erkrankung auf Gewebe (auch nicht durch infradiaphragmatische Erkrankung), N=20 davon mit ABVD vor Entnahme - &gt; kein Unterschied in Follikeldichte i.Vgl. zu Patienten, die ABVD erst nach Entnahme erhielten (Median 1.555 mm<sup>3</sup> vs. 1.620 mm<sup>3</sup>, p=0,97)</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Risiken: s. auch Spätfolgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT: humane Oozyte sensitiv, letale Dosis &lt;2Gy, RT 14-30 Gy uterine Schäden durch Einfluss auf vaskuläre/muskuläre Elastizität, TBI: verzögerter Wachstum,</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.53

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>beeinträchtigt</u>er Blutfluss</li> <li>- <u>Becken- und/oder steigende Alkylantienanzahl</u>: hohes Risiko für akuten Ovarienausfall, vorzeitige Menopause, für Gestationsalter zu kleinen Nachwuchs, niedriges Geburtsgewicht kein Risiko für kongenitale Fehlbildungen</li> <li>- <u>weibliches Geschlecht</u>: nach CRT &lt; 24Gy vorzeitige Pubertät</li> <li>- <u>CRT</u>: Niedrig-Dosis (18-24 Gy) -&gt; verminderte LH-Sekretion, geringfügiger Rückgang hypothalamo-hypophysärer Funktionen, kürzere luteale Phase als Vorboten beginnenden, ovariellen Schadens/früher Schwangerschaftsabbruch (?)</li> <li>- <u>Präpubertäre Ovarien</u>: KEINE Evidenz, dass geschützt vor CT-/RT-Einwirkung</li> <li>- <u>Ovarielle Dysfkt. durch CT</u>: mit MOPP oder ChLVPP (Chlorambucil, Vinblastin, Procarabzin, Prednisolon) bei 19-63% der Fälle</li> <li>- <u>Alter</u>: schwere Schäden v.a. bei älteren Frauen, <u>Studie</u>: N=518 HL-Überlebende (w) 14-40 LJ. (Median (25 y)) bei Therapie vorzeitige Menopause (&lt;40.LJ) nach</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								<p>Alkylantien (v.a. Pro-carbazin; HR 8,1) und CY (HR 3,5) -&gt; 10y nach Therapie Risiko nach hochkumulativer Dosierung (&gt;8,4 g/m<sup>2</sup>) 64%, nach Niedrigkumulativer (≤4,2 g/m<sup>2</sup>) 15%, häufiger bei höherem Alter (bei Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Generelle, gonadotoxische Agenzen:</u> Oligo-/Azospermie, Tetstosteronproduktion durch Leydigzellen meist unbeeinflusst (normale Entwicklung sekundärer Sexualmerkmale), bei höheren Dosierungen auch Leydigzellen betroffen</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarieller Schaden:</u> 90% nach TBI (10-15,75 Gy), 97% bei Mädchen nach Total-abdominaler-RT (20-30 Gy) in Kindheit, akuter Schaden/vorzeitige Menopause v.a. bei älteren Frauen</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> nach Hochdosis-CRT (&gt;24 Gy bei Hirntumoren) -&gt; Folgen: verzögerte Pubertät, fehlende Menses Therapie: Hormonersatz</li> <li>- <u>Geringeres, ovarielles Volumen, weniger antrale Follikel):</u> bei Überlebenden mit spontanem</li> </ul>

								<p>Menstruationszyklus (Studie: N=70, Median Volumen 4,8 cm<sup>3</sup> vs. 6,8 cm<sup>3</sup> bei Kontrollen, p&lt;0,001; Median Follikel 7,5 AFC vs. 11 AFC; p&lt;0,001), Follikelzahl/Ovar reduziert v.a. bei Frauen nach ovarieller RT (<math>\beta=-.40</math>, p&lt;0,001), Alkylantien (<math>\beta=-.25</math>, p=0,01), älter bei Diagnose (<math>\beta=-.25</math>, p=0,01), längerer Zeitraum seit Therapieende (<math>\beta=-.19</math>, p=0,044)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Spermatogenese</u>: bei RT 0,1-1,2 Gy, ab &gt;4 Gy permanente Azoospermie, somatische Zellen resistenter als Keimzellen, Leydigzellen unbeeinflusst bis 20 Gy bei präpubertären/30Gy bei sexuell reifen Jungen/Männern</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>junge Frauen</u>: Langzeit-Follow-up nötig, da zunehmende Anzahl eine vorzeitige Menopause entwickeln können</li> <li>- <u>AMH</u>: einziger sensitiver Prädiktor für Rückgang ovarieller Reserve</li> </ul>	
74/Williams D	2008	<b>IIa</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1980-1990	<u>N=32 (m)</u> <u>N=13 (w)</u>  <u>Kontrollgruppe</u>	Beeinflusst Ifosfamid gonadale Funktionen ?	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>normale Pubertät bei allen Teilnehmern</u></li> <li>- N=9 Patienten, nicht in Studie berücksichtigt mit N=11 Nachkommen</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.31

								<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Therapie nach Sarkom-Protokollen</u> inkl. Ifosfamid als einziges goando-toxisches Agens</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>männlich:</u> anfälliger bei Ifosfamidtherapie, deshalb sollte Dosiswahl gering ausfallen wg. Konsequenz Subfertilität</li> <li>- <u>weiblich:</u> evtl. Reduktion ovarieller Reserven (niedrige AMH-Werte) -&gt; frühe Menopause, kleines Fertilitätsfenster</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>keine gonadalen Dysfkt.:</u> totale Ifosfamiddosis bei &lt;60g/m<sup>2</sup></li> <li>- <u>Subfertilität:</u> 2/3 bei &gt;60g/m<sup>2</sup></li> <li>- <u>Erhöhtes FSH:</u> 31%</li> <li>- <u>Vermindertes Inhibin B (Keimzellschaden):</u> 50%</li> <li>- <u>AMH:</u> geringer als in alters-gemachter Kontrollgruppe, aber innerhalb Referenz</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
75/Winther JF	2009	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1950-1984 Geburt 1968 Erfassung</p>	<p><u>N=1.715 Nachkommen von N=3,963 Überlebenden</u></p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=6.009 Nachkommen von N=5.657 Geschwistern</p>	<p><u>RT und Risiko für kongenitale Fehlbildungen (Nachwuchs) nach kindlichen Krebserkrankungen</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Mutagene Therapie</u> kann Risiko für Schäden des Nachwuchses nach sich ziehen</li> <li>- Nutzung des Dänischen Bevölkerungszentralregisters/Krebsregisters/Krankenhausesregisters</li> <li>- Kein Hinweis auf vermehrte Fehlbildungs-</li> </ul>	<p><b>G</b> USA/Dänemark, Ref.27</p>	

						der Überlebenden		<p>rate bei Krebstherapie im Kindesalter</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT: höheres Fehlbildungsrisiko, aber ohne Bezug zu gonadaler Bestrahlung</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kongenitale Fehlbildungen</u>: 2,6% vs. 2,3% bei Kontrollen, Prävalenzratio 1,1;95%CI [0,8-1,5], Fehlbildungen diagnostiziert im höheren Alter änderte Prävalenz nicht</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoring des genetischen Risikos bei Nachwuchs von ehemaligen Krebspatienten</li> </ul>	
76/Winther JF	2008	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1950-1984	<p>N=1.688 (w) Überlebende Des dänischen Krebsregisters</p> <p><u>Kontroll-Gruppe:</u> N=2.737 Schwestern N=16,700 Frauen aus Bevölkerung</p>	Spontanaborte bei dänischer Kohorte Überlebender	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ N=34.00 Schwangerschaften dokumentiert</li> <li>- <u>keine Unterschiede</u> bei Lebend-/Todgeburten, Aborte gesamt zu Kontrollen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Spontanabort</u>: 23% höheres Risiko (PR 1,58; 95% CI [1,0-1,5]), v.a. nach RT (PR 1,58; 95% CI [1,2-2,2]), Hochdosis-RT auf Ovarien/Uterus (PR 2,8; 95% CI [1,7-4,7])</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>G</b> USA/Dänemark, Ref.29
77/Zaletel LZ	2010								ausgeschlossen, mäßige Qualität, kleine, hetero-

									gene Fallserie	
Evidenzgraduierung										
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Populatio n	Ziel/Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>	
<b>Handrecherche</b>										
1/Aubier F	1989	<b>III</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1963-1982	<u>N=30</u> jugendliche oder erwachsene Männer mit <u>poly-CT im</u> <u>Kindesalter</u>	Erfassung gonadaler Funktionen im <u>Anschluss an CT</u> <u>nach soliden</u> <u>Tumoren im</u> <u>Kindesalter</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Untersuchung im Mittel 9y</u> <u>(1-20y) nach CT</u></li> <li>- <u>präpubertär/intrapubertär</u> zum Therapiezeitpunkt -&gt; normale Pubertät/Wachstum</li> <li>- <u>Untersuchung: Spermato-</u> <u>gramm, (Hoden-) Biopsie</u></li> </ul> <b>Therapie: -</b>	<b>G</b> kleines Kollektiv!, Frankreich Ref.22	
								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Toxizität Alkylantien: v.a.</u> <u>Mechlorethamin, Vincristin,</u> <u>Procarbazin, Prednison</u> <u>(MOPP) (Azoospermie nach</u> <u>6-12 Zyklen (N=5/5))</u> bzw. <u>Cyclophosphamid (CPM)</u> <u>(&gt;9</u> <u>g/m<sup>2</sup> Azoospermie (N=11/</u> <u>13))</u></li> <li>- <u>ohne toxischen Effekt auf</u> <u>Spermatogenese:</u> <u>Dactinomycin, Vinblastin,</u> <u>alleiniges Vincristin</u></li> <li>- <u>präpubertäres Alter: N=19,</u> kein Schutz vor Schäden -&gt; N=12 steril</li> </ul>		
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Azoospermie und/oder</u> <u>Probleme der Keimzelllinie:</u> N=20</li> </ul>		
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>FSH-Erhöhung</u> verlässliches</li> </ul>		

								Zeichen eines Hodenschadens <u>CAVE</u> : Schaden aber auch ohne Erhöhung möglich	
2/Bakker B	2000	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1970-1995	N=40 (21m) nach allogener Knochenmarkstransplantation (BMT)	Pubertätsentwicklung und Wachstum nach TBI und Knochenmarks-transplantation nach Blutkrebs-erkrankungen	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=15(m), N=10(w) prä-pubertär bei BMT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe Körpergröße: männlich, geringes Alter bei BMT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Jungen ohne zusätzliche Hoden-RT (N=19)</u> Peniswachstum, Pubesbehaarung und Testosteron normal und spontane Pubertät (13.LJ (10-15,2y)), aber meisten mit gelegentlicher LH-Erhöhung als Hinweis auf geringen Leydigzellschaden</li> <li>- <u>Jungen mit Hoden-RT:</u> hypergonadotroper Hypogonadismus (N=2), induzierte Pubertät</li> <li>- <u>geringes Hodenvolumen</u> (Mittel: 10,5 mL), <u>erhöhtes FSH (alle)</u></li> <li>- <u>Mädchen mit BMT vor Pubertät:</u> N=6 spontane Pubertät und Menarche, N=4 Hormonsubstitution zur Pubertätsinduktion nach hypergonadotropem Hypogonadismus</li> <li>- <u>Größe:</u> geringer Größen-SDS bei meisten Patienten</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>bei geplanter Therapie während Pubertät:</u> VORHER</li> </ul>	<b>G, W</b> Niederlande, Ref.31

								Angebot der Keimzell-konservierung mit Patienten/ Eltern diskutieren	
3/Bath LE	1999	<b>IIa</b>		Fallserie		<p><u>N=9 (w)</u></p> <p><u>Kontroll-</u> <u>gruppe:</u> <u>N=12 (w)</u> ohne TBI, mit akuter Leukämie</p> <p><u>N=5</u> gesunde Frauen ohne Tumorer- krankungen</p>	<p><u>Ovarielle/Uterine</u> <u>Charakteristika nach</u> <u>TBI in Kindheit/</u> <u>Jugend: Ansprechen</u> <u>auf Geschlechts-</u> <u>hormonersatz-</u> <u>therapie</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b> - TBI (14,4 Gy)</p> <p><b>Risiken:</b> - Alter bei TBI</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarieller Schaden:</u> N=6/8</li> <li>- <u>Erhalt der ovariellen Fkt:</u> N=2 mit beginnendem Schaden, prä-pubertär behandelt</li> <li>- <u>Reduktion uterinen Volumens, undetektierbare Blutwerte fehlendes Endometrium bei Baselineerhebung:</u> N=4 mit ovariellen Schaden -&gt; nach 3 Monaten Ersatztherapie Blutwerte und Endometrium wie bei Kontrollen, Verbesserung Uterusvolumen, aber kleiner als bei Kontrollen + Korrelation zu Alter bei TBI</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profit von Hormonersatz-therapie</li> <li>- Assistierte Reproduktionstechnologie</li> </ul>	<p><b>G</b> UK, Ref.19</p>
4/Blumenfeld Z	1999								zurückgestellt
5/Brämswig JH	1990	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		<p><u>N=75 (m)</u> <u>nach</u> <u>M.Hodgkin</u></p> <p><u>Therapie:</u> Verlauf nach west-deutschem</p>	<p><u>Effekt versch.</u> <u>kumulativer CT-</u> <u>Dosierungen auf</u> <u>Hodenfkt.</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>alle Patienten</u> mit normaler Pubertätsentwicklung und Testosteronspiegeln</li> <li>- <u>CT verursacht prä-/intra-pubertär hohe dosisabhängige Inzidenz für testikuläre Dysfkt.</u></li> </ul>	<p><b>G</b> Deutschland, multizentrisch, Ref.38</p>

						<p>HD-78/ HD-82 Protokoll</p> <p><u>Alter bei Diagnose:</u> 12,44 +/- 2,1y</p> <p><u>bei Evaluation:</u> 17,24 +/- 2,19y</p>	<p>(Spermatogenese/Leydig- zellen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT: Dosierung: 18 Gy (EF)- 40 Gy (IF)</u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>involved-field oder extended- field Bestrahlung inkl. stadien-abhängiger CT</u> (Vincristin, Prednison, Procarbazin, Adriamycin, Cyclophosphamid OPPA/COPP)</li> <li>- <u>Notwendigkeit der Entwicklung von Therapieregimen mit niedrigerer Procarbazindosis oder weniger gonadotoxischen Substanzen</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Inzidenz für erhöhtes FSH/LH signifikant größer bei höheren kumulativen CT- Dosierungen (p&lt;0,05):</u> 28,9%/13,2% mit 2xOPPA, 45,5% /36,4% mit 2xOPPA/2xCOPP, 62,5% /43,8% mit 2xOPPA/4- 6xCOPP</li> <li>- <u>Procarbazin:</u> gonadotoxischste Agenz, gefolgt von Cyclophos- phamid -&gt; Azoospermie</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT-induzierter Leydigzell- Schaden: erhöhtes basales (24%) und erhöhtes Stimulations-LH (87,8%)</u></li> <li>- <u>Beeinträchtigte Spermatogenese: N=4 Azoospermie, Inzidenz für</u></li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								erhöhtes basales (40,5%) und stimuliertes FSH (53,4%) - <u>Hodendysfkt.:</u> nach Behandlung vor/während Pubertät -> späte Pubertät		
6/doppelt s.5								<b>Nachsorge:</b> -		
7/Brauner	1988	<b>IIb</b>		Kohorten- studie		<u>N=21 (m)</u> mit ALL  <u>mittleres Alter:</u> 8,4+/- 0,7y  <u>Evaluation:</u> 3,8 +/-0,4y nach RT  alle präpubertär	<u>Leydigzellinsuffizienz nach Hoden-RT bei ALL</u>	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <u>bilaterale, direkte Hodenbestrahlung</u> (12x2 Gy) - alle präpubertär bei RT, N=12 präpubertär/N=9 pubertär bei Evaluation  <b>Risiken:</b> - junges Alter bei RT p<0,05  <b>Spätfolgen:</b> - <u>Leydigzellinsuffizienz</u> (niedrige Testosteronantwort und/oder erhöhte LH-Werte): N=19/21 - <u>spontane Maskulinisierung:</u> N=3 der älteren Kinder = kompensierte Leydigzelldysfkt.  <b>Nachsorge:</b> -	<b>G</b> Frankreich, Ref:10	
8/Brennemann W	1997								ausgeschlossen, Erwachsene	
9/Byrne J	1992	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1945-1974  <u>Evaluation:</u> 1979	<u>N=1.067 (w)</u> 5-Jahres- überlebende  Krebs- diagnose vor 20 LJ. und mit Menstruatio n	<u>Vorzeitige Meno- pause bei Langzeit- überlebenden einer Krebserkrankung in der Jugend</u>	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <u>Diagnosealter 13-19 LJ.:</u> 4x größeres Risiko vorzeitiger Menopause (als im 21-25 LJ, dann Risikorückgang) - <u>20er Jahre:</u> signifikant höheres relatives Risiko nach alleiniger RT (RR 3,7) oder Alkylantien (RR 9,2)	<b>G</b> USA, Ref. 26	

						<u>Kontroll-</u> <u>gruppe:</u> N=1.599		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>21-25 LJ.:</u> 27x höheres Risiko bei RT (unterhalb Diaphragma) + Alkylantien-CT (im 31.LJ 42% der Frauen Menopause/5% Kontrolle)</li> <li>-</li> </ul>		
								<b>Spätfolgen: -</b>		
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT+CT:</u> Aufklärung über schmales Fertilitätsfenster bzgl. Kinderplanung</li> </ul>		
10/Byrne J	1988									ausgeschlossen, da Therapie nicht ausreichend dokumentiert
11/Castillo LA	1990	<b>III</b>		Fallserie		<u>N=15 (m)</u> <u>ALL</u>	<u>Gonadale Funktion nach Hoden-RT (12 Gy) bei kindlicher ALL</u>	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hoden-RT:</u> N=12 12 Gy, N=1 15 Gy, N=2 24 Gy</li> <li>- <u>CT:</u> ALGB 6801 (Vinkristin, Prednison, 6-Mercaptopurin, Methotrexat)</li> </ul>		<b>G</b> England, Ref.18
								<b>Risiken: -</b>		
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leydigzell-Fkt.:</u> bei allen mit 12-15 Gy normal, obwohl hohe Gonadotropine Leydigzellschaden vermuten liessen, N=2 mit 24 Gy Leydigzell-ausfall</li> <li>- <u>Azoospermie:</u> alle, bei denen Probennahme möglich war</li> </ul>		
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Androgensersatz, falls nötig</li> </ul>		
12/Chiarelli AM	1999	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungs-</u> <u>zeitraum:</u> 1964-1988	<u>N=719</u> nicht-menopausale 5-Jahres-Überlebende Frauen, die	<u>frühzeitige Menopause und Infertilität</u> bei Frauen nach kindlicher Krebstherapie	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- telefonische Befragung + Behandlungsakten</li> <li>-</li> </ul>		<b>G</b> Kanada, Ref.35
								<b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abdominale Becken-RT</li> </ul>		

						zum Studienzeitpunkt mind. 18.LJ. erreicht haben (18-49y)  Krebsdiagnose vor 20. LJ.		mit/ohne CT (Alkylantien) ODER chirurgischer Eingriff <b>Risiken:</b> - <u>Alkylantien + abdominale Becken-RT</u> höheres Risiko als nur OP bei postpubertär diagnostizierten Frauen (RR=3,23; 95%CI [1,33; 7,82], Risiko stieg mit höherer Dosierung RT (p=0,0008; höchstes Risiko ≥3,500 cGy)/Alkylantien (p=0,038, Alkylantienscore >21) - <u>Alleinige abdominale Becken-RT</u> : 23% Fertilitätsdefizit bei postpubertär diagnostizierten Frauen, steigend bei höherer Dosierung (p=0,017; 2,000-3,499 cGy 22%; ≥3,500 cGy 32%) <b>Spätfolgen:</b> - <u>Fertilität</u> : 2-fach erhöhtes Risiko für ungewollte Kinderlosigkeit nach abdominaler Becken-RT, 9xhäufiger Fertilitätsprobleme nach RT+CT <b>Nachsorge:</b> - <u>Patientenaufklärung über zukünftige Fertilitätsprobleme nach Therapieende</u> : Alkylantien+abdominale Becken-RT -> kleineres Fertilitätsfenster wg. Evtl. früher Menopause	
13/Chow EJ	2007	<b>IIa</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u>	<u>CCSS-Population:</u> N=949 <u>ALL-Über-</u>	<u>Zeitpunkt der Menarche bei ALL-Überlebenden</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>92% d. Überlebenden/97% d. Geschwister Menarche zwischen 10.-16. LJ.</u>	<b>G</b> USA, Ref.22

						<p><u>lebende</u> (Diagnose- stellung: zwischen 1970-1986, Dokumentati- on: 1979- 2002)</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=1.128 Geschwister- kinder</p>		<p>-</p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kraniale RT:</u> frühe Menarche (&lt;10 LJ.;OR 6,2;95% CI [2,1;18,5])</li> <li>- <u>Kraniospinale RT:</u> frühe (OR 8,6; 95%CI [1,9;38,6]) und späte Menarche (&gt; 16 LJ.; OR 4,8; 95% CI [1,4;16,7])</li> <li>- <u>RT:</u> kein untersch. Effekt bei &lt;20/≥20 Gy</li> <li>- <u>Alter:</u> jung bei Diagnose- stellung (&lt; 5. LJ.)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>frühe/späte Menarche</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Beobachtung der pubertären Entwicklung und ggf. angemessene Intervention kann frühe/späte Menarche verhindern</u></li> </ul>	
14/Clayton PE	1989	<b>III</b>		Kohorten- studie	Erfassungs- zeitraum: 1972-1985	<p>N=21 (w) <u>nach neuro- axialer RT und Adjuvans-CT</u> (BCNU oder CCNU und Procarbazin)</p> <p><u>Alter bei Therapie:</u> N=13 CT vor 11 LJ. N=8 CT nach 11. LJ</p> <p><u>Pubertät:</u> N=10</p>	<u>Ovarielle Funktion nach CT bei kindlichen Hirntumoren</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>alle erreichten oder durchliefen Pubertät spontan</u></li> <li>- <u>N=7 Menarche in normalem Zeitraum</u></li> <li>- <u>N=4 mit Normalisierung erhöhter Gonadotropine</u></li> <li>- <u>N=2 Menstruation mit normalen Östradiolwerten, N=2 sekundäre Amenorrhoe mit RT-induziertem Gonadotropindefizit</u></li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Biochemische Evidenz eines primären Ovarienschadens: N=9 der Präpubertären</u></li> </ul>	<b>G</b>  CT-Schema im Methodikteil, England, Ref.11

						präpubertär vor letztem Assessment N=3 pubertär und prämenarchial N=8 erwachsen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Abnorme Gonadotropinsekretion</u>: alle Pubertären/Erwachsenen</li> <li>- <u>Basales FSH/FSH-Antwort auf GnRH</u>: erhöht bei N=3</li> <li>- <u>Evidenz primäre Ovariendysfkt.</u>: Mehrheit der Mädchen</li> </ul>		
15/Constine LS	1991							<b>Nachsorge:</b> -		zurückgestellt -> Ergebnisse von Kindern und Jugendlichen nicht immer differenzierbar
16/Couto-Silva AC	2001	<b>IIa</b>		Kohorten- (Fall-Kontroll-) Studie		<p>N=75 (34 w, 41m) nach BMT, &gt;10. LJ</p> <p><u>Gruppe I:</u> N=31</p> <p><u>Gruppe II:</u> N=20</p> <p><u>Gruppe III:</u> N=17</p> <p><u>Gruppe IV:</u> N=7</p> <p><u>Mittleres Therapiealter:</u> 7,7 +/-0,4 y (0,6-13,6)</p>	Erfassung von die <u>gonadale Funktion beeinträchtigenden Faktoren</u> nach einer Knochenmarks-transplantation	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BMT kann Keimzellen und Produktion Gonadotropine beeinträchtigen</li> <li>- Normalisierung FSH/LH: N=6/N=2</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TBI (12 Gy)</u> in 6 Fraktionen (Gruppe I)</li> <li>- <u>TBI (10 Gy)</u> in 1 Fraktion (Gruppe II)</li> <li>- <u>TBI (6 Gy)</u> in 1 Fraktion = total lymphoide RT (Gruppe III)</li> <li>- <u>alleinige CT</u> (Gruppe IV)</li> <li>- <u>N=8</u> mit Östrogensubstitution</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter</u>: w: positive Korrelation zwischen Alter bei BMT und FSH-Wert (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>FSH-Höhe</u>: w: je höher, desto höher LH (p=0,0003), m: je höher, desto niedriger Inhibin B (p&lt;0,003) (Indikator tubuläre Fkt. ?)</li> </ul>	<b>G</b> Frankreich, Ref.22	

								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovariale Funktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normal bei 20,6% (spontane Menstruation, normales LH, FSH)</li> <li>- partieller Ovarienausfall 14,7% (erhöhtes FSH und/oder LH, normale Menstruation)</li> <li>- kompletter Ovarienausfall 64,7%</li> </ul> </li> <li>- <u>Hodenfunktion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normal bei 39%</li> <li>- tubulärer Schaden + erhöhtes FSH 61% (N=10 mit Leydigzellschaden, N=3 komplett, N=7 partiell)</li> <li>- Hodenvolumen Gruppe 2 &lt; Gr.3 (p=0,008)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach BMT:</u> klinische Pubertätsevaluation im Alter von m:12-13y, w:11-12y, basales FSH/LH</li> <li>- <u>Hormonersatztherapie:</u> falls Knochenalterretardierung oder geringem Wachstumspurt, gonadaler Ausfall (Phase I: Niedrig-Dosis zur Wachstumsbeschleunigung, Phase II: Dosiserhöhung bis auf Erwachsenenendosierung, bei Mädchen zyklisch zur Menstruationsinduktion), regelmässige Unterbrechung der Therapie für 2 Monate um auf Gonadenerholung zu testen</li> <li>- <u>Östradiol:</u> in präpubertärer Phase prüfen, keine Notwendigkeit bei fehlender,</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- spontaner Brustentwicklung</li> <li>- <u>Testosteron</u>: Bestimmung sinnvoll</li> <li>- <u>Inhibin B</u>: Test auf tubuläre Fkt. bevor Spermienproduktion möglich</li> </ul>	
17/Crawford BAL	1998					<u>Tierexperiment</u> : Phänotypus:  <u>hpg-Mäuse vs. normale Mäuse</u>	Test der Hypothese gonadaler (Regressions-) Zytoprotektion	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hpg-Maus</u>: kompletter Gonadotropinmangel, Spermatogenese kann mit Testosteron induziert werden</li> <li>- <u>Hypothese</u>: falls Gonadotropinmangel Vorteil während Toxinexposition müsste Maus einen (Keimzell-) Schutz vor Zytotoxin-induzierten Schäden aufweisen</li> <li>- Erhebung <u>Hodenvolumen und homogenisierungsresistente Spermienanzahl</u> als Indikator potentiell Spermatogeneschützender Effekte</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zytotoxin I</u>: 200 mg/kg Procarbazine;</li> <li><u>II</u>: 9 mg/kg Doxorubicin;</li> <li><u>III</u>: 8 Gy X-RT</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zytotoxine</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle Zytotoxine produzierten versch. Spermatogeneschäden</li> <li>- kein Schutz der hpg-Mäuse - &gt; zweifelhafte Hypothese</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> -	<b>G</b> <b>Tierexperiment</b> Australien, Ref.41
18/Crofton PM	2003	<b>III</b>			Kohortenstudie	<u>N=25 Kinder (9w)</u> , präpubertär	<u>Inhibin B als potentieller Gonadotoxizitätsmarker bei</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suppression von Inhibin B durch CT bei präpubertären</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.28

						<p><u>Mittleres Alter:</u> 4,5y (1,2-12,8)</p> <p><u>N=16</u> solide Tumore <u>N=9</u> ALL</p> <p><u>Blut-entnahme:</u> - solide Tumore: vor/während CT</p> <p>- ALL: nach Induktion/erster Intensivierung</p> <p>- post-therapeutisch: N=12 (5w)</p>	<p><u>präpubertär</u> <u>therapierten Kindern</u></p>	<p>Mädchen, falls anhaltend Indikator Ovarischaden, bei Jungen geringer Effekt auf Inhibinproduktion durch Sertoli-Zellen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibin B mit FSH-Erhöhung evtl. potentieller Marker gonado-toxischer Effekte der CT bei präpubertären Kindern</li> </ul>		
								<p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>W: prä-therapeutisch:</u> Inhibin B normal bei allen (16,1 (9,4-186,2) ng/l, Median-SD-Score +0,2 (-1,3 bis +2,6)), außer N=1</li> <li>- <u>während Therapie:</u> Abfall unter Detektionsgrenze (&lt;8 ng/l) bei 8/9 Mädchen (p=0,03) ohne LH/FSH-Anstieg</li> <li>- <u>post-therapeutisch:</u> Median 16,1 (&lt;8-44,2) ng/L, Median-SD-Score +0,1 (&lt;-2,4 bis +1,8), undetektierbar bei 2/5 (w) mit erhöhtem FSH (11,8/10,9 U/L)</li> <li>- <u>m:</u> normal vor, ohne signifikante Änderung während/nach Therapie , N=1 posttherapeutisch nicht mehr detektierbar</li> </ul>		
								<p><b>Nachsorge:</b> -</p>		
19/Davies HA	1995	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<p><u>N=142 ALL-Überlebende</u></p>	<p>Wachstum, Pubertät, <u>Adipositas</u> nach Leukämiebehandlung</p>	<p><b>Allgemein:</b> - <u>Multifaktorielle Ätiologie:</u> RT-induzierte GH-Insuffizienz, frühe Pubertät, Steroid- und CT</p> <p><b>Therapie:</b> - CT +RT (18 oder 24 Gy)</p>	<p><b>G, W, A</b> UK, Ref.40</p>	

								<b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weibliches Geschlecht</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Standgrößenverlust, Disproportionierung mit kurzem Rücken:</u> beide RT-Gruppen (p&lt;0,005/p&lt;0,00001)</li> <li>- <u>Pubertärer Wachstumsspurt:</u> Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit bei beiden Geschlechtern</li> <li>- <u>Frühe Pubertät:</u> bei Mädchen, nicht bei Jungen</li> <li>- <u>Adipositas:</u> fast Hälfte der Patienten adipös, wenn ausgewachsen</li> </ul>	
20/De Bruin ML	2008	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1965-1995  <u>Mittleres Alter:</u> 25y (14-40y) 33,2% 14-21y	Behandlungsbedingte <u>Risikofaktoren für frühzeitige Menopause (&lt;40.LJ)</u> nach Hodgkin Lymphom	<b>Nachsorge:</b> <b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT:</u> Risiko 12,3-fach erhöht (Vgl. Alleinige RT)</li> <li>- <u>MOPP/ABV</u> (Doxorubizin, Bleomycin, Vinblastin): sign. Erhöhung (HR:2,9)</li> <li>- <u>alleinige MOPP:</u> HR:5,7</li> <li>- <u>Alkylantien:</u> Procarbazin HR:8,1; Cyclophosphamid HR:3,5</li> <li>- <u>Zeitraum nach Therapie:</u> nach 10y 64%, v.a. bei kumulativen Procarbazindosen (&gt;8,4 g/m<sup>2</sup>) und 15% bei Niedrig-Dosierung (≤4,2 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>- <u>Alter:</u> je älter bei Therapie, desto öfter</li> </ul>	<b>G</b> Niederlande, Ref.48	
							<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Menopause:</u> N=97 nach 9,4y Follow-up</li> </ul>		

								-	
								<b>Nachsorge: -</b>	
21/Dhabhar BN	1993								ausgeschlossen, da kleine Fallzahl, kein plausibler Befund/ These zu Inhibin B
22/Edge B	2012								ausgeschlossen
23/Green DM	1981								ausgeschlossen, da sehr kleine Fallzahl, keine neue Erkenntnis, obwohl frühe Arbeit
24/Green DM	1983								ausgeschlossen
25/Greenfield DM	2007	<b>IIa</b>		Querschnitts-/Fall-Kontroll-Studie		N=176 Überlebende nach Tumorerkrankung <u>Kontrollgruppe:</u> N=213  <u>Mittleres Alter:</u> 25-45y	<u>Prävalenz/ Konsequenzen eines Androgenmangels bei männlichen Überlebenden</u> eines Krebsleidens	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - 97% CT und/oder 40% RT (inklusive CRT oder Hoden-RT) <b>Risiken:</b> - <u>geringes Gesamt-Testosteron:</u> höhere Insulinspiegel, mehr Fettgewebe (kein linearer Verlauf) <b>Spätfolgen:</b> - <u>geringeres Gesamt-Testosteron:</u> mittlere Differenz zu Kontrollen 2,67 nmol/L (95% CI [1,58-3,76], p=0,003 - <u>Testosteron unter 10 nmol/L (=kleiner als 2,5% Prz. Kontrollen):</u> N=24/176 (13,6%; 95% CI [9,3-19,5] - <u>Fettmasse, Nüchtern-Insulin, Glukosekonzentration:</u> höher bei Überlebenden - <u>Müdigkeit:</u> höher bei Überlebenden - <u>geringe Libido:</u> öfter bei Überlebenden - <u>geringere Lebensqualität:</u> öfter bei Überlebenden	<b>G, A</b> USA, Ref.28

								- <b>Nachsorge:</b> - Testosteronersatztherapie	
26/Hall JE	1994	<b>IIb</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1983-1991	N=9 (w) mit hypogonadotropen Hypogonadismus	<u>Fertilitätspotenzial der Ersatztherapie mit hypothalämischem GnRH</u> bei weiblichen Langzeitüberlebenden von Hirntumoren	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchführung pulsatilen LH-Sekretions-/und standardisiertem GnRH-Test</li> <li>- exogene GnRH-Ersatztherapie (i.v): 25 Zyklen (Bolus: 75 oder 100 ng/kg)</li> <li>- 78% mit Ovulation, N=4 Schwangerschaften unter Ersatztherapie</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- transphenoidale Hypophysen-Op (N=3)</li> <li>- transphenoidale Hypophysen-Op + konventionelle RT (XRT) (N=1)</li> <li>- hypothalämische OP + XRT (N=2)</li> <li>- XRT mit/ohne nicht-zentral nervöse OP (N=3)</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypothalämische/hypophysäre OP, kraniale RT:</u> hypothalämischer GnRH-Mangel</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>hypogonadotroper Hypogonadismus</u></li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypogonadismus:</u> exogene, pulsatile GnRH-Ersatztherapie erhält Ovulation/Fertilität</li> <li>- Ansprechen auf pulsatile GnRH unabhängig von</li> </ul>	<b>G</b> CAVE: Erstdiagnose zwischen 6.-30 LJ., USA, Ref.42

27/Hokken-Koelega ACS	1993	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1988	<u>N=80</u>  <u>Follow-up:</u> ≤11 y nach ALL-Diagnose	<u>Langzeitfolgen der ALL-Therapie mit/ohne CRT auf Wachstum/Pubertät</u>	<p style="text-align: center;">GHD/PRL-Abnormalitäten</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pubertät/finale Größe: bei Mädchen vor/nach 7 LJ. beurteilt, bei Jungen vor/nach 9. LJ</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT: N=40, davon N=16 mit/N=24 ohne Hochrisikofaktoren</li> <li>- <u>Moderat-dosiertes Methotrexat</u>: N=40 (nicht-Hochrisiko-ALL)</li> <li>- CT: 3 ¼ y bei Hochrisiko, sonst 2 ¼ y</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT: 25 Gy CRT langfristig Größenretardierung</li> <li>- Moderate Methotrexat-Dosen i.v.: nur temporärer Effekt auf Größe</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe</u>: ähnlicher Abfall Größen-SD in ersten 6 Therapiemonaten, anhaltend bei Kindern mit RT, ohne RT kein weiterer Rückgang, Aufholwachstum nur falls Ende der CT bei RT/ohne RT zum gleichen Zeitpunkt, 5y nach Therapieende war Größe der nicht bestrahlten ähnlich derer gesunder Kinder, aber signifikanter Rückgang bei RT</li> <li>- <u>Pubertät</u>: bestrahlte Mädchen mit Diagnose <u>vor 7 LJ</u>. normal, Endgröße geringer da weniger ausgeprägter Wachstumsspur; <u>nach 7 LJ</u>.</li> </ul>	<b>G,W</b> Niederlande, Ref.30
-----------------------	------	-------------	--	----------------	---	---	---	---	-----------------------------------

								verzögerte Pubertät, aber normale Endgröße -> vergleichbare Ergebnisse bei Jungen	
28/Holm K	1999	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=12 (w)</u></p> <p><u>Kontrollgruppe</u> (nicht näher definiert)</p> <p><u>Evaluation:</u> 4-10,9y nach TBI und Knochenmarktransplantation nach Leukämie oder Lymphom</p> <p><u>Mittleres Alter:</u> 12,7y (6,1-17,6) bei BMT und 21,5y (11,6-25,6) bei Follow-up</p>	<p>Veränderungen im <u>B-Mode-Ultraschall des Uterus/der Ovarien</u> bzw. im <u>Uterus-Doppler</u> nach TBI und <u>allogener Knochenmarktransplantation</u></p>	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Follow-up: 11/12 Menarche, alle in Pubertät</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=8 mit Hormonersatztherapie, N=3 spontane Pubertät, N=1 Symptome Östrogenmangel</li> <li>- Becken-Sono reliable Methode zur Untersuchung der inneren weiblichen Genitale</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Medianes Uterus-/Ovarienvolumen</u> signifikant reduziert (-2,6 (-6,3 bis -0,6) SDS), p=0,002 i.Vgl. zu Kontrollen</li> <li>- <u>Follikelbildung:</u> N=2 detektierbare Follikel</li> <li>- Blutfluss: beeinträchtigt, systolisch 6/9, diastolisch 1/9 Mädchen</li> <li>- <u>bei Hormonersatztherapie:</u> meist unzureichende Dosierung für normalen uterinen Wachstum, erfolgreich zur Blutungsinduktion und Unterdrückung vorzeitiger Menopause -&gt; höhere Dosierung indiziert</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sono innere, weibliche Genitale</u> -&gt; falls Verdacht auf Infertilität weitere</li> </ul>	<p><b>G</b></p> <p>Dänemark, Ref.37</p>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schwangerschaft nach BMT/TBI</u>: Behandlung als Hochrisiko-Schwangerschaft</li> </ul>	
29/Howell S	1998								ausgeschlossen, doppelt
30/Howell S	2005	<b>IV</b>		Review			<u>Spermatogenese nach Krebstherapie</u> : Schäden und Erholung	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT/RT zytotoxisch</u>: Gonadenschaden (Cyclophosphamid, Chlorambucil, Mustine, Melphalan, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Cytarabin, Vinblastin, Procarbazine, Cisplatin), <math>\geq 1,2</math> Gy Normalisierung der Spermatogenese immer unwahrscheinlicher</li> <li>- <u>Procarbazine-haltige Regime</u> (z.B. Lymphome): permanente Infertilität</li> <li>- <u>Doxorubicinhydrochlorid, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin</u>: von Vorteil, da meist Fertilitätsregeneration</li> <li>- <u>Cisplatin-Regime</u> ( Hodentumore): temporäre Azospermie, Erholung der Spermatogenese nach 2y bei 50%, nach 5 y bei 80%</li> <li>- <u>Cyclophosphamid</u>: 45% Hodendysfkt., abhängig von Gesamtdosis (über 80% mit &gt;300 mg/kg postpubertär)</li> <li>- <u>RT auf Keimzellepithel</u>: ab 0,2 Gy Spermatogeneseveränderungen</li> <li>- <u>Hoden-RT</u>: dosisabhängiger</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.43

								<p>FSH-Anstieg/Spermienreduktion bei 0,2-0,7 Gy Normalisierung innerhalb von 12-24 Monaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hodgkin:</u> &gt; 90% Azoospermie nach MVPP, MOPP, ChIVPP/ EVA hybrid, COPP, temporäre Azoospermie mit Normalisierung d. Spermienzahl nach 18 Monaten</li> <li>- <u>Non-Hodgkin:</u> ~ 30 % permanente Azoospermie, Normospermie bei &gt;95% nach CHOP, VAPEC-B, VACOP-B, MACOP-B, VEEP</li> <li>- <u>Knochenmarkstransplantation</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- alleiniges Cyclophosphamid: 40% FSH ↑</li> <li>- Busulphan + Cyclophosphamid: 80 % FSH ↑</li> </ul> </li> <li>- CBV, Hochdosis-Melphalan, BEAM: &gt;95% FSH ↑</li> </ul>	
								<b>Spätfolgen: s. Risiken</b>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Samenbankangebot vor Therapie</li> <li>- Untersuchung auf mögliche Therapieeffekte</li> <li>- Hormonelle Manipulation und Kryopkonservierung von Hodengewebe mögliche zukünftige, aber noch selten erprobte Methoden</li> <li>- Spermatogramm nach zytotoxischer Therapie</li> </ul>	
31/Jahnukainen K	2006								ausgeschlossen
32/Kelnar CJH	2002					Affen	Hodenveränderungen /deren	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kindliche Hoden sind nicht</li> </ul>	<b>G Tierexperiment</b>

							Gonadotropin-abhängigkeit während infantiler Ruhephase bei Seidenäffchen: Modell zur Untersuchung von Veränderungen der prä-pubertären, menschlichen Hoden durch Krebstherapie	<p>„ruhend“ -&gt; erklärt Schäden durch Krebstherapien (Fertilität) und Notwendigkeit schützender Interventionsstrategien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GnRH-Antagonisten-basierte Intervention nur teilweise erfolgreich</li> </ul>	UK, Ref.24
								<b>Therapie:</b> -	
								<b>Risiken:</b> -	
								<b>Spätfolgen:</b> -	
								<b>Nachsorge:</b> -	
33/Kinsella TJ	1989	<b>III</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1979-1984	N=17 (m) mit Pathologiestadium I-IIIa nach Niedrig-Dosis-RT	<u>Langzeit-Follow-up testikulärer Funktion nach RT bei Hodgkin im Frühstadium</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Messungen</u> LH,FSH, Testosteron prospektiv alle 6-12 Monate, Spermatogramm, Fertilitätsfragebogen</li> <li>- <u>Follow-up:</u> 3-7y nach RT-Ende</li> <li>- <u>LH/Testosteron:</u> keine signifikanten Veränderungen</li> <li>- <u>Diskussion über Techniken testikulären Schutzes während RT nötig</u></li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.27
								<b>Therapie:</b>	
								- RT: 6-70 cGy	
								<b>Risiken:</b>	
								- <u>≥20 cGy:</u> dosisabhängiger FSH-Anstieg mit max. Differenz nach 6 Monaten i.Vgl. zu prä-therapeutischen Werten	
								- <u>Streustrahlung &gt; 20 cGy:</u> Schäden Samenkanälchen mit FSH-Erhöhung 6-24 Monate nach RT und Normalisierung bei <20 cGy (bis 70 cGy kein Leydigzellschaden)	
								<b>Spätfolgen:</b> -	

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Normalisierung FSH:</u> alle Patienten innerhalb von 12-24 Monaten nach RT</li> <li>- <u>Transiente Oligospermie:</u> N=2 mit kompletter Normalisierung nach 18 Monaten</li> <li>- <u>Vaterschaft:</u> N=4 nach RT</li> </ul>	
34/Kliesch S	1996	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<p><u>Gruppe I:</u> N=12 pubertäre Jungen</p> <p><u>Alter:</u> 14-17y</p> <p><u>Kontrollgruppe (Gr.II):</u> N=17 junge Männer mit gleichen Krebserkrankungen</p> <p><u>Alter:</u> 18-20y</p> <p><u>Kontrollgruppe (Gr.III):</u> N=210 mit versch. Tumoren</p> <p><u>Alter:</u> &gt;20y</p>	<u>Spermien- Kryokonservierung jugendlicher Patienten mit Krebserkrankungen</u>	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Nutzung Spermien für IVF</u></li> <li>- <u>Unklarheiten</u> über Umfang der Beeinflussung der Spermatogenese durch Erkrankung -&gt; Qualität der Spermien für Kryok.?</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kryokonservierung</u> bei jungen Männern gute Option vor gonadotoxischen Interventionen</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>LH:</u> signifikant geringer bei Jugendlichen i.Vgl. zu Erwachsenen (I vs. II, I vs. III; p&lt;0,05)</li> <li>- <u>FSH:</u> signifikanter Anstieg mit Alter (p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Testosteron/Hodenvolumen:</u> gleich bei Erwachsenen/Jugendlichen (p&gt;0,05)</li> <li>- <u>Spermatogenese:</u> Spermienkonzentration/-zahl, Motilität nach Gefrieren/Auftauen), Morphologie keine signifikanten Unterschiede Jugendliche/Erwachsene (p&lt;0,05), Gruppe I aber im untersten Referenzbereich bei Spermienkonzentration</li> </ul>	<b>G</b> Deutschland, Ref.44	

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.II/III</u>: N=1/N=1 ohne Ejakulatproduktion</li> <li>- <u>Gr.I</u>: N=1 geringes Testosteron mit normalen Gonadotropinen</li> <li>- <u>Gr.III</u>: N=5 Azoospermie</li> </ul>	
35/Kobayashi H	1996	<b>III</b>		Fallserie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1983-1991	N=12 (m) mit ALL aus Tokyo Children´s Cancer Study	<u>Morphologische Veränderungen der Hoden</u> bei Kindern nach CT bei ALL	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Biopsierung</u> nach <u>Therapieende</u>, N=2 zweimalig -&gt; erhöhte TFI in zweiter Biopsie</li> <li>- <u>Morphologische</u>, aber <u>keine fatalen Veränderungen</u></li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>morphologischer Schaden</u>: alle Patienten</li> <li>- <u>Tubulärer Fertilitätsindex</u>: 0-42,8% (Mittel 33,4%) unter Referenz -&gt; Hauptursache: In-filtration durch Leukämiezellen</li> <li>- <u>Spermienbildung</u>: N=6 (7,8,9,10,15,19 LJ.)</li> <li>- <u>Spermatogonienmodifikationen</u></li> <li>- <u>Sertolizell-/Einschlusskörperchen in Spermatogonien</u></li> <li>- <u>Abnorme Leydigzellreifung</u></li> <li>- <u>Evidenz interstitieller Fibrose/Verdickung der Grundmembran</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>G</b> Japan, Ref.14
36/Kulkarni SS	1997	<b>Iib</b>		Kohortenstudie		N=38 (m) <u>Alter:</u> >15y	<u>Gonadale Fkt. nach ABVD</u> bei Hodgkin	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alleinige ABVD bessere Erhaltung gonadaler Fkt.</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p>	<b>G</b> Indien, Ref.21

						<p><u>Evaluation:</u> 34 Monate (12-68) nach Therapieende</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>N=26 ABDV (Doxorubizin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin), N=12 ABVD+COPP oder MOPP</u></li> <li>- <u>Becken-RT: N=1</u></li> </ul>		
								<p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sekundäre Sexualcharakteristika:</u> normal, alle</li> <li>- <u>Azoospermie:</u> N=1 (ABVD-Gr.), N=10 (COPP/ABVD-Gr.) p&lt;0,001</li> <li>- <u>Serum-FSH:</u> höher bei COPP/ABVD als ABVD-Gr. (p&lt;0,001), normale Level COPP/ ABVD N=4 und ABVD N=23 (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Vaterschaft:</u> N=3 ABVD-Gr.</li> </ul>		
								<p><b>Nachsorge: -</b></p>		
37/Kurdoglu B	1994	<b>III</b>		Tierexperiment		<p>N=68 <u>LBNF1 - Ratten mit Testosteron/Östradiol-implantaten (6 Wochen)</u></p>	<p>Spermatogeneschutz vor RT-induzierten Schäden durch Hormonersatz</p>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Testosteron+Östradiolersatz vor Therapiebeginn</u> (Unterbindung der spermatogener Stammzellen)</li> <li>- <u>Bestrahlung mit 2,5-7 Gy</u></li> <li>- <u>Kontrollgruppe: 1,8-3,5 Gy</u></li> <li>- <u>Implantatentfernung 1 Tag nach RT</u></li> </ul>	<b>G</b>	<p><b>Tierexperiment</b> Türkei, Ref.32</p>
								<p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>höhere Repopulationsindices/Spermienzellzahl:</u> signifikant bei 2,5-3,5 Gy (p&lt;0,001) mit Implantat (vgl. Kontrollen)</li> <li>- <u>Schutzfaktorenhöhe</u> (berechnet aus Dosisabhängigkeit): 1,5-2,2</li> </ul>		

38/Lähteenmäki PM	1999	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: 1994-1996	<p><u>Gr.1:</u> N=27 post-pubertäre Jungen (Tanner G5 oder P6)</p> <p><u>Gr.2:</u> N=12 pubertäre Patienten (Tanner ≥G2)</p> <p><u>Follow-up:</u> <u>Gr.1:</u> 11,7 +/-4,5y nach Diagnose <u>Gr.2:</u> 7,0 +/-3,9y</p>	Niedrige Inhibin B-Konzentrationen bei männlichen Überlebenden einer Krebserkrankung	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- starke Inhibin B-Korrelation mit Hodengröße (p&lt;0,001)/FSH (p=0,002), Inhibin A nicht detektierbar</li> <li>- Hodenvolumen: kleines Volumen (&lt;10 ml) mit Inhibin B &lt;42 pg/ml, größeres Volumen (&gt;13 ml) Inhibin B bis 100 pg/ml</li> </ul> </li> <li>- <u>Gr.2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle mit Inhibin B ≥94 pg/ml, N=1 mit Hodentumor Inhibin B 8,1 pg/ml und erhöhtes FSH</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibin B früher als Indikator gonadaler Funktion bei postpubertären Jungen nutzbar als Hodenvolumen/Spermato-gramm</li> <li>- Korrekter Cut-off/Inhibin B-Physiologie muss genauer untersucht sein, bevor Ersatz des Spermato-gramms durch Inhibin B-Analytik</li> </ul>	<b>G</b> Finnland, Ref.52
39/Lannering B	1997	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p>N=13 (m) nach Hirntumoren</p> <p>Medianer Follow-up: 9 (1-16)y</p> <p>Kontrollgruppe:</p>	Erhöhte FSH/LH-Sekretion nach kranialer RT bei Jungen	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pubertätseintritt: Median 10,5y vs. 12,4y bei schwedischen Normalbevölkerung</li> <li>- LH/FSH-Erhöhung: alle Patienten in früher,</li> </ul>	<b>G</b> Schweden, Ref.20

						N=12 (m)		<p>mittlerer, später Pubertätsphase i.Vgl. zu Kontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kreuzkorrelation</u>: bei LH/FSH in früher/später Pubertät</li> <li>- <u>Testosteron</u>: normal vor/frühe Pubertätsphasen</li> </ul>	
40/Larsen EC	2003	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1970-1996	<p>N=100 Überlebende (Childhood Cancer Registry)</p> <p><u>mittleres Alter bei Diagnose</u>: 5,4y (0,1-15,3)</p> <p><u>mittleres Alter bei Studienende</u> : 25,7y (18,5-44,4)</p> <p><u>Kontrollgruppe</u>: N=21</p>	Geringere ovarielle Funktion bei Langzeitüberlebenden nach RT/CT	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b> - <u>Orale Kontrazeption</u>: N=13</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gesamtanzahl antraler Follikel/ Ovar</u>: Reduktion mit RT Ovarien (p&lt;0,001), Alkylantien-CT (p=0,01), Zeitraum seit Therapieende (p=0,044)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>früher Ovarienschaden</u>: N=17, follikelarme/nicht-detektable Ovarien mit FSH/LH-Erhöhung, Inhibin B unter Erfassungsgrenze</li> <li>- <u>Normal-spontane Menstruations-zyklen</u>: N=70 mit kleinerem ovariellen Volumen/ Ovar als Kontrollen (p&lt;0,001), kleinere Anzahl antraler Follikel/Ovar (p&lt;0,001), geringere Inhibin B-Werte (p=0,03), höheres Östradiol (p=0,04)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarien-Sono/Inhibin B</u> als serielle Tests um Frauen mit normal-spontanem Menstruationszyklus/normal em FSH zu identifizieren, die trotzdem</li> </ul>	<b>G</b> Dänemark, Ref.42

								Ovarienschaden/Risiko früher Fertilitätseinbußen haben könnten	
41/Lass A	1998							- Risikopatienten über Möglichkeiten der Kinderplanung informieren	ausgeschlossen
42/Leiper AD	1987	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=28</u> (23w,5m)  <u>mittleres Alter bei Therapie:</u> 4y (1,4-7,8)	<u>Frühe und unvollständige Pubertät nach ALL-Therapie</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaktische CRT (1800-2400 cGy): N=27</li> <li>- zusätzlich CRT, kraniospinale RT: bei Rückfall N=3</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- junges Ater bei Therapie: frühe Menarche (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Beginn Pubertät:</u> mittleres Alter -&gt; 8,8 LJ. (w) (0,8 SD), 9,3 LJ. (m) (0,8 SD)</li> <li>- <u>Vorzeitige Pubertät:</u> N=5 (3w,2m), &gt;2 Standardabweichungen bei 13% Mädchen, 3% Jungen mit Therapie vor 8 LJ. (1970-1980)</li> <li>- <u>geringe Körpergröße:</u> durch frühe/unvollständige Pubertät</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombination von GnRH/GH bestes anthropometrisches Outcome bzgl Größe</li> </ul>	<b>G, W</b> England, Ref.28
43/Leiper AD	1988	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=41</u> mit früher Pubertät  <u>mittleres Alter bei CT:</u> w: 3,9 (1,7-7,7)y	<u>Vorzeitige oder frühe Pubertät/Wachstumsstörungen bei Mädchen nach ALL-Therapie</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaktische CRT (1.800-2.400 cGy) + intrahecale Methotrexat und systemische CT</li> <li>- GnRH-Analog + biosynthetischem GH: N=4 -&gt;</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.22

					<p>m: 4,8 (2,6-7,8)y</p> <p><u>Pubertätsbeginn:</u> W: 8,6 (6,7-9,7)y M: 9,3 (7,8-10,3)y</p>		<p>innerhalb 0,86y (Mittel) Höhen-SDS für Knochenalter von -1,06 auf -0,59 erhöht, längere Behandlung angestrebt</p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Frühe Pubertät:</u> N=36 w, N=5 m</li> <li>- <u>Fehlende/inadäquate Wachstum-akzeleration:</u> N=21/36 (w)</li> <li>- <u>GH-Insuffizienz:</u> N=7/12</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GnRH-Analog + biosynthetischem GH empfehlenswert</u></li> </ul>	
44/Livesey EA	1988	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<p>N=93 (51m, 42w) nach Hirntumortherapie</p> <p><u>mittleres Alter bei Therapie:</u> 6,3y (1,5-15)</p> <p><u>mittleres Follow-up nach Therapieende:</u> 8,5y</p>	Gonadale Dysfunktion nach intrakraniellen Tumoren	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hirntumortherapie ohne hypo-thalamo-hypophysäre Achsen-beteiligung</u></li> <li>- CRT: alle</li> <li>- <u>Spinale RT:</u> N=59</li> <li>- <u>adjuvante CT:</u> N=28</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spinale RT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>primärer Ovarienschaden:</u> 64% Mädchen mit alleiniger kranio-spinaler RT, 64% nach kranio-spinaler und CT</li> <li>- <u>primärer Gonadenschaden:</u> N=3/4 mit CT+CRT und N=3/9 Jungen mit CT+CRT, aber kein Junge mit alleiniger CRT</li> <li>- <u>Hypogonadotroper Hypogonadismus:</u> N=7 Jungen, 5,8% Kinder im pubertären Alter</li> </ul>	<b>G</b> England, Ref.19

45/Singh KL	2004							<b>Nachsorge:</b> -	Review über Funktionstestung, ausgeschlossen
46/Meistrich ML	1992	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1990	<u>N=58</u>	Effekt von <u>Cyclophosphamid auf Langzeitspermienreduktion</u> bei Kombination mit CT zur Ewing-/Weichteilsarkom-Therapie	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risiko der dauerhaften Sterilität nach CYADIC/CYVADIC</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CYADIC (Cyclophosphamid, Doxorubizin, Dacarbazin) oder CYVADIC (CYADIC +Vinkristin)</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kumulativedosis CY:</u> &lt;7,5 g/m<sup>2</sup> (Median 4,1 g/m<sup>2</sup>) 70% Normalisierung, &gt;7,5 g/m<sup>2</sup> nur 10%</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Azoospermie:</u> innerhalb von 4 Monaten während Therapie, 40% Normalisierung bis 5 y nach Therapie</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> -	<b>G</b> USA, Ref. 34
47/Mills JL	1997	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1987	<u>N=188</u> Überlebende (NICHD-NCI-CCG), mind. 18 LJ., mind. 2y nach Diagnose, in Remission  <u>Kontrollgruppe:</u> N=218 Geschwisterkinder	<u>Menarche</u> innerhalb einer Kohorte von N=188 ALL-Langzeitüberlebenden	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Menarche zu normalem Zeitpunkt:</u> 92% Überlebende/ 96% Kontrollen (p=0,09)</li> <li>- <u>frühe Menarche:</u> 2% Überlebende, 1% Kontrollen; 1800 cGY kraniale RT vor 8 LJ. signifikant früher Menarche als Kontrollen (p=0,0003, RH 2,2 (95%CI [1,4;3,4])</li> <li>- <u>verzögerte, ausbleibende oder medikamentös</u></li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.22

								<p>induzierte Menarche: 6% Überlebende, 3% Kontrollen; 2400 cGY kraniale RT mit/ohne abdominaler RT signifikant spätere Menarche (p=0,0002; RH 0,4 (95%CI [0,3;0,7]))</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sorgfältiges Monitoring nach 1800 cGY CRT im jungen Alter (w) und 2400 cGY spinale RT in jedem Alter</li> </ul>	
48/Nygaard R	1991	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1985-1989	N=981 <u>Kontrollgruppe:</u> norwegische Geburtenkohorte	<u>Reproduktionsfähigkeit nach Leukämie-therapie:</u> populationsbasierte prospektive Kohortenstudie der Fertilität und Nachkommenschaft	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=48 Geburten, N=1 angeborene Anomalie</li> <li>- kein Patient mit myeloischer Leukämie Nachkommen, nur N=4/131 (m), N=23/149 (w) ALL-Überlebende (N=41 Kinder)</li> <li>- relativ normale Reproduktivität in jungem Erwachsenenalter</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>geringes Geburtsgewicht:</u> nach präventiver ZNS-Bestrahlung (RR 0,39; 95% CI [0,15;1,00]) von 18-24 Gy auf Schädel</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: -</b></p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>G</b> Norwegen, Ref.58
49/bestellt/fehlt									
50/Ogilvy-Stuart AL	1994	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1965-1988	N=46 mit <u>GHD</u> (30m, 16w) nach kranialer, kranio-spinaler RT	<u>Kraniale Bestrahlung und vorzeitige Pubertät</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle bei Pubertätseintritt GHD</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT:</u> 18-24 Gy bei ALL -&gt; v.a. bei Mädchen vorzeitige Pubertät</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.21

						(ohne hypothalamo-hypophysäre Beteiligung) aufgrund von Hirntumoren  (Mediane Dosis: 30 Gy)  <u>Alter:</u> m: <9,14y w: <8,65y mind. 2 SD unterhalb normalem Pubertätsalter bei RT		<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei RT:</u> je jünger, desto früher Pubertät (w: MW 8,51y, M: 9,21y UND 0,29 y pro zusätzlichem LJ. bei RT), Knochenalter w: 7,39y/m: 8,66y UND 0,25y für jedes zusätzl. LJ. bei RT</li> <li>- <u>Geschlecht:</u> unabhängig von Alter bei RT, Mädchen 0,7 y früher Pubertätsbeginn</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: -</b></p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
51/Ogilvy-Stuart AL	1995	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1975-1991	N=29 nach Erreichen der finalen Körpergröße	Verlauf von <u>Wachstum und Pubertät nach Wachstumshormongabe</u> nach RT bei Hirntumoren	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kraniale/kraniospinale RT (Median 42,5 Gy) mit/ ohne CT</u> ohne hypothalamo-hypophysäre Beteiligung</li> <li>- <u>Wachstumshormonersatz</u> aufgrund RT-induzierter GHD</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei RT:</u> je jünger desto geringere Endgröße, desto eher geringere Sitzhöhe</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>finale Größe:</u> signifikante Einbuße in beiden Gruppen (kranial/kranio-spinal), v.a. aber nach kraniospinaler RT+CT</li> <li>- <u>Pubertätsdauer:</u> kein</li> </ul>	<b>G, W</b> USA, Ref.30

								<p>Unterschied zu normalen Kindern (G2-G4/B2-B4), aber frühe Pubertät</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstum allg.:</u> Wachstumshormon beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit, finale Größe aber signifikant geringer als mittlere Eltern-Größe</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
52/Owen R	2000								ausgeschlossen, Erwachsene
53/Petersen PM	2002	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1985-1998	N=48 (m), unilaterale Keimzell-tumore und CIS kontralaterale Hoden	Effekt <u>abgestufter RT-Dosierungen</u> auf Hoden bei Patienten mit Hoden-in-situ-CA's (CIS)	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CIS-befallener Hoden</u> 2 Gy/tgl. für 5 Tage/Woche bis kumulative Dosierung von 20 Gy (N=21), 18 Gy (N=3), 16 Gy (N=10), 14 Gy (N=14)</li> <li>- Androgensersatz-Notwendigkeit bei allen Dosierungen gleich hoch</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>komplette Remission</u> ohne Rückfallanzeichen während 5 Jahren: alle mit RT 20-16 Gy, sichere RT bis 20 Gy (10x2Gy), 7x2Gy würde Rezidivrisiko erhöhen</li> <li>- <u>Rückfall CIS</u> 20 Monate nach RT N=1/14</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Testosteron:</u> niedriger nach RT, dauerhafte Senkung bis &lt;5y nach Therapie (3,6%/y) ohne Dosisabhängigkeit</li> <li>- <u>LH/FSH-Erhöhung:</u> nach RT</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>verminderte</u></li> </ul>	<b>G</b> Dänemark, Ref. 24

								Hormonproduktion ohne klinische Signifikanz bei 14-20 Gy	
54/Rueffner U	2000								ausgeschlossen
55/Rueffner U	2001	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1992-1997	<u>N=158 (m)</u> der GHSG  <u>mittleres Alter:</u> 28y (16-52)  - 13% Frühstadium - 40% mittleres Stadium - 47% fortgeschrittenes Stadium	Gonadale Dysfkt. bei männlichen Patienten mit Hodgkin VOR Therapie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 42% zeigten körperliche Symptome</li> <li>- keine Korrelation zwischen vor-therapeutischen Gonadotropin-spiegeln und Fertilitätsstatus</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>OAT-Syndrom</u> (Azoospermie/Oligoasthenoteratospermie): 8%/13%; <u>einzelnes Auftreten O-/A-/T-</u> (24%), <u>kombiniertes Auftreten</u> (26%)</li> <li>- <u>normale Spermienzahl:</u> 30%</li> <li>- <u>Spermien-Abnormalitäten vor Therapiebeginn:</u> 70%</li> <li>- <u>Erhöhtes ESR, fortgeschrittenes Stadium:</u> p&lt;0,003;p&lt;0,01</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- generelles Risiko bei Hodgkin für inadäquate Samenqualität schon vor Therapie</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>gonadenschonende Behandlungsmethoden wählen</u></li> <li>- Abklärung der Mechanismen die bei Hodgkin zur Minderung der Spermienqualität führen</li> </ul>	<b>G</b> Deutschland, Ref.35
56/Sarafoglou K	1997	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u>	<u>N=33 (17m)</u> N=20 ALL	Gonadale Funktion nach Knochenmarks-	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>spontaner Pubertätseintritt:</u></li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.37

					1980-1991	<p>N=13 AML</p> <p><u>präpubertär bei BMT</u> (7,1y (3,7-11,6y))</p> <p><u>Alter bei letzter Untersuchung:</u> m: Median 14y (10,4-17,1y) w: 16,9 (9,5-21,9y)</p>	<u>transplantation</u> bei akuter Leukämie	<p>82% (m), N=13 altersgemässes Testosteron, 56% der Mädchen Pubertätseintritt mit Menarche im Alter von 13y (9,5-15,8), wovon 67% erhöhtes LH/FSH (Normalisation bei N=2 innerhalb 5-7y, restliche Hormonersatz)</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>LH-Erhöhung:</u> m: jünger bei BMT (p=0,024)</li> <li>- <u>Ovarienschaden:</u> w: älter bei BMT als jene mit spontaner Pubertät/Menarche (p=0,03)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leydigzellausfall:</u> N=1 -&gt; Androgensersatz</li> <li>- <u>LH-Erhöhung:</u> 36%</li> <li>- <u>FSH-Erhöhung:</u> 64%</li> <li>- meiste <u>präpubertären Jungen</u> mit <u>BMT+CT+hyperfraktionierte TBI</u> normale Pubertät, präpubertäre <u>Mädchen</u> mit diesen Regimen <u>50%</u> <u>behalten normale ovarielle Funktion</u></li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
57/Shalet SM	1981	<b>III</b>		Kohortenstudie		N=44 (m)	<u>Hodenfunktion nach Kombinations-CT bei ALL</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entnahme einer <u>Hodenbiopsie</u></li> <li>- Bestimmung des tubulären <u>Fertilitätsindex</u> TF -&gt; bei allen Proben TF=51%</li> <li>- <u>geringe Beeinträchtigung der Leydigzellen durch CT</u></li> <li>- <u>FSH, LH, Testosteron, FSH-/LH-/Testosteronpeak bei</u></li> </ul>	<b>G</b> England, Ref.19

								<p><u>Stimulation:</u> keine Unterschiede bei präpubertären, frühpubertären, spätpubertären und gesunden Jungen vergleichbaren Pubertätsstadiums</p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>verhaltene Antwort auf humane Choriongonadotropine:</u> N=2</li> <li>- <u>Abnormalitäten der Gonadotropinsekretion:</u> N=3/32 der prä-pubertären, N=5/12 pubertärer Jungen</li> <li>- <u>Abnormalitäten in FSH-Sekretion:</u> bei pubertären Jungen häufiger als bei präpubertären</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einzelne moderate tubulär-morphologische Schäden, ohne Auswirkung auf Leydigzell-entwicklung hätten bei präpubertären mit her-kömmlichen Tests nicht detektiert werden können</li> </ul>	
58/Shalet SM	1985	<b>III</b>		Fallserie		N=7 (m) mit RT aufgrund eines Leukämie-rückfalls 1-5y zuvor	<u>Leydigzellschaden nach Hoden-RT</u> bei lymphoblastischer Leukämie	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Androgensersatz:</u> N=4, meisten anderen benötigen Ersatz für normale Pubertät</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unabhängig vom Zeitabstand der Untersuchung von RT besteht immer Evidenz für Leydigzell-schaden</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p>	<b>G</b> England, Ref.14

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>fehlende Testosteronantwort auf HCG-Stimulation</u>: N=6/7 der präpubertären Jungen, N=3/4 der Pubertären (bei N=2/4 normales basal-Testosteron)</li> <li>- <u>abnorme Gonadotropinsekretion</u> (Hodenschaden): N=9/11</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Jungen ohne pubertäre Anzeichen im 13-14 LJ. oder bei Pubertätsproblemen Beginn einer Ersatztherapie</u></li> </ul>	
59/Shaw JM	1996	<b>III</b>		Tierexperiment, Fallserie		<p><u>Donatoren:</u> N=3 (w) N=4 (m) Mäuse mit Lymphom</p>	<p><u>Frisches/kryokonserviertes ovarielles Gewebe von Lymphom-Patienten überträgt Krebs auf Empfängertransplantat</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entnahme ovariellen Gewebes und Retransplantation bei <u>Schafen/Mäusen normale, gesunde Kinder zur Folge -&gt; übertragbar auf Patienten mit Tumoren/Infektionen?</u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests an Lymphom-Mäusen: Übertragung frischen und konservierten Gewebes, das Krebszellen enthält -&gt; gesunde Mäuse starben 9-43d nach Übertragung kleinen Stückes (1mm<sup>3</sup>) auf Ovarien</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Krebszellen im Ovar zum Entnahmezeitpunkt könnten Konservierung/Transplantation überleben</u> und beim Empfänger Krebs auslösen</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kryokonserviertes und übertragenes Gewebe</u></li> </ul>	<p><b>G</b> Australien, Ref.35</p>

								<u>Krebspotential für Empfänger</u> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- evtl. <u>in-vitro-Kulturvermehrung</u> gesunden ovariellen Gewebes</li> <li>- ovarielle <u>Transplantation</u> auf Frauen mit <u>gesunden Ovarien beschränken</u></li> </ul>	
60/Siimes MA	1989	<b>Iib</b>		Kohortenstudie	<u>N=66</u> erwachsene Männer nach <u>Leukämie (N=14)</u> oder anderen kindlichen <u>Krebserkrankungen (N=52)</u>  <u>mittlerer Follow-up:</u> 14,5y	<u>Kleine Hoden mit geringer Spermienproduktion</u> bei männlichen, erwachsenen Überlebenden kindlicher Tumore	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hodenvolumenindex, Länge/Breite [mm]</li> <li>- Spermatogramm bei N=46</li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>geringere Hodengröße:</u> nach Leukämie am geringsten, weniger Spermienproduktion (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>keine Beziehung</u> zwischen geringer Hodengröße und kranialer/testikulärer RT, Cyclo-phosphamid</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kleinere Hoden</u> als gesunde, männliche Studenten; N=51 kleine Hoden</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FSH/Hodenvolumen-Bestimmung bei Jungen mit Tumoren</li> </ul>	<b>G</b> Finnland, Ref. 10	
61/Siimes MA	1995	<b>Iib</b>		Kohortenstudie	<u>N=109 (m)</u> Überlebende solider Tumore/Leukämien  <u>N=18</u> Hoden-RT <u>N=35</u> ZNS-RT	<u>Hodenfunktion</u> bei erwachsenen, männlichen Überlebenden kindlicher Tumorerkrankungen	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toleranz gegenüber RT individuell</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Testosteronersatz:</u> N=26 zum Studienzeitpunkt (N=25 ALL)</li> <li>- N=16/86 über 18 LJ. normale testikuläre Hodenfunktion, davon N=8</li> </ul>	<b>G</b> Finnland, Ref.13	

						<p><u>N=3 TBI</u></p> <p><u>mittleres Alter:</u> 16-25y</p> <p><u>mittlerer Follow-up:</u> 10,3y nach Diagnose</p>	<p>Normospermie (N=1 ALL)</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leukämie:</u> schlechterer Hoden-status als nach soliden Tumoren (auch nach Ausschluss der Hodenbestrahlten) p&lt;0,001</li> <li>- abnormes FSH/Hodenvolumen: 0% Normospermie, (ansonsten 50% Normospermie)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>unvollständige Pubertät:</u> N=21</li> <li>- <u>geringes Hodenvolumen</u> (&lt;20 mL): N=85</li> <li>- <u>erhöhtes FSH/LH:</u> N=43</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>irreversible Schäden Ovar:</u> 6 Gy erwachsene Frauen &gt;40 LJ., 10-20 Gy Mädchen (resistenter)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei Therapie:</u> höheres Risiko, falls älter</li> <li>- <u>Therapieart:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hohe Alkylantien-, Cisplatin-, BCNU/CCNU-Dosis (auch junge Ovarien)</li> <li>- Abdomen-/Becken-/spinale RT, RT auf Ovarien, selten akuter Ovarienausfall bei kurz aufeinander folgenden Behandlungen in Kindes-/Jugendalter, LD<sub>50</sub> humane Oozyte &lt;2 Gy</li> </ul> </li> <li>- <u>Myoablative, alkylator-basierte Zytoreduktion bei Stammzelltransplantation</u></li> </ul>	
62/Sklar CA	2005	<b>IV</b>		Review		<p><u>Aufrechterhaltung ovarieller Funktionen/ Risiko vorzeitiger Menopause</u> nach Krebstherapie</p>	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei Therapie:</u> höheres Risiko, falls älter</li> <li>- <u>Therapieart:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hohe Alkylantien-, Cisplatin-, BCNU/CCNU-Dosis (auch junge Ovarien)</li> <li>- Abdomen-/Becken-/spinale RT, RT auf Ovarien, selten akuter Ovarienausfall bei kurz aufeinander folgenden Behandlungen in Kindes-/Jugendalter, LD<sub>50</sub> humane Oozyte &lt;2 Gy</li> </ul> </li> <li>- <u>Myoablative, alkylator-basierte Zytoreduktion bei Stammzelltransplantation</u></li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.25

								<p><u>und folgender, direkter Ovarien-RT (&gt;10Gy)/TBI:</u> (v.a. Busulfan, Melphalan, Thiotepa) akuter Ovarienausfall (100% nach KMT/TBI nach 10 LJ., 50% vor 10 LJ. akuter Funktionsverlust)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Normale Ovarienfkt.</u> nach Therapie: weiter höheres Risiko vorzeitige Menopause</li> <li>- <u>Therapiezeitpunkt:</u> während/kurz nach Therapieende -&gt; am ehesten akuter Ovarienschaden, Jahre nach Therapie -&gt; vorzeitige Menopause mit anschließender normal-ovarieller Fkt.</li> <li>- <u>Gonadotropinmangel:</u> &gt; 30 Gy auf hypothalamo-hypophysäre Achse, steigendes Risiko mit Jahren</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: s. auch Risiken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>erhöhtes FSH:</u> nach Alkylantien (ALL, Hirntumore, Hodgkin), teilweise Normalisierung, wenige mit Ersatztherapie</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
63/Sklar CA	1981								ausgeschlossen
64/Sklar CA	1983	<b>III</b>		Fallserie	<p><u>N=8 (m)</u> nach BMT während/kurz nach Pubertät</p> <p><u>BMT</u> Median 13,7 LJ.(10,10-</p>	<p><u>Testikuläre Funktion nach BMT</u> während/nach Pubertät</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle mit <u>normalen Sexualmerkmalen</u></li> <li>- BMT-Therapie <u>v.a. Schäden an Keimepithelium</u>, das regenerier-fähig ist</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p>	<p><b>G</b> USA, Ref.25</p>	

					<p>17,3 LJ.)</p> <p>Follow-up Median 36 (12-77) Monate nach Trans- plantation</p> <p>Gruppe I: Hochdosis- kurzzeit-CT alleine</p> <p>Gruppe II: + einmalige lymphoide RT</p> <p>Gruppe III: + einmalige TBI + CT vor BMT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Keimzell</u>dysfunktion: N=6 mit erhöhten FSH-Werten, davon N=4 Normalisierung</li> <li>- <u>subnormales Hodenvolumen</u>: N=4</li> <li>- <u>Leydigzell</u>funktion: wenig beeinträchtigt bei N=6/7 mit normalem Testosteron (N=3 mit erhöhtem LH)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
65/Sklar CA	2006	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<p><u>CCSS-Population</u>: N=2.819 (w), älter als 18y (Diagnosestellung: zwischen 1970-1986, Dokumentation: 1979-2002)</p> <p><u>Kontrollgruppe</u>: N=1.065 Geschwisterkinder</p>	<p><u>Vorzeitige Menopause</u> (&lt;40y) bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen (CCSS)</p>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nicht-chirurgisch verursachte, vorzeitige Menopause</u>: Alter, Exposition hoher-RT Dosis auf Ovarien, hohe Dosierung/ Anzahl Alkylantien, Hodgkin Lymphom, Alkylantien + RT (Ab-domen, Becken: kum. Inzidenz 30%)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>vorzeitige Menopause</u>: N=126 Überlebende, N=33 Geschwister</li> <li>- <u>chirurgisch-induzierte</u></li> </ul>	<b>G</b> USA, Ref.34

								Menopause: 48% Überlebende, 94% Geschwister kumulative Inzidenz nicht-chirurgisch-verursachter, vorzeitiger Menopause höher bei Überlebenden i.Vgl. zu Geschwistern (8% vs. 0,8%)	
								<b>Nachsorge: -</b>	
66/Thibaud E	1992								ausgeschlossen, Dublette
67/Thibaud E	1992	<b>III</b>		Kohorten-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1978-1990	<u>N=18 (w)</u>  <u>Mittleres Alter:</u> 9,4 +/- 1,2 y (1,2-16y)  <u>Pubertät bei Transposition:</u> N=12 präpubertär N=6 mit Menarche  N=5 Hodgkin N=3 Ewing Sarkom N=2 Medulla-blastom N=1 Ovarien-seminom N=7 vaginaler oder uteriner Tumor	<u>Erhaltung ovarieller Funktion mittels Ovarientransposition (vor geplanter Becken-RT)</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>Erhalt der Ovarienfkt. bei 60% durch Transposition bzw. geringere RT-Exposition (&lt; 4-7 Gy)</u> - <u>Evaluation: 8,6 +/- 0,9 y nach Transposition</u>  <b>Therapie:</b> - <u>N=11 externe, N=7 lokale RT (vaginale Tumore)</u> - <u>N=15 mit CT</u> - <u>N=15 bilaterale, N=3 unilaterale Transposition</u> - <u>N=15 Platzierung Ovarien unter Beckenkamm, N=3 posterolateral zum Uterus</u> - <u>kalkulierte RT-Dosis: bis 9,5 Gy</u>  <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>zum Evaluationszeitpunkt. N=16 mit Menstruation, N=2 Amenorrhoe auf-grund vaginaler/uteraler Läsionen nach lokaler RT</u> N=18 normale Gonadotropine N=7 mit dokumentierter Ovulation N=2 Schwangerschaften N=4 mit Komplikationen bei	<b>G</b> Frankreich, Ref.22

								Ovarientransposition (intestinale Okklusion, Dyspareunie, funktionelle Ovarienzysten, Beckenadhäsionen mit Tubenobstruktion)	
68/Thibaud E	1998	<b>IIa/b?</b>				<u>N=31 (w)</u> <u>mittleres Alter:</u> 10,3 +/-0,6y	Ovarienfunktion nach BMT während Kindheit	<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>normale Brustentwicklung:</u> N=11</li> <li>- <u>normale Ovarienfunktion:</u> N=6 (jüngste der Gr.1, ohne Busulfan)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gruppe 1:</u> alleinige CT (N=8)</li> <li>- <u>Gruppe 2:</u> CT + fraktionierte Körper-RT (N=9, 12 Gy)</li> <li>- <u>Gruppe 3:</u> einmalige TBI (N=7, 10 Gy)</li> <li>- <u>Gruppe 4:</u> einmalige thorakal-abdominal-RT (N=7, 5/6Gy)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>verzögerte oder nicht spontan fortschreitende Brustentwicklung:</u> N=14/N=2</li> <li>- <u>permanente Amenorrhoe:</u> N=4 (Menstruation vor BMT)</li> <li>- <u>FSH-/LH-Erhöhung:</u> N=29/N=23</li> <li>- <u>kompletter ovarieller Ausfall:</u> N=23 nach 16,3+/-0,4 (12,1-21,6y)</li> <li>- <u>partieller Ovarienschaden:</u> N=2</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BMT-Therapie verhindert normale Östrogensekretion</li> </ul>	<b>G</b> Frankreich, Ref.12

								in Pubertät -> <u>adäquate Ersatz-therapie</u> für normales Wachstum und sexuelle Entwicklung	
69/Thomson AB	2002	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1999-2001	<u>N=33</u> Überlebende  <u>Kontroll-Gruppe:</u> N=66 (alters-gemacht)  <u>mittleres Alter bei Diagnose:</u> 10y (2,2-16,9)	<u>Spermienqualität und DNA-Integrität von Spermatozoen</u> bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>normale Spermienqualität:</u> 33%</li> <li>- Normalisierung testikulärer Fkt. möglich</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Azoospermie:</u> 30%</li> <li>- <u>Oligospermie:</u> 18% (Konzentration &lt;20x 10<sup>8</sup>/mL)</li> <li>- <u>ohne Azoospermie:</u> N=23</li> <li>- <u>Asthenozoospermie:</u> 29% (progressive Motilität &lt;50%)</li> <li>- <u>Spermienkonzentration:</u> auch signifikant niedriger <u>ohne Azoospermie</u> (i.Vgl. zu Kontrollen (p=0,002)) + geringeres Inhibin B (p&lt;0,001), höheres FSH (p&lt;0,001), kein Unterschied in DNA-Integrität (p=0,06)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intrazytoplasmatische Spermien-injektion</li> </ul>	<b>G</b> UK, Ref.39
70/Tournaye H	2004								ausgeschlossen
71/Uruena M	1991	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=182</u> ALL-Langzeit-überlebende  <u>mittleres Alter bei Diagnose:</u> 2400 Gy:	<u>Wachstumsprobleme</u> während der Pubertät bei ALL	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>1800 (N=89, 42m,47w) oder 2400 cGy CRT (N=93, 51m, 42w)</u></li> <li>- <u>alle inklusive CT:</u> intrahekal Methotrexat</li> <li>- keine spinale oder Testes-RT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p>	<b>G</b> England, Ref.30

						4,8 y 1800 Gy: 6,5 y		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumsprobleme im prä-pubertären/pubertären</u> <u>Wachstum</u>: &lt;7 LJ. bei Therapie, weiblich</li> <li>- <u>frühe Pubertät</u>: geringe RT-Dosis (p&lt;0,01), v.a. bei Mädchen (9,9y)(p&lt;0,001)</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mittlerer Größe-SD bei Diagnose: 2400 Gy: +0,29, finale Größe -0,63; 1800 Gy: +0,4, finale Größe -0,53</li> <li>- <u>ähnliche Reduktion Größen-SD-Score</u> während pubertärem Wachstumsspur in beiden Gruppen</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät, GH-Insuffizienz</u>: vor allem bei Mädchen &lt;7 LJ.</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle ALL nach kranialer RT, v.a. Mädchen mit Therapie &lt;7LJ.: Wachstums-monitoring präpubertär und während Pubertät</li> <li>- Einsatz von GnRH-Analoga und GH</li> </ul>	
72/van den Berg H	2004	<b>IIa</b>			<u>Erfassungszeitraum:</u> 1975-1984	<u>N=76</u> <u>Hodgkin-Patienten</u>  <u>N=24</u> mit sechs MOPP-Zyklen + RT  <u>N=17</u> mit sechs ABVD-Zyklen + RT  <u>N=35</u> mit drei	<u>Geringere Anzahl an MOPP-Zyklen reduziert gonadale Schäden bei Hodgkin Überlebenden</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MOPP (Mustin, Vinkristin, Procarbazin, Prednison)</li> <li>- ABVD (Doxorubizin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin)</li> <li>- Drei statt sechs MOPP-Zyklen reduziert gonadale Schäden</li> <li>- MOPP schädigt Sertoli-Zellen, evtl. Leydig-Zellen</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>geringes Hodenvolumen</u>: steigende Anzahl MOPP-Zyklen</li> </ul>	<b>G</b> -Niederlande, Ref.52

						MOPP/ABVD-Zyklen + RT  N=48 mit beendeter Therapie und Erreichen der Pubertät auf gonadale Schäden untersucht		<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>MOPP-Gruppe</u>: 81% (m) erhöhtes FSH, 23% LH</li> <li>- <u>ABVD-Gruppe</u>: keine Veränderungen</li> <li>- <u>MOPP/ABVD-Gruppe</u>: 30% abnormes FSH, nicht aber LH</li> <li>- <u>Azoospermie</u>: fast alle Patienten mit MOPP, teilweise bei ABVD und MOPP/ABVD</li> <li>- <u>Oligospermie</u>: bei ABVD und MOPP/ABVD</li> <li>- <u>Menarche</u>: alle Mädchen, jedoch oft in höherem Alter</li> <li>- <u>Schwangerschaft</u>: N=1 nach MOPP/ABVD</li> </ul>	
73/nicht lieferbar								<b>Nachsorge:</b> -	nicht lieferbar
74/Wyne RS	2000								ausgeschlossen, Erwachsene
75/bestellt/fehlt									
76/bestellt/fehlt									
77/Wallace WHB	1993								ausgeschlossen, doppelt
78/Wallace WHB	1993	<b>III</b>		Kohortenstudie		N=40 Langzeitüberlebende	<u>Ovarielle Funktion nach ALL-Therapie</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mittleres Menarchealter</u>: 12,4 (9-14,6)y, N=37 mit normaler Menstruation</li> <li>- <u>Geburten</u>: N=10 Patienten 46 Lebendgeburten</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach UK-Protokoll (UKALL)</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gonadale Schäden: spinale Komponente bei CRT, Cyclophosphamid</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ovarienschaden</u>: N=4 (N=3 CRT, N=1 CY), davon N=2</li> </ul>	<b>G</b> England, Ref.19

								mit Ovulation, alle ohne Hormon-ersatztherapie oder totalem Ovarienausfall	
								<b>Nachsorge: -</b>	
79/Wallace WHB	2003	<b>I Ib</b>			Fallserie	N=6  <u>mittleres Alter:</u> 13,2 (12,5-16)y  <u>Therapie:</u> TBI (14,4Gy) mit 11,5 (4,9-15,1)y	<u>Radiosensitivität der humanen Oozyte</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>Allgemeine Annahme:</u> Zerstörung 50% der Oozyten (LD <sub>50</sub> ) bei <4 Gy - <u>Sol (51-s+r)</u> , r= Alter bei Therapie, s= Alter bei Ovarien-schaden, 51=durchschnittl. Alter bei Menopauseneintritt - <u>Überlebenszahl der Oozyte [%]</u> = 100xSol (51-s+r)/sol(r) - <u>Logarithmisches Modell:</u> $g(z)=10^{mx+c}$ , $c=\log_{10}100=2$ , $m=(\log_{10}(0,66)-c)/14,4$ - <b>Überleben der Oozyte möglich bei geschätzter LD<sub>50</sub> von &lt; 2Gy</b>	<b>G</b> UK, Ref.20
								<b>Therapie:</b>	
								<b>Risiken:</b>	
								<b>Spätfolgen:</b> Ovarieller Schaden - <u>Überlebenszahl Oozyte:</u> Mittel 0,66% - <u>LD<sub>50</sub> Oozyte:</u> < 4Gy (z=30Gy) - <u>LD<sub>50</sub> Oozyte :</u> 5,15 Gy (z=14,4 Gy)	
								<b>Nachsorge: -</b>	

### E.3.5 Kapitel – Adipositas

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
<b>Elektronische Recherche 2008-heute</b>									
1/Armenian S	2010	<b>IIb</b>		Kohorten- studie		<p><u>N=310</u> (47% w)</p> <p><u>Alter bei</u> <u>Diagnose:</u> 11,4 LJ.</p> <p><u>Alter bei</u> <u>Screening:</u> 24,1 LJ.</p> <p><u>Zeitraum seit</u> <u>Diagnose:</u> 10,9y</p> <p><u>Erkrankungen:</u> 44% Leukämie 28% Lymphom, 28% solider Tumor</p>	<p><u>Screening nach</u> <u>kardialer Dysfkt./</u> <u>kardiovaskulären</u> <u>Risikofaktoren</u> <u>bei Langzeit-</u> <u>überlebenden</u> <u>kindlicher Krebs-</u> <u>erkrankungen</u> <u>nach COG/LTFU-</u> <u>LL</u></p>	<p><b>Allgemein:</b> - Screening nach COG LFTU-Leitlinien</p> <p><b>Therapie:</b> - <u>mediane Anthrazyklin-Dosis:</u> 225 mg/m<sup>2</sup> (25-642)</p> <p><b>Risiken:</b> - <u>Anthrazykline ≥250 mg/m<sup>2</sup>+ RT: Prävalenz 25%</u> - <u>Anthrazykline &lt;250 mg/ m<sup>2</sup> ohne RT: Prävalenz 13,3%</u> - <u>männliches Geschlecht:</u> OR=3,5, p&lt;0,01 - <u>älter bei Screening: OR=1,1,</u> p&lt;0,02 - <u>CRT &lt;18 Gy: OR=3,1, p=0,04;</u> höchstes Risiko, falls männlich +CRT &lt;18Gy (OR=17,1, p&lt;0,01)</p> <p><b>Spätfolgen:</b> - <u>CD/oder Risikofaktoren:</u> bei bis zu 30% - <u>≥2 EKG´s: N=129 kardiale</u> Dysfunktion - <u>Undiagnostizierte kardio-</u> <u>vaskuläre Erkrankung: 18,5%,</u> davon 45,8% in erstem, 54,2% in zweitem Screening erkannt) - <u>≥2 Risikofaktoren für kardio-</u> <u>vask. Erkrankung: 30,1%</u></p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	<b>A nur Abstract</b>

2/Frei BL	2008	<b>IV</b>		Review			<u>Kardiovaskuläre Effekte onkologischer Agenzen</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Onkologische Medikamente:</u> kardiovaskuläre Toxizität</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypertonie:</u> Einsatz von Diuretika, <math>\beta</math>-Blocker, ACE-Inhibitoren, Calciumkanal-Blocker, lang wirksamer Nitrate als Angiogenese-Inhibitor-Therapie, Diuretika-Therapie mit Vorsicht (Volumendepletion, bei gleichzeitiger CT)</li> <li>- <u>Hyperlipidämie:</u> vor Bexaroten-Therapie Antilipid-Behandlung (nach NCEP-3), falls TG's erhöht (Soll: &lt;200 mg/dL), Fenofibrat (145-200 mg/d) um (bexaroten-assoziierte) Hypertriglyzeridämie zur vermindern -&gt; Therapiestart 7 d vor Bexaroten-Therapie, Gemfibrozil kontraindiziert bei Bexarotentherapie (inhibiert oxidativen Bexaroten-Metabolismus -&gt; Bexaroten- + TG-Werte extrem stark erhöht), Gemfibrozil meist eingesetzte lipidsenkende Agenz 2x600 mg/d + 600 mg an Tagen mit IFN-Therapie, LDL-Senkung durch HMG-CoA-Reduktase/Niazin, aber erhöhtes Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko bei Kombination HMG-CoA-Reduktase und Fenofibrat, bei allen Agenzen Monitoring von Muskelschwäche, Druckschmerz und Kreatinkinase, da Lipiderhöhung reversibel Ein-</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.96
-----------	------	-----------	--	--------	--	--	--	---	-------------------------

								<p>stellung der Medikation sobald Bexarotenbehandlung beendet, keine spezielle Therapieempfehlung bei INF-<math>\alpha</math>-induzierter Hyperlipidämie, aber Lifestyle-/Ernährungsmodifikation</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>5-Flourouracil/Taxan</u>: akute Toxizität, Hypertonie</li> <li>- <u>Angiogenese-Inhibitoren (z.B: Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)</u>: chronische <i>de novo</i> Hypertonie, unbehandelt mit erhöhtem Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko, Verschlimmerung schon bestehender Hypertonie, Wirkung auf Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)</li> <li>- <u>Bexaroten, Interferon-<math>\alpha</math>, Temsirolim</u>: Dyslipidämie</li> <li>- <u>Daunorubizin, Do etaxel, Doxorubizin, Epirubizin, Paclitaxel, Trastuzumab</u>: Herzschaden</li> <li>- <u>Alemtuzumab, Arsentrioxid, Cisplatin, Daunorubizin, Doxorubizin, Vorinostat</u>: Arrhythmie</li> <li>- <u>Kombinationstherapie</u>: Bevacizumab mit Sunitinib oder Sorafenib -&gt; additive oder synergetische Effekte möglich</li> <li>- <u>Medikamenteninteraktion</u>: Sorafenib/Sunitinib sind Cytochrom P450 3A4-Substrate ,inklusive der nicht-Dihydropyridine Verapamil/Diltiazem, die über selben Pfad</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								<p>metabolisiert werden, deshalb Interferenz mit Anti-Effekt oder erhöhte Toxizität möglich, andere Hypertonie-Therapeutika sind zu bevorzugen, z.B. Angiotensin-II-Blocker und ACE-Inhibitoren (verbessern Mikrozirkulation, deren Störung Ursache der VEGF-Inhibitor assoziierten Hypertonie ist)</p>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypertonie:</u> „vaskuläre Ausdünnung“, verminderte Dichte der Kapillaren mit geringerer vaskulärer Resistenz der Mikrozirkulation - &gt; Hypertonie; vaskuläre Steifheit bei Sorafenib (Ursache oder Konsequenz der RR-Erhöhung?), Inhibition des vasodilatativen VEGF durch Stickoxid (NO), Korrelation zwischen Sunitinibtherapie und Grad 3-Hypertonie mit besserem Outcome der Patienten (N=40, OR=2,33; 95% CI, 2,51-12) -&gt; RR-Erhöhung als Biomarker der Inhibition des VEGF-Signalwegs</li> <li>- <u>Dyslipidämie:</u> Bexarotene als Retinoid-X-Rezeptor-Modulator bei hartnäckiger Hautmanifestation eines T-Zell Lymphoms mit dosisabhängigem Effekt auf Triglyzeride, reversible Hypertriglyzeridämie nach Therapieende, nur selten Pankreatitis, Phase-II-Studie: Lungen-CA,</li> </ul>

								<p>Inzidenz der Hypertriglyzeridämie 60% für Grad-3/23% Grad-4-Toxizität, Studie Be-xaroten: Haut-T-Zell-Lymphom, 86% erhöhte Triglyzeride, rasante Lipidveränderungen innerhalb der ersten 1-2 Therapiewochen (Mittel Cholesterin 314 mg/dL, 472 mg/dL Triglyzeride, bis 1300 mg/dL TG´s berichtet), <u>Interferon-<math>\alpha</math></u> führt bei 5-66% zu Hypertriglyzeridämie, Mechanismus unbekannt (Senkung LPL, evtl. Induktion hepatischer Lipogenese, TG´s bis 1000 mg/dL berichtet, dosisunabhängig, Beginn der Erhöhung in ersten 7 Therapie-tage, einige Pankreatistisfälle, TG-Senkung bei Dosisenkung beobachtet, Hypertriglyzeridämie reversibel bei Therapie-ende), <u>Temsirolimus</u> als Inhibitor der mTOR-Kinase zeigt Erhöhung der TG´s/Cholesterin bei Nierenzell-CA (Grad-3/-4-Erhöhung bei 44% TG´s/2% Cholesterin), Insidenz der TG-Erhöhung (gradunabhängig) 83%/Cholesterin 87%, Beeinflussung des Insulinsignalwegs, erhöhte VLDL-Sekretion, Förderung von TG-Ab-lagerungen</p>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypertonie:</u> nach Ende der Krebstherapie sollte Notwendigkeit weiterer hypertensiver Therapie geprüft</li> </ul>

								<p>werden, Baseline-Messung und regelmäßig während Therapie (nach JNC 7-Empfehlungen, falls nicht kontraindiziert), falls Baseline erhöht, blutdruckregulierende Medikation vor Einsatz eines VEGF-Inhibitors, da Bevacizumab alle 14 oder 21 Tage eingesetzt wird und der mediane Hypertonieausbruch bei 100 Tagen liegt, sollte der Blutdruck bei jeder Untersuchung gemessen werden, bei Sorafenib/Sunitinib sollte der Baseline-Blutdruck und alle 6 Wochen während der Therapie, gefolgt von regelmäßigen Messungen bestimmt werden, bei Hypertonie während Sunitinib-Therapie regelmäßiges Monitoring während des Zyklus (inklusive 2 Wochen ohne Sunitinib, da RR sinken kann und Patienten Hypotonie entwickeln könnten), bei ernster Hypertonie (&gt;200/120 mmHg) Aussetzen der Therapie bis RR unter Kontrolle, falls keine Normalisierung möglich Abbruch der VEGF-Inhibitorentherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dyslipidämie:</u> bei Bexaroten, IFN-<math>\alpha</math> sowie Temsirolimus Baseline und Nüchtern-Lipidprofil vor Therapiebeginn, Screening nach D.m., familiäre Hypertriglyceridämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, inklusive persönlicher und</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								familiärer Krankengeschichte, bei unnormalen Werten Anti-lipidtherapie und Lifestyle-/Ernährungsmodifikation vor Therapiebeginn, nach Therapiestart Cholesterin/TG´s wöchentlich bis Stabilisierung, dann alle 1-2 Monate	
3/Geenen MM	2010	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1966-1991	N=62 Überlebende mit Wilms´ Tumor  N=79 ALL-Überlebende  <u>Kontrollgruppe:</u> N=69 Geschwisterkinder  <u>Alter:</u> Mittel 24,5/25,9/ 26 LJ.  <u>Follow-up:</u> Mittel 20,8y nach Therapieende	Erhöhte Prävalenz der Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden der ALL, Wilm´s Tumor nach RT	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT + CT oder alleinige CT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT</u>: keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen i.Vgl. zu Kontrollen, kein erhöhtes Risiko multipler kardiovaskulärer Risiken</li> <li>- <u>Abdominale RT</u>: s.u.</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypertonie</u>: signifikant mehr in Wilms´-Gruppe mit RT+CT (21,6% vs. 1,4% bei Kontrollen, p&lt;0,001)</li> <li>- <u>renale Insuffizienz</u>: signifikant mehr in Wilms´-Gruppe mit RT+CT (8,1% vs. =%, p=0,016)</li> <li>- <u>mind. ein kardiovaskulärer Risikofaktor</u>: OR=2,6 bei Überlebenden nach abdominaler RT</li> <li>- <u>multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren</u>: mehr in Wilms´-Gruppe mit RT+CT (16,2% vs. 2,9%, p=0,019)</li> <li>- <u>GHD</u>: fast 15% bei ALL +RT+CT</li> <li>- <u>Hypogonadismus</u>: bei Wilms´ Tumor + RT+CT bei 18,9%</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>A</b> Niederlande, Ref.40
4/Hauges HS	2008	<b>IIb</b>		Kohorten-	<u>Erfassungs</u>	N=1.134	Kardiovaskuläre	<b>Allgemein:</b>	<b>A</b>

				studie	<u>-zeitraum:</u> Therapie 1980-1994 Studie 1998-2002	Überlebende	<u>Mortalität/ Morbidität bei Überlebenden von Hoden- tumoren</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der kardio- vaskulären Morbidität /Mortalität nach SCORE-Modell</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> Chirurgie (N=225)</li> <li>- <u>Gr.2:</u> RT (N=445)</li> <li>- <u>Gr.3:</u> CT (kumulatives Cisplatin, Dosis ≤850 mg, N=375)</li> <li>- <u>Gr.4:</u> CT (kumulatives Cisplatin, &gt;850 mg, N=89)</li> <li>- <u>Hochrisikogruppe:</u> Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder SCORE ≥5%</li> <li>- <u>Mittleres/Hochrisiko:</u> SCORE &gt;1%</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cisplatin-basierende CT:</u> signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> altersadaptierter, mittlerer SCORE 0,93%</li> <li>- <u>Gr.3/4:</u> signifikant höherer SCORE (1,07%, p=0,01)</li> <li>- <u>Hochrisikopatienten:</u> 15%</li> <li>- <u>Mittleres/Hochrisiko:</u> 53%</li> <li>- <u>Gr.4:</u> höheres Risiko für mittleres/Hochrisiko i. Vgl. zu chirurgisch Therapierten (OR=3,4; 95% CI 1,3-8,7)</li> <li>- <u>Kardiovaskuläre Ereignisse:</u> N=23 seit Krebsdiagnose</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hodenkrebsüberlebende:</u> regelmäßige Prüfung des kardiovaskulären Risikoprofils über den routinemäßigen 10y- follow-up hinaus</li> </ul>	Norwegen, Ref.46
5/Lowas S	2009	<b>IIb</b>		Kohorten-	<u>Erfassungs</u>	N=27 (11w)	<u>BMI als Aussage</u>	<b>Allgemein:</b>	<b>A</b>

				studie	<u>-zeitraum:</u> 1997-2004  <u>Alter:</u> mittleres Alter bei Diagnose 5,7 +/-3,5 LJ. mittleres Alter bei Erhebung 11,3 +/-3,7 LJ.	<u>über Insulin-resistenz</u> bei ALL-Überlebenden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterschiede in ALL-Therapie /transiente Hyperglykämie erhöhen das Risiko einer Glc-Intoleranz/Insulinresistenz innerhalb der ersten Jahre nach Therapieende nicht</li> <li>- erhöhter BMI weist auf Insulinresistenz hin, wie auch in Normalbevölkerung beobachtet</li> </ul>	USA, Ref.28
							<b>Therapie: -</b>	
							<b>Risiken: -</b>	
							<b>Spätfolgen:</b>	
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>transiente Hyperglykämie während Therapie:</u> N=6</li> <li>- <u>Prädiabetes:</u> N=1</li> <li>- <u>Insulinresistenz:</u> N=8 (29,6%), nicht durch Glukosewerte während Therapie, kumulativer Steroid-/Asparaginase-Dosis oder Steroidtypus vorhersagbar</li> <li>- <u>BMI (altersadaptiert):</u> signifikante Korrelation mit Ausmaß der Insulinresistenz, inklusive Nüchtern-insulin, HOMA-Index, Matsuda-Index, Insulin AUC (p=0,001-0,009)</li> <li>- <u>WHR/BMI:</u> bei Diagnose Korrelation mit Insulinresistenz, jedoch ohne BMI-Effekt zum Studienzeitpunkt</li> </ul>	
							<b>Nachsorge:</b>	
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Ziel:</u> Optimierung der Gesundheit der Überlebenden durch Einbezug eines Allgemeinpädiaters durch den pädiatrischen Onkologen sowie Screening übergewichtiger Patienten auf Glc-Metabolismusstörungen (Nüchtern-Glc)</li> </ul>	

6/Lowas S	2009								Dublette
7/Meacham LR	2009	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=8.599</u> Langzeit-Überlebende der CCSS-Population  <u>Kontrollgruppe:</u> N=2.936 Geschwisterkinder  <u>Alter:</u> mittleres Alter Patienten+ Kontrollen 31,5 LJ. (17-54,1)/ 33,4 LJ. (9,6-58,4)	<u>Diabetes mellitus</u> bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder mit TBI/ abdominaler RT haben erhöhtes Diabetesrisiko, ohne Verbindung zu BMI/ physischer Inaktivität</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TBI:</u> adjustierte Modelle (OR=7,2; 95%CI [3,4-15], p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Abdomen-RT:</u> adjustierte Modelle (OR=2,7; 95%CI [1,9-3,8,p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Alkylantien:</u> adjustierte Modelle (OR=1,7; 95% CI [1,2-2,3],p&lt;0,01)</li> <li>- <u>junges Alter bei Diagnose:</u> adjustierte Modelle (0-4 LJ.; OR=2,4; 95%CI [1,3-4,6],p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Diabetes mellitus:</u> 2,5% (vs. 1,7% bei Kontrollen), nach Adjustierung nach BMI, Alter, Geschlecht, Rasse, Einkommen und Versicherung hatten Überlebende 1,8-fach höheres D.m.-Risiko als Kontrollen (95% CI [1,3-2,5], p&lt;0,001), v.a. nach TBI (OR=12,6; 95% CI [6,2-25,3], p&lt;0,001), Abdomen-RT (OR=3,4; 95% CI [2,3-5], p&lt;0,001), CRT (OR=1,6; 95% CI [1,0-2,3], p=0,03)</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.48

8/Minami M	2010	<b>IV</b>		Review			Kardiovaskuläre Nebeneffekte der modernen Krebs- therapie	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Anthrazyklin Antibiotika</u> (Doxorubizin, Daunorubizin, Epirubizin, Idarubizin): Angriff an nuklearer DNA, Beeinflussung von Transkription/Zellteilung, Inhibition der Topoisomerase II-Aktivität, Produktion von ROS, Beschädigung DNA/Zellmembranen/Mitochondrien, kardiomyozytischer kumulativer Schaden (dosisabhängig)</li> <li>- <u>Trastuzumab (Herceptin):</u> Dysfunktion linker Ventrikel, Herzschaden</li> <li>- <u>Cetuximab (Erbix):</u> Thromboembolie, Hypotonie</li> <li>- <u>Bevacizumab (Avastin):</u> Hypertonie, Thromboembolie, Dysfunktion linker Ventrikel</li> <li>- <u>Alemtuzumab (Campath):</u> Hypotonie</li> <li>- <u>Rituximab (Rituxan):</u> Hypotonie</li> <li>- <u>Lapatinib (Tykerb):</u> Dysfunktion linker Ventrikel</li> <li>- <u>Erlotinib (Tarceva):</u> keine Kardiotoxizität berichtet</li> <li>- <u>Gefitinib (Iressa):</u> keine Kardiotoxizität berichtet</li> <li>- <u>Sunitinib (Sutent):</u> Dysfunktion linker Ventrikel</li> <li>- <u>Sorafenib (Nexavar):</u> Hypertonie</li> <li>- <u>Imatinib (Glivec):</u> Dysfunktion linker Ventrikel</li> </ul>	<b>A</b> Japan, Ref.61
------------	------	-----------	--	--------	--	--	--	---	---------------------------

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dasatinib (Sprycel)</u>: QT-Prolongation, Ödeme</li> <li>- <u>Nilotinib (Tasigna)</u>: QT-Prolongation</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Anthrazyklin induzierte Cardiotoxizität</u>: Herzscheiden, Myokarditis, Myokardialinfarkt Arrhythmie</li> <li>-</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p>	
9/Morris B	2009	<b>IV</b>		Review			Zerebrovaskuläre Erkrankung bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p>	<b>A</b> USA, Ref.60
10/Murphy AJ	2010	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 2004-2008	<u>N=48</u> <u>Kontrollgruppe</u>	<u>Körperzusammensetzung</u> bei Kindern mit Krebserkrankung	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringere BCM/höhere FM bei allen Krebsarten</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>verschiede Krebsarten</u>: kein Unterschied bei Körperzusammensetzung</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BCM</u>: Z-Score signifikant geringer als bei Kontrollen (p=0,0001)</li> <li>- <u>Mangelernährung</u>: 45% (Messgröße: BCM)</li> <li>- <u>%Körperfett/FM</u>: signifikant höher (p=0,0001), 77% adipös (nach %FM)</li> <li>- <u>FFM</u>: kein signifikanter Unterschied</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterstützung in Ernährungsfragen bei allen Kindern nach Krebstherapie</li> </ul>	<b>A</b> Australien, Ref.44
11/Ness KK	2008	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-	<u>Erfassungszeitraum:</u>	<u>N=9.301</u> Erwachsene	<u>Prädikatoren inaktiven Lebens-</u>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie: -</b></p>	<b>A</b> USA, Ref.52

				Studie	1995/1996 /2003	Überlebende N=2.886 Geschwister- kinder	<u>stils</u> bei er- wachsenen Über- lebenden kindlicher Krebs- erkrankungen	<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Medullablastom/Osteosarkom:</u> am häufigsten inaktiv (35%/27%)</li> <li>- <u>CRT, Amputation, weibliches Geschlecht, schwarze Rasse, älter, niedrigeres Bildungsniveau, untergewichtig/übergewichtig, Rauchen, Depression:</u> Risikofaktoren für inaktives Leben</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Physische Aktivität:</u> Überlebende erreichen weniger häufig den in LL empfohlenen Bewegungsgrad als Geschwister (46% vs. 52%), häufiger inaktiver Lebensstil (23% vs. 14%)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Risiko regelmäßige reguläre physische Aktivität nahelegen bzw. evtl. Barrieren dahingehend ausräumen</li> </ul>	
12/Ness KK	2010	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1970-2000	N=156 (54% m)  <u>Überlebenszeit</u> Hirntumore 22y (18-58y) zu Evaluations- zeitpunkt; 14,7 y (6,5- 45,9) nach Diagnose  <u>Kontroll- gruppe</u>	<u>Physische Leistungs- einschränkungen</u> bei erwachsenen Überlebenden von Hirntumoren	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muskelstärke und Fitnesslevel von Hirntumorüberlebenden wie bei über 60-Jährigen der Normalbevölkerung und mit physischen Einschränkungen verbunden, v. a. bei schlechten privaten und schulischen Bedingungen</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Handgriffstärke:</u> geringer bei Überlebenden (w: 24,7 +/-9,2 kg vs. 31,5 +/-5,8 kg; m: 39 +/-12,2 kg vs. 53+/-10,1 kg)</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.60

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knieextensions-Kraft</u>: geringer bei Überlebenden (w: 246,6 +/- 95,5 [N] vs. 331,5 +/- 5,8 [N]; m: 304,7 +/- 116,4 [N] vs. 466,6 +/- 92,1 [N])</li> <li>- <u>Sauerstoffaufnahme (Peak)</u>: geringer bei Überlebenden (w: 25,1 +/- 8,8 mL/kg/min vs. 31,3 +/- 5,1 mL/kg/min; m: 24,6 +/- 9,5 mL/kg/min vs. 33,2 +/- 3,4 mL/kg/min)</li> <li>- <u>Physische Leistungsfähigkeit</u>: geringer bei Überlebenden und häufiger, falls nicht unabhängig lebend (OR=5; 95%CI [2-12,2] oder ohne Schulabschluss (OR=2,3; 95%CI [1,2-4,4])</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aerobes- und Resistanztraining hilfreich bei Überlebenden, sollte auf komorbide, kognitive oder neurologische Defizite zugeschnitten sein</li> </ul>	
13/Oeffinger KC	2008	<b>IV</b>		Review			Haben ALL-Überlebende ein höheres kardiovaskuläres Risiko?	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p>	<b>A</b> USA, Ref.57
14/ Oeffinger KC	2008	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	Erfassungszeitraum: 1983-1997	N=52 Alter: Mittel 14,4 LJ. (3,8-28,7)	Adipositas und metabolische Veränderungen bei Überlebenden von Hirntumoren häufig	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Ersatz</u>: Linderung metabolischer Veränderungen bei GHD</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT, hypothalamo-hypophysärer Schaden, GHD, beeinträchtigte Mobilität</u>: Übergewicht, Adipositas, zentrale Adipositas</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.57

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: Hypercholesterinämie (p=0,019), erhöhte LPL-C (p=0,028), erhöhter Blutdruck (p=0,04), metabolisches Syndrom (p=0,018)</li> <li>- <u>beeinträchtigte Mobilität</u>: Hypercholesterinämie (p=0,034)</li> <li>- <u>hypothalamo-hyperphysärer Schaden</u>: metabolisches Syndrom (p=0,0003), Hyperurikämie (p=0,011)</li> <li>- <u>GHD</u>: metabolisches Syndrom (p=0,034), Hyperurikämie (p=0,008)</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>übergewichtig</u>: 19%</li> <li>- <u>adipös</u>: 8%, mit DEXA 35%</li> <li>- <u>zentrale Adipositas</u>: 21%</li> <li>- <u>Hypercholesterinämie</u>: 25%</li> <li>- <u>LDL</u>: erhöht bei 27%</li> <li>- <u>erhöhter Blutdruck</u>: 23%</li> <li>- <u>Metabolisches Syndrom</u>: 8%</li> <li>- <u>Hyperinsulinämie</u>: 4%</li> <li>- <u>Hyperurikämie</u>: 10%</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge: -</b></p>	
15/ Robien K	2008	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1970-1986	<u>N=72</u>	<u>Schlechte Einhaltung diätetischer Richtlinien</u> bei erwachsenen Überlebenden kindlicher ALL	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FFQ- Fragebogen</li> <li>- Vergleich der Daten mit WCRF/AICR- Krebspräventionsempfehlungen, diätetischer Richtlinien zur Hyperonievermeidung (DASH) und dem USDA-Food Guide</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.41
								<p><b>Therapie: -</b></p>	
								<p><b>Risiken: -</b></p>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Energieaufnahme</u>: wie empfohlen</li> <li>- <u>BMI</u>: im Mittel übergewichtig (27,1 kg/m<sup>2</sup>), kein Zusammen-</li> </ul>	

								<p>hang zur Einhaltung diätetischer Richtlinien (evtl. wegen geringer Scorewerte)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>WHR</u>: kein Zusammenhang zur Einhaltung diätetischer Richtlinien (evtl. wegen geringer Scorewerte)</li> <li>- <u>Diätetische Scores</u>: im Durchschnitt weniger als die Hälfte der erreichbaren Punkte innerhalb aller 3 Skalen (geringe Einhaltung diätetischer Richtlinien)</li> <li>- <u>Gemüse-/Fruchtaufnahme</u>: Hälfte der Patienten erreicht Empfehlung von 5x/d</li> <li>- <u>Fettaufnahme</u>: Hälfte der Patienten <math>\leq 30\%</math> des TEE aus Fett</li> <li>- <u>Natrium-/Zuckeraufnahme</u>: übermäßige Zufuhr</li> <li>- <u>Getreideaufnahme</u>: suboptimal</li> <li>- <u>Einhaltung diätetischer Empfehlungen</u>: nicht optimal bei ALL-Überlebenden, deshalb keine Reduktion des Adipositas-/kardiovaskulären-Risikos bzw. therapiebezogener Spätfolgen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Empfehlung höherer Aufnahme von Obst/Gemüse/Ballaststoffen, geringerer Natrium-/Zuckerzufuhr</u></li> </ul>	
16/Shankar SM	2008						<p>Monitoring <u>kardiovaskulärer</u> Erkrankungen bei Überlebenden kindlicher Krebserkrankungen: Report der COG</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <p><b>Nachsorge:</b></p>	<p><b>A</b> USA, Ref.93</p>	

17/Siviero-Miachon AA	2009	<b>IV</b>		Review			Adipositas bei Überlebenden kindlicher Krebs-erkrankungen: Adipositas Patho-physiologie	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <b>Nachsorge:</b>	<b>A</b> Brasilien, Ref.60
18/Siviero-Miachon AA	2008	<b>IV</b>		Review			Detektion des MetS bei kindlichen Krebs-überlebenden	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <b>Nachsorge:</b>	<b>A</b> Brasilien, Ref.79
19/van Waas	2010	<b>Iib</b>		Kohorten-studie	Erfassungs-zeitraum: 1993-1997	N=500 (228w) Alter: Mittel 28 LJ. (18-59)	Komponenten des MetS bei 500 Lanzeitüber-lebenden kindlicher Krebs-erkrankungen	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL-Patienten mit CRT: erhöhtes Risiko für MetS (23% vs. 7% bei Kontrollen, p&lt;0,011), höhere Prävalenz von Übergewicht/Hypertonie CRT allg.</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MetS: 13%</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MetS-Sreening bei Über-lebenden kindlicher Krebs-erkrankungen: Prävention kardiovaskulärer Er-krankungen/D.m</li> </ul>	<b>A</b> UK, Ref.34
20/Withycombe JS	2009	<b>Iib</b>		Kohorten-studie	Erfassungs-zeitraum: 1996-2002	N=1.638	Gewichtsver-änderungen bei Kindern mit Hochrisiko-ALL: COG-Report (CCG 1961)	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adipositsrisiko bei erfolgreicher ALL-Therapie, unabhängig von CRT</li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intensivierte Therapie (Arme C,D, SER mit Doxorubizin oder Idarubizin): mehr gastroin-testinale Toxizitäten, geringere BMI%, dann Anstieg BMI% bei allen Armen während ver-zögerter Intensivierung und</li> </ul>	<b>A</b> 2009, Ref.30

								<p>Erhaltungsphase I/II</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>weiblich, 5-9 LJ. bei Diagnose:</u> eher adipös</li> <li>- <u>CRT:</u> kein Adipositas-Prädiktor</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Übergewicht:</u> 23% (BMI <math>\geq 95\%</math>) zu Therapieende (14% bei Diagnose)</li> <li>- <u>BMI:</u> höherer BMI während Therapie, falls schwarz, lateinamerikanisch, überge- wichtig bei Diagnose, Grad 3/4 Pankreatitis/Glukosetoxizität während Induktion</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Beginn der Erhaltungstherapie</u> <u>bester Zeitpunkt für</u> <u>Empfehlungen zur Ernährung/</u> <u>Lebensstilintervention, v.a. bei</u> <u>Risiken (s.o.)</u></li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en)
<b>Handrecherche</b>									
1/Asner S	2008	<b>I<b>ib</b></b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1990-2000	N=54 in erster kompletter ALL-Remission  <u>Follow-up:</u> während/nach Therapie	<u>Adipositas</u> bei Langzeitüber- lebenden kindlicher (B-Zell-)ALL	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Übergewicht</u> BMI-SDS &lt;1,645, <u>Adipositas</u> BMI-SDS &lt;1,96</li> <li>- im Bezug auf Gewicht <u>familiärer Lebensstil/Background</u> entscheidender als Behandlungsregime</li> </ul> <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Off-Treatment:</u> höchstes Risiko (N=11/16 über- gewichtig, N=9/10 adipös)</li> <li>- <u>Übergewicht/Adipositas bei Diagnose, abnormaler maternaler BMI:</u> signifikant mit verändertem Follow-up- Gewicht assoziiert</li> <li>- <u>Alter bei Diagnose, Geschlecht, kumulative Steroiddosis, paternaler BMI:</u> kein Zusammenhang</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Übergewicht/Adipositas:</u> 30%/18% bei letztem Follow-up</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Patienten mit Risiko:</u> frühe Detektion nötig, um Inter- vention/Prävention einleiten zu können (angepasste Er- nährung/Bewegungs-</li> </ul>	<b>A</b> Schweiz (französischspr Ref.22

								verhalten), Reduktion Risiko für MetS/Langzeitschäden kardiovaskuläres System	
2/Baker KS	2007	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> HCT zwischen 1974-1998	N=1.089 2-y-Überlebende nach HCT  <u>Alter bei Survey:</u> Mittel 39,3 LJ.  <u>Kontrollgruppe:</u> N=383 Geschwisterkinder  <u>Alter bei Survey:</u> Mittel 38,6 LJ.  <u>Mittlerer follow-up:</u> 8,6 y	<u>Diabetes, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen bei HCT-Überlebenden:</u> Report der BMT-Überlebenden-Studie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragebogenmethode: 255 Items</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>allo/autoHCT</u></li> <li>- <u>ohne Immunsuppressiva</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>autologe HCT</u>: kein größeres Risiko als Geschwisterkinder</li> <li>- <u>allogene HCT</u>: häufiger Hypertonie als bei autologer (OR=2,31; 95% CI [1,45-3,67])</li> <li>- <u>TBI</u>: erhöhtes Diabetesrisiko (OR=3,42; 95%CI [1,55-7,52])</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Diabetes</u>: 3,65 x häufiger (95% CI [1,82-7,32]) als Kontrollen</li> <li>- <u>Hypertonie</u>: 2,06 x häufiger (95% CI [1,39-3,04]) als Kontrollen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>HCT-Überlebende</u>: Monitoring kardiovaskulärer Erkrankungen, Diabetes, gesundheitl. Befinden</li> <li>- <u>Outcome-Modifikation</u> durch Ernährung/ Bewegung</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.58
3/Brennan BMD	1990	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=32 (17m) mit ALL  <u>Kontrollgruppe:</u> N=35 (18m) (alters-/BMI-	<u>Hyperleptinämie bei jungen Erwachsenen nach CRT im Kindesalter: GHD oder Leptininsensitivität</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>DEXA (Fat, LBM) (DPX-L Scanner)</u></li> <li>- <u>ITT/Arg-Stimulation (Gr.1: N=9 GHD, Gr.2: N=12 GH-Insuffizienz, Gr.3: N=11 normal)</u></li> </ul>	<b>A</b> UK, Ref.20

						gemacht)		<b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u> (evtl. Hypothalamus-schaden)</li> </ul>	
								<b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMI/FAT abs.:</u> kein Unterschied zu Kontrollen, signifikant unterschiedlich zwischen Gruppen (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>LBM abs.:</u> signifikant reduziert bei ALL (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>Leptin:</u> signifikant erhöht bei ALL (p&lt;0,001), signifikant unterschiedlich zwischen Gruppen (p&lt;0,004), Leptin/Unit bzw. Leptin/Fat erhöht bei Patienten (p=0,03), signifikant zwischen Gruppen (p&lt;0,004), am höchsten bei GHD</li> </ul>	
								<b>Nachsorge: -</b>	
4/Brouwer CAJ	2007	<b>IV</b>		Review			Veränderungen der Körperzusammensetzung nach kindlicher Krebserkrankung	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weibliche Patienten mit Hirntumoren/ALL, v.a. bei <u>CRT:</u> Adipositas (≤47%)</li> <li>- <u>ALL (CRT ≥20 Gy):</u> Adipositas</li> <li>- <u>Kraniopharyngeom:</u> 50% höheres Adipositasrisiko</li> <li>- <u>hypothalämische/intrasellare Tumore:</u> höheres Körper-/abdominales Fett als</li> </ul>	<b>A, W, G</b> Niederlande, Ref.7

								<p>Kontrollen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>andere Krebserkrankungen:</u> <u>eher Untergewicht:</u> (CCSS) (w: 9% vs. 5%; m: 4% vs. 1%)</li> <li>- <u>CRT:</u> höhere Prävalenz Adipositas (m: OR=1,3; p=0,02; w: 1,9, p&lt;0,001), untersch. Ergebnisse zur Körperzusammensetzung (1. kein erhöhtes Risiko 4-18y nach Therapie; Risiko erhöhter BMI 20y Follow-up i.Vgl. zu ohne CRT), CCSS: 3-fach erhöhtes Risiko (w) bei CRT vs. chirurgische Intervention (p=0,005), höheres %FAT in DEXA bei Überlebenden, größere Hautfaltendicke v.a. wenn weiblich, WHR (p=0,005)/ Hüftumfang (p=0,003) größer, Störungen Energiemetabolismus, kritisch immer bei &gt;51 Gy auf Hypothalamus</li> <li>- <u>Kortikoide/Zytostatika:</u> tatsächliche Auswirkung auf Körperzusammensetzung unsicher, erhöhtes Leptin während Therapie, keine Erkenntnisse über „post-treatment“-Status</li> <li>- <u>kraniale Chirurgie:</u> hypothalmische Adipositas</li> <li>- <u>wenig körperliche Aktivität, frühe Adipositasentwicklung (&lt;5 LJ.) und/oder Hypothalamusschaden (Therapie/Tumor), GHD:</u> Adipositasentwicklung</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter</u>: Spätfolgen bei jüngerem Therapiealter (CCSS: &lt;4 LJ., v.a. männlich OR=12,4, p=0,001; weiblich mit ALL =R=3,81, p&lt;0,001, weiblich mit Hirntumor und &lt;9 LJ. OR=3, p=0,02), Jungen BMI-Anstieg von Diagnose bis Wachstumsende (p=0,001), Mädchen besonders während Therapiezeitraum (p=0,02)</li> <li>- <u>Alkylantien</u>: bei weiblichem Geschlecht höheres Untergewichtsrisiko (OR=1,8, p=0,01), beide Geschlechter falls Alkylantienkombination und Anthrazykline (w: OR=1,4, p=0,03 m: OR=2,1, p=,005)</li> <li>- <u>Dexamethason</u>: Studie 35 Wochen Dexamethason während 2,25 y -&gt; 43% adipös, p&lt;0,05), temporärer Effekt; dagegen Prednisolon + Dexamethason (ohne CRT) nach 4y 44% adipös (p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Steroide</u>: Studie -&gt; erhöhte Energieaufnahme (temporärer Effekt)</li> <li>- <u>Hypothalamusschaden (hp-Achse)</u>: kraniale Op, und/oder CRT -&gt; Studie: höhere BMI-SDS (p&lt;0,001, nur 10% mit Normalgewicht), GHD (Studie: 58% nach CRT, Risiko auch bei ALL ohne CRT: 21%), geringerer GH-Peak: häufiger höhere WHR und</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>BMI, bei GHD öfter mehr Abdominalfett, höheres kardiovaskuläres Risiko, bei GH-Ersatz evtl. sinkende Fettmasse bei gleichbleibendem BMI nach 12 Monaten, nach 24 Monaten gleicher Fettgehalt wie Kontrollen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypogonadismus</u>: unbehandelt Risiko für Hyperinsulinämie, beeinträchtigte Glc-Toleranz/D.m., höhere WHR/RR (Hodentumore, <math>p=0,045/p=0,014</math>)</li> <li>- <u>Ovarielle Dysfkt.</u>: erhöhte Serum-Lipid-Werte</li> <li>- <u>Leptinresistenz</u>: &gt;25-30 ng/mL kein proportionaler Anstieg der zerebrospinalen/Hirn-Werte -&gt; Appetitanstieg, Adipositas, evtl. koronares Ereignis, erhöhte Leptin/BMI-level nach Hochdosis-Steroiden (Fettmasseerhöhung?), Dexamethason oder Prednisolon, Studie: Median 17,8 y (6,8-28,6) nach Therapieende weiter erhöhtes Leptin (bis 18y danach) falls CRT-behandelt und bestehende GHD (ohne GH-Ersatz), höheres Leptin und Leptin/ kg Fettmasse bei ALL-Mädchen (mit CRT) i. Vgl. zu gesunden Mädchen (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>- <u>Genetische Variation des Leptinrezeptors</u>: LEPR Gln Arg Polymorphismus fördert</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>evtl. Adipositas bei ALL-Überlebenden, Arg/Arg Genotyp häufiger bei Frauen BMI<math>\geq</math>25 kg/m<sup>2</sup>), Arg-homozygote Mädchen mit CRT &gt;20 Gy 6-fach höheres Adipositasrisiko als ohne/ein Arg-Allel (p=0,002, geringere Leptinbindungsaffinität=funktioneller SNP), keine Unterschiede bei Jungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>SNP rs7566605</u>: als Teil des INSIG2 Gens starke Beziehung zu Adipositas (gemessen am BMI), da Produkt inhibiert Fettsäure-/Cholesterin-Synthese</li> </ul>
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Trias Adipositas/Hyperinsulinämie/geringes HDL</u>: Vorkommen häufig bei Überlebenden (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>Untergewicht</u>: s. Risiken</li> <li>- <u>Adipositas</u>: s. Risiken</li> <li>- <u>Energieverbrauch</u>: geringere körperliche Aktivität (p=0,02), höherer %Fettgehalt (p=0,05), BMI nur gering höher (p=0,08) (bei ALL mit Prednisolon ohne CRT), andere Studie: (ALL mit CT, CRT) geringerer Energieverbrauch in allen submaximalen Übungsleveln (kardiopulmonale Fitness), negative Korrelation Energieverbrauch/Körperfett</li> <li>- <u>GHD</u>: s. Risiken</li> </ul>
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas-Prävention/</u></li> </ul>

								<p><u>Übergewichts-Behandlung:</u> wichtig und zusätzliche Risiken durch Anwendung kardiotoxischer Therapien mit erhöhtem kardio-vaskulären Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Follow-up/Forschung:</u> longitudinal, Körperzusammensetzung (BMI, DEXA, BOD POD), Labor (genetische Polymorphismen, Lipidprofil, GH-Test, Gonadotropine), quantitative Analyse körperlicher Aktivität</li> </ul>	
5/Bülow B	2004	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1972-1985</p> <p><u>N=11</u> mit GHD</p> <p><u>Alter:</u> Median 29 LJ.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=11 (geschlechts-, alters-/BMI-gemacht)</p>	<p><u>ALL-Überlebende mit RT-induzierter GHD, Hyperleptinämie, beeinträchtigte Insulinsensitivität</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IS-Clamp</li> <li>- <u>Hypothalämische Dysfkt.:</u> Leptinresistenz, etc.</li> <li>- teilweise positive Effekte durch GH-Therapie (1y)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>prophylaktische CRT</u></li> <li>- <u>GH-Therapie</u> (12 Monate): Mediane Dosis 0,5 mg/d</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit CRT:</u> positiv korreliert mit %FM (p=0,02)</li> <li>- <u>Freie Fettsäuren:</u> negativ korreliert mit IS-Clamp (p=0,05)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>FFM:</u> Patienten (p=0,003)</li> <li>- <u>FM:</u> Patienten höher (p=0,05)</li> <li>- <u>Insulin; Leptin/kg:</u> Patienten höher (p=0,02/p=0,01), Hyperleptinämie, beeinträchtigte Insulinsensitivität</li> <li>- <u>IS-Clamp:</u> tendenziell beeinträchtigt bei Patienten</li> </ul>	<p><b>A, W</b> Schweden, Ref.52</p>		

								<p>(Baseline, p=0,06), verschwand ganz bei Korrektur um IS-Clamp/kg FM (p&gt;0,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Therapie</u>: Anstieg IGF-I (p=0,003), FFM (p=0,02), sinkende %FM (p=0,03), keine Veränderung Leptin/kg FM, freie Fettsäuren, FFA-Clamp, Insulin/IS-Clamp</li> </ul>	
6/								<b>Nachsorge:</b> -	nicht lieferbar
7/Davies JH	2004	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<p><u>N=14</u> (7m)</p> <p><u>Alter:</u> Median 7,5 (3,4-16,7)</p>	<p><u>Osteopenie, exzessive Adipositas, Hyperleptinämie während 2-jähriger ALL-Therapie ohne CRT</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- evtl. Leptinresistenz aufgrund Glukokortikoidtherapie</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRC ALL 97/ALL 97 (mod. '99)</li> <li>- <u>keine CRT</u></li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>%Knochenmineralgehalt:</u> reduziert an Hüfte/lumbal bis 12 Monate (p&lt;0,01), gleichbleibend niedrig bis 24 Monate nach Therapie, v.a. an Trochanter-Region i.Vgl. zu Oberschenkelhals, Osteopenieprädisposition</li> <li>- <u>%FM (korrigiert):</u> Anstieg nach 6 Monaten, BMI-SDS nach 24 Monaten noch erhöht (p&lt;0,05), Risiko exzessive Adiposits</li> <li>- <u>Leptin:</u> erhöht 24 Monate</li> </ul>	<b>A, B</b> UK, Ref.45	

								nach Therapie ( $p < 0,05$ ), Hyperleptinämie	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>DEXA</u>: Einsatz sinnvoll für Knochenmineralisierung nach ALL-Therapie</li> <li>- <u>Prävention</u>: falls möglich physische Aktivität erhöhen, ausreichende Ca-Zufuhr, evtl. auch schon während Therapie</li> </ul>	
8/Dengel DR	2008	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=75</u> ALL-Überlebende  <u>Alter:</u> 30,2 +/- 7,1 LJ.  <u>Kontrollgruppe:</u> N=59 (geschlechts-/alters-/gewichtsgematcht)	<u>Endotheliale Funktion</u> bei jungen erwachsenen ALL-Überlebenden	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>FMD</u>: endotheliale durchflussabhängige Dilation (prozentuale Veränderung im Arterienradius nach 5-minütiger Okklusion)</li> <li>- <u>15 Min.</u> nach FMD sublinguales Nitroglyzerin (0,4 mg), sonografische Abbildung der Brachialarterie zur Beurteilung der endothelial-unabhängigen Dilation (EID)</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1.</u>: ohne CRT+CT (N=25)</li> <li>- <u>Gr.2.</u>: CRT+CT (N=50)</li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geschlecht</u>: weiblich höhere FMD/Nitrat-EID (auch nach Baseline-Korrektur des Brachialarterienradius)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>FMD-Antwort</u>: signifikant besser bei Kontrollgruppe (9,5% +/- 2,9%) als bei Gr.1 (6,5% +/- 2,6%)/Gr.2 (7,1% +/- 2,6%)</li> <li>- <u>Nitrate-EID</u>: keine statistisch relevanten Unterschiede</li> </ul> <b>Nachsorge:</b>	<b>A</b> USA, Ref.34

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>erhöhtes FMD-Risiko nach ALL, egal ab mit/ohne CRT</u></li> </ul>	
9/Didi M	1995	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1971-1987	<u>N=63 (w)</u> <u>N=51 (m)</u>	Hohe Adipositasinzidenz bei jungen Erwachsenen nach ALL-Therapie	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation von Diagnose bis ausgewachsen</li> <li>- Adipositas: &lt; 85.Prz.</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH/Pubertät:</u> kein Zusammenhang zu GH-Insuffizienz, disproportionaler Wachstum, abnormes Pubertätstiming</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas:</u> 45% (m)/47% (w), Mädchen während Therapie und nach CT-Ende (p=0,02), danach keine weitere Zunahme, Jungen progressive/allmähliche Zunahme BMI-Z-Score bis Erreichen endgültige Körpergröße</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Anleitung zu körperlicher Aktivität, gesunder Ernährung um Adipositasinzidenz zu reduzieren</u> (v.a. da Therapie im vor-/Teenageralter)</li> </ul>	<b>A, W, G</b> UK, Ref.24
10/Florin TA	2007	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> bis 2003	<u>N=2.648</u> (CCSS-Population)  <u>Alter:</u> Mittel 28,7 LJ. (18-44), 23,1 y nach Krebsdiagnose (16-33,8)	Physische Inaktivität bei erwachsenen ALL-Überlebenden	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragebogenmethode</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> &lt;20 Gy höheres Risiko für Inaktivität</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Empfehlungen zur physischen Aktivität:</u> des Zentrums für Krankheit/Prävention, Risiko des</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.48

						<u>Kontrollgruppe:</u> N=110.623 aus nationaler Gesundheitsbefragung (BRFSS/CDC)		<p>„Nicht-Erreichens“ (OR=1,44; 95% CI [1,32-1,57]), auch nach alters-/geschlechts-/rassen-/ethnischer Justierung höheres Risiko (w: OR=2,07; 95%CI [1,67-2,56];m: OR=1,43; 95% CI [1,16-1,76])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Inaktivität:</u> OR=1,74; 95% CI [1,56-1,94]) i. Vgl. zu Kontrollen, auch nach Justierung (s.o.; w: OR=1,86; 95%CI [1,5-2,31]; m: OR=1,84; 95%CI [1,45-2,32])</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>erhöhtes Risiko:</u> für kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, versch. ursächliche Mortalität</li> </ul>	
11/Follin C	2006	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<u>N=18</u> CO-ALL-Überlebende mit GHD  <u>Alter:</u> 19-32 LJ:  <u>Kontrollgruppe:</u> N=18 (alters-/geschlechts-gematcht)	<u>Verbesserung kardial-systolischer Funktion/Reduktion der MetS-Prävalenz nach 2-jähriger GH-Therapie</u> erwachsener CO-ALL-Überlebender mit GHD	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbesserungen mancher (nicht aller) kardiovaskulären Risiken nach 2y-GH-Ersatz erkennbar</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> 18-24 Gy + CT</li> <li>- <u>Evaluation nach 12 (N=18)/24 (N=13) Monaten GH-Therapie</u> (Median 0,5 mg/d)</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Leptin:</u> nach 12 Monaten signifikanter Abfall (p=0,002), Leptin/kg FM (p=0,01)</li> <li>- <u>FM:</u> Reduktion (p=0,002)</li> <li>- <u>Glukose:</u> Reduktion (p=0,004)</li> </ul>	<b>A</b> Schweden, Ref.17

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hüft-(p=0,04)/Tailen-(p=0,02)-Umfangsreduktion</u></li> <li>- <u>Muskelmasse</u>: Erhöhung (p=0,004)</li> <li>- <u>MetS</u>: vor GH-Therapie N=6, nach 12 Monaten nur N=1, nach 24 Monaten keiner mehr</li> <li>- <u>linksventrikulärer Massenindex</u>: Anstieg (p=0,06) nach 24 Monaten GH-Therapie</li> <li>- kardial-systolische Funktion: signifikante Verbesserungen (Fraktionsverkürzung p=0,03; Ejektionsfraktion p=0,03)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
12/Gurney JG	2006	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=75</u> Langzeit-Überlebende  <u>Alter:</u> Mittel 30 LJ:  <u>Zeitraum seit Diagnose:</u> Mittel 25y  <u>Kontrollgruppe:</u> NHANES-Population (alters-/geschlechts-gemacht)	<u>MetS und GHD</u> bei erwachsenen ALL-Überlebenden	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit vs. ohne CRT</li> <li>- Patienten mit normaler (&gt;16,5 µg/L) vs. insuffizienter (9-16,5 µg/L) vs. defizienter (&lt;9 µg/L) GH-Sekretion</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: 60% mit CRT vs. 20% ohne CRT mit Erfüllung ≥2 der 5 MetS-Kriterien, starker Zusammenhang mit GHD, geringem IGF-1, hohem Nüchtern-Insulin, abdomineller Adipositas, Dyslipidämie (v.a. bei Mädchen)</li> <li>- <u>unbehandelt abnormal geringes GH</u>: 64%, 85% falls CRT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prävalenz MetS</u>: kein</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.47	

								Unterschied zwischen Patienten (16,6%) und Kontrollen (17,5%)	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hämatologen/Erstversorger erwachsener Überlebender:</u> sollten sich über Möglichkeit der Entwicklung einer Langzeit-GHD, kardiovaskulären/ Diabetes-Risikos als Konsequenz der ALL-Therapie im Klaren sein</li> </ul>	
13/Gurney JG	2003	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=921</u> Überlebende aus der CCSS-Population  <u>Alter:</u> 20-42 LJ.  Kontrollgruppe	<u>Finale Körpergröße, BMI bei erwachsenen Überlebenden kindlicher Hirntumoren</u>	<b>Allgemein:-</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>junges Alter bei Diagnose:</u> geringe Körpergröße (<math>\leq 4</math> LJ. i.Vgl. zu 10-20 LJ. OR=5,67 (95% CI; 3,6-8,9)</li> <li>- <u>RT unter Einbezug der h-p-Achse:</u> dosisabhängig (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>- <u>Adjuvante CT:</u> kein Risiko</li> <li>- <u>Adipositas:</u> weiblich, geringes Alter bei Diagnose, HPA-RT (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe:</u> ca. 40% unter 10. Prz.</li> <li>- <u>BMI:</u> ohne Unterschied zu Bevölkerungsnorm</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	<b>A, W</b> USA, Ref.42
14/Janiszewski PM	2007	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-2000	<u>N=52 (m)</u> <u>N=62 (w)</u>	<u>Abdominelle Adipositas, Leberfett, Muskelzusammensetzung bei ALL-Überlebenden</u>	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>N=15 (m), N=24 (w) mit CRT</u></li> </ul> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> s. Spätfolgen</li> <li>- <u>weiblich:</u> geringere LBM/</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.26

								<p>viszerales Fett, höheres Gesamt-/subkutanes Fett (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT/Geschlecht</u>: kein Zusammenhang mit Muskel- und/oder Leberfettgehalt (<math>p &gt; 0,1</math>)</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Abdomineller/viszeraler Fettanteil/%Fettanteil/metabolisches Risiko/Leptin</u>: erhöht nach CRT (<math>p \leq 0,05</math>)</li> <li>- <u>LBM/IGF-1</u>: geringer nach CRT (<math>p \leq 0,05</math>)</li> <li>- <u>IGF-1</u>: invers korreliert mit totalem/abdominalen/viszeralem Fett (beide Geschlechter, <math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge: -</b></p>	
15/Jarfelt M	2005	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-1985	<u>N=35</u> Überlebende (erste Remission)  <u>Alter:</u> 20-32 LJ.	<u>Körperzusammensetzung</u> junger erwachsener ALL-Überlebender	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringer Effekt auf BMI</li> <li>- geringe endogene GH-Sekretion nach CRT</li> </ul>	<b>A, W</b> Schweden/Island, Ref. 3
								<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>N=19 mit CRT</u> (Median Follow-up 20y)/Rest ohne</li> </ul>	
								<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: s. Spätfolgen</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas</u>: keiner nach WHO-Kriterien, aber 1/3 übergewichtig</li> <li>- <u>GH</u>: maximaler 24h-Peak mit %Körperfettgehalt (<math>p = 0,017</math>) Stammfett (<math>p = 0,005</math>), FFM (<math>p = 0,017</math>), Triglyzeriden (<math>p = 0,001</math>), LDL (<math>p = 0,024</math>), HDL (<math>p = 0,007</math>) korreliert</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge: -</b></p>	
16/Link K	2004	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-	<u>Erfassungszeitraum:</u>	<u>N=44</u> (23 m)	<u>GHD induziertes kardiovaskuläres</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHRH-Arg-Test, bei <math>\geq 3,9</math></li> </ul>	<b>A, W</b> Schweden, Ref. 3



								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Intervention:</u> Informationen zu Ernährung, physischer Aktivität, Rauchentwöhnung, wenn nötig Lipidsenker</li> <li>- <u>GH-Ersatz evtl. von Vorteil</u></li> </ul>	
17/Lustig RH	2003	<b>Ib</b>		RCT		<p><u>N=18</u></p> <p><u>Gewicht:</u> 100,6 +/- 5,6 kg, BMI 37,1 +/- 1,3 kg/m<sup>2</sup></p>	<p><u>Okreotid-Therapie der pädiatrisch hypothalämischen Adipositas</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Hirntumoren und/oder CRT autonome Dysregulation der <math>\beta</math>-Zellen mit Insulinhypersekretion bei OGTT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Okreotidtherapie</u> (5-15 <math>\mu</math>g/kg/d s.c.) oder Placebo für 6 Monate</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Komplikationen/NW:</u> gering</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gewicht:</u> +1,6 +/- 0,6 kg vs. +9,1 +/-1,7 kg bei Placebo (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>BMI:</u> -0,2 +/- 0,2 kg/m<sup>2</sup> +/- +2,2 +/- 0,5 bei Placebo (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Insulinantwort bei OGTT (Peak-basal):</u> -417 +/- 304 pM vs. +216 +/- 215 pM bei Placebo (p=0,034)</li> <li>- <u>Physische Aktivität:</u> erhöht mit Okreotid, nicht bei Placebo (p=0,03)</li> <li>- <u>QoL:</u> positive Veränderung bei Okreotid-Gruppe, Korrelation mit Insulinantwort (p=0,041)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Insulinsuppression mit Okreotid:</u> sicher, effektiv bei durch Insulinhypersekretion verursachter Adipositas</li> </ul>	<p><b>A</b></p> <p>USA, Ref.55</p>
18/Lustig RH	2003	<b>IIa</b>		Fall-	<u>Erfassungs</u>		<u>Risikofaktoren der</u>	<p><b>Allgemein:</b></p>	<p><b>A</b></p>

				Kontroll-Studie	<u>-zeitraum:</u> 1965-1995  <u>N=148</u>  <u>Einschlusskriterien:</u> - Alter <14 LJ. bei Diagnose - keine Rückenmarkbeteiligung - ambulante, nicht supra-physiologische Hydrocortisontherapie (>12mg/m <sup>2</sup> /d) - erkrankungsfreier Zeitraum > 5y  <u>Kontrollgruppe:</u> Kinder > 5,5 LJ. (Zeitpunkt der Adipositasentwicklung)	<u>Adipositas-Entwicklung</u> bei Hirntumor-Überlebenden	- Hypothalamus wichtig für Energiebalance <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Alter bei Diagnose:</u> jünger, p=0,04</li> <li>- <u>Bestrahlungs-Dosimetrie auf Hypothalamus:</u> 51-72 Gy, auch nach hypothalamo/thalamo-Tumorausschluss, p=0,002</li> <li>- <u>Endokrinopathie:</u> versch. Art, p=0,03</li> <li>- <u>Tumorlokalisation:</u> Hypothalamus, p=0,001</li> <li>- <u>Tumorhistologie:</u> Kraniopharyngeom p=0,009, pilozystisches Astrozytom p=0,043, Medullablastom p=0,039</li> <li>- <u>Chirurgie:</u> Biopsie p=0,03, subtotale Resektion p=0,018</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adipositas</li> </ul> <b>Nachsorge: -</b>	USA, Ref.46
19/Marinovic D	2005	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>N=37</u>  <u>Alter:</u> Median 7,9 LJ. (4,7-20,6) bei Follow-up Median 3,3 LJ. (1,1-16,6) bei Therapie  <u>Follow-up:</u> innerhalb der ersten 3y nach Therapieende, 1-Jahres Follow-up	<u>Verbesserte Knochendichte und Körperzusammensetzung</u> bei ALL-Überlebenden	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>positiver Langzeitoutcome</u> bei ALL ohne CRT</li> </ul> <b>Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne CRT</li> </ul> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gesamtkörper-Knochendichte:</u> geringer Rückgang nach medianem Zeitraum von 2,2y nach Therapieende, bei Evaluation &lt;1,5y geringerer Rückgang als bei ≥1,5y, signifikanterer Anstieg im 1-y-follow-up als bei Kontrollen, nach follow-up</li> </ul>	<b>A, B</b> Frankreich, Ref.46

						<u>Kontrollgruppe:</u> N=74 (alters-/geschlechts-/Pubertätsstadium gemacht)		- Ende gleich mit Kontrollen - <u>%FM</u> : signifikant höher bei Erstevaluation, Anstieg während 1-y-follow-up leicht geringer als bei Kontrollen, nach follow-up Ende gleich mit Kontrollen - <u>Physische Aktivität</u> : geringer bei Erstevaluation, nach follow-up Ende gleich mit Kontrollen - <u>Knochen-Turnover-Marker</u> : normal bei allen Evaluationen	
20/Meacham LR	2005	<b>IIa</b>	Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	N=7.195 5-Jahres-Überlebende CCSS-Population	<u>Kontrollgruppe:</u> National Health Interview Survey	BMI bei Langzeit-überlebenden kindlicher Tumoren	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untergewicht BMI &lt;18,5 kg/m<sup>2</sup>/Adipositas BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL</u>: häufiger adipös (w: OR=1,5; 95% CI 1,2-1,8/m: OR=1,2;95% CI 1,0-1,5)</li> <li>- <u>Hodgkin</u>: häufig untergewichtig (w: OR=1,8; 95%CI 1,3-2,3/m: OR=3,5;95%CI 2,3-5,3)</li> <li>- <u>Wilms´Tumor</u>: häufig untergewichtig (w: OR=1,8;95% CI 1,2-2,8/m: OR=5,5;95%CI 3,1-9,7)</li> <li>- <u>Knochen-CA ohne Amputation</u>: untergewichtig v.a. weiblich OR=1,9; 95% CI 1,2-2,9</li> <li>- <u>Leukämie</u>: untergewichtig v.a. männlich OR=2,4; 95% CI 1,6-3,6</li> <li>- <u>Hirntumore</u>: untergewichtig v.a. männlich OR=2,7; 95%</li> </ul>	<b>A</b> USA, Ref.13

								<p>CI 1,6-4,4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Non-Hodgkin Tumor</u>: untergewichtig, v.a. männlich OR=3,1; 95% CI 1,9-5,2</li> <li>- <u>Neuroblastom</u>: untergewichtig, v.a. männlich OR=4,9; 95% CI 2,48-10</li> <li>- <u>Weichteilsarkom</u>: untergewichtig, v.a. männlich OR=3,5; 95%CI 2-6</li> <li>- <u>Weiblich</u>: TBI, Alkylantien, Anthrazykline -&gt; höheres Untergewichtsrisiko</li> <li>- <u>Männlich</u>: abdominal-RT, junges Alter bei Therapie, Anthrazykline, Alkylantien -&gt; höheres Untergewichtsrisiko</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas</u></li> <li>- <u>Untergewicht</u></li> <li>- <u>Schlechtere Gesundheit/medizinische Probleme</u>: häufiger bei Untergewicht</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>interdisziplinäre Beratung zu gesunder Ernährung, physisch aktivem Lebensstil, lebenslang gesunder Gewichtsentwicklung</u></li> </ul>	
21/									nicht lieferbar
22/Odame I	1994	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	Erfasungszeitraum: 1980-1990	N=40 (19m, 21w)  Follow-up: 0,2,4y nach Therapieende	<u>Adipositas bei Jungen und Mädchen nach ALL-Therapie</u>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach UKAL VIII und X</li> <li>- inklusive CRT (1800 cGy)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u></li> <li>- <u>Geschlecht</u>: weiblich</li> </ul>	<b>A</b> UK, Ref.13

						<u>Kontroll-</u> <u>gruppe:</u> N=18 (alters- gemacht) mit CT, ohne RT		<b>Spätfolgen:</b> - <u>BMI-Z-Score:</u> gleich in allen Gruppen, 2y nach Diagnose signifikanter BMI-Anstieg bei ALL, v.a. bei Mädchen, nach 4y geringer BMI-Rückgang bei ALL-Jungen, weiterer Anstieg bei Mädchen (57% z-Score >2), Anstieg des BMI in Kontrollgruppe im 2./4 Jahr (nicht signifikant)	
23/Oeffinger KC	2001	<b>IIb</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs</u> <u>-zeitraum:</u> 1970-1993	<u>N=26</u> <u>Alter:</u> Median 20,9 LJ.  <u>Intervall seit</u> <u>Therapieende:</u> Median 13,3y	<u>Kardovaskuläres</u> <u>Risiko</u> bei jungen erwachsenen ALL- Überlebenden	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> - <u>CRT:</u> N=10 - <u>CT:</u> N=16 <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>kardiovaskuläre Risiko-</u> <u>faktoren:</u> 62% mind. einen (Adipositas, Dyslipidämie, erhöhter RR, Insulin- resistenz), 30% ≥2 - <u>Adipositas:</u> 31% - <u>BMI:</u> erhöht bei CRT p=0,039 - <u>TG´s/VLDL-C:</u> signifikant höher bei CRT p=0,027/ p=0,022 - <u>IGF-I:</u> inverse Korrelation mit Intima-Media-Dicke (-0,514, p=0,009, nur Frauen: -0,729, p=0,003)	<b>A</b> USA, Ref.54
24/Oeffinger KC	2003	<b>IIa</b>		Fall- Kontroll- Studie	<u>Erfassungs</u> <u>-zeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=1.765</u> aus CCSS- Population  <u>Kontroll-</u> <u>gruppe:</u> N=2.565	<u>Adipositas</u> bei er- <u>wachsenen</u> ALL- Überlebenden	<b>Nachsorge: -</b> <b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - <u>Alter bei Diagnose/RT:</u> Risiko am größten bei Mädchen zwischen 0-4 LJ. bei Diagnose und RT ≥20 Gy	<b>A</b> USA, Ref.38

						Geschwisterkinder		<p>(OR=3,81; 95%CI [2,34-5,99], p&lt;0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>alleinige CT/CRT 10-19 Gy</u>: ohne Risiko</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas</u>: bei ≥20 Gy höher als bei Geschwisterkindern (w:OR=2,59; 95% CI [1,88-3,55], p&lt;0,001;m:OR=1,86; 95% CI [1,33-2,57]; p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach CRT ≥20 Gy</u>: Gewichtskontrolle/Langzeit-follow-up</li> </ul>	
25/Reilly JJ	2001	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		N=26  Alter: Mittel 6,3 +/- 2,3y	Effekte der Glukokortikoidtherapie auf die Energieaufnahme bei ALL-behandelten Kindern	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexamethason/Prednison-Therapie während 5d und vor nächstem Therapieintervall</li> </ul> <p><b>Risiken:</b> -</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Energieaufnahme</u>: signifikant höher 20% (mittleres Δ 1,7 MJ/d; 95% CI [0,7-2,8]), ohne Unterschiede zwischen beiden Medikamenten</li> <li>- <u>BMI</u>: +0,38 im ersten Jahr nach Therapieende, p&lt;0,05; +0,68 im zweiten Jahr, p&lt;0,05), ohne Unterschiede zwischen beiden Medikamenten</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	<b>A</b> Schottland, Ref.22
26/									nicht lieferbar

27/									nicht lieferbar
28/Reilly JJ	2000	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1990-1997	<u>N=98</u>	Risikofaktoren für <u>exzessive Gewichtszunahme</u> bei Kindern nach ALL-Therapie	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - MRC UKALL-XI <b>Risiken:</b> - <u>BMI bei Diagnose:</u> $p < 0,01$ - <u>Alter bei Diagnose:</u> $p < 0,01$ <b>Spätfolgen:</b> - <u>Adipositas-Prävalenz:</u> (BMI-SDS < 2) < 2% bei Diagnose vs. 16% nach 3y <b>Nachsorge:</b> - <u>alle Kinder nach ALL-Therapie</u> sollten als „at risk“-Population für exzessive Gewichtszunahme gelten (Adipositas-Prävention)	<b>A</b> UK, Ref.29
29/Reilly JJ	1998	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1991-1997	<u>N=20</u> (9m, 11w) mit exzessiver Gewichtszunahme, aber nicht adipös (Mittel BMI-SDS 0,70(1,04))  <u>Alter:</u> Mittel 10,9 LJ.  <u>Kontrollgruppe:</u> N=20 gesunde Kinder (9m,11m)	<u>Reduzierter Energieverbrauch bei prä-adipösen Kindern</u> nach ALL-Therapie	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie: -</b> <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>Energieverbrauch:</u> signifikant höher bei Kontrollgruppe (Unterschied 1185 kJ/d; 95%CI [218-2152]), v.a. durch höhere physische Aktivität - <u>REE:</u> geringer bei Patienten (Unterschied 321 KJ/d; 95% CI [100-541]) - <u>Energieaufnahme:</u> geringer bei Patienten (Unterschied 1001 kJ/d; 95% CI [93-1909]) <b>Nachsorge:</b> - <u>Adipositasprävention:</u> leichte Verbesserungen bei	<b>A</b> UK, Ref.34

						Alter: Mittel 10,7 LJ.		physischer Aktivität, geringerer Nahrungs- aufnahme, Monitoring bei exzessiver Gewichtszunahme	
30/Reilly JJ	1994	<b>IV</b>		Review			Körperzusammen- setzung als Variable bei Pharmako- kinetik von Krebs- medikamenten	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <b>Nachsorge:</b>	<b>A</b> UK, Ref.57 <b>zu ergänzen nach Rücksprache</b>
31/Reilly JJ	1993	<b>IV</b>		Review			Normalisierung der Krebsmedikations- dosis durch Körper- gewichts-/ und Oberflächen- Nutzung	<b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <b>Nachsorge:</b>	<b>A</b> UK, Ref.50 <b>zu ergänzen nach Rücksprache</b>
32/Ross JA	2004	<b>I Ib</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=600</u> aus CCSS- Population	<u>Genetische</u> <u>Variationen des</u> <u>Leptin-Rezeptor-</u> <u>Gens und</u> <u>Adipositas bei ALL-</u> <u>Überlebenden</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>BMI-Vergleich bei 2 Arg-</u> <u>Allel-Kopien vs. mind. einer</u> <u>Gln-Allel-Kopie</u> - <u>LEPR-Polymorphismus</u> beeinflusst Adipositas- entwicklung weiblicher Überlebender <b>Therapie: -</b> <b>Risiken:</b> - CRT: $\geq 20$ Gy bei homozygoten Arg/Arg 6x höheres Risiko für BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> (95% CI[2,1-22]) als bei Gln-Allel (p=0,04 für Interaktion) <b>Spätfolgen:</b> - Arg-homozygot: häufiger bei weiblichen Überlebenden mit BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> (24% vs. 12%, p=0,007) <b>Nachsorge: -</b>	<b>A</b> USA, Ref.20
33/Sklar CA	2000	<b>I Ib</b>		Kohorten- studie		<u>N=126</u> (59m)	<u>BMI-Ver-</u> <u>änderungen und</u> <u>Übergewichts-</u> <u>Prävalenz bei ALL-</u>	<b>Allgemein: -</b> <b>Therapie:</b> - <u>intrahecale CT: N=38</u> - <u>intrahecale CT+CRT: 18 Gy,</u>	<b>A</b> USA, Ref.30

							<p><u>Überlebenden:</u> <u>Rolle der CRT</u></p> <p>N=35; 24 Gy N=53</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prednisolon:</u> &lt;3,5 mg, N=49; 3,5-9,4 mg N=46; &lt;9,4 mg N=30</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> ohne CRT keine BMI-Veränderung, mit CRT signifikanter Anstieg zwischen Diagnose/Therapieende (p&lt;0,001), unabhängiger Prediktor für Übergewicht (BMI≥85 Prz.) bei Erreichen finaler Größe (OR=1,6; 95%CI [1-23,1])</li> <li>- <u>CRT-Dosis:</u> größere BMI-SDS-Änderung in 24 Gy-Gruppe (p&lt;0,005)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>BMI-SDS:</u> signifikante Erhöhung zwischen Diagnose (-0,18 +/- 0,08) und Therapieende (0,41 +/-0,09; p&lt;0,01), danach keine weiteren Veränderungen mehr, ohne CRT keine BMI-Veränderung, mit CRT signifikanter Anstieg zwischen Diagnose/Therapieende (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Übergewicht zum Zeitpunkt des Erreichens finaler Größe:</u> ohne CRT 10,5%, 18 Gy 40%, 24 Gy 38% (p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>übergewichtige Überlebende:</u> umfassendes medizinisches Assessment um behandelbare Ursachen exzessiver FM-Zunahme (z.B. GHD) auszuschliessen und die kardiovaskuläre</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	---

34/Talvensaari KK	1996	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1972-1982	<u>N=50</u> (23m) 12,6 y (7,9-21,3) nach Diagnose  <u>Alter:</u> 10,5-31,2 LJ.  <u>Kontrollgruppe:</u> N=50 (alters-/geschlechtsge macht)	<u>Langzeitüberlebende kindlicher Krebserkrankungen haben erhöhtes MetS-Manifestationsrisiko</u>	Gesundheit zu optimieren <u>Allgemein:</u> - <u>Therapie:</u> - <u>Risiken:</u> - <u>Spätfolgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gewicht:</u> erhöht (p=0,03)</li> <li>- <u>FM:</u> erhöht (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>HDL:</u> erniedrigt (p&lt;0,001), reduziertes HDL/Cholesterin (p=0,01)</li> <li>- <u>Nüchtern-Glc/Insulinwerte:</u> höher (p&lt;0,001/p=0,003)</li> <li>- <u>Adipositas:</u> höheres Risiko (OR=4,5; 95%CI [1,3-15,8] p=0,01)</li> <li>- <u>Nüchtern-Hyperinsulinämie:</u> &lt;111 pmol/L, OR=3; 95% CI [1-8,6], p=0,04)</li> <li>- <u>HDL:</u> Reduktion (&lt;1,07 mmol/L; OR=7,9; 95% CI [2,2-29,6], p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Trias Adipositas, Hyperinsulinämie, geringes HDL:</u> 16%, bei keiner Kontrolle (p=0,01)</li> <li>- <u>GH-Sekretion:</u> reduziert (p=0,02)</li> </ul> <u>Nachsorge:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gewichtskontrolle, Bewegung um Risiko einer frühen MetS-Manifestation zu reduzieren</u></li> </ul>	<b>A, W</b> Finnland, Ref.32
35/Trimis G	2007	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1991-2002	<u>N=80</u> (50m)  <u>Alter:</u> Median 13,9 LJ.  <u>Intervall seit Therapieende:</u>	<u>Frühe Indikatoren des Dysmetabolischen Syndroms bei jungen ALL-Überlebenden</u>	<u>Allgemein:</u> - <u>Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1:</u> N=62 mit alleiniger CT</li> <li>- <u>Gr.2:</u> N=18 mit CT und CRT (18 Gy)</li> </ul> <u>Risiken:</u> - <u>Spätfolgen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Adipositas:</u> 25% in beiden Gruppen; 95% CI [16,7-</li> </ul>	<b>A</b> Griechenland, Ref.3

						Median 6,3y		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 35,6%], erhöhte Adipositasprävalenz in Gr.2 (p=0,024)</li> <li>- <u>RR</u>: erhöht bei 21% beider Gruppen, 95% CI [13,6-31,5%]</li> <li>- <u>TG's</u>: erhöht bei 21% beider Gruppen, 95% CI [13,6-31,5%]</li> <li>- <u>HDL</u>: reduziert bei 12% beider Gruppen, 95% CI [6,7-21,7%]</li> <li>- <u>Nüchtern-Insulin</u>: erhöht bei 8% beider Gruppen, 95% CI [3,2-15,7%]</li> <li>- <u>Hyperinsulinämie</u>: in Gr.2 erhöhte Prävalenz (p=0,004)</li> <li>- <u>Dsymetabolisches Syndrom</u>: erhöhte Prävalenz in Gr.2 (p=0,017)</li> <li>- <u>Osteopenie</u>: bei 71% beider Gruppen, 95% CI [60,5-80,1%]</li> <li>- <u>IGF-1</u>: bei 15% reduziert in Gr.2, 95% CI [8,6-24,6%]</li> <li>- <u>Schilddrüsenhormonstörungen</u>: bei 11% in Gr.2, 95% CI [5,8-20,2]</li> </ul>	
							<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prävention von Spätfolgen (Arteriosklerose, niedrige QoL, niedrige Lebenserwartung)</u></li> </ul>		
36/Warner JT	2008	<b>IV</b>		Review			<u>Körperzusammensetzung, Bewegung und Energieverbrauch</u> bei ALL-Überlebenden	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zusammenhang zwischen FM und Energieverbrauch bei ALL-Überlebenden</u>: was Ursache, was Effekt? nicht geklärt</li> <li>- <u>Diskrepanz von 2,4% bei FM-Messtechniken (Kaliper vs. DEXA, p&lt;0,001, geringer</u></li> </ul>	<b>A</b> UK, Ref.28

								<p>bei DEXA), BIA erfordert stabile Hydratation, bei ALL nicht gewährleistet (s. Spätfolgen)</p> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: erhöhte FM</li> <li>- <u>Bewegung (submaximal/maximal)</u>: verändertes physiologisches Ansprechen i.Vgl. zu gesunden Kontrollen, erhöhte Herzfrequenz bei niedrigen Intensitäten, Reduktion maximal aerober Kapazität</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Übergewicht</u>: Erhöhung mit längerer follow-up-Dauer</li> <li>- <u>körperliche Fitness</u>: reduziert, s. Risiken</li> <li>- <u>Energieverbrauch</u>: aufgrund geringer körperlicher Aktivität limitiert</li> <li>- <u>FFM</u>, signifikant geringerer Hydratationsstatus + Kaliumgehalt mit Wassergehalt 71,3% vs. 73,8% bei Kontrollen (p&lt;0,01), ohne CRT wie Kontrollen (74,3%)</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
37/									nicht lieferbar
38/Warner JT	2002	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=35 ALL-Überlebende  <u>Kontrollgruppe:</u>	<u>Körperzusammensetzung ALL-Langzeitüberlebender</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>FM-Messung DEXA vs. Hautfaltendicke</u>: geringere FM bei DEXA (2,4%, 95% CI [1,7-3,1], p&lt;0,001) in allen Gruppen</li> </ul>	<b>A</b> UK, Ref.36

						<p>N=21 anderer Krebsarten</p> <p>N=31 gesunde Geschwisterkinder</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Berechnungen der Körperzusammensetzung nach Schema für Normalbevölkerung bei ALL-Überlebenden nicht anwendbar, da meist FM-Überschätzung</u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ALL-Überlebende:</u> CRT + CT</li> <li>- <u>Kontrollen:</u> nur CT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>weiblich:</u> signifikant dicker als Kontrollen (<u>Hautfaltdicke:</u> 37,4% (17,9-41,3) vs. 24,6% (19,1-35) bzw. 28,8% (19,6-43,1)) (<u>DEXA:</u> 33,5% (20,5-42,8) vs. 25,5% (16,5-31) bzw. 24,5% (18,8-53,6), p&lt;0,01)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen: -</b></p> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
39/Davies JH	2004	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<p>N=14 (7m)</p> <p>Alter: Median 7,5 LJ. (3,4-16,7)</p>	<p><u>Osteopenie, exzessive Adipositas, Hyperleptinämie während zweijähriger ALL-Therapie ohne CRT</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Serielle DEXA</u> bei Diagnose und während 2-jähriger Therapie, gleichzeitige Leptinmessung</li> <li>- auch <u>ohne CRT</u> Prädisposition für Osteopenie, Hyperleptinämie, exzessive Adipositas, Leptinresistenz</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRC ALL97/ ALL 97 (modifiziert 99)- Protokoll</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prozentuale Knochenmineralisation:</u> reduziert an Hüfte/Lumbar-Wirbeln nach 12 Monaten (P&lt;0,01), weiter erniedrigt nach 24</li> </ul>	<b>B, A</b> UK, Ref.46

								<p>Monaten Therapie mit stärkerer Reduktion in Trochanterregion i. Vgl. zu Oberschenkelhals</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fettmasse (prozentual korrigiert)</u>: Anstieg 6. Monate mit BMI-SDS-Anstieg nach 24 Monaten (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- <u>Serum-Leptin</u>: Anstieg nach 24 Monaten Therapie (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
40/Tillmann V	2002	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=28</u> (17m, 11w)</p> <p><u>Alter:</u> 5,7-14,7 LJ.</p> <p><u>Follow-up:</u> 5y nach Therapieende</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=28 gesunde Kinder (alters-/geschlechtsge matcht)</p>	<p><u>Männliches Geschlecht und geringe physische Aktivität</u> sind vergesellschaftet mit reduzierter Wirbelknochendichte bei Überlebenden kindlicher ALL</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA, Körperfett, nach Alter/Geschlecht adjustiertes Körperfett (<math>\%FM_{adj}</math>), Knochendichte, volumetrische lumbare BMD (<math>BMD_{Vol}</math>), physische Aktivität mit Akzelerometer/Fragebogen</li> <li>- <u>Männliche Überlebende mit reduzierter lumbare-BMD</u>, keine Reduktion bei Mädchen</li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>männliches Geschlecht, geringes Aktivitätslevel, Hochdosis-MTX i.v. (N=18)</u>: geringe lumbare <math>BMD_{Vol}</math></li> <li>- <u>Hochdosis-MTX i.v. (N=18)</u> signifikant höhere <math>\%FM_{ad}</math> als bei intrahekaem MTX (N=10; 141 +/- 70% vs. 98 +/- 37%, <math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Frakturen</u>: N=1 (m) während Therapie</li> </ul>	<b>B, A</b> UK, Ref.52

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gesamtkörper-/lumbärflächen-BMD</u>: kein Unterschied zwischen den Gruppen, mittlere lumbare flächen-BMD bei Überlebenden signifikant geringer als bei Kontrollen (0,303 +/- 0,036 g/m<sup>3</sup> vs. 0,323 +/- 0,03 g/m<sup>3</sup>, p&lt;0,01), hauptsächlich verursacht durch Werte der Jungen (0,287 +/- 0,032 g/m<sup>3</sup> vs. 0,312 +/- 0,027 g/m<sup>3</sup>, p&lt;0,05)</li> <li>- <u>Wöchentlicher Aktivitäts-score (Fragebogen)</u>: signifikant kleiner bei ALL (geometrisches Mittel 50 vs. 74, p&lt;0,05)</li> </ul>	
41/van Beek RD	2006	<b>IIb</b>		Kohortenstudie		<p>N=90 (51m, 49w)</p> <p><u>Alter</u>: 8,6-38,5 LJ.</p> <p><u>Follow-up</u>: Mittel 12,7y (2-29,7)</p>	Kein Unterschied zwischen <u>Prednisolon und Dexamethason-Therapie im Bezug auf Knochendichte und Wachstum</u> bei Langzeitüberlebenden kindlicher ALL	<p><b>Nachsorge:</b> -</p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DEXA</li> <li>- keine Unterschiede der Gruppen in Größe, BMD, Körperzusammensetzung</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gr.1: Prednisolonprotokoll</u>: N=47, N=19 zusätzlich ZNS-RT</li> <li>- <u>Gr.2: Dexamethasonprotokoll</u>: N=43, ohne CRT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT</u>: Größe, Gesamtkörper-BMD, Magermasse geringer, Lumbärwirbel-BMD normal nach ZNS-RT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe, Zielgrößen-korrigierte Körpergröße, BMD, Magermasse</u>: kein Unterschied zwischen Gruppen</li> </ul>	<b>B, A</b> Niederlande, Ref.4

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>prozentuales Körperfett</u>: erhöht bei Prednisolon (SDS +0,46, p&lt;0,05) mit höherem BMI als normal (SDS 0,88, p&lt;0,01), bei Dexamethason nur erhöhter BMI (SDS 0,52, p&lt;0,05)</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> -	
42/van der Sluis IM	2002	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		N=61	Veränderte <u>Knochendichte/ Körperzusammensetzung und erhöhtes Frakturrisiko</u> bei kindlicher ALL	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parametererhebung bei Diagnose, 1y nach Therapieende</li> <li>- <u>nach Therapieende Tendenz zur Verbesserung der BMD, Körperzusammensetzung</u></li> </ul> <p><b>Therapie:</b> -</p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteopenierisiko durch Erkrankung und CT</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lumbarwirbel-BMD</u>: signifikant reduziert bei Diagnose, gering während Therapie</li> <li>- <u>Gesamtkörper-BMD</u>: normal bei Diagnose, schneller Abfall in ersten 32 Wochen mit intensiver CT</li> <li>- <u>Offensichtliche volumetrische Lumbarwirbel-BMD</u>: reduziert, aber ohne Signifikanz bei Diagnose/ Follow-up</li> <li>- <u>Knochenformationsmarker</u>: erniedrigt bei Diagnose, Anstieg Resorptionsmarker während Therapie</li> <li>- <u>Frakturrate</u>: 6xhöher bei ALL, nicht nur während/ sondern auch kurz nach</li> </ul>	<b>B, A</b> Niederlande, Ref.3

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie</li> <li>- <u>Magermasse</u>: reduziert bei Baseline</li> <li>- <u>Körperfett</u>: signifikanter Anstieg während Therapie</li> </ul>	
43/van der Sluis IM	2000	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<p><u>N=23</u></p> <p><u>Alter</u>: 12,2-25,4 LJ.</p> <p><u>Follow-up</u>: Mittel 9,6y (7,9-11,4)</p>	<p><u>Knochendichte, Körperzusammensetzung und Größe</u> bei Langzeitüberlebenden kindlicher ALL</p>	<p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
								<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragebogen zu physischer Aktivität, Calcium-Aufnahme, Krankengeschichte</li> <li>- 10y nach Therapie keine Langzeit-Nebeneffekte der Hochdosistherapie sichtbar, falls ohne CRT</li> </ul>	<p><b>B, A</b> Niederlande, Ref.4</p>
							<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL-6-Protokoll der holländischen Kinderleukämie-Studiengruppe mit Hochdosis-Dexamethason /Methotrexat, ohne CRT</li> </ul>		
							<p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Calciumaufnahme</u>: positive Korrelation mit BMD</li> </ul>		
							<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lumbarwirbel-BMD, Gesamtkörper-BMD, offensichtliche volumetrische Lumbarwirbel-BMD</u>: im Mittel normal, N=0 BMD unter -2 SDS, N=1 volumetrische BMD unter -2 SDS</li> <li>- <u>Magermasse, prozentueller Fettgehalt, Größe</u>: mittlerer SDS nicht signifikant unterschiedlich zu Null</li> <li>- <u>traumatische Frakturen</u>: N=9 (N=8 während/kurz nach Therapie)</li> </ul>		
								<p><b>Nachsorge:</b> -</p>	

44/Birkebaek NH	1998	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1973-1984	N=30 (15w,15m)  N=18 CT+CRT N=12 CT	Wachstum und endokrinologische Störungen bis 21 y nach ALL-Therapie im Kindesalter	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GH-Mangel häufig bei ALL-therapierten Patienten</li> <li>- H-SDS abhängig von GH-Sekretionsstatus</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT oder CT+CRT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT: Leptin signifikant höher</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unzureichende GH-Antwort: N=9 mit CT+CRT, N=2 mit CT</li> <li>- Hypogonadismus: N=2</li> <li>- GH-Mangel: HSDS, IGF1 waren signifikant niedriger, GHBP signifikant höher im vgl. zu Patienten mit normaler GH-Sekretion im Follow-up</li> <li>- BMI-SDS: ständiger Anstieg von Therapiebeginn bis Follow-up, BMISDS bei Follow-up positiv mit Serum-Leptin korreliert (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Langzeit Follow-up Untersuchungen bei ALL-behandelten Patienten gefordert, v.a. nach CRT</li> <li>- evtl. Hormonersatztherapie indiziert</li> </ul>	<b>W, G, A</b> Dänemark, Ref.35
45/Bülöw B	2004	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1972-1985	N=11 erwachsene Überlebende mit GHD  <u>Alter:</u> Median 29y	Überlebende kindlicher ALL mit RT-induzierter GHD, Hyperleptinämie und beeinträchtigter Insulinsensitivität ohne Beeinflussung	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BIA durchgeführt</li> <li>- Junge Erwachsene nach ALL: haben erhöhte FM, Hyperleptinämie, beeinträchtigte Insulinsensitivität (hpyoth.-hypophys.Dysfkt. oder RT-</li> </ul>	<b>W,A</b> Schweden, Ref.52

						<p><u>Kontrollgruppe:</u> N=11 alters-/geschlechts-/BMI-gematcht</p>	<p>durch 12-monatigen GH-Ersatz</p>	<p>induzierte GH-Sekretionsstörung)</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>prophylaktische CRT</u></li> <li>- <u>GH-Therapie:</u> 12-monatige Therapie erhöhte Serum IGF-1 (P=0,003) und FFM (P=0,02), verringerte FM (%) (p=0,03), kein Effekt bei Leptin/kg FM, freien Fettsäuren, Clamp mit freien Fettsäuren, Insulin/IS-Clamp</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit CRT:</u> positive Korrelation mit FM (%) (r=0,70;p=0,02) bei Patienten</li> <li>- <u>Freie Fettsäuren/S:</u> negativer Zusammenhang zu IS-Clamp (p=0,05)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Baseline:</u> Patienten mit geringerer FFM (p=0,003), mehr FM (p=0,05), höherem Insulin (p=0,02), Leptin/kg FM (p=0,01)</li> <li>- <u>euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp:</u> tendenziell vermindert (p=0,06) bei Patienten, nach Korrektur mit Fettmasse Effekt verschwunden (IS-Clamp/kg FFM, p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GH-Ersatz:</u> 12-monatiger Ersatz führt zu positiven Auswirkungen auf Körperzusammensetzung, aber Hyperleptinämie, Hyperinsulinämie, Insulin-</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------	---

								sensitivitätsstörung bleiben unverändert	
46/Gurney JG	2003	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<u>N=921</u> Erwachsene aus CCSS-Population  <u>Alter:</u> 20-45y  <u>Kontrollgruppe:</u> alters-/geschlechts-gematchte Normalbevölkerung	<u>Finale Größe/BMI</u> bei erwachsenen Überlebenden kindlicher Hirntumore	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geringe Körperhöhe:</u> junges Alter bei Diagnose (&lt;4 LJ.; OR 5,67; 95% CI [3,6-8,9]; 5-9 LJ. OR 2,97), RT inkl. h-p-Achse (dosisabhängig, p&lt;0,0001), CT kein Risiko, Hirntumore allg. (außer wenn chirurgisch versorgt) hohes Risiko (steigt weiter mit h-p-Achsen-RT), Op+CRT+CT (OR 3,33), Op+kraniospinale RT+CT (OR 4,49)</li> <li>- <u>Adipositas (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>):</u> weiblich + Diagnose im jungen Alter + RT h-p-Achse (p&lt;0,001), männlich ≤4 LJ. (OR1,28)/5-9 LJ. (OR 1,12), weiblich ≤4. LJ. (OR 2,67)/5-9.LJ. (OR 3,56)</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Endgröße:</u> bei fast 40% unterhalb 10. Prz.</li> <li>- <u>BMI:</u> Verlauf ohne Unterschied zu Kontrollen</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> -	<b>W,A</b> USA, Ref.42
47/van Beek RD	2006	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		<u>N=90</u> <u>(51m)</u>	<u>Unterschiede zwischen Prednisolon/ Dexamethason</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Unterschiede durch Medikation</li> </ul>	<b>W, A</b> Niederlande, Ref.4

						<p><u>mittleres Alter:</u> 8,6-38,5 LJ.</p> <p><u>mittlerer Follow-up:</u> 12,7 y(2-29,7)</p> <p><u>Kontrollgruppe</u></p>	<p><u>methason-Behandlung auf Knochendichte und Wachstum bei Langzeitüberlebenden kindlicher ALL</u></p>	<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prednisolon:</u> N=47, N=19 + ZNS-RT</li> <li>- <u>Dexamethason:</u> N=43, keine kraniale RT</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Größe/Knochendichte, LBM:</u> keine Unterschiede zwischen Medikationen, Größe/Knochendichte kleiner bei CRT</li> <li>- <u>Körperfettanteil/BMI:</u> höher bei Prednisolon (SDS +0,46, p&lt;0,05/0,88,p&lt;0,01) im Vgl. zu Kontrollen, bei Dexamethason nur BMI-Erhöhung (SDS +0,52,p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Nachsorge: -</b></p>	
48/van der Sluis IM	2000	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie		<p><u>N=23</u></p> <p><u>mittleres Alter:</u> 12,2-25,4 LJ.</p> <p><u>mittlerer Follow-up:</u> 9,6y (7,9-11,4)</p>	<p><u>Knochendichte, Körperzusammensetzung und Größe von ALL-Langzeitüberlebenden</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichte:</u> positive Korrelation mit Calciumaufnahme</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Knochendichte:</u> normal in Wirbelkörpern/Wirbeln korrigiert nach Knochengröße, Gesamtkörper, niemand unter -2 SDS, N=1 mit korrigierter Wirbeldichte unter -2 SDS</li> <li>- <u>LBM, Fettanteil, Größe:</u></li> </ul>	<p><b>W, A</b> Niederlande, Ref.4</p>

								<p>mittlerer SDS ohne Unterschied zu 0</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>traumatische Frakturen:</u> N=9 (N=8 kurz nach Therapie)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>während Therapie:</u> evtl. Calcium, Vitamin D-Supplementation</li> </ul>	

## E.4 Ergänzende Literaturoauswahl

Evidenzgraduierung									
Referenz <sup>1</sup> (Nr./Erstautor)	Jahr	EK Voreinstufung	E-Grad Konsensus- beschluss	Studien- art	Dauer	Population	Ziel/ Intervention	Outcome(s)/Effektgröße(n)	Bemerkung(en) <sup>2</sup>
1/Lin Z	2010	III		Kohorten- studie		N=45 mit nasopharyn- gealem CA	RT-induzierte Schilddrüsen- veränderungen nach externer RT bei nasopharyn- gealem CA	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT-bedingte Schilddrüsen- schäden bei nasopharyn- gealem CA mit be- deutendster Volumen- reduktion in den ersten 6 Monaten nach RT, und ft4/TSH-Veränderungen nach 12 Monaten</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenvolumen:</u> Reduktion abhängig von Dosierung 6,12,18 Monate nach RT, signifikant bei Ausbildung einer Hypo- thyreose -&gt; reduzierte Dosierung diskutieren</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenvolumen:</u> 20% reduziert in ersten 6 Monaten, 8% weiterer Rückgang 12 Monate nach RT</li> <li>- <u>ft3/ft4:</u> &lt;2,5% Ver- änderungen nach 6 Monaten, Verringerungs- beginn 8,8%, bzw. 11,3% nach 12 Monaten, Stabilisierung nach 18</li> </ul>	T China

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TSH</u>: milder Anstieg des mittleren Serumwerts nach 6 Monaten, setiler nach 18 Monaten</li> <li>- <u>Primäre Hypothyreose</u>: N=12 (mit erhöhtem TSH, N=4 geringes fT4)</li> </ul>	
2/Imaizumi M	2006							<b>Nachsorge:</b> - <b>Allgemein:</b> <b>Therapie:</b> <b>Risiken:</b> <b>Spätfolgen:</b> <b>Nachsorge:</b>	<b>T</b> Atombombenüberleben Japan
3/Taylor AJ	2009	<b>I Ib</b>		Report	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1940-1991  <u>nach Jahren:</u> <1970 1970-1979 1980-1991  <u>Therapie:</u> mit/ohne RT/CT	<u>N=17.980</u> 5y-Überlebende aus der <u>Britischen Kinderkrebs-Studie (BCCSS)</u>	Erfassung des Risikos für <u>Schilddrüsen-CA (Zweitumor SPN) nach Krebserkrankung im Kindesalter</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>Median Follow-up:</u> 17,4y <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsen-CA: nach Hodgkin (22%)[RR 3,3 (1,1-10,1)], Non-Hodgkin (14%)[RR 3,2 (1,1-10,7)], Leukämie (26%) [RR1,0] (p&lt;0,001), ZNS-Tumor (20%), RT [RR 4,6 (1,4-15,1)] (p=0,0003),</li> <li>- Positive Familienhistorie bzgl. medullarem Schilddrüsen-CA</li> </ul> <b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsen-SPN: 62% papilläre, 30% follikuläre CA's, 8% andere Histologie -&gt; 88% nach RT der/um Schild-drüse, standardisiertes Insidenzrisiko 18,0 (95%CI 13,4-23,8)</li> </ul> <b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>nach CCLG:</u> Schilddrüsen-Palpation: jährlich nach RT</li> </ul>	<b>T</b> Fragebogenmethode, Großbritannien, Ref.30

								(Hals, WS, Mantel, Mediastinum, TBI) -> Sono, falls auffällig	
								- nach COG: Beginn 5y nach Therapieende, jährliche Palpation, Sono oder Feinnadelaspiration bei Auffälligkeit (Hochrisikopopulation: weiblich, junges Alter, TBI, Schilddrüsenbestrahlung max. 30 Gy)	
4/Adams MJ	2012	<b>III</b>		Kohortenstudie			<u>RT-bedingte Mortalität durch Nierenversagen:</u> potentielle Erklärung erhöhter Sterblichkeit aufgrund vaskulärer Erkrankungen nach TBI	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>renale Dysfkt. als Teilmechanismus bei der Entstehung kradiovaskulärer Erkrankungen nach TBI</u></li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kardiovaskuläre Erkrankungen:</u> TBI/ thorakale RT, bei Atombombenüberlebenden auch Hypertension</li> <li>- <u>RT-Dosis:</u> ganze Kohorte signifikanter Zusammenhang mit chron. Nierenversagen (weitreichendste Definition), quadratisches Dosis-Exzess-RR-Modell passte besser als lineares [ERR/Gy(2)=0,091 (95% CI:0,05,0,198)/Subsample: ERR/Gy(2)=0,15 (95%CI:0,02,0,32)], Berücksichtigung von Hypertension/Diabetes verbesserte Modell, aber änderte ERR/Gy(2) nicht dramatisch (0,17 (95% CI:0,04,0,35), quadratische Beziehung zu Mortalität</li> </ul>	<b>T nach Recherche-ende publiziert,USA</b>

								durch mögliche, chronische Nierenerkrankungen (ähnlich der zu Hypertensions-Inzidenz)	
								<b>Spätfolgen:</b> -	
								<b>Nachsorge:</b>	
5/Sadetzki S	2006								Tinea capitis, deshalb aus Recherchevorgaben rausgefallen
6/Duffy BJ	1950								Review von 1950, im Konsensus festgesetzte Recherchebeginn 1970, deshalb aus Recherchevorgaben rausgefallen
7/Ron E	1989	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 198-1960	<u>N=10.834</u> nach RT wegen Tinea capitis (<16 LJ.)  <u>Kontrollgruppe:</u> <u>N=10.834</u> nicht-Exponierte , <u>N=5.392</u> Geschwisterkinder	Erfassung von <u>Schilddrüsenneoplasien nach gering-Dosis-RT</u> in Kindheit	<b>Allgemein:</b> - <b>Therapie:</b> - <b>Risiken:</b> - <u>RT-Dosis:</u> 9 cGy -> 4-faches Risiko (95% CI [2,3-7,9]) maliger, 2-faches (95% CI [1,3-3,0]) benigner Tumor, Dosis-Wirkungs-Beziehung linear → relatives Risiko/cGy 0,3; absolutes Risiko/10 <sup>6</sup> PY-cGy 13,0 → Anstieg Risiko von RR 3,3 (6,2 cGy) auf 6,1 (21,4 cGy) - <u>Alter:</u> hohes Risiko <5 LJ. - <u>Geschlecht, Herkunft, Alter:</u> RR 4,0;2,3;1,8 für Schilddrüsen-CA, Adenome, Knoten; Excess Risiko 1,2;0,7;0,6 pro 10.000 Patienten/y - <u>Herkunft:</u> 3-fach höheres Risiko für Asiaten, Afrikaner	<b>T</b> Israel, USA, Ref.27

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeitraum seit RT</u>: 10-20%-höheres Risiko bei &gt;20y</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsentumore</u>: N=98 (Exponierte) vs. N=51 (nicht-Exponierte)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lebenslang Risikopopulation</li> </ul>	
8/Ron E	1980								Tinea capitis, deshalb aus Recherchevorgabe rausgefallen
9/Beck-Peccoz P	1985	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie		N=7 hypo-thalamische Hypothyreose	Verminderte <u>Rezeptorenbindung biologisch inaktiven Thyreotropins bei zentraler Hypothyreose: Effekte einer TRH-Therapie</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- B=Bioaktivität der Adenylatzyklasestimulation</li> <li>- R=Rezeptorenbindung</li> <li>- I=Thyreotropin</li> <li>- TRH-Therapie kann Störungen der Thyreotropin-Rezeptorbindung korrigieren</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>R/I-Verhältnis</u>: &lt;0,15 bei Patienten, 0,6-2,7 bei Kontrollen, nach Injektion von 200 ug TRH i.v. Anstieg bei N=2/3</li> <li>- <u>B/I-Verhältnis</u>: &lt;0,2 vs. Kontrollen 2,8-5,6, nach Injektion von 200 ug TRH i.v. Normalisierung bei N=1</li> <li>- <u>Anstieg immunreaktiven Thyreotropins</u>: bei allen nach TRH über 20-30d, Normalisierung der oben genannten Verhältnisse bei N=6</li> <li>- <u>Verbesserte Schilddrüsenhormonsekretion</u> bei N=7 nach TRH-Therapie</li> </ul>	<b>T</b>

								<b>Nachsorge: -</b>	
10/Schmiegelow M	2003	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1997	<u>N=71</u> (45m, 26w)  <u>Diagnose:</u> <15 LJ.  <u>N=29</u> mit kraniospinaler RT ( <u>CSI</u> )  <u>N=42</u> mit kranialer RT ( <u>CIR</u> )  <u>Kontrollen:</u> <u>N=27</u>	<u>Schilddrüsenfunktionen</u> nach Hirntumoren nach Hirntumorthherapie (RT/CT)	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mittleres Alter bei RT 8,4y (0,8-14,9)</li> <li>- mittlerer Follow-up-Zeitraum 12y (2-28)</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein signifikanter Unterschied bzgl. der biologischen Effektdosis auf hypothalamo-hypophysäre Achse (CSI 55 Gy,</li> <li>- <u>CSI/CIR Einfluss auf Achse:</u> -&gt; Hypothyreose</li> <li>- CT ohne Einfluss auf Achse</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedriges <u>ft4/T3</u> (im Vgl. zu Kontrollen): CSI/CIR</li> <li>- <u>höherer Median basales TSH</u> (im Vgl. zu Kontrollen und CSI): CIR ohne CT</li> <li>- <u>höheres TSH:</u> CT+RT</li> <li>- <u>längerer Zeitraum seit Follow-up:</u> inverse Beziehung_p=0,001</li> <li>- <u>beste Vorhersagekraft bzgl. basalem TSH:</u> ft4 (p&lt;0,0001), Zeitraum seit Follow-up (p=0,02), T3 (p=0,06)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>primäre Hypothyreose:</u> 24%, davon 71% mit CSI, 29% CIR</li> <li>- <u>milde/kompensierte Hypothyreose:</u> 73%</li> <li>- <u>offene primäre Hypothyreose:</u> 27%</li> <li>- <u>zentrale Hypothyreose:</u> 6%</li> <li>- <u>überschiessende Antwort</u></li> </ul>	<b>T</b> Dänemark, Ref.24

								<p>auf TRH-Test/verzögerter TSH-Anstieg nach CSI/CIR</p> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überwachung der Schilddrüsen-/hypothalamo-hypophysären Achse bei allen Hirntumor-Langzeitüberlebenden</li> <li>- Einsatz von Schilddrüsenhormonen falls TSH/FT4 über/ unter Referenz zur Sicherstellung normalen Wachstums/Stoffwechsels</li> </ul>	
11/Brabant G	2012	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<p><u>Erfassungszeitraum:</u> 1940-1991</p> <p><u>N=17.981</u> 5-Jahres-Überlebende der BCCSS</p> <p><u>N=10.483</u> (71%) beantworteten Fragebogen (Alter: mindestens 16 LJ.)</p>	<p><u>Hypothyreose nach Therapie kindlicher Krebserkrankungen</u> – eine unterdiagnostizierte Komplikation</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose</u> häufig nach kindlichen Krebserkrankungen</li> <li>- häufige Unterdiagnostizierung bei ZNS-Tumoren</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Hodgkin (19,9%), ZNS-Neoplasien (15,3%), Leukämie (5,2%)</li> <li>- <u>RT:</u> v.a. bei Hodgkin (p=0,0001) oder ZNS-Neoplasien (p&lt;0,00005), nicht aber Leukämie (P=0,3)</li> <li>- <u>Geschlecht:</u> keine Unterschiede</li> <li>- <u>Erfassung:</u> Erfassung der Hypothyreose (ZNS-Neoplasien) bei häufigerem klinischem Follow-up , Primärversorgung (P=0,023/ p=0,004)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> 7,7%</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Unterdiagnostizierung:</u></li> </ul>	<p><b>T</b> UK, Ref.16</p>	

								<p>signifikante Schulung für Assessment/Versorgung von Risikopatienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Spezialisten in Endokrinologiezentren mit Überlebenden-Management</u></li> </ul>	
12/Madanat LMS	2008					<p><u>N=5.180</u> aus finnischem Krebsregister</p> <p><u>Krebsdiagnose:</u> 0-15 LJ., nach 1970 geboren</p> <p><u>Kontrollgruppen:</u> Patienten mit Thyroxinersatz (Arznei-ersatzregister)</p>	<p><u>Hypothyreose</u> bei pädiatrischen Krebspatienten</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Diagnose (<math>p &lt; 0,0001</math>, am höchsten Schilddrüsen-CA, Hodgkin Lymphom, ZNS-Tumor, Neuroblastom), Geschlecht (<math>p &lt; 0,0025</math>, m weniger anfällig)</li> <li>- <u>Zeitraum bis Entwicklung:</u> lange (2-4,5y), außer bei Schilddrüsen-CA (4,5 y), ZNS-Tumore (19 Monate)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Prävalenz (10.509/100.000) überstieg die der Bevölkerung (240/100.000) für die &lt;35. LJ.</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Langzeit-follow-up mit Schilddrüsenfkt.-Tests bei allen Überlebenden</li> </ul>	<p><b>T</b> Finnland, Ref.</p>
13/Sklar CA	2000	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1970-1986	<p><u>N=1.791</u> (N=959 m) 5-Jahres-Überlebende aus CCSS-Population</p> <p><u>HD-Diagnose:</u> Alter Median 14 LJ. (2-20)</p>	<p><u>Schilddrüsen-abnormalitäten bei Hodgkin-Überlebenden</u></p>	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT:</u> 79% (mediane Dosis auf Schilddrüse: 3500 cGy (0,37-5500 cGy))</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreose:</u> Risiko abhängig Dosis, älter bei Diagnose, weiblichem Geschlecht</li> </ul>	<p><b>T,</b> <b>22-Items-Fragebogen</b> USA, Ref.34</p>

						<p><u>Follow-up:</u> Alter Median 30 LJ. (12-47)</p> <p><u>Kontroll- gruppe:</u> N=2.808 (N=1.356m) Geschwister- kinder</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT:</u> ≥4500 cGy 50% Hypothyreose 20 y nach Diagnose; ≥3500 cGy Hyperthyreose, nach Hals/Nacken-RT</li> <li>- <u>Schilddrüsenknoten:</u> Risiko abhängig von RT-Dosis auf Schilddrüse 2500 cGy, weiblich (Risiko weiblich 20% 20y nach Diagnose)</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>mind. eine Abnormalität:</u> 44%</li> <li>- <u>Hypothyreose:</u> (RR 17,1; p&lt;0,0001)</li> <li>- <u>Hyperthyreose:</u> 5%, 8-fach höher als Kontrollen (p&lt;0,0001)</li> <li>- <u>Schilddrüsenknoten:</u> 27-fach höheres Risiko als bei Geschwistern (p&lt;0,0001)</li> <li>- <u>Schilddrüsen-CA:</u> N=20 (18-fach höher als in Bevölkerung)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>routinemäßige, periodische Schilddrüsenfkt.-Tests</u> mit sorgfältiger Palpation das ganze Leben lang</li> </ul>	
14/Vanderpump MP	1995						<u>Inzidenz von Schilddrüsenstörungen in der Bevölkerung:</u> 20y-follow-up der Whickham-Studie		Bevölkerungsstudie, deshalb aus Recherchevorgaben rausgefallen
15/Livesey EA	1989	<b>III</b>		Kohortenstudie		N=119 Hirntumor-Überlebende (ohne Beteiligung der h-p-Region)	Schilddrüsen-dysfunktion nach RT/CT bei Hirntumoren	<p><b>Allgemein: -</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRT/spinale RT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CRT:</u> keine Schilddrüsenfkt.-Störungen</li> </ul>	<b>T</b>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>CT</u>: Erhöhung Inzidenz Thyroidysfkt.</li> </ul>	
								<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>TSH- Erhöhung</u>: 23% nach spinaler RT, 69% nach CT+spinale RT, 50% nach CT+CRT, nur N=6 mit TSH- Erhöhung erniedrigtes Thyroxin</li> <li>- <u>Sekundäre Hypothyreose</u>: N=4</li> </ul>	
								<p>Nachsorge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Monitoring Schilddrüse</u> bei Kindern nach CT/RT</li> <li>- <u>Marker für Dysfkt.</u>: am sensitivsten TSH</li> <li>- <u>Thyroxin-Ersatz</u>: bei erhöhtem TSH</li> </ul>	
16/Kappers MHW	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 2006-2009	N=83 mit <u>metastasierendem Nierenzell-CA bzw. gastrointestinalen Bindegewebs-tumoren</u> und Sunitinib-Medikation (über ganze Therapiedauer hinweg, s. Erfassungszeitraum, retrospektive Erfassung)	<u>Sunitinib-induzierte Hypothyreose aufgrund von Typ-3-Deiodinase-aktivität/kapillärer Regression der Schilddrüse</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sunitinib kann zu Schilddrüsendysfkt. führen</li> <li>- Sunitinib induziert Hypothyreose durch Veränderungen des T3/T4-Metabolismus/thyroidaler Kapillarregression</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sunitinib-Verabreichung</u>: 4 Wochen „On“-, 2 Wochen „Off“-Behandlungsregime</li> <li>- <u>Labor</u> Wochen 4/10</li> <li>- <u>Ratten</u>: Leber, Schilddrüsen-Proben</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>erhöhtes TSH</u>: 42% (retrospektiv), prospektiv innerhalb der 10 Wochen-Behandlung (mit T3/rT3-Erniedrigung)</li> </ul>	<b>T</b> Tyrosinkinaseinhibitoren keine pädiatrischen Daten, deshalb aus Recherchevorgaben rausgefallen

						<p>Sunitinib-Therapie (prospektiv)</p> <p><u>Tiermodell (Wistar Kyoto-Ratten):</u> N=10 mit 8-tägiger Sunitinib-Behandlung und nach Sunitinib-Absetzen (N=7, 11d)</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> N=7</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Tiermodell:</u> T3/T4 erniedrigt, (hepatische) Typ-3-Dejodinasenaktivität erhöht, kapilläre Regression in Schilddrüsengewebe sichtbar (mit Normalisierung aller außer Schilddrüsenhormone nach Sunitinib-Absetzen)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p>	
17/Braun D	2011	<b>III</b>		Zellkultur	Zellkultur	<p><u>Tyrosinkinase--inhibitoren inhibieren den MCT8-vermittelten Jodthyronintransport nicht-kompetitiv</u></p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutzung für versch. CA´s, häufiger mit gestörten Schilddrüsenfunktionstests nach Sunitinib, Imatinib, Sorafenib, Dasatinib, Nilotinib</li> <li>- evtl. Inhibition der Schilddrüsenhormontransporter und dadurch reduzierte Hypophysenhormon-Antwort</li> <li>- MCT8=Schilddrüsen-Transmembran-Transporter in Gehirn, Hypophyse, anderen Organen, Mutationen führen zu gestörten Funktionstests bei Mensch/Tiermodell</li> <li>- Partielle Hemmung der h-p-Hormone durch Tyrosinkinaseinhibitoren könnte TSH bzw. L-Thyroxin-Bedarf</li> </ul>	<p><b>T</b></p> <p>Tyrosinkinaseinhibitoren <b>Zellkultur</b>, publiziert nach Rechercheende!</p>	

								bei thyrodetektomierten Patienten erhöhen - Bosutinib änderte Funktions-tests nicht <b>Therapie/Methode:</b> - MDCK1 Zellen mit Expression humanen MCT8 -> Exposition mit Tyrosinkinaseinhibitoren ansteigender Konzentration, Messung MCT8-vermittelter [ <sup>125</sup> I]T3-Aufnahme/Efflux, Erfassung Inhibitionsgrad <b>Risiken: -</b> <b>Spätfolgen:</b> - <u>Inhibition T3/T4-Aufnahme:</u> MCT8-abhängig - <u>IC<sub>50</sub>:</u> von Sunitinib, Imatinib, Dasatinib, Bosutinib 13-38 µM (nach Micaelis-Menton-Konstante Km für T3/T4 (4 und 8 µM) - <u>nicht-kompetitive Hemmung</u> bei allen Tyrosinkinaseinhibitoren <b>Nachsorge: -</b>	
18/Sabatier R	2011	<b>I Ib</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 2005-2008	<u>N=111</u> mit mRCC und Sunitinib-Therapie	<u>Beeinflusst Schilddrüsendysfkt. Outcome Sunitinib-therapierter Patienten mit metastasierendem Nierenzell-CA (mRCC)?</u>	<b>Allgemein:</b> - <u>Sunitinib=Standardtherapie bei mRCC</u> - <u>Hypothyreose</u> in Verbindung mit Sunitinib-Medikation häufig beobachtet - <u>Kontrolle Schilddrüsenhormone:</u> vor, alle 6 Wochen während Therapie - <u>Erfassung Überlebensrate mit 6-monatigem-Cut-off</u> (Ausschluss: frühe Progression, früh ausgeschlossene Patienten) <b>Therapie:</b>	Tyrosinkinaseinhibitoren keine pädiatrischen Daten, deshalb aus Rechengvorgaben rausgefallen

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sunitinib</li> </ul>	
								<b>Risiken: -</b>	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsendysfkt. : 53% (der N=102 mit zuvor normaler Fkt. bei Baseline), davon <u>95% Hypothyreose</u> (90,9% mit L-Thyroxin-Ersatztherapie)</li> <li>- <u>TSH</u>: medianer Zeitraum bis Auftreten der Veränderung 5,4 Monate</li> <li>- <u>Progressionsfreies Überleben</u>: Median 11,7 Monate (ganze Population), ohne Unterschied, ob gestörte/ normale Schilddrüsenfkt. nach 6-monatiger Therapie (18,9/15,9 Monate, log-rank p=0,94, HR 1,02; 95% CI [0,54-1,93])</li> </ul>	
								<b>Nachsorge:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>kein Anstieg gestörter Schilddrüsenfkt.</u> nach hormoneller Substitution, unabhängig der initialen Prognose/vorherigen Behandlung</li> </ul>	
19/Feldt S	2012	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Erstreszeption Sunitinib/Sorafenib Jun2006-Dec2007	<u>N=1.295 Sunitinib-Patienten</u> <u>N=1.214 Sorafenib-Patienten</u> aus Rezeptierungen aus >80% deutschen Apotheken	<u>Inzidenz der Schilddrüsenhormontherapie bei Patienten mit Sunitinib- oder Sorafenib-Therapie</u>	<b>Allgemein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sunitinib/Sorafenib-induzierte hypothyreose häufigere Folge als angenommen</li> </ul>	<b>T</b> Deutschland, publiziert nach Rechercheende
								<b>Therapie: -</b>	
								<b>Risiken: -</b>	
								<b>Spätfolgen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothyreote Ereignisse von Interesse:</u> 13,7% Sunitinib, 6,3% Sorafenib-Patienten,</li> </ul>	

								<p>Inzidenzrate 24,2/12,1 pro 100 Personen-Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen-Therapie:</u> unadjustierte HR Sunitinib/Sorafenib 2,0 (95% CI 1,5-2,6), auch signifikant nach Adjustierung mit Rezeptierer, Region, Versicherungsstatus, Versicherungsfinanzierung, relevante Komedikationen, zweifach-höheres Risiko für Hormontherapie nach Sunitinib</li> </ul>	
								<p>Nachsorge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sunitinib/Sorafenib-Patienten Risiko für Schilddrüsenprobleme</u> -&gt; routinemäßiges Monitoring (Baseline/während Therapie)</li> </ul>	
20/UK Guidelines for the use of thyroid function tests									<b>T</b> <b>Testverfahren</b>
21/Darzy KH	2009	<b>III</b>		Review			<u>Hypopituitarismus nachwiederholter RT</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>h-p-Dysfkt.</u> ist progressiv/irreversibel mit Einfluss auf Wachstum, Sexualfkt., QoL</li> </ul> <p><b>Therapie: -</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hypothalamo-hypophysärer Schaden:</u> Gesamtdosis auf h-p-Achse, Dauer Follow-up</li> <li>- <u>RT:</u> &lt;30Gy 30% isolierte GHD, 30-50 Gy 50-100% GHD, Langzeit Gonadotropin/TSH/ACTH-Mängel in 20-30/3-9/3-6%, vorzeitige Pubertät nach &lt;30Gy bei Mädchen, beide Geschlechter nach 30-50 Gy</li> <li>- <u>CRT:</u> &gt;60 Gy oder folgender</li> </ul>	<b>T</b> UK

								<p>konventioneller RT aufgrund hypophysärer Tumore (30-50 Gy) -&gt; multiple hormonelle Mängel bei 30-60% nach 10y follow-up, subklinische Hyperprolaktinämie bei jungen Mädchen (Hochdosis-CRT)</p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD</u>: am häufigsten (somatotrope Achse am verletzlichsten durch RT)</li> <li>- <u>kompensatorische Hyperstimulation</u> einer partiell geschädigten Achse kann GH-Sekretion regenerieren (gering-normale Antwort bei Erwachsenen, im Extremfall begrenzte Stimulation durch insulininduzierte Hypoglykämie -&gt; subnormale Antwort trotz normaler Sekretion)</li> <li>- <u>RT-induzierte GH-neurosekretorische Dysfkt.</u>: hyperstimulierte, partiell geschädigte Achse bei Kindern mit zu GH-Abnahme während Wachstum/ Pubertät (ITT Goldstandard für h-p –Reserven)</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>regelmässige Tests</u> um zeitnahe Diagnose und frühe Ersatztherapie zu sichern</li> </ul>	
22/Livesey EA	1990	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1972-1985 innerhalb zweier	<u>N=144</u> Überlebende nach <u>Hirntumortherapie</u> (ausgenommen	<u>Endokrinologische Spätfolgen nach Hirntumoren im Kindesalter</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kraniale RT</u>: alle (Hypothalamusdosis: Median 48 Gy/34 Fraktionen/49 Tage)</li> </ul>	<b>T,W,G</b> England, Ref.27

					Zentren	<p>Tumore mit Einbezug der hypoth.-hypophys.-Region)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=77 m, N=67 w</li> <li>- Median Alter bei RT: 9,6y (2-26)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>zusätzliche Spinal-RT</u>: N=87 (Median 30 Gy/26 Fraktionen/ 43 Tage)</li> <li>- <u>zusätzlich CT</u>: N=34 (Lomustin CCNU nach SIOP: Median 650 mg/m<sup>-2</sup>, Vincristin: 33 mg/m<sup>-2</sup>, Methotrexat: 3g/m<sup>-2</sup>; jeweils alleine oder Kombi)</li> <li>- <u>GH-Ersatz</u>: N=49, für 1-5y konnte Größe stabilisieren, maximaler Effekt bei Einsatz vor Pubertät, Effekt der spinalen RT auf WS-Wachstum konnte nicht mit GH korrigiert werden</li> </ul>
<b>Risiken:</b> s. Spätfolgen								
<b>Spätfolgen:</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHI</u>: 86%, 11% ohne Angabe</li> <li>- <u>Geringe Größe</u>: v.a. Sitzhöhe nach spinaler Bestrahlung (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Primäre Schilddrüsen-dysfunktion</u>: überwiegend nach spinaler RT (p&lt;0,01), CT (p&lt;0,001) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23,4% kraniospinale RT</li> <li>- 0% alleinige kraniale RT</li> <li>- 69% spinale RT+CT</li> <li>- 50% kraniale RT+CT</li> </ul> </li> <li>- <u>Sekundäre Schilddrüsendysfkt</u>: 3,2%</li> <li>- <u>Primäre Ovariendysfunktion mit erhöhten Gonadotropinen</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>35% d. Mädchen nach spinaler RT (p&lt;0,01), tendenziell häufiger bei CT</li> </ul> </li> <li>- <u>Primäre Hodendysfkt.</u>: 20% d. Jungen nach CT</li> </ul>								

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gonadotropinmangel</u>: N=7 Jungen</li> <li>- <u>Kortisolsekretionsmangel bei Hypoglykämie</u>: N=4</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsendysfkt</u>: Thyroxinersatz (Prävention sek. Schilddrüsentumore)</li> <li>- <u>Wachstum</u>: Untersuchung auf primäre Störung und Behandlung aller Patienten mit Wachstumsgeschwindigkeit &lt;25. Prz. (ein Jahr nach Therapieende) mit täglicher Verabreichung von mind. 15 U/m<sup>2</sup> GH s.c.</li> <li>- <u>Reguläre Beobachtung</u> des Behandlungsareals und Wachstums</li> <li>- <u>Ausgleich oder Ersatz hormoneller Mängel</u> können QoL verbessern</li> </ul>	
23/Rohrer TR	2009			Fall-Kontroll-Studie		<p><u>N=20</u> (16m, 4w)</p> <p><u>Alter</u>: 1,4-10,9 LJ.(Median 3,6)</p> <p><u>Tumore</u>: N=10 suprtentorial N=10 infratentorial</p> <p><u>Follow-up</u>: 9,4-16,9 y (Median 12,2y)</p>	<p><u>Späte endokrine Störungen nach RT</u> aufgrund pädiatrischer Hirntumore unabhängig von Tumorklassifikation</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- falls Evidenz für Wachstumsstörung oder Hypophysenmängel -&gt; h-p-Achsen- Provokationstests zur Beurteilung GH, ACTH, TSH-Fkt.</li> <li>- <u>häufige hormonelle Störung bei Hirntumor-RT ist GHD</u>, Manifestation oft erst nach &lt;10y, ACTH-Mangel weniger häufig bei Kindern als von erwachsenen Überlebenden berichtet</li> <li>- <u>Tumorklassifikation ohne prognostische Signifikanz auf h-p-Fkt.-Verlust</u></li> </ul>	<p><b>T</b> Deutschland</p>

							<p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>RT auf h-p-Region:</u> 30-54 Gy (Median 54 Gy)</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Entwicklungsverlauf/ Schwere der Hormonmängel</u> ähnlich bei supratentorialen/ infratentorialen Tumoren</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> 85% (N=10 4y nach RT, N=2 11 bzw. 12y nach RT)</li> <li>- <u>Sekundäre Hypothyreose:</u> 30%</li> <li>- <u>ACTH-Mangel:</u> 20%</li> <li>- <u>vorzeitige Pubertät:</u> N=2 Mädchen</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
24/Darzy KH	2009	<b>IV</b>		Review		<p><u>RT-induzierter Hypopituitarismus nach Krebs-therapie:</u> wer, wie und wann testen?</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Wachstumshormonachse</u> am verletzlichsten im Bezug auf RT-induzierte Schäden, isolierte GHD schon bei &lt;18 Gy</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>alle:</u> intensive RT &gt;60 Gy , nach konventioneller RT aufgrund Hypophysentumoren (kumulative Insidenz 30-60% nach 10y)</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>GHD:</u> 50-100% nach 3-5y nach CRT bei Dosierungen von 30-50 Gy</li> <li>- <u>TSH/Adrenocortikotrope Hormonmängel:</u> 3-6% nach konventioneller RT (30-50 Gy)</li> <li>- <u>Gonadotropinsekretions-</u></li> </ul>	<b>T</b> UK

								<p><u>störungen</u>: dosisabhängig, echter Mangel nach <math>\geq 30</math> Gy, vorzeitige Pubertät bei geringeren Dosierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyperprolaktinämie</u>: junge Frauen nach intensiver RT, meist subklinisch</li> <li>- <u>anterior-hypophysärer Hormonmangel</u>: irreversibel, progressiv, Auswirkungen auf Körperbild, Wachstum, Sexualfkt., skeletale Gesundheit, QoL</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- regelmässige Tests bei Krebsüberlebenden, um frühe Diagnose/Ersatztherapie zu gewährleisten</li> </ul>	
25/Daimon M	2012								Tyrosinkinaseinhibitoren publiziert nach Rechercheende, keine pädiatrischen Daten
26/Völzke H	2003								ohne direkten Bezug zu pädiatrischer Krebserkrankung, deshalb aus Recherchevorgaben rausgefallen
27/Schweizer R	2010								ohne direkten Bezug zu pädiatrischer Krebserkrankung, deshalb aus Recherchevorgaben rausgefallen
28/Massimino M	2009	<b>I Ib</b>		Koortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : Gr.1: 1975-1997 Gr.2: 1998-2004	<u>N=468</u>	<u>RT-induzierte Schilddrüsenveränderungen</u> : <u>retrospektive/prospektive Betrachtung</u>	<p><b>Allgemein:</b> -</p> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schilddrüsen-RT</li> </ul> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Geschlecht:</b> mehr Frauen mit Knoten entwickeln CA's (<math>p &lt; 0,04</math>)</li> </ul>	<b>T</b> Italien

					retro- spektiv: Gr.1: 1998			<p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenknoten:</u> Gr.1: N=128 ≥1 Knoten, N=73 davon Hypothyreose vorher oder als Begleiterscheinung, N=22/128 differenziertes CA -&gt; retrospektive Erfassung, deshalb kein Vergleich Größe/Entstehung vor RT</li> <li>Gr.2: prospektiv, N=19/144 Knoten kleiner 1 cm (Diameter)</li> </ul> <p>Anzahl der Patienten mit Knoten und Knotengröße bei prospektiv Untersuchten wesentlich geringer (p&lt;0,01)</p> <p><b>Nachsorge:</b> -</p>	
29/Neglia JP	2001	<b>IIa</b>		Kohorten- studie	<u>Erfassungs- zeitraum:</u> s.CCSS	N=13.581 5-Jahres- Überlebende der CCSS- Population (Diagnose vor 21 LJ.)	<u>Zweitumore bei 5- Jahresüberlebende n nach kindlicher Kreberkrankung:</u> CCSS	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- statistisch signifikantes Zeittumorrisiko bei allen Überlebenden</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Geschlecht:</u> weiblich (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Alter:</u> tendenziell jünger bei Diagnose (p&lt;0,001)</li> <li>- <u>Tumor:</u> Hodgkin (p&lt;0,001), Weichteilgewebssarkom (p&lt;0,01)</li> <li>- <u>Alkylantien:</u> tendenziell höher (p&lt;0,02)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeittumore:</u> N=314 bei N=298 Patienten (SIR=16,18 95% CI=12,35-20,83; SIR=6,38; 95% CI [12,72-27,67])</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p>	<b>T, Fragebogenmethode Pathologieberichte USA, Ref.23</b>

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- besonderer Augenmerk bei Follow-up auf Zeittumorrisiko und frühe Präventionsstrategien</li> </ul>	
30/Jenkinson HC	2004	<b>IIb</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> Ab 1962	<u>N=16.541</u> 3-Jahres-Überlebende	<u>Populationsbasiertes Langzeitrisiko für maligne Neoplasien nach kindlicher Krebserkrankung in UK</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <p><b>Therapie:</b></p> <p><b>Risiken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Neuroretinoblastom:</u> Rückgang der Inzidenzrate mit längerer Dauer bis follow-up</li> <li>- <u>Risiko für ALL-Entwicklung:</u> höher bei Erst-Diagnose ab 1980, intensiverer Therapie</li> <li>- <u>CT+RT:</u> höchstes Risiko für Zweittumor, sonst inhomog bzgl. Behandlungsregime (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zweittumore:</u> N=1987,278 (Erwartung 39,4) -&gt; Inzidenzrate 6,2, gesamtes kumulatives Risiko nach 25y 4,2%</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p>	<b>T</b> UK, Ref.23
31/Paschke R	2011								Review zu LL, aus Recherchevorgaben rausgefallen
32/McMullen	2009	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum:</u> 1996-2007	<u>N=53</u> nach Schädel-/Halsbestrahlung (<18 LJ.) und ko-existentem Hyperparathyreoidismus	<u>Hyperparathyreoidismus</u> nach RT	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angaben über Auftreten Hyperparathyreoidismus 0,06-14%</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsen-OP</u> (totale Thyreodektomie) nach vorheriger Schädel- und Hals-RT</li> <li>- Patienten mit TBI für Knochenmarkstransplantation:</li> </ul>	<b>T</b> Australien/Neuseeland, Ref.38

								<p>Schilddrüse direkt im Bestrahlungsfeld, außerhalb bei kranialer</p> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hyperparathyreodismus:</u> 10%, innerhalb der ersten 20 y nach RT im Kindesalter, nach 34y bei RT als Jugendlicher (N=1) -N=4 konventionelle parathyreote Adenome, N=1 parathyreotes Lipoadenom</li> <li>- <u>verminderte postoperative Calciumwerte:</u> 100%</li> </ul> <p><b>Nachsorge:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lebenslanges Screening der Calcium und PTH-Werte bei Risiko (Routineassessment)</li> </ul>	
33/Wilson SD	2011	<b>IIa</b>		Fall-Kontroll-Studie	<p>N=1.020 nach Parathyreodektomie</p> <p>N=916 konsekutive Hyperparathyroidismus-Patienten</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Patienten ohne RT</p>	<p><u>Primärer Hyperparathyroidismus in Verbindung mit Kopf- und Hals-RT:</u> Konsequenzen assoziierter Schilddrüsentumore</p>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten vor Parathyreodektomie häufig mit nodularen Schilddrüsen-erkrankungen</li> <li>- fast N=1/2 mit gleichzeitiger Thyreodektomie, N=1/4 mit Schilddrüsen-CA</li> <li>- Sono (hochauflösend) vor Parathyreodektomie kann Schilddrüsen-erkrankungen detektieren/erlaubt bessere Planung des Ausmasses d. chirurgischen Eingriffs</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT(5%) vs. ohne RT</li> <li>- <u>frühere Thyreodektomie:</u> 29% (vs. 4%)</li> <li>- <u>gleichzeitige Thyreodektomie:</u> 49% (vs. 26%)</li> </ul>	<p><b>T</b> USA publiziert nach Rechercheende, deshalb aus Recherche gefallen</p>	

								<ul style="list-style-type: none"> <li>- N=867 ohne RT, davon N=259 Schilddrüsenresektion (N=32 früher, N=227 gleichzeitig)</li> </ul>	
								<p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Schilddrüsenknoten</u>: 95% (vs. 52% Kontrollen)</li> <li>- <u>Schilddrüsen-CA</u>: 24% (mit RT) vs. 12% (ohne RT)</li> </ul>	
								<p><b>Nachsorge: -</b></p> <p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- R-HPT: Auftreten multipler Drüsenerkrankungen zum Zeitpunkt der initialen Behandlung vergleichbar mit dem sporadischer HPT</li> <li>- ohne Schilddrüsen-erkrankung fokussierter Zugang für R-HPT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Parathyreodektomie</u>: alle</li> <li>- <u>Hals/Nacken-RT</u>: 1,9%</li> <li>- <u>bilaterale Exploration</u>: N=32</li> <li>- <u>fokussierter Zugang</u>: N=5</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Einzeldrüsenerkrankung</u>: N=35</li> <li>- <u>multiple Drüsenerkrankungen</u>: N=2</li> <li>- <u>(Biochemisch) geheilt</u>: nach bilateraler Exploration (nach Median-Follow-up 10,3y: 3-21y) N=26; nach fokussiertem Zugang N=5/5 (aber geringerer Follow-up-Zeitraum 6,4y: 3-8y)</li> <li>- <u>Wiederauftreten der Erkrankung</u>: N=6 nach Median-Follow-up (13,2y: 7-</li> </ul>	
34/Ippolito G	2007	<b>III</b>		Kohortenstudie	<u>Erfassungszeitraum</u> : 1980-2003	<u>N=1.932</u>	<u>Langzeit-Follow-up nach Parathyreodektomie aufgrund RT-induzierten Hyperparathyroidismuses (R-HPT)</u>	<p><b>Allgemein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- R-HPT: Auftreten multipler Drüsenerkrankungen zum Zeitpunkt der initialen Behandlung vergleichbar mit dem sporadischer HPT</li> <li>- ohne Schilddrüsen-erkrankung fokussierter Zugang für R-HPT</li> </ul> <p><b>Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Parathyreodektomie</u>: alle</li> <li>- <u>Hals/Nacken-RT</u>: 1,9%</li> <li>- <u>bilaterale Exploration</u>: N=32</li> <li>- <u>fokussierter Zugang</u>: N=5</li> </ul> <p><b>Risiken: -</b></p> <p><b>Spätfolgen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Einzeldrüsenerkrankung</u>: N=35</li> <li>- <u>multiple Drüsenerkrankungen</u>: N=2</li> <li>- <u>(Biochemisch) geheilt</u>: nach bilateraler Exploration (nach Median-Follow-up 10,3y: 3-21y) N=26; nach fokussiertem Zugang N=5/5 (aber geringerer Follow-up-Zeitraum 6,4y: 3-8y)</li> <li>- <u>Wiederauftreten der Erkrankung</u>: N=6 nach Median-Follow-up (13,2y: 7-</li> </ul>	<b>T</b> Frankreich

								22y)	
								<b>Nachsorge:</b> - lebenslange Nachsorge nach Parathyreodektomie	
35/Bilezikian JP	2009								Konsensus-LL, Workshop, deshalb aus Recherchevorgaben herausgefallen