

## **S2k-Leitlinie „Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“**

AWMF-Registernummer 025-003

Federführende Fachgesellschaft: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Judith Gebauer <sup>1</sup>, Katrin Almstedt <sup>2</sup>, Kerstin Aurin <sup>3</sup>, Magdalena Balcerek <sup>4</sup>, Edit Bardi <sup>5</sup>, Katja Baust <sup>6</sup>, Rita Beier <sup>7</sup>, Bettina Böttcher <sup>8</sup>, Anja Borgmann-Staudt <sup>4</sup>, Folke Brinkmann <sup>9</sup>, Gabriele Calaminus <sup>6</sup>, Susanne Delecluse <sup>10</sup>, Christian Denzer <sup>11</sup>, Karin Dieckmann <sup>12</sup>, Daniel Drömann <sup>13</sup>, Anne-Karoline Ebert <sup>14</sup>, Miriam Elbracht <sup>15</sup>, Andrea Forschner <sup>16</sup>, Desiree Grabow <sup>17</sup>, Jendrik Harges <sup>18</sup>, Stefan Hartmann <sup>19</sup>, Ulrike Hennewig <sup>20</sup>, Amelie Hesping <sup>21</sup>, Peter H. Höger <sup>22</sup>, Andrea Jarisch <sup>23</sup>, Martin Koch <sup>24</sup>, Christian P. Kratz <sup>25</sup>, Matthias Kroiss <sup>26</sup>, Lorenz H. Lehmann <sup>27</sup>, Patrick Melchior <sup>28</sup>, Gisela Michel <sup>29</sup>, Ulrich Neudorf <sup>30</sup>, Ross Parfitt <sup>21</sup>, Cécile Ronckers <sup>17</sup>, Dominik T. Schneider <sup>31</sup>, Beate Timmermann <sup>32</sup>, Matthias Totzeck <sup>33</sup>, Thomas Traunwieser <sup>34</sup>, Ralph Wendt <sup>35</sup>, Bernhard Wörmann <sup>36</sup>, Lisa Zimmer <sup>37</sup>, Thorsten Langer <sup>9</sup>

Patient\*innenvertretung: Sören Thorey

Neutrale Moderation: Ursula Creutzig

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen am 24.03.2025.

- <sup>1</sup> Klinik für Hämatologie und Onkologie, UKSH, Campus Lübeck
- <sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Universitätsmedizin Mainz
- <sup>3</sup> Zahnputzfuchs e.V., Verein zur Förderung der Mundgesundheit bei Kindern mit Allgemeinerkrankungen
- <sup>4</sup> Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie und Hämatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin
- <sup>5</sup> St Anna Children's Hospital and St Anna Children's Cancer Institute, Vienna, Austria, Medical University Vienna, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Johannes Kepler University Linz, Kepler University Hospital, Linz, Austria, St. Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI) Vienna Austria
- <sup>6</sup> Abt. für Päd. Hämatologie/Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Bonn
- <sup>7</sup> Päd. Stammzelltransplantation, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover
- <sup>8</sup> Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
- <sup>9</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck
- <sup>10</sup> Klinik für Nephrologie, Innere Medizin X, Universitätsklinikum Heidelberg
- <sup>11</sup> Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm
- <sup>12</sup> Universitätsklinik für Radioonkologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria
- <sup>13</sup> Medizinische Klinik III, UKSH, Campus Lübeck
- <sup>14</sup> Klinik für Urologie und Kinderurologie, Sektion Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm
- <sup>15</sup> Zentrum für Humangenetik und Genommedizin, Medizinische Fakultät, Uniklinik RWTH Aachen
- <sup>16</sup> Sektion Dermatoonkologie, Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- <sup>17</sup> Abteilung Epidemiologie von Krebs im Kindesalter/Deutsches Kinderkrebsregister, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI); Universitätsmedizin Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität
- <sup>18</sup> Klinik für Tumororthopädie und Sarkomchirurgie, Universitätsmedizin Essen
- <sup>19</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Würzburg
- <sup>20</sup> Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Immundefekte, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
- <sup>21</sup> Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie, Universitätsklinikum Münster
- <sup>22</sup> Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Abteilungen für Pädiatrie und Pädiatrische Dermatologie, Hamburg
- <sup>23</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Universitätsmedizin Frankfurt/M.
- <sup>24</sup> Koordinierungszentrum Klinische Studien, Medizinische Fakultät & Universitätsklinikum Heidelberg
- <sup>25</sup> Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- <sup>26</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München
- <sup>27</sup> Abteilung für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg
- <sup>28</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Homburg-Saar
- <sup>29</sup> Fakultät für Gesundheitswissenschaften und Medizin, Universität Luzern, Luzern, Schweiz
- <sup>30</sup> Ehemals Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinik Essen
- <sup>31</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Dortmund, Universität Witten/Herdecke
- <sup>32</sup> Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum Essen (WTZ), Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- <sup>33</sup> Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herz und Gefäßzentrum Universitätsklinikum Essen
- <sup>34</sup> Sozialpädiatrisches Zentrum, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig
- <sup>35</sup> Klinik für Nephrologie, Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig
- <sup>36</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Campus Virchow, Universitätsmedizin Berlin
- <sup>37</sup> Klinik für Dermatologie, Hauttumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

Leitlinienkoordination:

**Prof. Dr. Thorsten Langer**

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Thorsten.langer@uksh.de

**PD Dr. Judith Gebauer**

Interdisziplinäre Langzeitnachsorge nach Krebs  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Judith.gebauer@uksh.de

Assistenz:

**Megumi Ishikawa und Dr. Hera Becker**

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Patient\*innenvertretung:

**Sören Thorey**

Survivor Deutschland e.V.  
Patientenbeirat DKFZ

Leitlinienberatung und Moderation:

**Prof. Dr. Ursula Creutzig**

Leitlinienbeauftragte der GPOH  
Ehemals: Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
30625 Hannover

## Inhaltsverzeichnis

1. Beteiligte Fachgesellschaften und Liste der Mandatsträger:innen	V
2. Beteiligte Expert:innen	VII
3. Einleitung	1
4. Sekundärneoplasien (inkl. Tumorprädisposition)	6
5. Kardiologische Spätfolgen	16
6. Endokrinologische Spätfolgen	26
7. Renale Spätfolgen	41
8. Pulmonale Spätfolgen	45
9. Audiologische Spätfolgen	51
10. Dermatologische Spätfolgen	58
11. Fertilität	61
12. Orthopädische / muskuloskelettale Spätfolgen inkl. Osteonekrose	70
13. Psychosoziale Nachsorge	76
14. Neuropsychologische Spätfolgen	92
15. Orale Spätfolgen	101
16. Weitere Spätfolgen	108
- Neurovaskuläre Spätfolgen	
- Leber/ hepatische Spätfolgen	
17. Nachsorgestrukturen	113
18. Konklusion	121
19. Leitlinienreport	123
20. Anhang	130

## **1. Beteiligte Fachgesellschaften und Liste der Mandatsträger\*innen:**

### **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Prof. Dr. Lisa Zimmer

### **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie (AGPD) in der Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG):**

Prof. Dr. Peter Höger

### **Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Radioonkologie (APRO) in der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO):**

Dr. Patrick Melchior (Stellvertretung: Prof. Dr. Karin Dieckmann)

### **Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG):**

Prof. Dr. Andrea Forschner

### **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE):**

PD Dr. Judith Gebauer (Stellvertretung: Prof. Dr. Dr. Matthias Kroiß)

### **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG):**

PD Dr. Katrin Almstedt (Stellvertretung: PD Dr. Bettina Böttcher)

### **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

### **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH):**

Prof. Dr. Miriam Elbracht

### **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK):**

Prof. Dr. Lorenz Lehmann (Stellvertretung: Prof. Dr. Mathias Totzeck)

### **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED - DGPAED):**

Prof. Dr. Christian Denzer

### **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ):**

Prof. Dr. Dominik T. Schneider (Stellvertretung: Dr. Ulrike Hennewig)

### **Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin e.V. (DGKiZ):**

Dr. Kerstin Aurin, PD Dr. Dr. Martin Koch

### **Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS):**

Dr. Cécile Ronckers

### **Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)**

PD Dr. Stefan Hartmann

**Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN):**

PD Dr. Susanne Delecluse (Stellvertretung: Dr. Ralph Wendt)

**Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)  
bzw. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU):**

Prof. Dr. Jendrik Haredes

**Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.  
(DGPK):**

Dr. Ulrich Neudorf

**Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP):**

Dr. Amélie Hesping, Ross Parfitt

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP):**

Prof. Dr. Daniel Drömann

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO):**

Prof. Dr. Beate Timmermann

**Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI):**

Prof. Dr. Halvard Bönig

**Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU):**

Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert

**Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Prof. Dr. Thorsten Langer, PD Dr. Magdalena Balcerek, Prof. Dr. Anja Borgmann-Staudt, Dr. Gabriele Calaminus, Prof. Dr. Christian P. Kratz, Dr. Rita Beier, Dr. Desiree Grabow, Dr. Andrea Jarisch

**Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP):**

Prof. Dr. Folke Brinkmann

**Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH):**

Dipl. Psych. Katja Baust, Mag. Thomas Traunwieser

**AG Pädiatrische Hämato-Onkologie (AGPHO) in der Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde e.V. (ÖGKJ):**

Dr. Edit Bardi

**Swiss Society for Pediatric Hematology and Oncology (SSPHO):**

Prof. Dr. Gisela Michel

## 2. Beteiligte Expert:innen

Almstedt	Katrin	Katrin.Almstedt@unimedizin-mainz.de
Aurin	Kerstin	kerstin.aurin@gmail.com
Balcerek	Magdalena	magdalena.balcerek@charite.de
Bardi	Edit	editbardi@hotmail.com
Baust	Katja	Katja.Baust@ukbonn.de
Beier	Rita	beier.rita@mh-hannover.de
Bönig	Halvard	h.boenig@blutspende.de
Böttcher	Bettina	bettina.boettcher@i-med.ac.at
Borgmann-Staudt	Anja	anja.borgmann@charite.de
Brinkmann	Folke	Folke.Brinkmann@uksh.de
Calaminus	Gabriele	Gabriele.Calaminus@ukbonn.de
Delecluse	Susanne	s.delecluse@dkfz-heidelberg.de
Denzer	Christian	Christian.Denzer@uniklinik-ulm.de
Dieckmann	Karin	karin.dieckmann@meduniwien.ac.at
Drömann	Daniel	Daniel.Droemann@uksh.de
Ebert	Anne-Karoline	Anne-Karoline.Ebert@uniklinik-ulm.de
Elbracht	Miriam	mielbracht@ukaachen.de
Forschner	Andrea	andrea.forschner@med.uni-tuebingen.de
Gebauer	Judith	Judith.Gebauer@uksh.de
Grabow	Desiree	desiree.grabow@uni-mainz.de
Hardes	Jendrik	Jendrik.Hardes@uk-essen.de
Hartmann	Stefan	hartmann_s2@ukw.de
Hennewig	Ulrike	ulrike.hennewig@paediat.med.uni-giessen.de
Hesping	Amélie	amelieelisabeth.hesping@ukmuenster.de
Höger	Peter H.	P.Hoeger@kkh-wilhelmstift.de
Jarisch	Andrea	jarisch@med.uni-frankfurt.de
Koch	Martin	martin.koch@med.uni-heidelberg.de
Kratz	Christian	kratz.christian@mh-hannover.de
Kroiß	Matthias	matthias.kroiss@med.uni-muenchen.de
Langer	Thorsten	Thorsten.Langer@uksh.de
Lehmann	Lorenz	lorenz.lehmann@med.uni-heidelberg.de
Melchior	Patrick	patrick.melchior@uks.eu
Michel	Gisela	gisela.michel@unilu.ch
Neudorf	Ulrich	stattald@posteo.de
Parfitt	Ross	ross.parfitt@uni-muenster.de
Ronckers	Cécile	ronckerc@uni-mainz.de
Schneider	Dominik	Dominik.Schneider@klinikumdo.de
Timmermann	Beate	beate.timmermann@uk-essen.de
Totzeck	Matthias	matthias.totzeck@uk-essen.de
Traunwieser	Thomas	t.traunwieser@skbs.de
Wendt	Ralph	ralph.wendt@sanktgeorg.de
Wörmann	Bernhard	bernhard.woermann@charite.de
Zimmer	Lisa	lisa.zimmer@uk-essen.de

### 3. Einleitung

Katja Baust, Gabriele Calaminus, Judith Gebauer, Thorsten Langer, Dominik Schneider

#### Hintergrund

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 2.200 Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 18 Jahren an einer Krebserkrankung (1, 2). Die Langzeitüberlebensraten liegen heute bei ca. 85%; gleichzeitig sind viele dieser Patient:innen nach Heilung von der Krebserkrankung von neuen späteren Erkrankungen (Spätfolgen) betroffen, die in Abhängigkeit von der Krebserkrankung und -behandlung auftreten können. Diese Spätfolgen können unterschiedliche Organsysteme betreffen und reichen von leichten, gut behandelbaren Einschränkungen bis zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie beispielsweise einer erneuten onkologischen Erkrankung. Die Prävalenz der Spätfolgen nimmt mit zunehmendem Abstand zur onkologischen Primärerkrankung und – therapie zu. Studien zeigten, dass 30 Jahre nach der Krebserkrankung ca. 70% der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter von diesen neuen, teils chronischen Erkrankungen betroffen sind, wohingegen gleichaltrige Personen aus der Normalbevölkerung deutlich seltener an schweren chronischen Gesundheitseinschränkungen leiden (3-6). Mit jeder Aktualisierung der Studienprotokolle wurden und werden Behandlungserfolge und bis dahin erfasste Spätfolgen in die Therapieplanungen mit einbezogen.

Zu den bedeutsamen Spätfolgen nach antineoplastischen Therapien im Kindesalter gehören beispielsweise Kardiomyopathien durch Anthrazykline bzw. eine thorakale Bestrahlung, Hörverluste durch Platinderivate, medikamentös bedingte oder strahlenbedingte Einschränkungen der Nierenfunktion, Störungen endokriner Funktionen mit Minderwuchs, Schilddrüsenunterfunktion und Infertilität nach Strahlentherapie oder Alkylantien, neuropsychologische und kognitive Leistungsstörungen durch Schädelbestrahlung in Kombination mit Chemotherapie oder Zweitmalignome nach Strahlentherapie oder Chemotherapie (7-10). Darüber hinaus sind psychische Belastungen im Zusammenhang mit der früheren Krebserkrankung (hier vor allem ein erhöhtes Risiko für Depressionen, Ängste und posttraumatischen Stress) auch noch lange Zeit nach der Erkrankung möglich. All dies kann auch die Erreichung schulischer und beruflicher Meilensteine beeinträchtigen und lebenslange Folgen für die gesellschaftliche und soziale Teilhabe haben (11, 12).

In zahlreichen Analysen von Daten Langzeitüberlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter konnten Risikopopulationen definiert werden, in denen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Spätfolgen aufgrund der damaligen onkologischen Grunderkrankung und der erhaltenen Behandlung abgeschätzt werden kann (13). Hieraus wurden Nachsorgeempfehlungen entwickelt, deren Ziel die Früherkennung und Behandlung dieser Erkrankungen auf Basis ganzheitlicher, lebenslanger, risikoadaptierter Nachsorge-/Vorsorgeprogramme ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei Langzeitüberlebenden, die sich in einer regulären Langzeitnachsorge befinden, Spätfolgen früher entdeckt und Krankenhausaufenthalte vermieden werden konnten. Zudem haben diese Betroffenen ein besseres Wissen über ihre Erkrankung und ihr Risiko für Spätfolgen, sowie eine größere gesundheitsbezogene Selbstwirksamkeit (14, 15). Eine strukturierte Transition in die

Weiterbetreuung von Internist:innen/ Allgemeinmediziner:innen u.ä. in interdisziplinären Nachsorgezentren ist essentiell (16).

### Spätfolgen

Mit zunehmendem Abstand zum Therapieende nimmt bei den dann erwachsenen, ehemals krebserkrankten Kindern die Anzahl neuer, als Folge der onkologischen Behandlung auftretender Erkrankungen immer weiter zu. Das Risiko für die Entwicklung neuer Erkrankungen ist sowohl von der Therapieexposition als auch von persönlichen Risikofaktoren (Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Exposition, genetische Disposition etc.) sowie Lebensstilfaktoren (bspw. Nikotinkonsum) abhängig (17). Spätfolgen beeinflussen die (Über-) Lebensqualität der ehemals an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen maßgeblich und sind entscheidend verantwortlich für eine auch unabhängig von dem Rezidivrisiko der initialen onkologischen Erkrankung deutlich erhöhte Mortalität dieser Patient:innengruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (18).

Die unterschiedlichen Spätfolgen, die als Folge einer onkologischen Behandlung auftreten können, und die gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen Erkrankungen, Organdysfunktionen sowie psychischer und teilhabebezogener Einschränkungen resultieren in einer hohen kumulativen Krankheitslast und erfordern eine multidisziplinäre und spezialisierte Langzeitbetreuung der Überlebenden, um den komplexen somatischen und psychosozialen Herausforderungen im Erwachsenenalter gerecht zu werden (19). In dieser Leitlinie werden die unterschiedlichen Spätfolgen in entsprechenden Organkapiteln dargestellt und enthalten leitliniengerechte Empfehlungen zur Vor- und Nachsorge für Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter.

### Nachsorgestrukturen

Den nationalen Nachsorgestrukturen ist ein eigenes Kapitel (Kapitel 17) gewidmet, in dem diese ausführlich dargestellt werden.

International werden in dem 2008 gegründeten europäischen interdisziplinären Netzwerk PanCare Nachsorgefragen in verschiedenen EU Projekten erhoben und ausgewertet (20). Richtlinien zur risikoadaptierten Nachsorge werden weltweit gesammelt, verglichen und als Nachsorge - Empfehlungen veröffentlicht (21). Durch Öffentlichkeitsarbeit in Europa wird die Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit einer risikoangepassten Langzeitnachsorge gerichtet. Auch soll das Recht der Langzeitüberlebenden auf Nachsorge in den Gesundheitssystemen der verschiedenen Länder verankert werden, um die Autonomie der Patient:innen sowie ihren Zugang zu ebendiesen Leistungen zu stärken.

In den letzten Jahren wurden Nachsorge-Empfehlungen für eine zunehmende Anzahl an Spätfolgen, unter anderem durch die *International Guideline Harmonisation Group (IGHG)*, erstellt. Diese beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche nach den Vorgaben von Cochrane Childhood Cancer und werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert (22). Für die Umsetzung dieser Nachsorge- bzw. Vorsorgeempfehlungen werden multidisziplinäre Teams, bestehend aus Ärzt:innen mit Erfahrung im Bereich der Langzeitnachsorge, Organspezialist:innen und psychosozialen/ psychologischen Mitarbeiter:innen gebildet, um die komplexen Bedürfnisse dieser Patient:innengruppe ausreichend adressieren zu können. Die

verschiedenen Versorgungsmodelle (Zentrums-basiert, hausärztlich geleitet oder als geteilte Verantwortung („*shared care*“)) werden dabei in Abhängigkeit von den nationalen/ lokalen Ressourcen und Zuständigkeiten eingesetzt und unterscheiden sich zwischen den im Bereich der Langzeitnachsorge aktiven Ländern (23).

### Interdisziplinäre Versorgungsstrukturen

In Deutschland wurden verschiedene Versorgungsmodelle entwickelt, um eine langfristige Betreuung krebskranker Kinder und Jugendlicher zu ermöglichen. So entstanden Strukturen für eine gemeinsame Langzeitnachsorge zwischen Hausärzt:innen und onkologischen Zentren, hausarztgeführte Modelle und multidisziplinäre Nachsorgeteams, die an große Kliniken angeschlossen sind. Die Zufriedenheit der Patient:innen mit dem Betreuungsangebot hängt maßgeblich von der Koordination der relevanten Untersuchungen, der Kommunikation der beteiligten Ärzt:innen im Team und deren Wissen über Spätfolgen und Langzeitnachsorge ab (16). An vielen Standorten werden heute Zentrums-basierte Nachsorge-Angebote in multidisziplinären Teams bevorzugt, die die Untersuchungen auf verschiedene Spätfolgen an einem Tag anbieten und gleichzeitig durch ihre Kompetenz ein hohes Maß an Expertise in der Betreuung dieser Patient:innen erlangen (24). Diese Zentrums-basierten Nachsorge-Angebote nutzen den Konsiliardienst von Ärzt:innen anderer Fachrichtungen und bieten neben einem obligaten psychosozialen Anamnesegespräch nach fragebogenbasiertem Screening Maßnahmen wie Lebensstil-Interventionen zur Risikoreduktion und Prävention möglicher Spätfolgen sowie eine psychosoziale Beratung an. Die dort angebotene Langzeitnachsorge sieht eine Risikostratifizierung in drei unterschiedliche Gruppen (in Abhängigkeit von der Therapieexposition) vor, die in 1-5 jährlichen Abständen die Nachsorge-Zentren besuchen und dort eine Risiko-adaptierte Nachsorge entsprechend der aktuellen IGHG-Leitlinien erhalten. Eine entsprechende Zusammenfassung der Nachsorgeempfehlungen wurde erstmals 2020 veröffentlicht und vor kurzem aktualisiert, siehe (16, 25).

Innerhalb dieses Nachsorgeteams kann ein strukturierter Übergang der Patient:innen von der Pädiatrie zur Inneren Medizin und zur Allgemeinmedizin organisiert werden. Der/die Pädiater:in tritt in der klinischen Betreuung, die von dem/ der Internist:in durchgeführt wird, zunehmend in den Hintergrund, unterstützt aber auch in dieser Position kontinuierlich die Langzeitnachbetreuung. Die Erkenntnisse über Spätfolgen fließen somit direkt in die Entwicklung neuer Therapiestudien ein.

Spezialisierte Nachsorgezentren arbeiten eng mit Hausärzt:innen und untereinander zusammen, damit eine qualitativ hochwertige und lückenlose Langzeitnachsorge dieser Patient:innen gelingt, um Spätfolgen frühzeitig zu erkennen, zu behandeln und vom Krebs Geheilten ein möglichst normales Leben zu ermöglichen.

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an Versorgende von Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Empfehlungen zur onkologischen Therapie und zur Akutnachsorge sind daher nicht Teil dieser Leitlinie (siehe auch Kapitel 19 *Leitlinienreport*).

## Literaturverzeichnis

1. Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2018. <http://www.kinderkrebsregister.de/>. 2018.
2. Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, et al. Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dt Ärzteblatt. 2003(100):A842-52.
3. Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, Kawashima T, Hudson M, Meadows A, et al. Childhood Cancer Survivor: chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006(355):1572-82.
4. Armstrong G, Liu Q, Yasui Y, Neglia J, Leisenring W, Robinson L, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. Clin Oncol. 2009(27):2328-38.
5. Bhakta N, Liu Q, Ness K, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). Lancet. 2017.
6. Fidler M, Reulen R, Winter D, Kelly J, Jenkinson H, Skinner R, et al. Long term cause specific mortality among 34489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. BMJ. 2016;354:i4351.
7. Langer T, Dörr H, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N, et al. Spätfolgen in der Nachsorge von krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. Der Onkologe. 2005(11):1101-9.
8. Beck J, Dörr H, Langer T, Bielack S, Rossi R, Gutjahr P. Spätfolgen der antineoplastischen Behandlung im Kindesalter. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und Jugendlichen. Kompendium Internistische Onkologie. 1999:1462-79.
9. Blatt J, Copeland D, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatments. Principles and practice of pediatric oncology. Third edition, edited by Hilip A, Pizzo and David G Poplack Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997:1303-29.
10. Meadows A, Hobbie W. The medical consequences of cure. Cancer. 1986(58):524-8.
11. Devine KA, Christen S, Mulder RL, Brown MC, Ingerski LM, Mader L, et al. Recommendations for the surveillance of education and employment outcomes in survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Cancer. 2022;128(13):2405-19.
12. Marchak JG, Christen S, Mulder RL, Baust K, Blom JMC, Brinkman TM, et al. Recommendations for the surveillance of mental health problems in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2022;23(4):e184-e96.
13. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer. Survivorship Guidelines. 2017:<http://www.survivorshipguidelines.org>, Children's Oncology Group.
14. Signorelli C, Wakefield C, Fardell J, Wallace W, Robertson E, McLoone J, et al. The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;114:131-8.
15. Miller K, Wojcik K, Ramirez C, Ritt-Olson A, Freyer D, Hamilton A, et al. Supporting long-term follow-up of young adult survivors of childhood cancer: Correlates of healthcare self-efficacy. Pediatric Blood Cancer. 2017;64:358-63.
16. Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Stein A, van der Pal HJ, et al. Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. Oncol Res Treat. 2020;43(3):61-9.
17. Dixon SB, Bjornard KL, Alberts NM, Armstrong GT, Brinkman TM, Chemaitilly W, et al. Factors influencing risk-based care of the childhood cancer survivor in the 21st century. CA Cancer J Clin. 2018;68(2):133-52.
18. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med. 2016;374(9):833-42.
19. Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, Skinner R, Bardi E, Brown MC, et al. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. J Cancer Surviv. 2019;13(5):759-72.
20. Haupt R, Spinetta J, Ban R, Beck J, Byrne J, Calaminus G, et al. International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-SG ELTEC) Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The Erice statement. European Journal of Cancer. 2007;43(12):1778-80.
21. Kremer L, Mulder R, Oeffinger K, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a

report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013(60):543-9.

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

23. Tonorezos ES, Barnea D, Cohn RJ, Cypriano MS, Fresneau BC, Haupt R, et al. Models of Care for Survivors of Childhood Cancer From Across the Globe: Advancing Survivorship Care in the Next Decade. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2223-30.

24. Skinner R, Wallace WH, Levitt G. Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):257-60.

25. Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Calminus G, Ronckers CM, et al. Updated International Guidelines for Survivorship Care after Pediatric Cancer: Practice Implications in a German and Austrian Comprehensive Care Network. *Oncol Res Treat*. 2023;46(9):382-9.

#### 4. Zweitneoplasien und genetische Tumordispositionen

Katrin Almstedt, Karin Dieckmann, Miriam Elbracht, Ulrike Hennewig, Andrea Jarisch, Christian Kratz, Patrick Melchior, Cecile Ronckers, Dominik Schneider, Beate Timmermann, Bernhard Wörmann

##### Hintergrund

###### Konsensusbasierte Empfehlung 4.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 34/34 ja; 0 Enthaltungen

Die (Langzeit)-Nachsorge nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter soll die Erkennung von Zweitneoplasien umfassen.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht bei Langzeitüberlebenden einer Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter ein 2-10-fach erhöhtes Risiko, eine Zweitneoplasie zu entwickeln (1); die Standardized Incidence Ratio (SIR) nimmt mit zunehmendem Alter ab, bleibt jedoch nach heutigen Erkenntnissen aus vier langjährigen internationalen Kohortenstudien mindestens 2-fach erhöht in der Gruppe der > 40-Jährigen. Laut Deutschem Kinderkrebsregister (DKKR) beträgt die kumulative Inzidenz von Zweitmalignomen in Deutschland mindestens 5,4% nach 25 Jahren und 8,3% nach 35 Jahren (2). Infolge einer Verbesserung der kurativen multimodalen Therapieansätze in der pädiatrischen Onkologie mit einem hohen Anteil Langzeitüberlebender nach Krebserkrankung stellt das Zweitmalignomrisiko somit eine wichtige Langzeitfolge dar.

In dieser Leitlinie verwenden wir die Überbegriffe ‚Zweitneoplasie‘ und ‚Zweitmalignom‘. Ein relevanter Anteil der Zweitneoplasien nach einer Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter betrifft nicht-maligne Neoplasien, insbesondere Meningeome, aber auch andere gutartige Neubildungen, wobei ein erheblicher Teil der Langzeitüberlebenden mit zwei oder mehreren Zweitneoplasien verschiedener Art konfrontiert wird (3, 4).

##### Risikopopulation

Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines Zweittumors sind ionisierende Strahlen (vor allem Radiotherapie, zu einem geringeren Ausmaß auch röntgenologische Diagnostik), Chemotherapie, allogene Stammzelltransplantation, genetische Syndrome mit erhöhtem Tumorrisiko (Tumordispositionen, s. auch separater Abschnitt) und zeit- und altersbedingte Effekte. Die multifaktorielle Ätiologie der Zweitneoplasien sollte Berücksichtigung in der Spätfolgenversorgung finden. Grundsätzlich ergibt sich die kumulative Inzidenz von Zweittumoren bei vormals Krebserkrankten aus einer unter anderem altersbedingten Hintergrundinzidenz und einem zusätzlichen Risiko („Excess Risk“) auf Grund der durchgeführten Therapie und anderen Krebs-assoziierten Faktoren. Daher sind nicht alle Zweitmalignome durch die frühere Behandlung verursacht.

Untersuchungen der Nord Amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) (4), der Britischen BCCSS (5) und der Europäischen PanCareSurFup (PCSF) (6) Studien gaben Einblicke in die vielfältigen Zusammenhänge. In den ersten 10 Jahren nach Behandlung traten vorwiegend Sekundärleukämien und Myelodysplastische Syndrome auf, aber auch

spezifische Zweitneoplasien des Kindesalters in Familien mit genetischer Vorbelastung (s. unten). Tumorarten, die 5-10 Jahre nach Ersterkrankung häufiger als erwartet auftraten, waren u.a. Schilddrüsenkarzinome und Mammakarzinome (DCIS und invasive Tumore), später auch Weichteil- und Knochentumore (Sarkome) oder bösartige Hirntumore. Hingegen traten Lungenkrebs, Dickdarmkrebs und (vorwiegend gutartige) Meningeome im Durchschnitt deutlich später auf (>20-25 Jahre nach Ersterkrankung).

In den 1980ern wurden in Beobachtungsstudien behandlungsassoziierte Zweitmalignome zunächst bei Überlebenden eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- und Jugendalter nach Strahlentherapie und Kombinationstherapie ausführlich beschrieben (7). Seitdem wurde aber auch bei Überlebenden anderer pädiatrischer Tumore ein teilweise stark erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien gefunden (3, 4, 6).

### Risikofaktor Radiotherapie (RT)

Die Anwendung ionisierender Strahlung kann zu Schäden der im bestrahlten Volumen gelegenen Zell-DNA führen. Dadurch werden nicht nur gewünschte, therapeutische Effekte an Tumorzellen erzielt, sondern auch unerwünschte Effekte an gesundem Normalgewebe, soweit sie im Strahlenfeld liegen. Körpereigene Reparaturmechanismen versuchen, die Zellschäden zu korrigieren. Komplexe, nicht vollständig reparierte DNA-Schäden nach Strahlenexposition, gefolgt von multiplen genetischen Mutationen, können jedoch langfristig zu einer Transformation von gesunden in maligne Zellen und somit zur Entstehung einer Zweitneoplasie führen (8). Der strahleninduzierte Zweittumor gilt als stochastisches Ereignis und ist für die meisten Neoplasien jedoch linear abhängig von der lokalen Strahlendosis. Die Latenzzeit ist tumorspezifisch unterschiedlich und beträgt etwa 10-20 Jahre nach Ersttherapie. Bereits kleinste Strahlendosen erhöhen das Risiko einer Tumorentstehung hinsichtlich der Inzidenz von Leukämien und Hirntumoren im Rahmen diagnostischer CT-Untersuchungen bei Kindern, wobei sich hieraus aktuell keine spezifischen Vorsorgeempfehlungen ergeben (9).

Zusätzlich wird das Risiko einer Malignomentstehung durch genetische Faktoren (Tumordispositionssyndrome), spezifische Faktoren bei Primärdiagnose (Lokalisation, Tumorentität, Alter bei Therapieexposition, Geschlecht), sonstige gentoxische Behandlungen (u.a. Chemotherapie) und Life-Style-Faktoren beeinflusst (10).

Klassische strahlenbedingte Zweitmalignome sind Knochentumore, Weichteilsarkome, Brustkarzinome, Schilddrüsenkarzinome, und Hirntumore und treten nach einer längeren Latenz vorwiegend im ehemaligen Bestrahlungsfeld auf (2, 4). Für die meisten Zweitneoplasien, mit Ausnahme von Mammakarzinomen, haben Kinder, die in sehr jungem Alter eine Strahlentherapie bekamen, bei gleicher Strahlendosis ein höheres Risiko als Jugendliche (2). Nach Strahlentherapie ist die Inzidenz einer Zweitneoplasie je nach Lokalisation um bis zu 80% erhöht (11). Bestrahlungsassoziierte Sarkome zeigen einen eindeutigen Bezug zum Bestrahlungsfeld und eine Latenz von mehr als 10 Jahren zwischen RT-Exposition und Sarkommanifestation. Diese Tumoren zeigen meist ein aggressives Wachstum und sprechen zum Teil schlecht auf die weiteren Therapien an (10-12). Andere strahlenbedingte Zweittumore mit langer Latenz von 15-30 Jahren wie das Mammakarzinom oder das Lungenkarzinom stehen ebenfalls im Zusammenhang mit der Primärbehandlung im

Kindesalter und wurden beispielsweise bei Hodgkin-Lymphom-Langzeitüberlebenden beschrieben (7, 10, 11).

Tumordispositionssyndrome (s. auch Abschnitt *Tumordispositionssyndrom*) gehen zum Teil mit einer erhöhten Radiosensitivität und zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für Zweitneoplasien einher. Patient:innen nach strahlentherapeutischer Behandlung eines Retinoblastoms zeigen beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Leukämien und Osteosarkome; dabei spielt die hereditäre Retinoblastom-Disposition eine wesentliche Rolle im Vergleich zur sporadischen Form, bei der deutlich weniger häufig Zweitneoplasien nach Radiotherapie auftreten. Hier zeigt sich insbesondere der Einfluss der konstitutionellen pathogenen RB1-Gen-Variante (auch bezeichnet als Retinoblastom-Keimzellmutation) auf die Radiotherapie mit erhöhtem Risiko für einen therapiebedingten Zweittumor (10, 13).

Bisher konnten in entsprechenden Untersuchungen weder Fraktionierung noch bestrahlte Volumina als unabhängige Risikofaktoren, nebst Dosis, *entscheidend* mit Zweitneoplasien in Verbindung gebracht werden (12, 14). Im Hinblick auf moderne Radiotherapieformen (mit deutlich kleineren Zielvolumina und genauerer Therapieplanung zum Schutz umliegendes Gewebes) (15, 16) sollte daher berücksichtigt werden, dass die aktuellen Empfehlungen zur Früherkennung von Zweitneoplasien sich überwiegend auf Untersuchungen von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter beziehen, die mit konventioneller RT behandelt wurden.

So unterscheiden sich verschiedene Radiotherapietechniken in typischer Weise in Bezug auf die Dosisverteilung im Zielgebiet sowie der in den benachbarten Körperabschnitten. Hierbei ist die Begrenzung der Hochdosis auf das Zielgebiet zu berücksichtigen (Konformität) und die Verteilung von mittlerer und niedriger Dosis in der Nachbarschaft („Dosisbad“).

Die geringste Dosisbelastung in benachbarten Körperregionen lässt sich bei der Brachytherapie erreichen, die allerdings nur für spezielle Situationen einsetzbar ist und im Zielgebiet eine inhomogene Dosis appliziert (17). Auch die Protonentherapie, als eine der Methoden der externen Strahlenbehandlung (EBRT), verfügt über eine hohe Konformität und eine relativ niedrige Belastung der Umgebung mit niedriger und mittlerer Dosis. Obwohl es erste Daten gibt, die einen relevanten Vorteil der Protonentherapie für eine Senkung des langfristigen Zweitneoplasierisikos in einer großen Kohortenstudie mit Kindern und (vorwiegend) Erwachsenen belegen konnten, sollten Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter nach Protonentherapie derzeit entsprechend der allgemeinen Vorsorgeempfehlungen nach RT-Exposition behandelt werden (18-20).

In der Entwicklung der Strahlentherapietechniken spielt auch die Einführung der bildgesteuerten Strahlentherapie („image guided radiotherapy“ oder „IGRT“) eine wichtige Rolle. Auf der einen Seite werden hierdurch die Unsicherheiten der Bestrahlung reduziert und damit die Zielvolumina und die Hochdosisgebiete folglich kleiner. Auf der anderen Seite generiert sich durch die Nutzung von konventionellem Röntgen oder CT ein zusätzlicher Beitrag ionisierender Strahlung, der auch die gesunde Umgebung des Tumors belastet. Klinische Daten zu einem möglichen Einfluss der IGRT auf das Zweittumorrisiko stehen derzeit noch aus. Grundsätzlich wurde aber das Risiko einer Tumorinduktion durch diagnostische, ionisierende Strahlung belegt (9).

## Risikofaktor Chemotherapie

Chemotherapeutische Agenzien, wie Alkylantien, Epipodophyllotoxine, Anthrazykline und Platinderivate stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung von Zweitneoplasien dar. In den ersten Jahren nach Therapieexposition betrifft dies insbesondere hämatologische Erkrankungen, später auch Karzinome und Sarkome (2). Bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter, die ausschließlich mittels Chemotherapie behandelt wurden, sind vor allem höhere kumulative Dosen von Platinderivaten und Alkylantien mit einem erhöhten Risiko für Sekundärneoplasien assoziiert. Für Alkylantien konnte in diesem Zusammenhang eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden (21). Für gastrointestinale Tumore / Kolonkarzinome als weitere Zweitneoplasie stehen Therapien mit höheren kumulativen Dosen von Procarbazin und Platinderivaten unabhängig von einer ebenfalls durchgeführten Radiotherapie im Verdacht, das Risiko zu erhöhen (22). Ein internationales Pooling-Projekt mit Daten von ca. 20.000 Langzeitüberlebenden zeigte zudem eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko nach einer kumulativen Doxorubicin-Dosis-Exposition von  $\geq 200 \text{ mg/m}^2$  (23).

## Risikofaktoren Stammzelltransplantation und CAR-T-Zell Therapie

### **Konsensusbasierte Empfehlung 4.2**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 0 Enthaltungen**

Überlebende einer Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zell Therapie haben ein erhöhtes Risiko, an einer Zweitneoplasie zu erkranken. Die (Langzeit)-Nachsorge nach diesen Therapien im Kindes- und Jugendalter soll die Erkennung von Zweitneoplasien umfassen.

Das Risiko, nach einer autologen oder allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) eine Zweitneoplasie zu entwickeln, ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Zudem tragen Zweitneoplasien wesentlich zur späten Sterblichkeit transplantierte Patient:innen in der Langzeitnachsorge bei. Als wichtiger Risikofaktor gilt eine Ganzkörperbestrahlung (TBI), die Konditionierungstherapie, insbesondere mit alkylierenden Substanzen, chronische Graft-versus-Host-Krankheit und der zeitliche Abstand zur HSZT (24). Ein junges Alter bei der Transplantation wurde in einigen, aber nicht in allen Studien als starker Risikofaktor genannt (1, 25).

Hämatologische Zweitmalignome und lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) (insbesondere EBV-bedingte B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome) sind häufiger und treten in der Regel früher nach einer HSZT auf (bis zu 10, in der Regel jedoch nach drei bis fünf Jahren; PTLD eher früher), während solide Tumore später auftreten (in der Regel nach 10-15 Jahren oder länger), und die Inzidenzrate im Laufe der Zeit steigt, ohne ein Plateau zu erreichen (26). Mehr als 15 Jahre nach einer allogenen HSZT ist das Erkrankungsrisiko, einen soliden Tumor zu entwickeln, dreifach höher als in der Normalbevölkerung. Die kumulative Inzidenz bei >28.000 Patient:innen nach HSZT wurde geschätzt als 2.2% nach 10 und 6.7% nach 15 Jahren (25). Die chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und die immunsuppressive Therapie tragen nachweislich zu diesem erhöhten Risiko bei, insbesondere für Plattenepithelkarzinome. Diese Faktoren stellen Kombinationen aus additiven und potenziell synergistischen chronischen Toxizitäten dar, die zu vielfältigen und oft schwerwiegenden Spätfolgen, vor allem Zweitmalignomen, führen. Nach einer HSZT tritt ein breites Spektrum solider Malignomen auf (Haut-, Schilddrüsen-, Brust-, ZNS-Tumore), insbesondere nach HSZT

mit TBI. Auffällig in Vergleich zu anderen Langzeitüberlebenden sind erhöhte Risiken für Mund- und Gebärmuttermalignome (27, 28).

Kürzlich erhielt die Food and Drug Administration (FDA) Meldungen über das gehäufte Auftreten von T-Zell- Lymphomen bei Patient:innen, die mit CAR T-Produkten behandelt wurden (4,3% der Patient:innen). Auch myeloische und T-Zell-Neoplasien wurden überproportional häufig gemeldet, was eine weitere Beobachtung rechtfertigt (29). Die Bedeutung dieser Nebenwirkung muss im langfristigen Verlauf bewertet werden, rechtfertigt aber auch bei diesen Patient:innen eine regelmäßige Nachkontrolle.

#### Risikofaktor: Tumordisposition

##### **Konsensusbasierte Empfehlung 4.3**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 0 Enthaltungen**

Bei Patient:innen mit einer bekannten genetischen Tumordisposition sollen die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die aufgrund der zugrundeliegenden Tumordisposition indiziert sind, mit den Untersuchungen zur Erkennung von Zweitneoplasien kombiniert werden.

##### **Konsensusbasierte Empfehlung 4.4**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung**

Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter mit syn- oder metachronen Neoplasien vor dem 40. Lebensjahr soll eine Keimbahndiagnostik auf Vorliegen einer genetischen Tumordisposition angeboten werden.

Pathogene Varianten (PV) in Tumordispositionsgenen (KPGs) sind wichtige Zweittumor-Risikofaktoren und können bei Betroffenen zu einer Interaktion und Verstärkung genotoxischer Risikofaktoren führen (4, 30-32). Es ist daher sinnvoll, mit Betroffenen mit mehreren Neoplasien die Option einer genetischen Beratung und ggf. genetischen Testung zu diskutieren. Auch polygene Risikoscores sind bei der Beurteilung des individuellen Risikos von Zweittumoren relevant. Dies ist Gegenstand aktueller Forschung und noch keine Routine.

Bereits bei Kindern mit einer ersten Krebserkrankung werden zunehmend erbliche Risikofaktoren identifiziert. Ausgewählte Beispiele relevanter Tumordispositionssyndrome in dieser Altersgruppe sind das Li-Fraumeni Syndrom, die Neurofibromatose Typ 1, das Beckwith-Wiedemann Spektrum, die *DICER1*-assoziierte Tumordisposition, die Fanconi Anämie, die Rhabdoidtumor-Tumordispositionen 1 und 2, die Retinoblastom-Tumordisposition und die konstitutionelle Mismatch Reparaturdefizienz (33). Eine Übersicht über diese und weitere relevante Tumordisposition finden Sie unter <http://krebspraedisposition.de>. Bei allen Personen, die im Kindesalter eine Krebserkrankung hatten, sollte daher auch im Rahmen der Langzeitnachsorge überprüft werden, ob sie, entsprechend des neusten wissenschaftlichen Standes, die Indikation für eine Keimbahndiagnostik ihrer Ersttumor-erkrankung erfüllt hätten ((34) sowie <https://www.onkozert.de/system/kinder>, s. *Checkliste genetisches Risiko*). Hier würde man bereits ohne eine Zweiterkrankung eine entsprechende Diagnostik empfehlen. Die vorliegende Leitlinie fokussiert allerdings auf das Auftreten von Zweitneoplasien.

Bei der individuellen Planung der Untersuchungen auf das Vorliegen von Zweittumoren nach einer Ersterkrankung im Kindes- und Jugendalter ist es daher erforderlich, Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die bei einer zugrundeliegenden Tumordisposition indiziert sind (<http://krebs-praedisposition.de>), mit den Untersuchungen auf das Vorliegen von Zweittumoren, die alleine aufgrund nicht genetischer Risikofaktoren (stattgehabte Therapie mit Strahlen oder genotoxischen Substanzen) empfohlen werden, zu kombinieren (35). Die Untersuchung auf Keimbahnvarianten erfordert eine Aufklärung und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz (GenDG), die durch einen Arzt oder eine Ärztin durchgeführt werden muss. Insbesondere im Falle der Identifikation eines Tumorrisikosyndroms soll eine humangenetische Beratung angeboten werden. Eine prädiktive (vorhersagende) Diagnostik von gesunden Risikopersonen aus der Familie der Indexperson darf nach GenDG nur im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen.

Da die Identifikation von genetischen Keimbahnveränderungen hinsichtlich der Krebsentstehung ein dynamisches Forschungsfeld ist, welches fortwährend neue Daten generiert, die translationale Empfehlungen in der Krankenversorgung hervorbringen, ist generell im zeitlichen Verlauf sinnvoll:

- wenn keine Keimbahndiagnostik erfolgt, ist zu überprüfen, ob im individuellen Fall zwischenzeitlich eine Indikation zur Durchführung einer Keimbahndiagnostik gestellt werden muss.
- wenn eine Keimbahndiagnostik erfolgt ist, die einen negativen Befund ergeben hat, zu überprüfen, ob im individuellen Fall neue diagnostische Möglichkeiten der Keimbahndiagnostik zur Verfügung stehen und diese indiziert sind, einzuleiten (vorangegangene Paneldiagnostik versus Exomsequenzierung oder Genomsequenzierung)
- wenn eine Keimbahndiagnostik erfolgt ist und diese eine Variante von unklarer klinischer Signifikanz (VUS) gezeigt hat, ist zu überprüfen, ob sich eine neue Bewertung der Variante ergibt oder ggf. eine ergänzende Diagnostik sinnvoll erscheint (Re-Evaluation von unklaren Varianten).
- wenn eine Keimbahndiagnostik erfolgt ist und diese den Nachweis eines Tumorrisikosyndroms ergeben hat, ist zu überprüfen, ob für diese Entität neue Empfehlungen zum klinischen Management und zum Tumorspektrum vorliegen.

### Vorsorgeempfehlungen (Screening)

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 4.5</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 22/22 ja; 0 Enthaltungen</b>
Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter mit Risikofaktoren für Zweitneoplasien sollen im Rahmen der Nachsorge über dieses Risiko aufgeklärt werden. Eine Zusammenfassung der erfolgten Therapie inkl. der Radiotherapie soll den Betroffenen vorliegen.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 4.6

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 34/34 ja; 0 Enthaltungen

Die Untersuchungen zur Erkennung von Zweitneoplasien sollen sich individuell nach der zuvor erhaltenen onkologischen Therapie und den dadurch bedingten Risikofaktoren (Radiotherapie, Chemotherapeutika, allogene Stammzelltransplantation) richten. Sie sollten leitliniengerecht bzw. gemäß nationaler und internationaler Empfehlungen erfolgen. Dies gilt insbesondere für Radiotherapie-induzierte Neoplasien im Strahlenfeld.

Empfehlungen für die Früherkennung von Zweitneoplasien werden Entitäten-spezifisch betrachtet und nachfolgend dargestellt. Schilddrüsenkarzinome als Zweitneoplasien werden im Kapitel „*Endokrinologische Spätfolgen*“ gesondert aufgeführt.

Regelmäßige Untersuchungen der gefährdeten Organe zur frühzeitigen Diagnose weiterer Neoplasien sind indiziert und sollen die nationalen Empfehlungen zur Langzeitnachsorge, der jeweils aktuellen Guidelines der International Guideline Harmonization Group (<https://www.ighg.org/guidelines/>) und Pancare Guideline Group berücksichtigen (36).

Für Screeninguntersuchungen auf Zweitneoplasien der **Brust, ZNS, und Schilddrüse** existieren internationale evidenzbasierte Empfehlungen (37-39). Empfehlungen für **kolorektale Karzinome** und Neoplasien der **Haut** sind in Bearbeitung und (noch) ausstehend.

#### Brustkrebscreening

#### Konsensusbasierte Empfehlung 4.7

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung

Frauen nach thorakaler Radiotherapie soll wegen des erhöhten Risikos für Brustkrebs die Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm angeboten werden.

Weibliche und auch männliche Überlebende von Krebserkrankungen im Kindes und Jugendalter sowie ihre Primärversorger:innen sollen sich nach erfolgter Bestrahlung des Brustbereiches über das Risiko bewusst sein, an einem Mammakarzinom erkranken zu können. Internationale Empfehlungen sprechen sich für die Teilnahme an einem strukturierten Brustkrebsfrüherkennungsprogramm für weibliche Überlebende aus, die mit  $\geq 10$  Gy an der Brust bestrahlt wurden bzw. erachten diese bei einer Exposition des Brustdrüsengewebes im Rahmen einer Oberbauchbestrahlung als sinnvoll (37).

Die IGHG Leitlinie zur Brustkrebsvorsorge befindet sich aktuell in Überarbeitung und es wird von einer Anpassung der Kriterien unter Berücksichtigung der Anthrazyklindosis ausgegangen. Da eine Publikation nicht vor Veröffentlichung dieser Leitlinie erwartet wird, kann die angepasste Empfehlung allerdings nicht mehr in diese Leitlinie aufgenommen werden.

Die Früherkennungsuntersuchungen sollen mit dem 25. Lebensjahr bzw.  $\geq 8$  Jahre nach Bestrahlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, beginnen und mindestens bis zum 60. Lebensjahr erfolgen. Die bildgebende Diagnostik enthält die jährliche Durchführung einer Mamma-MRT sowie Mammographie. Mit Erreichen des Alters zur regulären Screening-Programmteilnahme, sog. Mammographie-Screening, löst dieses in Deutschland das spezifische Früherkennungsprogramm ab. Die Beratung zum protektiven Einfluss eines

gesunden Lebensstils auf das Brustkrebsrisiko soll als integraler Bestandteil des Früherkennungsprogramms verstanden werden.

#### Screening auf kolorektale Karzinome

Für das Screening auf kolorektale Karzinome wird vorläufig - bis zur Publikation der IGHG Leitlinie - nach Radiotherapie des Abdomens oder TBI alle 3 Jahre ein Test auf okkultes Blut im Stuhl oder alle 5 Jahre eine Koloskopie ab dem Alter von 30 Jahren und unter Berücksichtigung weiterer individueller Risikofaktoren, z.B. Tumorrisikosyndrom empfohlen entsprechend der pragmatische PanCare Empfehlungen (36).

#### Screening auf kutane Neoplasien

Für das Hautkrebsscreening nach Radiotherapie soll gemäß Vorgaben der AWMF (Prävention von Hautkrebs: <https://register.awmf.org/de>) zur Prävention von Hautkrebs zusammen mit den Betroffenen, ein – nach Einschätzung des individuellen Risikoprofils – angemessenes Zeitintervall zwischen den Screening-Untersuchungen festgelegt werden. Das Screening erfolgt mittels einer standardisierten Untersuchung der Haut am gesamten Körper durch geschulte Ärzte mittels Inspektion ohne visuelle Hilfsmittel.

Die Amerikanische Children's Oncology Group (COG) empfiehlt aktuell jährliche Screening-Untersuchungen nach RT-Exposition bzw. HSZT (<http://www.survivorshipguidelines.org/>). (s. auch Kapitel „Dermatologische Spätfolgen“)

Für **alle andere Zweitneoplasien** gibt es derzeit keine Screening-Empfehlung für asymptotische Langzeitüberlebende, da es keine Evidenz für einen relevanten Nutzen der Früherkennung gegenüber der Risiken der Untersuchung sowie der Belastung der Patient:innen hierdurch gibt.

#### **Therapie von Zweittumoren**

##### **Konsensusbasierte Empfehlung 4.8**

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 34/34 ja; 0 Enthaltungen

Bei der Therapie der weiteren Neoplasie soll nach Möglichkeit die initial zur Behandlung der vorausgegangenen Tumorerkrankung(en) erhaltene Therapie berücksichtigt werden.

Die initial erhaltene onkologische Therapie mit kumulativen Dosen der einzelnen Chemotherapeutika und der Bestrahlungsplan inkl. verabreichte Dosen, Technik und Volumina - falls vorliegend - sollten bei der Therapie des Zweittumors unbedingt berücksichtigt werden.

## Literatuurverzeichnis

1. Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Morton LM, et al. Risk, Risk Factors, and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2145-52.
2. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(23):385-92.
3. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, et al. Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2288-98.
4. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):618-29.
5. Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer.* 2008;122(9):2085-93.
6. Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, Alessi D, Alldodji RS, Bagnasco F, et al. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):649-60.
7. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511.
8. Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S. Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(8):596-604.
9. Hauptmann M, Byrnes G, Cardis E, Bernier M-O, Blettner M, Dabin J, et al. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study. *The Lancet Oncology.* 2023;24(1):45-53.
10. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(2):124-32.
11. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Døllner H, Hertz H, Jonmundsson G, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. *The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. Int J Cancer.* 2000;88(4):672-8.
12. Inskip PD, Sigurdson AJ, Veiga L, Bhatti P, Ronckers C, Rajaraman P, et al. Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):800-7.
13. Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *Jama.* 1997;278(15):1262-7.
14. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4239-46.
15. Beijer JGM, Teepen JC, Streefkerk N, Heijnen RM, Janssens GO, Kremer LCM, et al. Late Toxicity After 3-Dimensional External Beam Radiotherapy Among Children With Cancer: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(4):117-34.
16. Roberti S, van Leeuwen FE, Ronckers CM, Krul IM, de Vathaire F, Veres C, et al. Radiotherapy-Related Dose and Irradiated Volume Effects on Breast Cancer Risk Among Hodgkin Lymphoma Survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(9):1270-8.
17. Zakem SJ, Cost CR, Cost NG, Robin TP, Milgrom SA. Brachytherapy in children, adolescents, and young adults: An underutilized modality in the United States? *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(3):e29412.
18. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):46-52.
19. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):287-98.
20. Xiang M, Chang DT, Pollom EL. Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy. *Cancer.* 2020;126(15):3560-8.

21. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Henderson TO, Gibson TM, Leisenring W, et al. Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3310-9.
22. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):757-66, w-260.
23. Wang Y, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Moskowitz CS, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Subsequent female breast cancer risk associated with anthracycline chemotherapy for childhood cancer. *Nat Med.* 2023;29(9):2268-77.
24. Eichinger A, Poetschger U, Glogova E, Bader P, Basu O, Beier R, et al. Incidence of subsequent malignancies after total body irradiation-based allogeneic HSCT in children with ALL - long-term follow-up from the prospective ALL-SCT 2003 trial. *Leukemia.* 2022;36(11):2567-76.
25. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113(5):1175-83.
26. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children (Basel).* 2015;2(2):146-73.
27. Atilla E, Atilla PA, Toprak SK, Demirel T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Clin Transplant.* 2017;31(10).
28. Gibson CJ, Kim HT, Zhao L, Murdock HM, Hambley B, Ogata A, et al. Donor Clonal Hematopoiesis and Recipient Outcomes After Transplantation. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):189-201.
29. Levine BL, Pasquini MC, Connolly JE, Porter DL, Gustafson MP, Boelens JJ, et al. Unanswered questions following reports of secondary malignancies after CAR-T cell therapy. *Nat Med.* 2024;30(2):338-41.
30. Bhatia S. Germline risk factors for second malignant neoplasms after treatment for pediatric hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):245-50.
31. Qin N, Wang Z, Liu Q, Song N, Wilson CL, Ehrhardt MJ, et al. Pathogenic Germline Mutations in DNA Repair Genes in Combination With Cancer Treatment Exposures and Risk of Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2728-40.
32. Chen C, Qin N, Wang M, Dong Q, Tithi SS, Hui Y, et al. Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort and the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1147-56.
33. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L, et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(2):142-54.
34. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):1017-37.
35. Ronckers CM, Kratz CP, Berrington de Gonzalez A. Cancer-predisposing germline variants and subsequent cancer risk. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1059-61.
36. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeney R, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer.* 2021;154:316-28.
37. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, et al. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4194-207.
38. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:28-39.
39. Bowers DC, Verbruggen LC, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, Constine LS, et al. Surveillance for subsequent neoplasms of the CNS for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):e196-e206.

## 5. Kardiologische Spätfolgen

Lorenz Lehmann, Ulrich Neudorf, Matthias Totzeck

### Einleitung

#### Statement 5.S1:

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 25/25 ja; 2 Enthaltungen**

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (erhöhte Mortalität), speziell der Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Eine linksventrikuläre Dysfunktion kann dem vorausgehen. Dieses kann früh, aber auch Jahrzehnte nach Therapieende auftreten.

In den letzten Jahren hat das Thema Kardio-Onkologie sowohl im pädiatrischen als auch adulten Bereich deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen. Dies zeigen exemplarisch die Publikationen von Positionspapieren und Leitlinien (1,2,3,4,5).

Kinder und Jugendliche haben dadurch eine besondere Bedeutung, dass die onkologische Erkrankung sie früh im Leben und auch in ihrer Entwicklungsphase trifft. Die Erfolge der Therapie führen zu einem Überleben einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter in über 80 % der Fälle. Damit treten die kardiovaskulären Spätfolgen, die aus der Krankheit und deren Therapie resultieren, in den Vordergrund.

Im Langzeitverlauf spielen dabei aus heutiger Sicht Anthrazykline (einschließlich Mitoxantron), deren chronische Kardiotoxizität beschrieben ist, die größte Rolle. Danach folgt in der Bedeutung die Bestrahlung, wenn dabei das Herz im bestrahlten Volumen exponiert ist.

In Zukunft werden andere Therapieoptionen wichtig werden, deren kardiale Nebeneffekte bei Kindern und Jugendlichen zu eruieren sind.

In Hinblick auf die Herzschiidigung ist die Inzidenz einer Kardiomyopathie noch 30 Jahre nach einer Therapie deutlich erh6ht (6). Dies wird begleitet von klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz. Davor aber sind Verinderungen von Struktur und Funktion des Herzens zu beobachten, die oftmals eine asymptomatische diastolische oder systolische linksventrikuläre Dysfunktion darstellen.

### Häufigkeit und Art kardialer Noxen

Das Risiko einer Herzschiidigung liegt in der onkologischen Erkrankung und deren Therapie. Eine medikamentöse Therapie ist ohne kardiovaskuläre Nebeneffekte kaum denkbar. Das Auftreten ist vom Medikamententyp (Stoffgruppe, Galenik), der Dosis und der Applikation abhängig.

Die Inzidenz der medikamenteninduzierten linksventrikulären Dysfunktion schwankt aufgrund der meist retrospektiv erhobenen Daten stark und wird je nach Medikament mit <1 bis zu 30 % bei Erwachsenen angegeben (2). Bei Kindern ist sie für Anthrazykline ca. 10 % (5,6,7; siehe Tab. 5.1

Chemotherapeutika		
	Inzidenz (%)	Anmerkungen
<b>Anthrazykline</b> E = Erwachsene [2]; K = Kinder (5,6) zum Zeitpunkt der Exposition		
Doxorubicin (Adriamycin)		
400 mg/m <sup>2</sup> (E)	3–5	
< 250 mg/m <sup>2</sup> (K)	<5	
550 mg/m <sup>2</sup> (E)	7–26	
250 - 600 mg/m <sup>2</sup> (K)	ca. 10	
> 600 mg/m <sup>2</sup> (K)	30	
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5–18	Daten von Erwachsenen
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9–11.4	Daten von Erwachsenen
Mitoxantron (>120 mg/m <sup>2</sup> )	2.6	Daten von Erwachsenen
<b>Alkylantien</b>		
Cyclophosphamid	7–28	
Ifosfamid		
<10 g/m <sup>2</sup>	0.5	
12.5–16 g/m <sup>2</sup>	17	
<b>Antimetabolite</b>		
Clofarabine	27	selten, second-line-therapy
<b>Antimikrotubuläre Medikamente</b>		
Docetaxel	2.3–13	bei seltenen Erkrankungen
Paclitaxel	<1	bei seltenen Erkrankungen
<b>Monoklonale Antikörper</b>		
Bevacizumab	1.6–4	z.B. Rezidivtherapie
<b>Tyrosinkinase-Inhibitoren</b>		
Sunitinib	2.7–19	
Pazopanib	7–11	
Sorafenib	4–8	
Dasatinib	2–4	
Imatinib mesylate	0.2–2.7	
Lapatinib	0.2–1.5	
Nilotinib	1	
<b>Proteasom-Inhibitoren</b>		
Carfilzomib	11–25	
Bortezomib	2–5	
<b>Sonstige</b>		
Everolimus	<1	

Tabelle 5.1 Inzidenz der linksventrikulären Dysfunktion nach Exposition gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika, modifiziert nach (2)

Die Toxizität von *Anthrazyklinen* ist am längsten bekannt. Sie hängt von der Dosis und dem Präparat und dessen Toxizitätsäquivalent ab (Tab. 5.2). Zudem gibt es Hinweise auf eine genetische Disposition (8). Die schädigenden Effekte auf die Organsysteme unterscheiden

sich mechanistisch, so dass die potentiellen Risiken, beispielsweise für das hämatopoetische System oder das Herz, unterschiedlich sind. Dies spiegeln entsprechende Angaben zur Doxorubicin-Äquivalentdosis wider (5, 9 Tab. 5.2).

Doxorubicin (Bezugsgröße)	Daunorubicin	Idarubicin	Epirubicin	Mitoxantron	Literatur
1	0.5	5	0.67	4	Childrens Oncology Group 2018
1	0.75	0.53	0.7		Zamorano et al 2017 (2)
1	0.5	3	0.67	10	CCSS risk calculator
<b>1</b>	<b>0.6</b>		<b>0.8</b>	<b>10.5</b>	<b>Feijen et al 2019 (9)</b>

Tabelle 5.2 Anthrazyklintoxizität Äquivalenz-Ratio

An Bedeutung folgt als Noxe die *Bestrahlung*. Die Schädigungen gehen über das Myokard hinaus und betreffen alle kardialen Strukturen, also auch Klappen, Koronararterien und das Perikard (6).

Die meisten Informationen zur Kardiotoxizität stammen aus den Kohorten der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter aus Nordamerika (St. Jude, Memphis und dem Kardiomyopathieregister/Steve Lipshultz), sowie den Niederlanden (DCCSS-LATER – (Late effects after childhood cancer) - Kohorte).

Eine Gruppe von 1362 Patient:innen aus den Niederlanden (Beginn der Erkrankung zwischen 1966 und 1996, mindestens 5 Jahre überlebt) wurde in Hinsicht auf *symptomatische* kardiale Ereignisse untersucht. Die kumulative Inzidenz dieser Ereignisse betrug bei Behandlung mit Anthrazyklinen und Bestrahlung nach 30 Jahren 16,8 %, für Anthrazykline allein 8,3 %, Bestrahlung allein 4,3 % (10).

Die Häufigkeit einer *asymptomatischen* kardialen Dysfunktion wird zwischen 0 und 57 % angegeben. Das Problem bei diesen Angaben liegt in der Methodik und den angewandten Untersuchungsmethoden (11,12).

### Risikopopulation

<b>Statement 5.S2:</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 4 Enthaltungen</b>
Anthrazykline sowie kardiale Bestrahlung gehen mit einem erhöhten, dosisabhängigen kardialen Risiko einher. Insbesondere gilt dies für eine Kombination aus beiden Therapien. Nach einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und kardialer Bestrahlung ist das Risiko für eine Kardiotoxizität bereits bei niedrigeren Dosen erhöht.

Die existierenden Daten zeigen, dass es sowohl bei der Anthrazyklin- als auch Strahlenapplikation eine Dosisabhängigkeit gibt. Bei  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin-Äquivalent ist von einer hohen Toxizitätswahrscheinlichkeit auszugehen. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass auch bei geringeren Dosen ( $\leq 90$  mg/m<sup>2</sup>) späte kardiale Auffälligkeiten beobachtet wurden

(13). Das Risiko der Herzinsuffizienz wird im Vergleich zu Menschen, die diese Therapie nicht bekommen, 5 mal höher angesehen, das für eine Funktionsstörung bis zu 3,8 mal (14). Aufgrund der existierenden Daten sind durch eine internationale Arbeitsgruppe Empfehlungen zur Verlaufskontrolle entstanden. Es werden dazu 3 Risikogruppen (niedrig, moderat, hoch) in Abhängigkeit von der Anthrazyklin- und/oder Bestrahlungsdosis definiert (14). Hohes Risiko wird definiert bei einem Anthrazyklin-Dosis-Äquivalent von  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, Bestrahlung mit  $\geq 30$  Gy und der Kombination aus Anthrazyklin  $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup> und thorakale Bestrahlung  $> 15$  Gy (Tab.5.5).

In der Pädiatrie werden in der Zukunft auch andere Therapieoptionen genutzt werden. Einige, wie Tyrosinkinase- und auch Checkpoint-Inhibitoren, sind aktuell vielversprechende Kandidaten. In der Erwachsenenmedizin sind letztere schon in vielen onkologischen Erkrankungen etabliert und zeigen als typische Komplikation eine Zunahme supraventrikulärer Arrhythmien und in seltenen Fällen autoimmunvermittelte Nebenwirkungen, wie Myositis, Perikarditis oder Myokarditis (15).

### Vorsorgeuntersuchungen

Konsensusbasierte Empfehlung 5.1:
Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 20/20 ja; 5 Enthaltungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EKG- Untersuchungen</b> sollten als 12-Kanal-EKG mit standardisierter Auswertung erfolgen.</li> <li>▪ <b>Echokardiographische Untersuchungen</b> haben große Relevanz. Deren Standard beinhaltet die Messung der systolischen (3D-EF, 2D-EF, wenn anderes nicht verfügbar) sowie der diastolischen Funktion. Strainuntersuchungen sollen erfolgen (Globaler longitudinaler Strain).</li> <li>▪ <b>Kardiale Biomarker Troponin und BNP/NT-pro-BNP</b> sind Indikatoren einer kardialen Noxe. Ein Ausgangswert soll bestimmt werden, da sie im Verlauf von Bedeutung sind.</li> <li>▪ <b>Belastungsuntersuchungen (Spiroergometrie)</b> können in der Zusammenschau zur Identifizierung asymptomatischer kardialer Probleme beitragen.</li> <li>▪ <b>Kardiales MRT</b> kann für die exakte Bestimmung von EF, Volumina und Muskelmasse, sowie die Charakterisierung des Myokardgewebes genutzt werden.</li> </ul> <p><u>Indikationen:</u> Echokardiographie nicht ausreichend oder nicht möglich, Gewebecharakterisierung nötig, klinische Studien, frühzeitige Hinweise für eine Kardiotoxizität</p>

Konsensusbasierte Empfehlung 5.2:
Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 21/21 ja; 4 Enthaltungen
Zur transthorakalen Echokardiographie soll eine standardisierte Untersuchung entsprechend der Tabelle 5.3 erfolgen.

Die Aufgabe eines kardialen Screenings muss sein, eine asymptomatische Herzfunktionsstörung zu erfassen, mit dem Ziel, eine frühe therapeutische Intervention zu ermöglichen.

Die *Echokardiographie* stellt dabei eine wichtige Untersuchungsmethode dar. Die kardiale Kernspintomographie, kardiale Biomarker, EKG und Belastungsuntersuchungen (Spiroergometrie) kommen hinzu.

Die *echokardiographische Untersuchung* erfolgt im Prinzip mit dem Ziel die Herzfunktion, meist die systolische linksventrikuläre Funktion zu erfassen. Der übliche Messwert ist die Ejektionsfraktion (EF), im Alltag auch noch die Verkürzungsfraktion (Shortening fraction / SF). Die 3 D-Messung erscheint diesen Methoden überlegen und sollte angewandt werden (16).

Um das Ziel einer frühzeitigen Erkennung kardialer Probleme, auch Änderungen der diastolischen Funktion, zu erreichen, ist das zu wenig. Weitere Methoden sind erforderlich. Das sind: Messung der diastolischen Funktion (17), Tissue Doppler Imaging (TDI) (18), vor allem aber Deformation Imaging – Speckle tracking (19,20).

Im Erwachsenenbereich gehören GLS und 3 D EF zum empfohlenen Standard (4).

Echokardiographische Untersuchung – Standard
<p><b>Linksventrikuläre Ejektions-Fraktion (LV-EF)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biplan–Simpson oder</li> <li>▪ M-Mode (SAX) oder</li> <li>▪ 3D-EF (empfohlen)</li> </ul> <p><b>Strain Deformation imaging (globaler longitudinaler LV-strain, GLS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ manuelles bull`s eye oder</li> <li>▪ automatisierter GLS oder</li> <li>▪ 3D-strain (plus optional Dyssynchronizitätsindices)</li> </ul> <p><b>Tissue Doppler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ E` MK lat LV</li> <li>▪ E` MK septal</li> <li>▪ E/E`</li> </ul> <p><b>MAPSE / TAPSE</b></p> <p><b>Dimensionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M-Mode: LVEDD, IVSd oder</li> <li>▪ 3D-Echo: LVEDD, IVSd, Volumen LV (bei Auffälligkeiten als z-score berechnen)</li> </ul> <p><b>Doppler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MK-Einstrom: E/A-Ratio</li> <li>▪ Klappen-Regurgitation oder -Stenose</li> <li>▪ Gradient über Trikuspidalklappe</li> <li>▪ Flussprofil Pulmonalklappe (Pulmonalarterielle Hypertonie)</li> </ul> <p><b>Nebenwirkungen unter onkologischer Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zentralvenöser Katheter (z.B. Hickmankatheter): Thrombus?</li> <li>▪ Perikarderguss? Pleuraerguss?</li> </ul>

*Tabelle 5.3 Echokardiographische Untersuchung – Standard*

*Abkürzungen: SAX - Short axis / kurze Achse; MK - Mitralklappe; LV - Linker Ventrikel; LVEDD - Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; IVSd – Interventrikuläres Septum Diastole*

Die *kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)* hat qualitativ eine große und sicher zunehmende Bedeutung. Sie gilt als Referenzstandard für die Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion, sowie Volumen und Muskelmasse und erlaubt auch eine Gewebscharakterisierung und kann Aussagen zur Struktur und Vitalität des Myokards treffen. Subklinische Änderungen des linksventrikulären Volumens, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse werden erkannt (21,22).

### Konsensusbasierte Empfehlung 5.3:

Starker Konsens, Konsensstärke: 96%, 26/27 ja; 3 Enthaltungen, 1 Ablehnung

Die größte Evidenz besteht für die kardialen Biomarker Troponin und BNP, bzw. NT- pro-BNP. Sie sollten deswegen bei Überlebenden mit hohem Risiko zum Monitoring eingesetzt werden.

*Kardiale Biomarker* dienen als Indikator für normale biologische und physiologische, sowie pathologische Prozesse. Im Bereich der pädiatrischen Kardiologie spielen sie bei der Risikostratifizierung, Diagnostik und Überwachung der kardiotoxischen Nebenwirkungen der Therapie onkologischer Erkrankungen eine Rolle (23,24). Die größte Evidenz besteht hierbei für die kardialen Biomarker Troponin und BNP, bzw. NT- pro-BNP. Sie sollten deswegen zum Monitoring eingesetzt werden. Systematische prospektive Untersuchungen sind auch hier zu fordern.

### Konsensusbasierte Empfehlung 5.4:

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 21/21 ja; 4 Enthaltungen

Zur EKG Kontrolle soll eine standardisierte Untersuchung nach Tabelle 5.4 erfolgen. Diese Untersuchung soll bei allen Risikopatient:innen erfolgen, weil sie gut verfügbar ist und gravierende Konduktions- und Repolarisationsstörungen gut erkannt werden.

Die Ableitung eines 12 Kanal–EKGs erfolgt routinemäßig, die Langzeitbedeutung ist aber eher unklar. Es werden jedoch Veränderungen beschrieben, die ein schlechteres Outcome signalisieren (25,26). Die Auswertung sollte standardisiert erfolgen und dokumentiert werden (Tab. 5.4).

### EKG – Auswertung – Standard

- Rhythmus (Sinus ja/nein?)
- PQ-Zeit
- QRS-Breite (Schenkelblock ja/nein?)
- Erregungsrückbildungsstörungen vorhanden ja/nein?
- QTc nach Bazett oder Fridericia

Tabelle 5.4 EKG – Auswertung - Standard

Der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wird eine Bedeutung zur Aufdeckung der subklinischen kardialen Dysfunktion beigemessen (27).

### Untersuchungsintervalle

#### Konsensusbasierte Empfehlung 5.5

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 24/24 ja; 3 Enthaltungen

Nach einer onkologischen Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgeprobleme, so dass eine lebenslange, strukturierte Nachsorge erfolgen soll.

Kardiale Untersuchungen sollen standardisiert erfolgen und dokumentiert werden.

Die Untersuchungen sollen nach Therapieende im Intervall (gemäß Tabelle 5.5) erfolgen.

Empfehlungen für Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter zur Gestaltung der Nachsorge erfolgten zuletzt international (Late Effects of Childhood Cancer International Guideline Harmonization Group 2023) (14). Dabei ist das Maß der kardialen Noxe zu berücksichtigen, und dass kardiale Spätfolgen sich mit großer zeitlicher Verzögerung zeigen. Für asymptomatische Dysfunktionen werden bis 36 Jahre, für die Herzinsuffizienz bis über 40 Jahre berichtet (14).

Daraus ergibt sich die Einteilung in Risikogruppen und Empfehlungen zur Nachsorge (Tab. 5.5). Wesentliche Änderungen in der aktuellen Bewertung sind, dass ein hohes Risiko der Bestrahlung bei 30 Gy, nicht wie vorher bei 35 Gy, gesehen wird. Weiterhin werden eine alleinige Therapie mit einer Anthrazyklinäquivalenz - Dosis von < 100 mg/m<sup>2</sup> KÖF oder einer Strahlendosis von < 15 Gy ohne erhöhtes Risiko angesehen, so dass kein Screening empfohlen wird.

	<b>Anthrazyklin-Äquivalent (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Thorakale Bestrahlung (Gy)</b>	<b>Anthrazyklin-Äquivalent (mg/m<sup>2</sup>) +Thorakale Bestrahlung (Gy)</b>	<b>Empfohlen</b>	<b>Intervall</b>
Hohes Risiko	> 250	> 30	> 100 + > 15	Ja	2 Jahre
Moderates Risiko	100 bis < 250	15 bis < 30	-	Vielleicht	5 Jahre
Niedriges Risiko	>0 bis < 100	> 0 bis < 15	-	Nein	Kein Screening

*Tabelle 5.5 Kardiologische Screeningintervalle nach Risikogruppen einer Kardiotoxizität (14)*

Dies Empfehlungen (14) wurden nach systematischer Literaturrecherche und den üblichen Evidenzkriterien erstellt. Die Gruppe von pädiatrischen Patient:innen ist dabei im Vergleich zu Erwachsenen-Kohorten klein und vulnerabel. Die Krebserkrankung tritt früh im Leben auf und hat dabei systemische Effekte, die über die eigentliche Therapietoxizität hinausgehen, z.B. systemische Infektionen, Anämie, Thromboembolien über zentrale Katheter. Für Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kinder- bzw. Jugendalter unter 18 Jahren sowie in Fällen, in denen der empfohlene Goldstandard zur echokardiographischen Diagnostik nicht regelhaft umgesetzt werden kann, sollten engere Untersuchungsintervalle diskutiert werden (5).

### **Präventive Maßnahmen**

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 5.6</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 1 Enthaltung</b>
Beratung zum Lebenswandel (Bewegung, Gewicht, Rauchen und Blutdruck) soll regelmäßig und altersadaptiert erfolgen.

Die Vorsorge beruht primär in dem Vermeiden der Noxe und sekundär dem Begrenzen der Auswirkungen.

An erster Stelle steht natürlich, soweit das möglich ist, die Vermeidung von Toxizität. Mögliche Strategien bestehen zum Zeitpunkt der Therapie mit Anthrazyklinen in der Infusionsdauer (mindestens eine Stunde) (28), der Art des applizierten Präparates, z.B. liposomale (fraglicher Vorteil (29)) und der Gabe von Dexrazoxane (30).

Die Fragestellung einer prophylaktischen kardialen Therapie als Sekundärprävention stellt sich spätestens bei dem Vorhandensein einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion. Die Datenlage dazu ist im Kindes- oder Jugendalter für die üblichen Medikamente (Beta-Blocker, ACE Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Aldosteronantagonisten) gering. Wenn, gab es eher positive Effekte (5,31,32,33,34). Es wird allerdings in dieser Situation empfohlen, eine Herzinsuffizienztherapie den Leitlinien entsprechend zu beginnen, spätestens ab einer EF < 40 % (5,35).

Ein besonderer Stellenwert kommt der frühzeitigen Diagnose und Behandlung möglicher weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu. Ein besonderes Risiko ist das Entstehen einer koronaren Herzerkrankung durch Exposition des Herzens zur Bestrahlung. Besonders ab  $\geq 15$  Gy wird ein erhöhtes Risiko gesehen (36). In diesem Zusammenhang sollten Kontrollen des Blutdrucks, des Gewichts, der Blutfette, sowie des Blutzuckerhaushaltes erfolgen und bei auffälligen Befunden frühzeitig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

## Transition

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 5.7:</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 1 Enthaltung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine gut vorbereitete, strukturierte Transition soll erfolgen.</li> <li>▪ Die Krankengeschichte und das individuelle Risiko sollen dokumentiert sein.</li> <li>▪ Ablauf der Transition und Strukturen sollen organisiert sein, dies im interdisziplinären Ansatz.</li> <li>▪ Kardiologische Untersuchungsmethoden und Termine sollen interdisziplinär festgelegt werden.</li> </ul>

Der Übergang von der pädiatrischen Welt zu den Erwachsenen stellt in vieler Hinsicht eine Zäsur dar. Es kommt einerseits zum Betreuungswechsel auf der ärztlichen Seite, aber auch zu einem Wechsel der Verantwortlichkeit zum Patienten/ zur Patientin hin, weg von den Eltern. Für die kardiologische Betreuung müssen, über Diagnosestellung und Therapieprotokoll hinaus, vor **allem die relevanten, potentiellen Noxen bekannt sein, sowie die Resultate vorheriger Untersuchungen**, vor allem, wenn es Besonderheiten gab. 2008 hat eine multidisziplinäre Task Force folgende Risiko-Kategorien definiert, die berücksichtigt werden sollten (37):

1. Erfassen des individuellen Risikos der Therapie bezüglich:
  - kumulativer Anthrazyklindosis
  - Art des verabreichten Anthrazyklins
  - Strahlenfeld und Strahlendosis
2. Alter bei Therapie
3. Zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, z.B. Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Übergewicht, Rauchverhalten, Familienanamnese
4. Detaillierte Erfassung von Symptomen
5. Messung der Herzfunktion, immer mit derselben Methode und standardisiert
6. Beratung zur alltäglichen Lebensführung (z.B. körperliche Aktivität, Ernährung)
7. Herzfunktion während der Schwangerschaft und/oder Narkose überwachen.

Darüber hinaus soll die Bestimmung kardialer Biomarker erfolgen.

## Literaturverzeichnis

1. Lipshultz, S.E., et al., Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2013. 128: 1927-1995.
2. Zamorano, J.L., et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. 37: 2768-2801.
3. Rassaf, T., et al., Onco-Cardiology: Consensus Paper of the German Cardiac Society, the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects and the German Society for Hematology and Medical Oncology. *Clin Res Cardiol*, 2020. 109: 1197-1222.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022. 43: 4229-4361.
5. Neudorf, U., Schönecker, A., Apitz, C. et al. Kardiologische Betreuung und Nachsorge bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2023. 171, 926–928.
6. Mulrooney DA, Yeaze MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009. 8: 339: b4606.
7. Oeffinger, K.C., et al., Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355: 1572-1582
8. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-CordobaMJ, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019. 140: 31-41.
9. Feijen, E.A.M., et al., Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 864-871.
10. van der Pal, H.J., et al., High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1429-1437.
11. Lipshultz SE, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in child-hood *N Engl J Med*. 1991. 324: 808-815.
12. Kremer LCM, van der Pal HJH, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002; 13: 819-829.
13. Ryan, T.D., R. Nagarajan, and J. Godown, Pediatric Cardio-Oncology: Development of Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity and the Therapeutic Approach to Affected Patients. *Curr Treat Options Oncol*, 2019. 20: 56.
14. Ehrhardt MJ, Leerink JM, Mulder RL, Mavinkurve-Groothuis A. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2023. 24: e108-e120.
15. Lehmann LH, Cautela J, Nicolas Palaskas N, et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2021. 6: 1329-1337. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
16. Ylanen, K., et al., Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *Am J Cardiol*, 2014. 113: 1886-1892.
17. Dorup, I., et al., Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart*, 2004. 90: 1214-1216.
18. Rajapreyar, P., et al., Tissue Doppler Imaging and Focal, Late-Onset Anthracycline-Induced Cardiovascular Disease in Long Term Survivors of Childhood Cancer: A Research Article. *J Clin Diagn Res*, 2016. 10: p. SC01-4.
19. Mavinkurve-Groothuis, A.M., et al., Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. 14: 562-569.
20. Pourier, M.S., et al., Myocardial 2D Strain During Long-Term (>5 Years) Follow-Up of Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia treated with Anthracyclines. *Am J Cardiol*, 2020. 127: 163-168.
21. Moody, W.E., et al., Variability in cardiac MR measurement of left ventricular ejection fraction, volumes and mass in healthy adults: defining a significant change at 1 year. *Br J Radiol*, 2015. 88: p. 20140831.

22. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, et al. Multiparametric Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity Using Myocardial Strain, T1 and T2 Mapping, and Biochemical Markers: A Longitudinal Cardiac Resonance Imaging Study During 2 Years of Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021. 14: e012459.
23. Michel, L., et al., Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2020. 22: 350-361.
24. Lipshultz, S.E., et al., Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1042-1049.
25. Mulrooney, D.A., et al., Electrocardiographic abnormalities and mortality in aging survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Am Heart J*, 2017. 189: 19-27.
26. Pourier, M.S., et al., Is screening for abnormal ECG patterns justified in long-term follow-up of childhood cancer survivors treated with anthracyclines? *Pediatr Blood Cancer*, 2017. 64(3).
27. Wolf, C.M., et al., Subclinical cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates with cumulative Anthracycline Dose and is best detected by cardiopulmonary exercise testing, circulating serum biomarker, speckle tracking Echocardiography, and Tissue Doppler Imaging. *Front Pediatr*, 2020. 8: p. 123.
28. Loeffen, E.A.H., et al., The duration of anthracycline infusion should be at least one hour in children with cancer: A clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer*, 2018. 65(2).
29. van Dalen, E.C., et al., Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: p. CD005006.
30. de Baat EC, van Dalen EC, Mulder RL, et al. Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracyclines: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6: 885-894.
31. El-Shitany, N.A., et al., Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*, 2012. 18: 607-613.
32. Lipshultz, S.E., et al., Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 4517-4522.
33. Cheuk, D.K., et al., Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016: p. CD008011.
34. Akpek, M., et al., Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2015. 17: 81-89.
35. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006l\\_S2k\\_Chronische\\_Herzinsuffizienz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2015-10-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-006l_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf)
36. Van Dalen, Mulder R. Suh E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer*. 2021;156:127-137.
37. Shankar, S.M., et al., Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 2008. 121: e387-396.

## 6. Endokrinologische Spätfolgen

Magdalena Balcerek, Bettina Böttcher, Christian Denzer, Judith Gebauer, Matthias Kroiss, Beate Timmermann

### Hintergrund

Kinder und junge Erwachsene mit Krebs sind eine besonderen Risiken ausgesetzte Gruppe von Patient:innen. Besonders endokrine Spätfolgen einer vorangegangenen Tumorthherapie können aufgrund ihrer Tragweite zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Lebensgestaltung führen und erfordern daher eine besonders sorgfältige Nachsorge. In Bezug auf viele mögliche Spätfolgen ist die zeitlich sinnvolle Dauer einer Langzeitnachsorge nicht eindeutig geklärt. Daher sind einige Empfehlungen einer zeitlich unbegrenzten Nachsorgedauer als Vorsichtsmaßnahme zu verstehen, um Spätschäden einer Krebstherapie nicht zu übersehen und keine Nachteile dieser vulnerablen Patient:innengruppe in Kauf zu nehmen.

Endokrinologische Erkrankungen gehören zu den häufigsten Spätkomplikationen einer Krebsbehandlung im Kindes- bzw. Jugendalter und betreffen bis zu 50% der Überlebenden. Treten Funktionseinschränkungen endokriner Organe nach Operation oder unter zielgerichteter bzw. Immuntherapie in der Regel direkt oder mit kurzem Abstand nach der Therapieexposition auf, so manifestieren sich insbesondere Strahlen- als auch Chemotherapie-induzierte Folgeerkrankungen mit zum Teil jahrzehntelanger Latenz (1). In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für Spätfolgen im Laufe des Lebens stetig zunimmt, wobei die Schere zwischen den in der Allgemeinbevölkerung zu erwartenden und den bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter diagnostizierten Neuerkrankungen immer weiter auseinander geht (2, 3). Da die meisten endokrinologischen Spätfolgen gut zu behandeln sind, können durch rechtzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie schwerwiegende Beeinträchtigungen von Gesundheit und Lebensqualität der betroffenen Patient:innen vermieden werden.

In den folgenden Unterkapiteln werden hierzu die am häufigsten von Spätkomplikationen betroffenen endokrinen Organe sowie die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen dargestellt. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Evidenz für Vorsorgeempfehlungen und somit für eine frühzeitige Diagnose (möglicherweise noch im asymptomatischen Stadium) insbesondere für ältere Menschen gering bzw. in manchen Fällen (beispielsweise Schilddrüsenkarzinomscreening) derzeit nicht belegt ist. In diesen Fällen sollte eine individuelle Abwägung zwischen dem zu erwartenden Nutzen und der Untersuchungslast bzw. den möglichen Komplikationen der geplanten Diagnostik und Therapie erfolgen (4, 5).

## Schilddrüse

### Schilddrüse: Funktionsstörungen

#### Konsensusbasierte Empfehlung 6.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 24/24 ja; 3 Enthaltungen

Schilddrüsenfunktionsstörungen sind häufige Spätfolgen und manifestieren sich meistens als Hypo-, seltener als Hyperthyreose. Alle Überlebende mit RT Exposition der Schilddrüse sollen eine Kontrolle von TSH und fT4 in regelmäßigen Intervallen erhalten.

Schilddrüsenfunktionsstörungen gehören zu den häufigsten Spätfolgen einer Krebstherapie im Kindesalter und betreffen ca. 20 % der Überlebenden. Sie treten insbesondere nach einer cervikalen Strahlentherapie (*radiotherapy*, RT) auf und manifestieren sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle als Hypothyreose. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Das Risiko für die Manifestation einer Hyperthyreose ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenfalls erhöht, wenn sie auch insgesamt deutlich seltener und hauptsächlich nach hoch-dosierter Strahlentherapie beobachtet wird. Neben direkten Organschäden durch die Strahlentherapie wurde zudem eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie beschrieben, die mitursächlich für die Schilddrüsenfunktionsstörung ist (1). Das Risiko für eine Hypothyreose steigt mit zunehmender Strahlendosis. Es konnte keine Schwellendosis ohne erhöhtes Risiko festgestellt werden (6). Die Exposition gegenüber bestimmten Chemotherapeutika (bspw. Alkylanzien) kann das Risiko für eine Hypothyreose ebenfalls erhöhen; spezifische Vorsorgeempfehlungen haben sich hieraus bisher allerdings nicht ergeben (1).

Risikopopulation: nach cervikaler RT (inkl. kraniospinaler RT und TBI („total body irradiation“, Ganzkörperbestrahlung))

nach MIBG Therapie

nach Stammzelltransplantation

Vorsorgeempfehlung: Bestimmung von TSH und fT4 jährlich (< 18 Jahren) bzw. in 2-jährlichen Abständen (ab 18 Jahren) lebenslang (7)

**Cave:** Nach einer cervikalen und kranialen RT besteht zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer thyreotropen Insuffizienz, sodass eine alleinige TSH-Bestimmung nicht ausreicht, um eine Schilddrüsenfunktionsstörung sicher auszuschließen.

Therapie: Substitution mit Levothyroxin (Hypothyreose) bzw. thyreostatische Therapie (Hyperthyreose) entsprechend allgemeiner Leitlinienempfehlungen (1)

#### Besonderheiten:

- Schwangerschaft: Da sich insbesondere latente Funktionsstörungen erst in der Schwangerschaft manifestieren können, werden eine zusätzliche Untersuchung vor einer geplanten Schwangerschaft sowie regelmäßige Kontrollen während der Schwangerschaft empfohlen (7).

- Nach kranialer RT sollte vor der Initiierung einer Levothyroxintherapie eine corticotrope Insuffizienz evaluiert und, falls vorliegend, zuerst eine Hydrocortisontherapie begonnen werden (s. auch Abschnitt *Hypothalamus und Hypophyse*).
- Bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit kardialer Erkrankung (bspw. nach thorakaler RT/ Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie, s. auch Kapitel *Kardiologische Spätfolgen*) sollte eine langsamere Dosisitrierung der Levothyroxinbehandlung erwogen werden.

#### Schilddrüse: Neoplasien

### Konsensusbasierte Empfehlung 6.2

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 2 Enthaltungen

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollen nach einer Strahlenexposition der Schilddrüse über ihr erhöhtes Risiko für sowohl benigne als auch maligne Schilddrüsenknoten aufgeklärt werden. Die Entscheidung für oder gegen regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen (Palpation, Sonographie) soll gemeinsam zwischen Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter und Behandler:innen nach ausführlicher Aufklärung über die Vor- und Nachteile festgelegt werden.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Entstehung benigner als auch maligner thyreoidaler Neoplasien nach einer Strahlenexposition erhöht ist. Die Latenz zwischen der Strahlentherapie und Manifestation thyreoidaler Neoplasien ist lang und beträgt im Durchschnitt 15-30 Jahre. Es wird vermutet, dass ca. 9 % aller festgestellten Schilddrüsenkrebsfälle als Folge einer RT-Exposition auftreten. Das Risiko ist dabei insbesondere abhängig von der Strahlendosis (wobei das höchste Risiko zwischen 10 und 30 Gy besteht und bei höheren Dosen, a.e. als Folge der Gewebeerstörung, eher wieder abnimmt), aber auch von der Zeit seit RT-Exposition und dem Alter der Patient:innen zum Behandlungszeitpunkt, wobei jüngere Patient:innen ein höheres Risiko zu tragen scheinen (s. auch Kapitel *Zweitneoplasien*).

Neben einer RT-Exposition ist zudem eine MIBG-Therapie als Risikofaktor für die Entstehung thyreoidaler Neoplasien beschrieben. Die Rolle einer Chemotherapie für die Entstehung von Schilddrüsenkrebs wird als eher gering angesehen, wobei insbesondere ein potenzierender Effekt (im Falle einer Radiochemotherapie) berücksichtigt werden sollte (insbesondere nach Therapie mit Alkylanzien, Anthrazyklinen und/oder Bleomycin) (1).

Risikopopulation: nach cervikaler RT Exposition

nach MIBG Therapie

Vorsorgeempfehlung: Information über das erhöhte Risiko und die verschiedenen Überwachungsmöglichkeiten sowie deren Vor- und Nachteile, beginnend ab 5 Jahre nach RT-Exposition („shared decision making“):

- Keine Überwachung
- Palpation (alle 1-2 Jahre)

- Sonographie (inkl. cervikale Lymphknoten) (alle 3-5 Jahre) (4)

Wichtig: Beim Nachweis thyreoidaler Neoplasien sollte eine Mitbeurteilung durch eine:n Schilddrüsenexpert:in erfolgen.

Follow up/ Therapie: entsprechend allgemeiner Leitlinienempfehlungen (1)

## **Knochenstoffwechsel**

### Osteoporose

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 6.3a**

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 1 Enthaltung

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach einer kranialen/kraniospinalen RT-Exposition sowie einer Glukokortikoidtherapie im Rahmen der Krebsbehandlung sollten regelmäßig über die Knochengesundheit unterstützende Maßnahmen aufgeklärt und auf zusätzliche Risikofaktoren untersucht werden.

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 6.3b**

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung

Nach kranialer/kraniospinaler RT-Exposition soll außerdem ein DXA-Scan zum Eintritt in die Langzeitnachsorge und im Alter von 25 Jahren erfolgen.

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter haben ein erhöhtes Risiko für eine verminderte Knochendichte und somit für die Entwicklung einer manifesten Osteoporose im späteren Verlauf (1). Verschiedene Faktoren tragen zu einer eingeschränkten Knochengesundheit bei und beinhalten, neben der onkologischen Grunderkrankung und der erhaltenen Therapie, das Vorliegen weiterer Endokrinopathien (insbesondere Hypogonadismus, Wachstumshormonmangel), reduzierte körperliche Aktivität während und nach der Krebsbehandlung, Ernährungsstörungen und Untergewicht, Vitamin D3-Mangel und weitere Lebensstilfaktoren (Zigaretten-, Alkoholkonsum) (8).

Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass eine RT-Exposition (insbesondere des Kopfes sowie der Wirbelsäule, einschließlich der Ganzkörperbestrahlung) die Wahrscheinlichkeit für eine erniedrigte Knochendichte erhöht. Zudem besteht eine Assoziation zwischen der Exposition zu verschiedenen Zytostika sowie einer hoch-dosierte Glukokortikoidtherapie und dem Risiko für eine reduzierte Knochendichte. Eine Verringerung der Knochendichte kann zudem sekundär als Folge einer Ifosfamid-induzierten Schädigung der renalen Tubuli im Sinne eines Fanconi-Syndroms auftreten (s. Kapitel *Renale Spätfolgen*).

Risikopopulation: nach kranialer/kraniospinaler RT

nach TBI

nach Glukokortikoidbehandlung als Teil der onkologischen Therapie (9)

Patient:innen mit Fanconi-Syndrom nach Ifosfamid-Exposition

### Vorsorgeempfehlungen:

Alle Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die zur Risikopopulation gehören, sollten regelmäßig über folgende Lebensstilempfehlungen aufgeklärt werden:

- Regelmäßige sportliche Aktivität (insbesondere Krafttraining, Sturzprävention)
- Rauchverzicht
- (möglichst) Alkoholverzicht
- Ausreichende Vitamin D3- und Kalzium-Versorgung (ggf. Supplementation bei nachgewiesenem Mangel, insbesondere bei niedrigem BMI/ Untergewicht)
- ausgewogene Ernährung (ggf. Beratung anbieten)

Zusätzlich: Durchführung einer Knochendichtemessung (mittels DXA-Scan) zum Zeitpunkt des Eintrittes in die Langzeitnachsorge (zwei bis fünf Jahre nach Abschluss der onkologischen Therapie) sowie erneut (einen unauffälligen Befund vorausgesetzt) im Alter von 25 Jahren für alle Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter der Risikopopulation mit RT-Exposition\*.

- Lendenwirbelsäule + Hüfte (Jugendliche und Erwachsene)
- Gesamter Körper ohne Kopf (Kinder) (9)

### Therapie/ Follow up:

- Bei Nachweis eines Knochendichte **z-Scores  $\leq -2$**  und/oder dem Vorliegen pathologischer Frakturen sollte eine Überweisung zu einem/ einer Knochenspezialist:in (z.B. Endokrinolog:in, Orthopäd:in) zur Mitbeurteilung erfolgen.
- Bei Nachweis eines Knochendichte **z-Scores  $\leq -1$  und  $> -2$**  sollten andere endokrine Störungen (z.B. Hypogonadismus, Wachstumshormonmangel) ausgeschlossen und ein:e Knochenspezialist:in zur Mitbeurteilung hinzugezogen werden. Eine Verlaufskontrolle mittels erneutem DXA-Scan sollte nach 2 Jahren erfolgen (hiernach individuell in Abhängigkeit vom Ergebnis der Messung).
- Bei unauffälligem Ergebnis des DXA-Scans sollten die weiteren Kontrollen (ab der zweiten Messung mit 25 Jahren) individuell unter Berücksichtigung der vorhandenen Risikofaktoren festgelegt werden.
- Die Behandlung einer Osteoporose erfolgt entsprechend der allgemeinen Leitlinien (1, 9)

\* Aufgrund unzureichender Evidenz besteht aktuell keine Empfehlung zur routinemäßigen Knochendichtemessung nach Glukokortikoidtherapie. Es sollte eine individuelle Abwägung unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile erfolgen (Aufklärungsbroschüre für Betroffene verfügbar unter <https://www.ighq.org/guidelines/topics/bone-abnormalities/recommendations> )

Wichtig: Es sollte regelmäßig nach akuten oder chronischen Rückenschmerzen sowie pathologischen Frakturen gefragt und in der körperlichen Untersuchung auf Hinweise für eine verminderte Knochendichte/ Wirbelkörperfrakturen (z.B. Abnahme der Körperhöhe) geachtet werden, um ggfs. frühzeitig weiterführende Diagnostik einleiten zu können (9).

## Nebenschilddrüse

### **Konsensusbasierte Empfehlung 6.4**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 4 Enthaltungen**

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach cervikaler RT-Exposition sollten regelmäßige Kalziumbestimmungen in der Langzeitnachsorge erhalten.

Erkrankungen der Nebenschilddrüsen gehören in der Allgemeinbevölkerung zu den häufigeren endokrinologischen Erkrankungen. Ob das Risiko für die Entwicklung von Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion nach Exposition zu onkologischen Therapien erhöht, ist derzeit nicht eindeutig geklärt. Einige Studien konnten zeigen, dass nach einer cervikalen Strahlentherapie mit hoher Strahlendosis das Risiko für die Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus erhöht ist. Dieser manifestiert sich häufig erst Jahrzehnte nach der RT-Exposition, wobei die Latenz bei hohen RT-Dosen verkürzt sein kann (1).

Risikopopulation: nach cervikaler RT\*

Vorsorgeempfehlung: regelmäßige Kalziumbestimmung (alle 1-2 Jahre), weiterführende Diagnostik bei auffälligem Befund entsprechend allgemeiner Empfehlungen (10)

\* Eine Dosisgrenze im Hinblick auf die stattgefundene RT-Exposition lässt sich aufgrund fehlender Evidenz nicht angeben. Es sollten allerdings primär Überlebende nach hoch-dosierter cervikaler RT und nach langem Abstand zur RT berücksichtigt werden.

## **Hypothalamus und Hypophyse**

### **Konsensusbasierte Empfehlung 6.5**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 24/24 ja; 3 Enthaltungen**

Alle Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die zur Risikopopulation gehören, sollten in der Nachsorge von einem/ einer (pädiatrischen) Endokrinolog:in mitbetreut werden und Untersuchungen entsprechend Tabelle 6.1 erhalten.

Störungen der hypothalamo-hypophysären („hypothalamic-pituitary, HP“) Funktion umfassen Wachstumshormonmangel, Pubertas praecox vera, hypogonadotropen Hypogonadismus, zentrale Hypothyreose, zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz, und Diabetes insipidus centralis. Patient:innen mit einer Hirntumorerkrankung und/oder nach kranialer Bestrahlung sind am häufigsten von HP-Ausfällen betroffen (1). Derzeit liegen keine Studiendaten vor, die eine Assoziation zwischen der Exposition zu konventioneller antineoplastischer Chemotherapie und dem Auftreten dauerhafter Störungen der HP-Achse belegen. Demgegenüber zeigt sich zunehmend, dass neue Substanzklassen (Tyrosinkinase-Inhibitoren, Immuncheckpoint-Inhibitoren) zu Störungen der HP-Funktion führen können (11).

Die Manifestation von HP-Störungen unterscheidet sich je nach Tumorlokalisierung und Behandlungsmodalität. Bei einer direkten Schädigung der HP-Region durch Tumorstadium oder chirurgische Intervention bestehen in der Regel zum Diagnosezeitpunkt bzw. unmittelbar nach Operation bereits multiple Ausfälle. Demgegenüber kommt es in der Folge einer kranialen RT zu einer sequentiellen Manifestation von Störungen der endokrinen Funktion im

Verlauf von Monaten bis zu Jahrzehnten. Der Diabetes insipidus centralis tritt nur als unmittelbare Folge von Tumorwachstum oder chirurgischer Tumorresektion auf und ist somit keine ‚Spätfolge‘ im engeren Sinne, die im Rahmen dieser Leitlinie behandelt wird (1, 12).

### Wachstumshormonmangel

Der Wachstumshormonmangel ist die häufigste Störung der HP-Funktion nach einem Hirntumor und bei Patient:innen, die eine Schädelbestrahlung erhielten. Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Wachstumshormonmangels sind ein selläres oder supraselläres Tumorwachstum, eine chirurgische Intervention in dieser Region und eine Bestrahlungsdosis >18 Gy (12).

Kinder und Jugendliche mit Wachstumshormonmangel fallen in der Regel über eine deutlich verminderte Wachstumsgeschwindigkeit auf. Weitere typische Symptome (insbesondere bei Erwachsenen) können eine Abnahme der Muskelmasse bei gleichzeitiger Zunahme der Fettmasse, ein ungünstiges Lipidprofil und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, eine herabgesetzte Knochendichte und beeinträchtigte Lebensqualität umfassen (1).

### Pubertas praecox vera

Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung kann sowohl als direkte Folge eines ZNS-Tumors oder in der Folge einer kranialen RT auftreten. Zu den häufigsten Tumoren, die eine Pubertas praecox verursachen können, gehören das Optikusgliom, Keimzelltumore, aber auch benigne Läsionen wie Hamartome, Zysten oder das Kraniopharyngeom. Gemeinsam ist diesen Tumoren, dass die Störung der HP-Funktion in der Regel aus einem direkten mechanischen Effekt, d.h. erhöhtem Druck bedingt durch lokoregionäres Wachstum oder Obstruktion der Liquorzirkulation, resultiert.

Eine kraniale Bestrahlung kann sowohl im niedrigeren Dosisbereich von 18 bis 30 Gy, als auch im Bereich höherer Dosen >30 Gy eine Pubertas praecox auslösen. Ursächlich für diesen Effekt ist vermutlich eine direkte radiogene Schädigung von Neuronen, die inhibierend auf den hypothalamischen GnRH-Pulsgenerator wirken. Mädchen sind häufiger von einer Pubertas praecox betroffen als Jungen. Eine Pubertas praecox vera kann die klinischen Symptome eines Wachstumshormonmangels maskieren, führt aber insbesondere im Kontext eines z.B. radiogen verursachten Wachstumshormonmangels durch den vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen zu einer signifikanten Einbuße an Endhöhe. Daher gehört die regelmäßige klinische Bestimmung des Pubertätsstadiums zwingend zur Beurteilung des Verlaufes der Körperhöhenentwicklung (12).

### Hypogonadotroper Hypogonadismus

Leitsymptome des hypogonadotropen Hypogonadismus im Kindes- und Jugendalter sind ausbleibende Pubertätsentwicklung, ein Arrest der bereits begonnenen Pubertätsentwicklung oder eine sekundäre Amenorrhoe. Typische ZNS-Tumore, die einen hypogonadotropen Hypogonadismus verursachen können, sind das Kraniopharyngeom, intracerebrale Germinome, Optikusgliome, Hypophysentumore sowie die ZNS-Beteiligung bei einer Langerhanszell-Histiozytose. Unter den möglichen therapeutischen Expositionen ist die kraniale RT >30 Gy der wichtigste Risikofaktor (12, 13).

## Zentrale Hypothyreose

Eine zentrale Hypothyreose tritt meist erst im längerfristigen Verlauf nach höher dosierter kranialer RT (>30 Gy) auf. Zudem kann eine TSH-Defizienz durch lokales Tumorwachstum oder chirurgische Intervention in der HP-Region verursacht werden. Da eine zentrale Hypothyreose häufig vergesellschaftet mit weiteren Ausfällen der HP- Funktion auftritt, sollte bei betroffenen Patient:innen vor Beginn einer Behandlung mit Levothyroxin zumindest das Vorliegen einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz ausgeschlossen werden, da es ansonsten zur Auslösung einer Addison-Krise kommen kann (s. Abschnitt *Schilddrüse*) (1, 12, 13).

## Zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz

Lokales Tumorwachstum im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse, operative Schädigung und eine höher dosierte kraniale RT (insbesondere Bestrahlungsdosen >30 Gy) sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz. Möglicherweise kann sich eine Störung der CRH-/ACTH-Sekretion im sehr langfristigen Verlauf auch nach niedrigeren Bestrahlungsdosen entwickeln. Die Diagnosestellung einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz ist schwierig, die klinischen Symptome sind bei betroffenen Patient:innen häufig unspezifisch; zudem weisen die zur Verfügung stehenden Screening- und Testverfahren erhebliche Schwächen auf. Aufgrund der potentiell lebensbedrohlichen Konsequenzen einer nicht diagnostizierten Nebennierenrindeninsuffizienz, sollte im Zweifelsfall immer frühzeitig ein:e (pädiatrische:r) Endokrinolog:in hinzugezogen werden (12, 13).

### Risikopopulation:

nach RT mit Exposition der HP-Region

nach einem Hirntumor im Bereich oder in der Nähe der HP-Region

nach einem chirurgischen Eingriff im Bereich oder in der Nähe der HP-Region

Alle Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit einem Hydrocephalus oder einem Liquor-Shunt (12)

### Vorsorgeempfehlungen:

Alle Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die zur Risikopopulation gehören, sollten folgende Untersuchungen (Tabelle 6.1) erhalten:

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• bei prä- und peripubertären Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter alle sechs Monate körperliche Untersuchung einschließlich Körperhöhenmessung, Dokumentation der Wachstumsgeschwindigkeit und Erhebung des Pubertätsstatus, sowie Anamneseerhebung hinsichtlich möglicher Symptome einer HP- Störung</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• bei postpubertären und erwachsenen Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter jährliche körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung hinsichtlich möglicher Symptome einer HP- Störung</li></ul>  |

<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei allen Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter jährliche laborchemische Bestimmung von fT4-, TSH- und morgendlichen Nüchtern-Cortisolwerten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei postpubertären und erwachsenen Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter zusätzlich jährliche Messung des IGF-I (12)</li> </ul>

Tabelle 6.1: Vorsorgeuntersuchungen HP-Funktion

**Besonderheit:** In der folgenden Risikopopulation sollte insbesondere auf einen Wachstumshormonmangel oder auf eine Pubertas praecox vera geachtet werden:

- nach Ganzkörperbestrahlung: Wachstumshormonmangel
- mit einem Hydrocephalus oder einem Liquor-Shunt: Pubertas praecox vera

Regelmäßige Untersuchungen sollten ein Jahr nach Abschluss der Strahlentherapie beginnen, unabhängig davon, ob Symptome vorliegen oder nicht, bzw. ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines ZNS-Tumors oder einer Operation in der Nähe oder innerhalb der HP-Region.

Diese Nachsorgeuntersuchungen sollten für einen Zeitraum von mindestens 15 Jahren Diagnosestellung der Krebserkrankung erfolgen. Es ist jedoch zu beobachten, dass sich Störungen der HP-Funktion auch mit längerer Latenz manifestieren können, so dass ggfs. individuelle Anpassungen der Nachsorgedauer erfolgen müssen.

**Therapie/Follow-up:** entsprechend allgemeiner Empfehlungen (13)

**Besonderheit:** Eine Wachstumshormonsubstitution bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel wird allgemein als sicher angesehen. Bei Patient:innen nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollte die Diagnosestellung und ggfs. dynamische Funktionsstellung, die Indikation zur Wachstumshormonsubstitutionstherapie und die Therapiedurchführung entsprechend internationaler Leitlinien erfolgen (14).

## **Nebenniere**

Die Entwicklung einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter ist selten. Publierte Leitlinienempfehlungen bestehen international nicht.

Mit einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz ist insbesondere unter Therapie mit Mitotane und unter/ nach Immuncheckpointinhibition zu rechnen. Die Inzidenz des Nebennierenkarzinoms im Kindes- oder Jugendalter liegt bei etwa 0,3-0,38/Mio Einwohnern und unterscheidet sich hinsichtlich klinischer Präsentation und Prognose bei Kindern <4 Jahre und Kindern/Jugendlichen ≥4 Jahre. Eine tumorale Cortisolproduktion kann Ursache einer passageren (tertiären) Nebennierenrindeninsuffizienz nach Entfernung des Nebennierentumors sein. Ihre Diagnose und Behandlung entspricht der einer zentralen Nebennierenrindeninsuffizienz (s. Abschnitt *Hypothalamus und Hypophyse*). Das orale Medikament Mitotane, das in adjuvanter und palliativer Intention eingesetzt wird, führt zu einer Proliferationshemmung des Nebennierenkarzinoms, damit jedoch aufgrund einer relativen Organ- nicht aber Tumorspezifität auch zu einer primären Insuffizienz der gesunden Nebenniere. Diese kann Jahre nach Absetzen der Therapie fortbestehen und erholt sich vermutlich bei einem Teil der Patient:innen nie. Die Entwicklung einer Insuffizienz der

Mineralokortikoid-Achse ist unter Mitotane selten. Während einer Therapie mit Mitotane und für die Dauer eines bestehenden Mitotaneplasmaspiegels liegt der Bedarf an Glukokortikoiden aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber deutlich über den bei primärer Nebenniereninsuffizienz üblichen Dosen. Die auch im Kindesalter zunehmende Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren führt bei Erwachsenen in ~1% der Fälle zu einer immunbezogenen primären Nebennierenrindeninsuffizienz.

Risikopopulation: Patient:innen mit Nebennierenkarzinom unter Therapie mit Mitotane  
 Patient:innen unter/ nach Behandlung mit Immuncheckpointinhibitoren

Vorsorgeuntersuchung:

Die Diagnose der primären Nebennierenrindeninsuffizienz sollte bei allen Patient:innen mit Symptomen eines möglichen Hypocortisolismus, insbesondere Fatigue, Adynamie, unklaren abdominellen oder Gelenk-Schmerzen in Betracht gezogen werden (s. auch Kapitel *Hypothalamus und Hypophyse*). Bei Verdacht ist der ACTH-Kurztest Diagnostikum der Wahl.

Therapie/ Follow-Up: Die Substitution orientiert sich an bestehenden Leitlinien:

- Hydrocortison ist das Glukokortikoid der Wahl in der Substitution. Die Richtdosis für die Hydrocortisontherapie bei primärer NNI sollte ca. 9-12 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag in 3 Einzeldosen betragen (Ausnahme: laufende oder kürzlich beendete Therapie mit Mitotane).
- Bei Insuffizienz der Mineralokortikoidsekretion liegt die Richtdosis für Fludrocortison bei 50 bis 200 µg/Tag in 1-2 Einzeldosen.
- Die Überwachung der Glukokortikoid-Substitution beruht überwiegend auf der klinischen Beurteilung. Eine unzureichende Dosierung ist durch Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Antriebsarmut gekennzeichnet, eine übermäßige Dosierung durch Wachstumsrückgang und Gewichtszunahme.

**Gonaden / Pubertät**

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 6.6</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 2 Enthaltungen</b>
Zur Erfassung des Pubertätsstatus sollen die Tanner-Stadien erfasst und dokumentiert werden sowie <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Jungen zusätzlich das Hodenvolumen mittels Orchiometer und die Spermarche,</li> <li>• bei Mädchen zusätzlich die Menarche und Zyklusanamnese.</li> </ul>

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 6.7</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 3 Enthaltungen</b>
Bei entsprechendem Risiko, Auffälligkeiten oder Wunsch sollen Hormonanalysen ab dem 14. Lebensjahr durchgeführt werden.

Im Rahmen der Langzeitnachsorge ist nach einer Krebserkrankung und -therapie im Kindes- oder (frühen) Jugendalter auf eine regelrechte körperliche Entwicklung, inklusive Anzeichen

der Pubertät, zu achten. Anamnestisch sollte die Menarche erfragt werden. Dies ist ein gut erinnerliches Ereignis. Die meisten Mädchen haben ein unauffälliges Menarchealter, Abweichungen sind jedoch beschrieben. Bei Jungen ist zu beachten, dass eine erste

Ejakulation noch nicht mit einem ersten Samenerguss gleichzusetzen ist und auch anamnestisch teils weniger zuverlässig erfragt werden kann. Die Pubertätsentwicklung sollte klinisch mit Hilfe der Tannerstadien, sowie bei Jungen zusätzlich das Hodenvolumen mit einem Orchiometer erfasst und dokumentiert werden. Auffälligkeiten wie eine nicht oder verzögert einsetzende körperliche Entwicklung oder Stagnation dieser sollten kurzfristig kontrolliert und durch weiterführende Diagnostik (insbesondere Hormonanalysen) ergänzt werden, um frühest nötig entsprechende Maßnahmen, wie eine hormonelle Pubertätsinduktion (s. u.), einleiten zu können. Eine Pubertas praecox als auch eine Pubertas tarda sind nach einer Schädelbestrahlung beschrieben. Eine Androgendefizienz wurde auch nach hochdosierten Gaben von Procarbazin beschrieben.

Risikopopulation: nach RT-Exposition der HP

Alle Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach gonadotoxischer Chemotherapie/ abdomineller RT (primäre gonadale Insuffizienz)

Vorsorgeempfehlungen:

nach RT-Exposition der HP: s. Kapitel *Hypothalamus und Hypophyse*

nach gonadotoxischer Chemotherapie/ abdomineller RT s. Kapitel *Fertilität*

Pubertätsinduktion

#### Konsensusbasierte Empfehlung 6.8

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 22/22 ja; 3 Enthaltungen

Bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter ohne Anzeichen für eine Pubertät im Alter von 14 Jahren, ohne Menarche/ Spermarche mit 16 Jahren oder mit stagnierender Pubertätsentwicklung sollte eine Pubertätsinduktion/ Hormonersatztherapie erwogen werden.

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter ohne Anzeichen für eine Pubertät im Alter von 14 Jahren, ohne Menarche/Spermarche mit 16 Jahren oder mit stagnierender Pubertätsentwicklung sollten zu einem/einer Endokrinolog:in (pädiatrisch, internistisch oder gynäkologisch) zur Erwägung einer Pubertätsinduktion überwiesen werden (AWMF Nr. 174-022).

Therapie/ Follow-up: Bei einer Ovarialinsuffizienz sollte eine hormonelle Pubertätsinduktion bzw. Hormonersatztherapie ab dem Jugend- bis ins Menopausenalter erfolgen, um die sekundären Geschlechtsmerkmale auszuprägen sowie um negative Auswirkungen durch Hormonmangel auf die Knochen, das kardiovaskuläre System und die Kognition zu minimieren.

Bei Jungen mit hypogonadotropem Hypogonadismus sollte durch eine Gonadotropinbehandlung die Pubertät eingeleitet werden und dann eine Testosteronersatzbehandlung fortgeführt werden. Bei Kinderwunsch kann ggf. eine erneute Gonadotropinbehandlung durchgeführt werden.

Die Auswirkungen einer onkologischen Erkrankung und Therapie auf die Fruchtbarkeit werden aufgrund der besonderen Komplexität ausführlich in einem eigenständigen Kapitel behandelt (s. Kapitel *Fertilität*).

## Adipositas und Metabolisches Syndrom

### Konsensusbasierte Empfehlung 6.9a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 1 Enthaltung

Jährlich soll eine Bestimmung des BMI bei Hochrisikogruppen zur Erkennung von Übergewicht/ Adipositas, aber auch eines Untergewichtes erfolgen.

### Konsensusbasierte Empfehlung 6.9b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 1 Enthaltung

In regelmäßigen Abständen sollten eine Blutdruckmessung, eine Bestimmung der Nüchtern glukose sowie des Serumlipidprofils (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride) für alle Hochrisikogruppen (unabhängig vom Gewichtsstatus) erfolgen.

Übergewicht und Adipositas, aber auch ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und die Entwicklung eines Diabetes mellitus sind häufige, aber oft übersehene und unzureichend behandelte Folgen der Krebsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen. Die Morbidität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt eine große Belastung für diese wachsende Patient:innenpopulation dar und führt zu beeinträchtigter Lebensqualität und erhöhter Sterblichkeit (15).

Ein besonderes Adipositasrisiko tragen Patient:innen mit suprasellären Hirntumoren und/oder einer operativen Schädigung des Hypothalamus (1). Die in vielen Fällen resultierende hypothalamische Adipositas mit rapider Gewichtszunahme bereits kurz nach dem schädigenden Insult ist eine derzeit nur unzureichend beherrschbare Herausforderung, wengleich sich neue, zielgerichtete pharmakologische Therapien in der klinischen Erprobung befinden.

Überlebende einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindes-/ Jugendalter weisen ebenfalls ein deutlich erhöhtes Adipositasrisiko auf. Studiendaten zeigen, dass im Verlauf von zehn Jahren Nachsorge zwischen einem Drittel bis fast der Hälfte der ALL-Patient:innen betroffen sind. Als mögliche Risikofaktoren werden eine kraniale RT, aber auch die für die Behandlung von akuten Leukämien typischerweise erforderliche hochdosierte Glukokortikoidtherapie diskutiert (16).

Insulinresistenz und Störungen der Glucosetoleranz bis hin zu einem deutlich erhöhten Risiko für die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 werden bei Patient:innen im mittel- bis langfristigen Verlauf nach einer Stammzelltransplantation beobachtet. Ursächlich hierfür erscheinen v.a. Störungen der Körperzusammensetzung mit erhöhter Fett- und verringerter Muskelmasse bis hin zum Phänotyp einer partiellen Lipodystrophie, aber auch mögliche direkte Effekte der in dieser Patient:innengruppe häufig eingesetzten Ganzkörperbestrahlung auf Insulinsensitivität und evtl. auch  $\beta$ -Zellkapazität (1). Auch eine abdominelle Bestrahlung kann das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöhen (17).

Weitere das kardiovaskuläre Risiko bei ehemals onkologischen Patient:innen erhöhende Faktoren könnten durch Exposition zu Platinderivaten verursachte Dyslipidämien sowie eine durch Anthrazykline verursachte endotheliale Dysfunktion sein.

Risikopopulation: alle Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit sellären und suprasellären Tumoren bzw. mit direkter Schädigung hypothalamischer Kerngebiete durch Tumorwachstum oder neurochirurgische Eingriffe

nach kranialer RT (v.a. nach ALL)

nach TBI (v.a. nach ALL)

Vorsorgeempfehlung:

Bei allen Patient:innen der Risikopopulation ab Beginn der Langzeitnachsorge:

- Bestimmung des BMI zur Erkennung von Übergewicht/ Adipositas, aber auch eines Untergewichtes bei jeder Nachsorgevisite

Wichtig: Nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter kann ein deutlich erhöhter Körperfettanteil auch bei normalem BMI vorliegen, so dass ggfs. eine Messung des Taillenumfangs oder der Einsatz apparativer Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung (z.B. DXA) sinnvoll sein können (18).

- Messung des Blutdrucks bei jeder Nachsorgevisite bzw. mindestens alle zwei Jahre

Bei allen Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach kranialer oder kraniospinaler RT:

- spätestens ab einem Alter von 40 Jahren mindestens alle fünf Jahre Bestimmung der Nüchtern glukose (evtl. HbA<sub>1c</sub>) sowie des Serumlipidprofils (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride) unabhängig vom Gewichtsstatus. Ein erhöhter BMI oder Blutdruck sollten immer zu erweiterter Diagnostik führen.

Bei allen Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach TBI:

- mindestens alle zwei Jahre Bestimmung der Nüchtern glukose (evtl. HbA<sub>1c</sub>) sowie des Serumlipidprofils (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin,

Triglyzeride) unabhängig vom Gewichtsstatus. Ein erhöhter BMI oder Blutdruck sollten immer zu erweiterter Diagnostik führen.

Risikoadaptierte Diagnostik zur Erkennung adipositasassoziierter Komorbidität sollte entsprechend der hierzu verfügbaren Leitlinien für Kinder und Jugendliche bzw. Erwachsene erfolgen. Differentialdiagnostisch ist bei entsprechender therapeutischer Exposition an die Möglichkeit eines Wachstumshormonmangels, eines Hypogonadismus sowie einer Hypothyreose zu denken (s. Abschnitte *Schilddrüse* und *Hypothalamus und Hypophyse*).

Therapie/ Follow-up: Die erforderliche Therapie von Dyslipidämie und Störungen des Glucosestoffwechsels richtet sich nach den aktuellen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften.

## Literaturverzeichnis

1. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019;40(3):711-67.
2. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet.* 2017;390(10112):2569-82.
3. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(1):61-70.
4. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:28-39.
5. Heinzl A, Muller D, van Santen HM, Clement SC, Schneider AB, Verburg FA. The effect of surveillance for differentiated thyroid carcinoma in childhood cancer survivors on survival rates: a decision-tree-based analysis. *Endocr Connect.* 2022;11(12).
6. Milano MT, Vargo JA, Yorke ED, Ronckers CM, Kremer LC, Chafe SMJ, et al. Primary Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021.
7. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeney R, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer.* 2021;154:316-28.
8. van Atteveld JE, de Winter DTC, Pluimakers VG, Fiocco M, Nievelstein RAJ, Hobbelink MGG, et al. Risk and determinants of low and very low bone mineral density and fractures in a national cohort of Dutch adult childhood cancer survivors (DCCSS-LATER): a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):21-32.
9. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):622-37.
10. Denzer BW. S3-Leitlinie Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In: AWMF, editor. 2014.
11. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(6):G1-g21.
12. van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance Among Childhood Cancer Survivors. *Endocr Rev.* 2022;43(5):794-823.
13. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2761-84.
14. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):P35-P52.
15. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2328-38.
16. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(3):e704-15.
17. Friedman DN, Moskowitz CS, Hilden P, Howell RM, Weathers RE, Smith SA, et al. Radiation Dose and Volume to the Pancreas and Subsequent Risk of Diabetes Mellitus: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(5):525-32.
18. Karlage RE, Wilson CL, Zhang N, Kaste S, Green DM, Armstrong GT, et al. Validity of anthropometric measurements for characterizing obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2015;121(12):2036-43.

## 7. Niere

Susanne Delecluse, Ralph Wendt

### Statement 7.S1:

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 36/36 ja; 1 Enthaltung

Überlebende einer Krebserkrankung in der Kindheit haben ein lebenslang erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege. Glomeruläre und tubuläre Nierenfunktionsstörungen sollen frühzeitig diagnostiziert und wenn möglich therapiert werden, um die Langzeitfunktion zu erhalten.

### Einleitung

Überlebende einer Krebserkrankung in der Kindheit haben ein lebenslang erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege, insbesondere nach einer multimodalen Therapie abdomineller Tumoren (1). Ursächlich können neben einer Chemotherapie aber auch die chirurgische und radiotherapeutische Therapie sein.

### Risikopopulation

Vor allem Patient:innen, die mit Platinderivaten und Ifosfamid behandelt wurden, aber auch jene, die eine Bestrahlung der Nierenregion erhalten haben, können glomeruläre und tubuläre Nierenfunktionsstörungen aufweisen (2). Nierenfunktionsstörungen nach der Therapie mit Ifosfamid betreffen vorwiegend die Tubuluszellen und können von leichten Tubulopathien bis zum Vollbild eines Fanconi-Syndroms (Glukosurie, Proteinurie, renaler Phosphat-, Harnsäure- und Bikarbonatverlust) reichen. Eine Gesamtdosis von 30 - 60 g/m<sup>2</sup> KOF wird als kritische Ifosfamiddosis eingeschätzt (3). Eine Vorhersage der zu erwartenden Schädigung anhand der Dosis, des Alters oder Geschlechts des Patienten/ der Patientin ist jedoch nicht möglich (4) (5).

Schädigungen nach Cisplatintherapie bestehen v.a. in einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einem renalen Magnesiumverlust. Das Absinken der GFR scheint dosisabhängig zu sein, was in weiteren Untersuchungen noch bestätigt werden muss (6). In einem aktuellen Cochrane Review von 2019 wird die Thematik zur Nephrotoxizität nach nephrotoxischer Therapie zusammengefasst (7). Die Prävalenz unerwünschter renaler Nebenwirkungen nach einer Behandlung mit Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, einer Strahlentherapie im Nierenbereich, einer Nephrektomie oder einer Kombination dieser Behandlungen reichte von 0 % bis 84 %, je nach Studienpopulation, erhaltener Behandlungskombination, berichteter Ergebnismessung, Nachbeobachtungsdauer und methodischer Qualität (7).

Weiterhin sind persistierende Nierendysfunktionen auch mit der Gabe von potentiell nephrotoxischen Substanzen wie z.B. Aminoglykoside, Vancomycin und Amphotericin B im Rahmen der Malignomtherapie oder seiner Komplikationen assoziiert (8).

Das Auftreten einer Proteinurie als frühes Zeichen einer Nierenfunktionsstörung war in einer großen Kohorte von 1442 Patient:innen mit Krebserkrankung im Kindesalter mit 14,5% deutlich prävalenter als eine Einschränkung der eGFR (4,2%) (9). Zudem hatten 14,8% der im Median 19,3 alten Patient:innen bereits eine arterielle Hypertonie.

## Vorsorgeempfehlung

Eine sorgfältige Bewertung der Nierenfunktion scheint von grundlegender Bedeutung zu sein, da eine eingeschränkte Nierenfunktion insbesondere in den frühen Stadien häufig klinisch unauffällig ist. Die renale Toxizität kann sich in einer Verringerung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR), einer Proteinurie, Elektrolytstörungen oder akutem Nierenversagen mit Übergang in eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) äußern.

Zur primären Diagnostik wird ein Urinstatus (Erythrozyturie) und ein Spontanurin für die Bestimmung der UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio) empfohlen. Als Marker der globalen Nierenfunktion wird die eGFR – z.B. mit Hilfe der Schwartz-Formel aus der Serumkreatininkonzentration und der Körperlänge – bestimmt, was durch die Cystatin C Bestimmung ergänzt werden kann. Als Marker einer proximal-tubulären Partialfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom) sollte die Bestimmung der tubulären fraktionellen Phosphatexkretion und fraktionellen Harnsäureexkretion aus Kreatinin und Phosphat bzw. Harnsäure (Urin, Serum), sowie eine Blutgasanalyse (BGA mit Bicarbonat) zur Detektion einer (renal-tubulären) metabolischen Azidose durchgeführt werden. Des Weiteren sollten Blutdruckmessungen zur frühen Detektion einer arteriellen Hypertonie erfolgen.

Bei Kindern mit CKD ist zudem das Screening und ggf. die Behandlung einer Störung der Kalzium-Phosphat-PTH-Knochen-Achse wesentlich, da sie das Wachstum deutlich beeinträchtigen kann. Weitere mit CKD insbesondere bei Kindern und Jugendlichen assoziierte Faktoren sind Anämie, Dysregulation der Sexualhormone und Mangelernährung, die ebenfalls die Wachstumsverzögerungen jeweils verstärken können (10) (11) (12).

### Konsensusbasierte Empfehlung 7.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung

Bei bestehender chronischer Nierenerkrankung (CKD) soll die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden.

Maßnahme: Bestimmung des Urinstatus, der UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio), Serumkreatinin mit eGFR, fraktionelle Phosphatexkretion, venöse Blutgasanalyse

### Konsensusbasierte Empfehlung 7.2

Starker Konsens, Konsensstärke: 96%, 26/27 ja; 2 Enthaltungen

Bei bestehender CKD sollen assoziierte Störungen erkannt und therapiert werden.

Maßnahme: Untersuchung der Kalzium-Phosphat-PTH-Knochen-Achse, Anämie, Dysregulation der Sexualhormone, Mangelernährung und Blutdruck

## Follow up/ Therapie

Zur Behandlung einer Tubulopathie wird eine Substitution mit den nötigen Substanzen, wie z.B. Phosphat, Magnesium, ggf. Vitamin D durchgeführt. Des Weiteren ist eine Ernährungsberatung und ggf. Ernährungsintervention bei Kindern mit CKD sinnvoll. Die Optimierung von nutritiven Faktoren könnte ein Instrument zur Verlangsamung der Progression der CKD sein. Eine metabolische Azidose sollte ebenfalls konsequent durch Bicarbonatsubstitution und ggf. Ernährungsintervention behandelt werden, um Wachstumsverzögerungen zu vermeiden und die Progression der CKD möglicherweise zu verlangsamen. Eine optimale und konsequente Blutdruckkontrolle ist ebenso empfohlen wie

der Einsatz antiproteinurischer Medikation (RASi) bei vorhandener Proteinurie. Neue progressionshemmende Medikamente wie nichtsteroidale MRA (Finerenone) werden gerade in Phase III Studien bei pädiatrischen CKD Patienten untersucht (FIONA, NCT05196035; FIONA OLE, NCT05457283). Leider gibt es noch keine Studien zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei Kindern mit CKD und keine Zulassung für den entsprechenden Einsatz in der Pädiatrie, obwohl erste Pilotstudien gezeigt haben, dass SGLT2i die Proteinurie bei Kindern mit CKD wirksam reduzieren können (13) (14). Angelehnt an die PanCare Empfehlungen sollten Überlebende mit Risiko einer Nierenschädigung mindestens alle 5 Jahre auf Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung geprüft werden (15). Bei Patient:innen mit bestehender CKD sollte jährlich eine Kontrolluntersuchung erfolgen. Bei dynamischer Situation mit Zeichen der renalen Progression oder instabilem Elektrolyt- und/oder Säure/Basen-Status oder unkontrollierter arterieller Hypertonie sollte alle 3 Monate kontrolliert werden, bis eine Stabilität erreicht ist.

### Konsensusbasierte Empfehlung 7.3

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 2 Enthaltungen

Eine metabolische Azidose soll behandelt werden.

### Konsensusbasierte Empfehlung 7.4

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 24/24 ja; 0 Enthaltungen

Eine konsequente Blutdruckeinstellung, bei Proteinurie vorzugsweise durch antiproteinurische Medikation (RASi), sollte erfolgen.

### Konsensusbasierte Empfehlung 7.5

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung

Überlebende mit Risiko einer Nierenschädigung sollten mindestens alle 5 Jahre; bei bestehender CKD jährlich; bei dynamischer Situation mit Zeichen der renalen Progression oder instabilem Elektrolyt- und/oder Säure/Basen-Status oder unkontrollierter arterieller Hypertonie alle 3 Monate bis zum Erreichen der Stabilität kontrolliert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Bonnesen TG, Winther JF, Asdahl PH, de Fine Licht S, Gudmundsdottir T, Sallfors Holmqvist A, et al. Long-term risk of renal and urinary tract diseases in childhood cancer survivors: A population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2016;64:52-61.
2. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Children's Oncology G. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):724-31.
3. Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Treuner J, Rossi R, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(4):447-52.
4. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):983-9.
5. Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):190-7.
6. Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Koscielniak E, Rossi R, et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):140-7.
7. Kooijmans EC, Bokenkamp A, Tjahjadi NS, Tettero JM, van Dulmen-den Broeder E, van der Pal HJ, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD008944.
8. Mahmoud AAS, Elsalam HBA, El-Deeb SM, Zanaty FM, Aboelghar HM, Elharoun MS. Evaluation of kidney dysfunction in childhood cancer survivors. *Pediatr Res*. 2022;92(6):1689-94.
9. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1416-27.
10. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):583-91.
11. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(11):615-23.
12. Cirillo L, De Chiara L, Innocenti S, Errichiello C, Romagnani P, Becherucci F. Chronic kidney disease in children: an update. *Clin Kidney J*. 2023;16(10):1600-11.
13. Liu J, Cui J, Fang X, Chen J, Yan W, Shen Q, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Kidney Int Rep*. 2022;7(3):638-41.
14. Boeckhaus J, Gross O. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Hereditary Podocytopathies, Alport Syndrome, and FSGS: A Case Series to Better Plan a Large-Scale Study. *Cells*. 2021;10(7).
15. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeney R, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer*. 2021;154:316-28.

## 8 Pulmonale Spätfolgen

Folke Brinkmann, Daniel Drömann

### Statement 8.S1:

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen

Die pneumologische Langzeitnachsorge von Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter ist bedeutsam für die frühzeitige Erkennung und Behandlung von therapiebedingten Atemwegs- und Lungenschäden.

### Hintergrund

Krebserkrankungen im Kindes- oder Jugendalter erfordern oft intensive und langwierige Behandlungen, welche die Atemwege und die pulmonale Leistungsfähigkeit beeinträchtigen können. Kinder und Jugendliche mit einer Krebsdiagnose haben ein erhöhtes Risiko für lungenfunktionelle Einschränkungen durch pulmonale Erkrankungen Jahre bis Jahrzehnte nach Abschluss der Behandlung (1-2, 3).

Stammzelltransplantationen, Strahlentherapien sowie stattgehabte Operationen an der Lunge und des Brustkorbs gehören zu den häufigsten Ursachen für pulmonale Spätfolgen. In geringerem Ausmaß trifft dies auch für potentiell pneumotoxische Chemotherapien wie Busulfan, Bleomycin, Carmustin und Lomustin zu (4). Die pneumologische Nachsorge zielt darauf ab, diese Risiken zu minimieren und die respiratorische Gesundheit der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter langfristig zu überwachen und zu erhalten. Durch eine strukturierte und regelmäßige Nachsorge können potenziell schwerwiegende pulmonale Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Die funktionellen Einschränkungen beruhen dabei auf obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörungen oder eine Kombination dieser beiden (1, 2). Die klinischen Symptome äußern sich zumeist durch chronischen Husten oder Dyspnoe, insbesondere durch eine Belastungsdyspnoe. Zu den häufig verwendeten lungenfunktionellen Untersuchungen gehören die Spirometrie, die Körperplethysmographie sowie die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO). Spirometrie und Bodyplethysmographie beurteilen hauptsächlich Veränderungen in den großen Atemwegen. Untersuchungen, die Veränderungen in der Lungenperipherie (kleine Atemwege) oder inhomogenen Ventilation (Washout-Tests) werden in der klinischen Routineversorgung bislang nicht eingesetzt.

### Risikopopulation

#### Konsensusbasierte Empfehlung 8.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen

Das medizinisch betreuende Personal Überlebender nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter der folgenden Risikokonstellationen soll sich des Risikos pulmonaler Einschränkungen bewusst sein und auf Symptome achten (Kurzatmigkeit bei Anstrengung, chronischer Husten):

- Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie in Bereichen, die Lungengewebe exponieren, einschließlich TBI
- Operationen an der Lunge oder der Brustwand

Die meisten Studien konzentrierten sich auf gut etablierte Risikofaktoren wie Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT), thorakale Strahlentherapie und stattgehabte thorakale Chirurgie.

Für Chemotherapeutika - auch bei solchen mit potentieller Lungentoxizität, wie z.B. Bleomycin - halten wir die klinische Evidenz für Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter für nicht ausreichend. Künftige Studien zur Bewertung anderer klassischer Chemotherapeutika, zielgerichteter oder immuntherapeutischer Medikamente oder Pharmakovigilanzdaten könnten neue Aspekte der pneumotoxischen Nebenwirkungen bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter aufdecken (s. Tabelle 8.1).

Medikament	Anwendungsbereich	Pneumotoxische Nebenwirkungen
<b>Busulfan</b>	Hochdosischemotherapie vor HSCT	Pneumonitis, Lungenfibrose
<b>Bleomycin</b>	Hodgkin-Lymphom, Keimzelltumore	Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes toxisches Lungenversagen
<b>Carmustin (BCNU)</b>	Hirntumore, Lymphome	Pneumonitis, Lungenfibrose
<b>Lomustin (CCNU)</b>	Hirntumore, Lymphome	Lungenfibrose
<b>Methotrexat</b>	Akute lymphatische Leukämie, rheumatische Erkrankungen	Akute und chronische Pneumonitis

Tabelle 8.1 In der Kinder- und Jugendonkologie verwendete potentiell pneumotoxische Medikamente

Bei Patient:innen mit Z.n. allogener Stammzelltransplantation besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen wie Bronchiolitis obliterans, insbesondere bei Patient:innen mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) (4). Patient:innen, die eine thorakale Bestrahlung oder eine Ganzkörperbestrahlung (*total body irradiation*, TBI) erhalten haben, sind einem Risiko für die Entwicklung strahleninduzierter Lungenschäden in Form von Pneumonitiden und im langfristigen Verlauf von fibrosierenden Lungenveränderungen ausgesetzt.

In der Strahlentherapie mangelt es insbesondere an einem Vergleich von Photonen- und Protonentherapie, wobei die Toxizität von Protonen aufgrund des geringeren bestrahlten Volumens im Vergleich zu Photonen möglicherweise zu einer geringeren Lungentoxizität führt (5).

Für alle Expositionen fehlen uns Erkenntnisse, wie sie miteinander interagieren oder wie das Alter bei der Behandlung oder zusätzliche medizinische Bedingungen die Auswirkungen der Exposition verändern. Es bestehen Wissenslücken bezüglich der Dosis-Wirkungs-Beziehungen für alle untersuchten Expositionen wie neuere Chemotherapeutika oder

Immuntherapeutika, aber auch medizinische Bedingungen, wie z.B. pulmonale Komplikationen während der Behandlung und Komorbiditäten. Ebenso gibt es keine ausreichenden Erkenntnisse über die Auswirkungen der Behandlungen auf physiologische Prozesse, welche die Lungenfunktion beeinflussen, wie z.B. Lungenwachstum und physiologische Alterung.

Der Mangel an verfügbarer Evidenz spiegelt sich hauptsächlich durch Studien mit kleinen Stichprobengrößen, heterogene Berichterstattung über lungenfunktionelle Ergebnisse, Verwendung unterschiedlicher Referenzwerte und wenige Längsschnittdaten wieder.

### Vorsorgeempfehlungen

#### Konsensusbasierte Empfehlung 8.2

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen

Eine baselined Lungenfunktionsdiagnostik sollte nach Abschluss der Behandlung durchgeführt werden.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 8.3

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen

Für Patient:innen mit bestimmten Risikokonstellationen sollte das im Gesundheitswesen betreuende Personal in besonderer Weise für das Auftreten einer respiratorischen Symptomatik sensibilisiert werden und eine weiterführende lungenfunktionelle Diagnostik veranlassen.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 8.4a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung

Lungenfunktionstests sollen bei symptomatischen at-risk Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter durchgeführt werden. Zu empfehlen ist eine Spirometrie, Bodyplethysmographie sowie Diffusionskapazität (TLCO).

#### Konsensusbasierte Empfehlung 8.4b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung

Routinemäßige Lungenfunktionstests werden für asymptomatische at-risk Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nicht empfohlen.

Für den zusätzlichen Nutzen einer regelmäßigen Lungenfunktionskontrolle asymptomatischer Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter liegt bei regelmäßiger anamnestischer und klinischer Kontrolle keine ausreichende Evidenz vor (5).

Ein regelmäßiges anamnestisches Screening auf pulmonale Risikofaktoren und Symptome (Dyspnoe, Husten, verringerte Belastbarkeit...) sollte regelmäßig durchgeführt werden. In der

klinischen Untersuchung sollte auf Symptome einer pulmonalen Insuffizienz geachtet werden (Atemfrequenz, Auskultation, SpO<sub>2</sub>).

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 8.5**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 34/34 ja; 0 Enthaltungen**

Lungenfunktionsprüfungen (Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität) sollen nach hohen Standards und von geschultem Personal durchgeführt werden unter ausdrücklicher Anwendung der veröffentlichten Richtlinien und Standards, einschließlich der ERS/ATS-Richtlinien.

Bei allen symptomatischen Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter sollte eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden, die neben einer Spirometrie eine Bodyplethysmographie und CO-Diffusionsmessung umfasst. So können typische Lungenpathologien u.a. restriktive Lungenfunktionsstörungen, aber auch eine Bronchiolitis obliterans frühzeitig erkannt und therapiert werden.

### **Prävention**

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 8.6a**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 25/25 ja; 3 Enthaltungen**

Bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter im Risikobereich (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, Strahlentherapie in Bereichen, die Lungengewebe exponieren, einschließlich TBI, Operationen an der Lunge oder der Brustwand) wird empfohlen:

- Es soll eine jährliche Gripeschutzimpfung und zusätzliche Impfungen entsprechend nationalen Empfehlungen durchgeführt werden.

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 8.6b**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen**

Bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter im Risikobereich (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, Strahlentherapie in Bereichen, die Lungengewebe exponieren, einschließlich TBI, Operationen an der Lunge oder der Brustwand) wird empfohlen:

- Es sollte eine Impfung gegen virale Erreger, die Lungenentzündungen verursachen, gemäß den nationalen Richtlinien erfolgen.

Für Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit einem Risiko für infektiöse Lungenerkrankungen, wie sie auch für andere gefährdete Bevölkerungsgruppen gelten, sind zusätzlich zu den generellen Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung folgende Impfungen sinnvoll:

- Eine saisonale Influenzaimpfung soll auf Grundlage der bestehenden Leitlinien und Empfehlungen jährlich erfolgen (6).

- Zusätzlich sollten Impfungen gegen Pneumokokken und SARS-CoV-2 durchgeführt werden (7, 8), sowie ab dem 60. Lebensjahr eine RSV Impfung.

### Konsensusbasierte Empfehlung 8.7

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 33/33 ja; 1 Enthaltung

Für alle Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter wird empfohlen, Tabakkonsum soll vermieden werden, Rauchen/ Vapen/ Dampfen soll aufgegeben werden und/oder die Belastung durch Umgebungsrauch reduziert werden.

Da umfangreiche Literatur existiert, dass Rauchen schädliche Auswirkungen auf die Lungengesundheit in der Allgemeinbevölkerung hat, war sich unser Gremium einig, Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter zu raten, nicht zu rauchen (9). Ebenso sollen andere inhalative Noxen (Dampfen, Vapen) nicht konsumiert werden. Auch Passivrauch soll gemieden werden.

### Offene Fragen

- Welche Auswirkungen haben neuere chemotherapeutische oder immuntherapeutische Wirkstoffe oder Bestrahlungstechniken auf die Entwicklung der Lunge, die Lungenfunktion und Lungenalterung bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter?
- Wie sieht der longitudinale Verlauf der Lungenfunktion bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter im Verlauf der Kindheit, Pubertät und Erwachsenenalter, gefolgt von einem Alterungsverlauf aus?
- Welchen Einfluss haben der Krebs selbst, pulmonale Komplikationen während der Behandlung, pulmonale Begleiterkrankungen und beeinträchtigt somatisches Wachstum auf die Lungenfunktion von Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter?
- Welche Auswirkungen und welchen Nutzen haben empfindlichere Lungenfunktionstests, wie z. B. Mehrfach-Atem Auswaschungstests (oder auch kleine Atemwege), bei der Erkennung früherer Stadien lungenfunktioneller Beeinträchtigung bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter?
- Welchen Nutzen hat die optimale Behandlung von Begleiterkrankungen, wie kardialer Erkrankungen und chronische Immunsuppression, auf die pulmonale Funktion und Symptome bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter?
- Welche Wirkung und welchen Nutzen haben die Lebensstilberatung und andere präventive Strategien, wie z. B. körperliche Aktivität, auf die Lungenfunktion bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter?

## Literaturverzeichnis

1. Pulmonary function impairment measured by pulmonary function tests in long-term survivors of childhood cancer. Mulder RL, Thönissen NM, van der Pal HJ, Bresser P, Hanselaar W, Koning CC, Oldenburger F, Heij HA, Caron HN, Kremer LC. *Thorax*. 2011 Dec;66(12):1065-71.
2. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. Armenian SH, Landier W, Francisco L, Herrera C, Mills G, Siyahian A, Supab N, Wilson K, Wolfson JA, Horak D, Bhatia S. *J Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1592-600.
3. Cause-specific long-term mortality in survivors of childhood cancer in Switzerland: A population-based study. Schindler M, Spycher BD, Ammann RA, Ansari M, Michel G, Kuehni CE; Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). *Int J Cancer*. 2016 Jul 15;139(2):322-33.
4. Renal and pulmonary late effects of cancer therapy. Skinner R, Kaplan R, Nathan PC. *Semin Oncol*. 2013 Dec;40(6):757-73.
5. Recommendations for surveillance of pulmonary dysfunction among childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Ott M, Kasteler R, Mulder RL et al. *EclinicalMedicine* 2024; Feb 20;69:102487.
6. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021-22 Influenza Season. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, Broder KR, Blanton LH, Talbot HK, Fry AM. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Aug 27;70(5):1-28.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Vaccination: Information for Healthcare Professionals. Available from: CDC Pneumococcal Vaccination.
8. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccines for Children and Teens. Available from: [CDC COVID-19 Vaccines](#).
9. Forecasting the effects of smoking prevalence scenarios on years of life lost and life expectancy from 2022 to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.

## 9. Gehör – audiologische Spätfolgen

Amélie Hesping, Ross Parfitt

### Hintergrund

Viele Therapien, die im Rahmen der Behandlung von kindlichen Krebserkrankungen eingesetzt werden, können zu einer dauerhaften Ototoxizität führen. Dazu gehören Chemotherapeutika (Cisplatin, Carboplatin, MTX), kraniale Bestrahlung, Aminoglykosid-Antibiotika, Glykopeptid-Antibiotika, Makrolide, NSAR, Schleifendiuretika, Chinin und ototopische Medikamente. Die kurz- und langfristigen Auswirkungen können schwerwiegend sein, da Schwerhörigkeit und beeinträchtigt Sprachverständnis die Lebensqualität beeinträchtigen, einschließlich der Sprachentwicklung, der psychosozialen Entwicklung und der psychischen Gesundheit, des Bildungsniveaus, der beruflichen Aussichten und des persönlichen Einkommens (1, 2).

### Risikopopulation

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 9.1</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung</b>
Bei Kindern/Jugendlichen, die wegen einer Krebserkrankung behandelt wurden, besteht ein erhebliches Risiko für langfristig fortschreitende Hörstörungen, Tinnitus und Gleichgewichtsstörungen. Ein erhöhtes Risiko haben insbesondere Patient:innen nach Behandlung mit Cisplatin (mit oder ohne Hochdosis Carboplatin-Therapie (>1500 mg/m <sup>2</sup> )) und/oder kranialer Strahlentherapie $\geq 30$ Gy. Patient:innen mit den o.g. Risikofaktoren sollen daher auch in der Langzeitnachsorge regelmäßige audiologische Kontrollen erhalten.

Die berichtete Gesamtprävalenz von Ototoxizität bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter schwankt in der Literatur zwischen 4 und 90 %, je nach verwendeter Definition von Hörverlust und den eingeschlossenen Entitäten, wird aber in vielen Studien auf etwa 50 % derjenigen geschätzt, die mit platinhaltigen Präparaten, Schädelbestrahlung oder beidem behandelt wurden (u. a. 3, 4, 5).

Risikofaktoren für einen höheren Schweregrad der Ototoxizität sind:

- Art des/der verabreichten Medikaments/e: s. Tabelle 1; Cisplatin:höchstes Risiko
- Kombination von mehreren ototoxischen Medikamenten
- höhere kumulative Dosis
- Alter des Patient:innen: Kinder < 5 Jahre sind stärker gefährdet
- begleitende kraniale Strahlentherapie
- Art der Verabreichung (eine schnelle Infusion birgt ein höheres Risiko)
- Hämatopoetische Stammzellentransplantation
- Nierenfunktionsstörung
- Störung der Blut-Hirn-Schranke
- Vorbestehender Hörverlust
- Lärmexposition (3, 6, 7, 8, 9, 10)

Agens	Prävalenzen Ototoxizität	Besonderheiten	Quellen
<b>Cisplatin</b>	Ca. 50 %, in einigen Quellen bis 90,5 %		4, 9, 10
<b>Carboplatin</b>	Um 20 % in Risikofällen (s. rechts) bis zu 50 %, u.U. erst > 3 Jahre nach Ende der Carboplatin-Therapie	v.a. in myeloablativen Dosen oder in Verbindung mit anderen Risikofaktoren (z.B. osmotische Öffnung der Blut-Hirn-Schranke bei malignen Hirntumoren/Metastasen), und wenn Carboplatin nach Cisplatin appliziert wurde	11, 12
<b>Kraniale Bestrahlung</b>	10 – 40 % (25 – 40 % bei Alter < 5 Jahre bei Diagnose)	- Beginn typischerweise mit Latenzzeit von 1,5 bis 3,6 Jahren - sensorineuraler Hörverlust bei Cochlea-Dosen ≥ 30-35 Gy	13, 14, 15, 16
<b>Methotrexat</b>	37,5 %		17
<b>Vincristin und Vinblastin</b>	Einzelfallberichte, in größeren Kohorten nicht nachgewiesen		10, 18

Tabelle 9.1 Übersicht der wichtigsten ototoxischen Agentien im Rahmen einer Tumortherapie mit Inzidenzraten für Ototoxizität und Besonderheiten

Die typische Erscheinung eines **ototoxischen Hörverlusts** ist ein beidseitiger symmetrischer sensorineuraler Hörverlust im Hochtonbereich, der mit der Zeit von hohen zu tieferen Frequenzen fortschreitet (3, 4). Durch eine Akkumulation und Retention der Platinwirkstoffe in der Cochlea können eine Schwerhörigkeit oder eine Verschlechterung dieser verzögert mehrere Jahre nach Therapieende auftreten (4, 19).

**Tinnitus** (die Wahrnehmung von Phantomgeräuschen) kann ein frühes Anzeichen für Ototoxizität sein und wurde bei bis zu 16 % der Patient:innen während der Therapie und bei bis zu 6 % der Überlebenden > 5 Jahre nach der Diagnose festgestellt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Tinnitus gehören eine hochdosierte kraniale Bestrahlung und eine platinbasierte Chemotherapie (20). **Vestibulotoxizität** wird in der pädiatrischen Literatur noch selten beschrieben, wird aber aufgrund von fehlender Diagnostik vermutlich unterschätzt (21, 22).

### Vorsorgeempfehlungen

Konsensusbasierte Empfehlung 9.2
Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung
Eine audiologische Nachkontrolle soll bei allen Patient*innen der unter 1. genannten Risikogruppen alle 5 Jahre durchgeführt werden. Im Fall einer bestehenden oder neu aufgetretenen Hörstörung soll eine häufigere Überwachung alle 1-2 Jahre erfolgen.

Internationale Leitlinien (5, 23) empfehlen audiologische Nachkontrollen in der Langzeitnachsorge alle 5 Jahre für Langzeitüberlebende über 12 Jahre. Kürzere Untersuchungsintervalle werden für jüngere Kinder empfohlen (5). Im Fall einer bestehenden oder neu aufgetretenen Hörstörung soll eine häufigere Überwachung, abhängig von der bestehenden Dynamik und entsprechend der gängigen klinischen Praxis, alle 1-2 Jahre erfolgen.

## Diagnostik

### Konsensusbasierte Empfehlung 9.3a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung

Audiologische Messungen sollen altersgerecht und auf die Fähigkeiten der Patient:innen abgestimmt sein, wobei eine Kombination aus subjektiven und objektiven Methoden zur Prüfung der Mittel- und Innenohrfunktion sowie des Tinnitus und, falls vorhanden, der vestibulären Funktion verwendet werden soll.

### Konsensusbasierte Empfehlung 9.3b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung

Tympanometrie und Otoskopie sollen immer durchgeführt werden, um das Außen- und Mittelohr zu beurteilen.

### Konsensusbasierte Empfehlung 9.3c

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 5 Enthaltungen

Reintonaudiometrie und Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)-Messung sollten zur Hördiagnostik genutzt werden; in Ausnahmefällen, wenn diese nicht zuverlässig durchführbar sind, sollte eine konditionierte Spielaudiometrie und ggf. Hirnstammaudiometrie (BERA) hinzugezogen werden.

### Konsensusbasierte Empfehlung 9.3d

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 35/35 ja; 1 Enthaltung

Tinnitus und Schwindelsymptomatik sollten anamnestisch und nach Möglichkeit diagnostisch mittels audiometrischer Tinnitusbestimmung und z.B. Video-Kopfimpulstest (V-KIT) erhoben werden.

Audiologische Messungen müssen altersgerecht und auf die Fähigkeiten der Patient:innen abgestimmt sein. Sie sollten das Innen- und Mittelohr untersuchen und idealerweise den Hochfrequenzbereich sowie eine Tinnitusbestimmung einschließen. Tympanometrie und Otoskopie sollten immer durchgeführt werden, um Störungen im Bereich des Außen- oder Mittelohrs (Schallleitungsschwerhörigkeit) auszuschließen. Bei allen Patient:innen in der Langzeitnachsorge sollte eine Ermittlung der Hörschwellen mittels Reintonaudiometrie im Frequenzbereich von 250 bis 8000 Hz erfolgen (24).

Eine Messung der Distorsionsprodukt Otoakustischen Emissionen (DPOAE) und Bestimmung der Hörschwellen mittels Hirnstammaudiometrie (brainstem evoked response audiometry - BERA) erfordert keine aktive Mitarbeit der Patient:innen und wird bei Personen empfohlen, die

besonders schwierig zu testen sind (24). DPOAE-Messungen reagieren empfindlicher auf ototoxische Veränderungen als TEOAE (transitorisch evozierte otoakustische Emissionen), da sie frequenzspezifischer sind, und Veränderungen in der DPOAE-Funktion treten häufig früher als Schwellenveränderungen in der Tonschwellenaudiometrie auf, weshalb sie zur Früherkennung sinnvoll sind (25). Die DPOAE-Prüfung wird jedoch durch das Vorhandensein von Otitis media oder Paukenergüssen / Tubenventilationsstörungen beeinträchtigt. Bei der Hirnstammaudiometrie können breitbandige (ca. 0,5 - 4 KHz) und frequenzspezifischere Stimuli (typischerweise 0,5 bis 4 kHz) verwendet werden. Gegenwärtig ist die Stimulation mit höheren Frequenzen in der klinischen Praxis sehr unüblich.

Eine vestibuläre Beurteilung bei Kindern ist in der klinischen Praxis nicht üblich, aber neuere Arbeiten unterstreichen ihre Bedeutung (26). Von den vielen potenziellen Tests ist der kürzlich entwickelte Video-Kopfimpulstest (V-KIT) (27) schon ab dem Kindesalter durchführbar und liefert seitengetrennte Daten über die hochfrequente Funktion des Bogengangs, die ausreichen, um eine signifikante Vestibulotoxizität zu erkennen.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 9.4

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen

Die Berichterstattung über die audiologischen Ergebnisse soll unter Verwendung eines anerkannten Klassifizierungssystems erfolgen, um eine klare Kommunikation und Risikobewertung erleichtern.

Es ist üblich, den Schweregrad der Schwerhörigkeit im Rahmen der Krebsbehandlung anhand eines audiologischen Klassifizierungssystems wie Boston SIOP (11), Münster (28), CTCAE (29) oder die Chang-Skala (30) zu beschreiben. Die Boston SIOP-, Chang- und Münster-Skalen spiegeln die absoluten Hörschwellen wider, während die CTCAE den Grad der Veränderung gegenüber früheren Tests angibt. Die Münster-Skala wurde entwickelt, um frühe Stadien der Ototoxizität mit zu erfassen, indem ein Tinnitus und Schwellenwerte im Bereich von 11-20 dB HL einbezogen werden.

### Therapie

#### Konsensusbasierte Empfehlung 9.5a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen

Tritt ein relevanter ototoxischer Hörschaden (Frequenzen  $\leq$  4 kHz betroffen) auf, soll eine Hörgeräteversorgung zeitnah eingeleitet werden.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 9.5b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen

Die Versorgung mit einer drahtlosen akustischen Übertragungsanlage sollte je nach Schweregrad erwogen werden.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 9.5c

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 30/30 ja; 1 Enthaltung

Das akustische Umfeld in der Schule / bei der Arbeit soll optimiert werden.

Wenn eine Hörstörung im sprachrelevanten Frequenzbereich und/oder ein Tinnitus festgestellt werden, sollten Hörgeräte mit Hochfrequenzverstärkung durch eine/n Pädaudiolog\*in/en oder HNO-Arzt/Ärztin verschrieben werden (31). Eine Cochlea-Implantat-Versorgung mit oder ohne gleichzeitige elektroakustische Stimulation ist nur in sehr seltenen Fällen angezeigt, in denen herkömmliche akustische Hörgeräte keinen ausreichenden Nutzen bringen. Der Einsatz von Signalübertragungssystemen kann von Vorteil sein. Hiermit kann der Schall einer wichtigen Schallquelle, z. B. eines Lehrers / einer Lehrerin, direkt an die Hörgeräte des/der Patient:in übertragen werden, was das Sprachverstehen bei Hintergrundgeräuschen oder über Entfernungen hinweg erheblich verbessern kann. Weitere Optimierungen in der Schule/am Arbeitsplatz, wie z. B. eine günstige Sitzposition im Klassenzimmer, eine Verbesserung der Schallabsorption zur Verringerung des Nachhalls und des Einflusses von Nebengeräuschen, sowie die Bereitstellung geeigneter Informationen für Lehrer:innen / Arbeitgeber:innen sollten ebenfalls umgesetzt werden.

## Prävention

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 9.6</b>
Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen
Bei Auffälligkeiten soll eine logopädische Beurteilung von Sprach-/ Kommunikations- /Lese-Rechtschreib-Fähigkeiten und Einleitung einer Therapie bzw. Förderung erfolgen.

Sekundär auftretende Sprachentwicklungs-, Kommunikations-, Lern- und Lese-/Rechtschreibschwierigkeiten müssen berücksichtigt und behandelt werden (2). Ab dem Kindes-/Jugendalter sollte die Beratung die Vermeidung von lauter Musik und Lärm beinhalten, um eine Verschlimmerung der Ototoxizität zu verhindern.

Die Behandlung von Gleichgewichtsstörungen konzentriert sich auf die Förderung des vestibulo-okulären Reflexes und alternative Strategien zur Unterstützung des Gleichgewichts und der Stabilität, allerdings hat sich bisher keine spezifische Behandlungsmethodik durchgesetzt.

## Literaturverzeichnis

1. Rajput K, Edwards L, Brock P, Abiodun A, Simpkin P, Al-Malky G. Ototoxicity-induced hearing loss and quality of life in survivors of paediatric cancer. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;138:110401.
2. Bass JK, Wang F, Thaxton ME, Warren SE, Srivastava DK, Hudson MM, et al. Association of hearing loss with patient-reported functional outcomes in adult survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Dec 4:djad250.
3. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy *Cancer* 2016;122(11):1647-1658
4. van As, JW, van den Berg, H & van Dalen, EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016;8(8)
5. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R et al.; International Guideline Harmonization Group ototoxicity group. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e29-e41
6. Olgun Y, Kizmazoğlu DC, İnce D, Ellidokuz H, Güneri ES, Olgun N, et al. Evaluation of Risk Factors Causing Ototoxicity in Childhood Cancers Located in the Head and Neck Region Treated With Platinum-based Chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(7):e930-e934.
7. Strebel S, Mader L, Sláma T, Waespe N, Weiss A, Parfitt R, et al. Severity of hearing loss after platinum chemotherapy in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(9):e29755
8. Langer T, Clemens E, Broer L, Maier L, Uitterlinden AG, de Vries ACH et al. Usefulness of current candidate genetic markers to identify childhood cancer patients at risk for platinum-induced ototoxicity: Results of the European PanCareLIFE cohort study. *Eur J Cancer.* 2020;138:212-224.
9. Moke DJ, Luo C, Millstein J, Knight KR, Rassekh SR, Brooks B, et al. Prevalence and risk factors for cisplatin-induced hearing loss in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional North American cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Apr;5(4):274-283.
10. Meijer AJM, Li KH, Brooks B, Clemens E, Ross CJ, Rassekh SR, et al. The cumulative incidence of cisplatin-induced hearing loss in young children is higher and develops at an early stage during therapy compared with older children based on 2052 audiological assessments. *Cancer.* 2022;128(1):169-179.
11. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012; 30(19):2408-2417.
12. Clemens E, de Vries AC, Pluijm SF, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Tissing WJ, Loonen JJ, et al. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer.* 2016;69:77-85.
13. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck.* 2013 Nov;35(11):1662-8.
14. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3):Suppl S50-7.
15. Murphy B, Jackson A, Bass JK, Tsang DS, Ronckers CM, Kremer L, et al. Modeling the Risk of Hearing Loss From Radiation Therapy in Childhood Cancer Survivors: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;S0360-3016(23)07779-9.
16. Aslam MA, Ahmad H, Malik HS, Uinarni H, Karim YS, Akhmedov YM, et al. Radiotherapy-associated Sensorineural Hearing Loss in Pediatric Oncology Patients. *Curr Med Chem.* 2024;31(33):5351-5369.
17. Moore B, Sheets G, Doss J, Umrigar A, Norman M, Fang Z. Is Methotrexate Ototoxic? Investigating the Ototoxic Late Effects of Pediatric Cancer Treatment. *Am J Audiol.* 2023 Sep 6;32(3):657-664.
18. Riga M, Psarommatis I, Korres S, Lyra C, Papadeas E, Varvutsi M, et al. The effect of treatment with vincristine on transient evoked and distortion product otoacoustic emissions. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2006;70(6):1003-1008.
19. Breglio AM, Rusheen AE, Shide ED, Fernandez KA, Spielbauer KK, McLachlin KM, et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy, *Nature communications.* 2017;8(1):1654-017-01837-1.
20. Meijer AJM, Clemens E, Hoetink AE, van Grotel M, van den Heuvel-Eibrink MM. Tinnitus during and after childhood cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:1-7.
21. Sanchez-Sellero I, Soto-Varela A. Instability Due to Drug-Induced Vestibulotoxicity, *The journal of international advanced otology.* 2016;12(2):202-207.

22. Camet ML, Hayashi SS, Sinks BC, Henry J, Gettinger K, Hite A, et al. Determining the prevalence of vestibular screening failures in pediatric cancer patients whose therapies include radiation to the head/neck and platin-based therapies: A pilot study. *Paediatric Blood and Cancer*. 2018;65(6)
23. Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Calminus G, Ronckers CM, et al. Updated International Guidelines for Survivorship Care after Pediatric Cancer: Practice Implications in a German and Austrian Comprehensive Care Network. *Oncol Res Treat*. 2023;46(9):382-389.
24. Meijer AJM, van den Heuvel-Eibrink MM, Brooks B, Am Zehnhoff-Dinnesen AG, Knight KR, Freyer DR, et al. Recommendations for Age-Appropriate Testing, Timing, and Frequency of Audiologic Monitoring During Childhood Cancer Treatment: An International Society of Paediatric Oncology Supportive Care Consensus Report. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1550-1558.
25. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(10):1190-1195.
26. Dasgupta S, Mandala M, Salerni L, Crunkhorn R, Ratnayake S. Dizziness and Balance Problems in Children. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(3)
27. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The video head impulse test. *Front Neurol*. 2017;8:258.
28. Schmidt CM, Bartholomaeus E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen AG The "Muenster classification" of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO*. 2007;55(4):299-306.
29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and National Cancer Institute. 2017.
30. Chang KW, Chinosornvatana N. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *Review J Clin Oncol*. 2010;28(10):1788-95
31. Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Magnusson M, Moell C. Severe difficulties with word recognition in noise after platinum chemotherapy in childhood, and improvements with open-fitting hearing-aids. *International journal of audiology*. 2011;50(10):642-651.

## 10. Dermatologische Spätfolgen

Andrea Forschner, Peter Höger, Lisa Zimmer

### Hintergrund

Studien mit systematischen Nachuntersuchungen bei Kindern, die im Rahmen einer onkologischen Erkrankung einer Chemo-, Immuntherapie, zielgerichteten Therapie oder Radiotherapie unterzogen wurden, liegen nicht vor. In der Literatur sind überwiegend Einzelbeobachtungen oder retrospektive, mono- und multizentrische Studien zu finden (1,2,3,4,5). Im Unterschied zu Erwachsenen ist bei Kindern das Auftreten von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen eine absolute Rarität; werden diese diagnostiziert, muss als erstes eines der bekannten genetischen Tumorsyndrome (6) ausgeschlossen werden.

Publizierte Übersichten zu kutanen Nebenwirkungen von Chemotherapeutika, zielgerichteten Therapien und Immuntherapien bei Kindern bzw. Erwachsenen listen alle bisher beschriebenen Effekte wie Alopezie, Mukositis, Hypersensitivitätsreaktionen, Hyperpigmentationen, Nagelveränderungen u.v.a.m. auf (7-10).

Zu den dermatologischen Spätschäden von Systemtherapien und Strahlentherapien zählen das gehäufte Auftreten von Nävi, die Entwicklung sekundärer Präkanzerosen und melanozytärer und nichtmelanozytärer Hauttumore wie Melanom, Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom (1-5, 7,8). Unter Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren werden u.a. Lichen ruber, Lichen ruber mucosae, bullöses Pemphigoid, Sarkoidose und Vitiligo sowie Haardepigmentierungen und Poliosis beschrieben (9,10). Das Auftreten einer Vitiligo oder Sarkoidose kann auch unter zielgerichteten Therapeutika wie BRAF- und MEK-Inhibitoren vorkommen (8). Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter nach Stammzelltransplantation (Chemotherapie und Strahlentherapie) weisen ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs sowie auch atypische Nävi/Melanome auf (2).

### Risikopopulation

In der nachfolgenden Tabelle 10.1 sind die wichtigsten kutanen Spätfolgen der Systemtherapien und Strahlentherapien dargestellt und damit Risikogruppen definiert (Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes-/Jugendalter nach Stammzelltransplantation, nach Therapie mit 6-Mercaptopurin, Rituximab, Azathioprin oder MTX nach Radiochemotherapie oder Radiotherapie, nach Voriconazol-Therapie, nach bestimmten zielgerichteten Systemtherapie wie z.B. BRAF/MEK-Inhibitoren).

Substanz/ Intervention	Kutane Nebenwirkungen: Naevi, Tumoren	Anmerkungen	Ref.
Radiotherapie	Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome, Melanome	Latenz: Monate, Jahre	2-5
Immuncheckpoint- Inhibitoren	Lichen ruber (mucosae), Vitiligo, Poliosis, bullöses Pemphigoid, Sarkoidose	Latenz: Wochen-Monate	9,10
6-Mercaptopurin	Eruptive akrale melanozytäre Naevi, dysplastische Naevi,	Latenz: Wochen-Jahre	11,1 2

	erhöhtes Risiko von Karzinomen <sup>1</sup>		
<b>Rituximab Azathioprin</b>	+	Eruptive akrale melanozytäre Naevi	Latenz: Wochen-Monate <b>11</b>
<b>Methotrexat</b>		Karzinome	bisher nur bei Erwachsenen <b>13</b>
<b>BRAF-Inhibitoren± MEK-Inhibitor</b>		Eruptive Naevi, Veränderung vorhandener Naevi	Latenz: Monate <b>14</b>
		Plattenepithelkarzinome	nach 3 Monaten bei 3% der <40jährigen/33% der >60jährigen <b>15</b>
		Plattenepithelkarzinom + Basaliom	1 Fall bei einem 16jährigem mit Melanom <b>16</b>
<b>Voriconazol</b>		Photosensitivität, eruptive Naevi, Karzinome, Melanom	Latenz: Tage-Monate <b>17</b>

Tabelle 10.1 Risikopopulationen für dermatologische Spätfolgen

### Vorsorgeempfehlungen

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 10.1</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 25/25 ja; 0 Enthaltungen</b>
Im Vordergrund steht ein 1xjährliches Hautscreening für Risikopatient:innen mit Auflichtmikroskopie von melanozytären und nichtmelanozytären Hautveränderungen und Nävi durch eine/ einen Dermatolog:in (18). Beim Auftreten von entsprechenden Hautveränderungen soll eine fachspezifische Behandlung durch die/ den Dermatolog:in erfolgen.

### Therapie/ Follow-Up

Die Behandlung von Hautveränderungen richtet sich nach den aktuellen Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften.

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 10.2</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 31/31 ja; 0 Enthaltungen</b>
Präventiv soll auf ausreichenden UV-Schutz (Lichtschutz≥50, UV-protective Kleidung) und auf ein der UV-Strahlung angepasstes Sonnenverhalten geachtet werden. Die Kinder/ Jugendlichen sollen hinsichtlich UV-protectiver Maßnahmen frühzeitig geschult werden.

Für Präventionsmaßnahmen wird zudem auf die Patientenleitlinie Hautkrebsprävention; S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs verwiesen (19, 20).

## Literaturverzeichnis

1. Teepen JC, Kok JL, Kremer LC, Tissing WJE, van den Heuvel-Eibrink MM, Loonen JJ; et al. DCOG-LATER Study Group. Long-Term Risk of Skin Cancer Among Childhood Cancer Survivors: A DCOG-LATER Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(8):845-853.
2. Song JS, London WB, Hawryluk EB, Guo D, Sridharan M, Fisher DE, et al. Risk of melanocytic nevi and nonmelanoma skin cancer in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(7):989-997.
3. Thorsness SL, Freitas-Martinez A, Marchetti MA, Navarrete-Dechent C, Lacouture ME, Tonorezos ES. Nonmelanoma Skin Cancer in Childhood and Young Adult Cancer Survivors Previously Treated With Radiotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(3):237-243.
4. Guérin S, Dupuy A, Anderson H, Shamsaldin A, Svahn-Tapper G, Moller T, et al. Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2003; 39(16):2379-86.
5. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, Smith SA, Kry SF, Sigurdson AJ, et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(16):1240-50.
6. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 360-369
7. Sous D, Armstrong AE, Huang JT; Shah S, Carlberg VM, Coughlin CC. Cutaneous reactions to pediatric cancer treatment: Part I. Conventional chemotherapy. *Pediatr Dermatol.* 2021; 38: 8-17
8. Carlberg VM, Davies OMT, Brandling-Bennett HA, Leary SES, Huang JT, Coughlin CC et al. Cutaneous reactions to pediatric cancer treatment part II: Targeted therapy. *Pediatr Dermatol.* 2021; 38:18-30
9. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:345–61
10. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 190–209
11. Perry BM, Nguyen A, Desmond BL, Blattner CM, Thomas RS, Young RJ. Eruptive nevi associated with medications (ENAMs). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1045-1052
12. Subramaniam K, Pavli P. Risk of non-melanoma skin cancer with thiopurine use in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 193-194.
13. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, Haynes K, Chiesa-Fuxench ZC, Zhang J, et al. Risk of nonmelanoma skin cancer associated with the use of immunosuppressant and biologic agents in patients with a history of autoimmune disease and nonmelanoma skin cancer. *JAMA Dermatol.* 2016;152: 164-172
14. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part II: inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 221-236
15. Anforth R, Menzies A, Byth K, Carlos G, Chou S, Sharma R et al. Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 809-815 e801
16. Chisholm JC, Suvada J, Dunkel IJ, Casanova M, Zhang W, Ritchie N et al. BRIM-P: A phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAF mutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65: e26947.
17. Sheu J, Hawryluk EB, Guo D, London WB, Huang JT. Voriconazole phototoxicity in children: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72: 314-2
18. Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Stein A, van der Pal HJ, et al. Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. *Oncol Res Treat.* 2020;43(3):61-69.
19. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/hautkrebspraevention>
20. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-052OLI\\_S3\\_Praevention-Hautkrebs\\_2021-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-052OLI_S3_Praevention-Hautkrebs_2021-09.pdf)

## 11. Fertilität

Katrin Almstedt, Magdalena Balcerek, Bettina Böttcher, Anja Borgmann-Staudt, Anne-Karoline Ebert, Andrea Jarisch

### Hintergrund

Fertilitätsstörungen, relevant verkürzte reproduktive Zeitfenster sowie eine Unfruchtbarkeit treten bei ca. einem Drittel der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter auf (1). Nach einer Stammzelltransplantation sind über zwei Drittel betroffen. Hierbei tritt eine Fertilitätsstörung im Median bereits 2,5 Jahre nach Transplantation auf und ist in der Regel irreversibel (2, 3).

Das Ausmaß der Fertilitätsstörung ist abhängig von Alter bei Therapie, Diagnose, Art und kumulativer Dosis der Chemotherapie, Dosis sowie Lokalisation der Strahlentherapie resp. der Operation im Becken-, Hypothalamus- oder Hypophysenbereich.

### Risikopopulation

Chemotherapeutika: Die Therapie mit Alkylanzien erhöht das Risiko einer Fertilitätsstörung; insbesondere gilt Busulfan für Patientinnen und Procarbazin für Patienten als hochgonadotoxisch (s. auch Tabelle 11.1 und 11.2). Kumulative gonadotoxische Dosierungen und Therapieprotokolle, in denen diese Anwendung finden, sind in der S2k Leitlinie AWMF Nr. 015 - 082 zu finden (4).

<b>Hohes Risiko</b>	<b>Hochdosierte Alkylanzien</b> (kumulativ) <u>Mädchen</u> : Busulfan $\geq 14$ mg/kgKG [2, 6] <u>Jungen</u> : Procarbazin $\geq 6$ g/m <sup>2</sup> [7] <u>Beide</u> : Cyclophosphamid $\geq 20$ g/m <sup>2</sup> [8]
	<b>Gonadale Bestrahlung (Becken- bzw. Ganzkörper [2, 9-11])</b> <u>Ovariell</u> : $\geq 12$ Gray präpubertär, $\geq 9$ Gray postpubertär, $\geq 6$ Gray ab 25 Jahren [10] Eine Bestrahlung unterhalb LWK 5 ist bedenklich: eine iliakale Bestrahlung ist gonadotoxisch, eine inguinale Bestrahlung ist individuell zu untersuchen [12] <u>Testikulär</u> : $\geq 4$ Gray Hodenkapsel schützend bei inguinaler/ iliakaler Bestrahlung; verstärkend, wenn Hoden im Bestrahlungsfeld liegt [7]

Tabelle 11.1 Hochrisikogruppen ( $>2/3$ ) für eine Fruchtbarkeitsstörung nach onkologischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (2, 4-12)

## Mittleres Risiko

- Busulfan > 0,4 g/ m<sup>2</sup>
- Carboplatin > 2 g/ m<sup>2</sup>
- Cisplatin > 0,5 g/ m<sup>2</sup>
- Cyclophosphamid > 10 g/ m<sup>2</sup>
- Etoposid >5 g/ m<sup>2</sup>
- Ifosfamid >42 g/ m<sup>2</sup>
- Melphalan >0,14 – 0,24 g/ m<sup>2</sup>
- Procarbazin >6 g/ m<sup>2</sup> bei Mädchen, >3 g/ m<sup>2</sup> bei Jungen

Tabelle 11.2 Chemotherapeutika und kumulative Dosen mit mittlerem Risiko für eine Fertilitätsstörung (2, 6, 7, 9, 10, 13, 14)

Neuere Therapeutika (Immuntherapie): Aktuell ist es aufgrund der unzureichenden Datenlagen noch nicht möglich das gonadotoxische Potential von neuen, zielgerichteten Therapeutika wie z.B. Immuncheckpointinhibitoren, Proteinkinaseinhibitoren, JAK-Inhibitoren, Antikörper u. w. einzuschätzen. Eine Empfehlung bei Anwendung dieser Substanzen kann daher aktuell noch nicht gegeben werden.

Bestrahlung: *Bei Patientinnen* ist die Schädigung der Eizellreserve, im Sinne eines vorzeitigen Ovarialversagens/ einer vorzeitigen Menopause, altersabhängig und kann präpubertär ab 12 Gy, postpubertär ab 9 Gy und ab einem Alter von 25 Jahren sogar bereits ab 6 Gy akut bzw. innerhalb von 5 Jahren auftreten (9). Zudem kann es bei einer Becken-Bestrahlung zu einer uterinen bzw. tubaren Sterilität kommen (Tabelle 11.1). Eine Uterusbestrahlung kann ab 14 Gy zu einer erhöhten Rate an Fehlgeburten, Frühgeburten und hypotrophen Neugeborenen führen (15-17).

*Bei Patienten* kann die Spermatogenese aufgrund der besonderen Empfindlichkeit der Sertolizellen im Hoden bereits ab <0.1 Gy temporär eingeschränkt und ab 4 Gy irreversibel gestört sein (Tabelle 11.1) (5, 18). Die Leydigzellen im Hoden sind weniger strahlensensibel, sodass die Testosteronproduktion erst bei höheren Dosen ab 20 Gy eingeschränkt sein kann (19). Eine gonadotoxische kumulative Strahlendosis kann bei lokaler Bestrahlung sowie im Rahmen einer Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) erreicht werden.

Eine Teil- oder Ganzschädelbestrahlung kann bei Patient:innen ab 30 Gy zu einem hypophysären Hypogonadismus führen, welcher durch die Gabe von Gonadotropinen behandelt werden kann.

### Zusammenfassung Risikopopulation

- Fertilitätsstörungen treten bei etwa einem Drittel der Langzeitüberlebenden auf. Nach einer Konditionierungstherapie vor einer Stammzelltransplantation sind über zwei Drittel, im Median nach 2,5 Jahren, betroffen.

- Hauptrisikofaktoren für Fertilitätsstörungen sind eine hochdosierte Therapie mit Alkylanzien, eine Bestrahlung (dosisabhängig) und/oder Operationen im Beckenbereich (Gonaden/ Uterus/ Tuben).

## Kinderwunsch

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 11.1</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 0 Enthaltungen</b>
Eine interdisziplinäre, auf das Alter und Risiko abgestimmte Fertilitätsberatung der Betroffenen soll vor Beginn der Therapie sowie zu Therapieende, bei Transition und im weiteren Verlauf der Nachsorge stattfinden.

Fast alle Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter wünschen sich ein eigenes Kind (20). Als Gründe noch keine Kinder zu haben, geben Langzeitüberlebende neben einer Störung der Fruchtbarkeit an, "noch zu jung" zu sein, "noch keine/n Partner/in" zu haben sowie finanzielle Gründe, aber auch die (meist unberechtigte) Sorge um die eigene Gesundheit und um die der (künftigen) Kinder. Diese sollten im Langzeitnachsorgegespräch besprochen werden, um unnötige Sorgen auszuräumen. Ein erstes Aufklärungsgespräch zu dem gonadotoxischen Risiko der onkologischen Therapie und Prophylaxemöglichkeiten soll vor Beginn einer potentiell fertilitätsschädigenden Therapie durch den/die behandelnde:n Fachärzt:in/Onkolog:in stattfinden. Bei Indikation und Wunsch für eine fertilitätserhaltende Maßnahme soll ein zweites Beratungsgespräch durch eine:n in der Reproduktionsmedizin/Andrologie erfahrenen:e Ärzt:in ergänzt werden (21). Es ist jedoch aktuell noch davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil an Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter vor Therapie keine solche bzw. keine ausreichende Aufklärung erhalten hat und keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen ergriffen wurden. Zusätzlich sollten erneut Gespräche hierzu nach Therapieende, bei Transition sowie im Rahmen der Langzeitnachsorge erfolgen. Diese komplexe Beratung erfordert einen sensiblen Umgang mit dem kulturellen Hintergrund der Familien sowie mit dem Alter und der Reife der Patient:innen. Diese, auf das individuelle Risiko abgestimmte Aufklärung und Beratung der Langzeitüberlebenden, sollte das Risiko für eine Fruchtbarkeitsstörung sowie die Diagnostik-, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten inklusive deren Risiken umfassen, um den Betroffenen eine selbstbestimmte Entscheidung bezogen auf die Familienplanung zu ermöglichen (22). In Deutschland, Österreich und der Schweiz kann über das FertiProtekt Netzwerk und das Androprotect Netzwerk eine wohnortnahe Beratung realisiert werden ([www.fertiprotekt.com](http://www.fertiprotekt.com); [www.androprotect.de](http://www.androprotect.de)).

## Monitoring der Fertilität

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 11.2</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 2 Enthaltungen</b>
Nach Abschluss der gonadotoxischen Therapie soll auf eine regelrechte Fertilitätsentwicklung geachtet werden. Dies beinhaltet eine entsprechende Anamnese, sowie, bei entsprechendem Risiko oder Auffälligkeiten, Hormon- und Spermienanalysen ab dem 14. Lebensjahr. Auffälligkeiten sollten kurzfristig kontrolliert und weiterverfolgt werden.

### Konsensusbasierte Empfehlung 11.3

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 34/34 ja; 1 Enthaltung

Im Nachsorgegespräch sollte der Bedarf einer Hormonersatztherapie, einer Kontrazeption oder ein Kinderwunsch geklärt werden.

Nach Abschluss der gonadotoxischen Therapie ist auf eine regelrechte Pubertäts- und Fertilitätsentwicklung bei allen Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter zu achten, um individuell und zum frühest notwendigen Zeitpunkt weitere Diagnostik- und Behandlungsmaßnahmen im Sinne einer langfristigen Fertilitätsprotektion einleiten zu können. Bei entsprechendem Risiko oder Auffälligkeiten sollte eine Kontrolle des regelhaften Pubertätsverlaufes ab dem 14. Lebensjahr inklusive Ejakulatuntersuchungen im Verlauf bei entsprechender Pubertätsreife durchgeführt werden. Ab dem 18. Lebensjahr sollen Zyklusanamnese und Hormonanalysen im Rahmen der vorgesehenen Langzeitnachsorgetermine (4) erhoben/ durchgeführt werden. Bei diesen Visiten sollte auch geklärt werden, ob ein Kontrazeptionsbedarf, die Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie oder ein Kinderwunsch besteht.

Zyklusanamnese: Das Auftreten einer transienten Amenorrhö ist auch bis zu mehr als einem Jahr nach Chemo- und Strahlentherapie möglich. Eine neu aufgetretene Unregelmäßigkeit im Zyklus kann ein Hinweis auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz sein und sollte entsprechend eine weitere Diagnostik nach sich ziehen.

Hormon- und Spermienanalysen: Bei weiblichen Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollten diese FSH, LH, Östradiol, Progesteron und AMH (Anti-Müller-Hormon) umfassen. Insbesondere eine Erhöhung des FSH sollte kurzfristig (ca. nach 4-6 Wochen) kontrolliert und weiter abgeklärt werden (23). So kann ein ebenfalls sinkendes AMH und/ oder sinkender antraler Follikelcount zusätzlich auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz hindeuten. Bei Einnahme einer Hormonersatztherapie oder eines hormonellen Kontrazeptivums ist die Aussagekraft der Labordiagnostik begrenzt (24). Diese sollten daher mind. 4 Wochen vorher abgesetzt werden.

Bei männlichen Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollte die Hormonanalyse FSH, LH, Testosteron und Inhibin B umfassen. Insbesondere die Konstellation eines erhöhten FSH und eines erniedrigten Inhibin B sollte nach ca. 10 Wochen kontrolliert werden. Inhibin B kann auf eine eingeschränkte Spermatogenese hindeuten. Die Fertilitätsdiagnostik kann, wenn gewünscht und bei entsprechender Pubertätsentwicklung, durch ein Spermogramm mit ggf. anschließender Kryokonservierung ergänzt werden. Eine Androgendefizienz, d.h. erniedrigte Testosteronwerte, kann a.e. nach Durchführung einer Fertilitätsprotektion (wenn gewünscht) hormonell behandelt werden.

### Maßnahmen zum Fertilitätserhalt nach Therapie

#### Konsensusbasierte Empfehlung 11.4

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 35/35 ja; 0 Enthaltungen

Fertilitätserhaltende Maßnahmen sollten vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Nach Therapie kann der Erfolg dieser Maßnahmen teilweise eingeschränkt sein.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen sollen, sofern möglich, vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Großteil der aktuellen Langzeitüberlebenden keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen ergriffen haben. Besteht nach Therapie die Indikation (reduziertes reproduktives Zeitfenster) für oder der Wunsch der/des Patient:in, fertilitätserhaltende Maßnahmen durchzuführen, kann dies auch nach Therapie, teils jedoch mit reduzierter Erfolgschance, durchgeführt werden.

Bislang ist die Datenlage zum Erfolg fertilitätserhaltender Maßnahmen nach Therapie spärlich. Im Rahmen von Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen konnte gezeigt werden, dass die Gewinnung von Ei-/ Spermazellen bzw. Keimzellgewebe nach Therapie möglich ist (25-28).

### Bei Mädchen/ Frauen

Daten zu einem empfohlenen Mindestabstand zwischen einer Krebstherapie und einer Schwangerschaft sind nicht bekannt. Häufig wird eine "Wash-Out Phase" von 3 Monaten nach Ende der Krebstherapie vorgeschlagen, um eine Regeneration des weiblichen Körpers zu ermöglichen und eine Embryotoxizität auszuschließen. Empfehlungen berücksichtigen hierbei auch das Ausmaß des Risikos eines frühen Rezidivs. Die Entnahme von Eizellen/ Ovargewebe hingegen scheint auch unmittelbar nach Therapieende möglich. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist vor dem Hintergrund des möglicherweise verkürzten reproduktiven Zeitfensters zu treffen. Nach onkologischer Therapie ist für noch **präpubertäre** langzeitüberlebende Mädchen die Gewinnung von Ovargewebe die bislang einzige Möglichkeit eines Fertilitätserhalts. Für **postpubertäre** Mädchen/Frauen ist die Eizellgewinnung und Kryokonservierung auch nach Therapieende die bevorzugte Methode. Dennoch kann bei entsprechendem ausdrücklichem Wunsch auch Ovargewebe (25) kryokonserviert werden.

Wurde Ovargewebe vor Abschluss der onkologischen Therapie kryokonserviert, so ist die potentielle gonadale Metastasierung sowohl bei systemischen Erkrankungen, jedoch auch bei soliden Tumoren, besonders zu beachten. Aufgrund des Rezidivrisikos kann eine Transplantation des Keimzellgewebes mit potentieller Metastasierung aktuell nicht empfohlen werden. Die Entnahme von Ovargewebe vor onkologischer Therapie kann jedoch, sofern keine Eizellgewinnung möglich ist, dennoch als Prophylaxe erwogen werden. So sind Optionen einer Verwendung des Gewebes unter Umgehung des Rezidivrisikos (bspw. durch *in vitro maturation*, künstliches Ovar) Gegenstand aktueller Forschung. Eine sehr differenzierte Beratung der Betroffenen und deren Familien sollten das Risiko, den Nutzen und die aktuellen Limitationen der Verwendung des Gewebes beinhalten.

### Bei Jungen/Männern

Für noch **präpubertäre**, langzeitüberlebende Jungen ist nach Therapieende eine Kryokonservierung von Hodengewebe die einzige Maßnahme des Fertilitätserhalts. Dies ist jedoch nur experimentell und im Rahmen von Studien wie Androprotect möglich. Wurde präpubertäres Hodengewebe vor Beginn der onkologischen Therapie kryokonserviert, so ist eine potentielle gonadale Metastasierung pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen analog zu den Mädchen/Frauen und somit das Risiko eines Rezidivs im Falle einer späteren Transplantation von Hodengewebe grundsätzlich denkbar und besonders zu beachten.

Für **postpubertäre** Jungen/Männer nach Therapie sollte zunächst die Gewinnung einer Ejakulatprobe zur Kryokonservierung von Spermazellen erfolgen. Im Fall einer Azoospermie

im Ejakulat können je nach vorausgegangener Erkrankung und Therapie in bis zu 50 % der Fälle noch einzelne vitale Spermien über eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnen werden. Die hierfür erforderliche Hodenbiopsie hat ein Komplikationsrisiko unter 5% und führt in der Regel zu keinen Langzeitschäden des Hodengewebes. Ein Mindestabstand von mindestens 12 Wochen zwischen der Gewinnung einer Spermienprobe bzw. Durchführung einer TESE zum Ende der Krebstherapie wird empfohlen; ein individuelles Vorgehen bei weiteren Pathologien wie Hypogonadismus oder Ejakulationsstörungen ist jedoch notwendig (4).

### **Maßnahmen zur Kinderwunscherfüllung nach Therapie**

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 11.5</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 2 Enthaltungen</b>
Im Falle einer Fertilitätsstörung können Maßnahmen der künstlichen Befruchtung v.a. zeitnah nach einer Krebstherapie, erfolgreich sein. Alternative Optionen der Kinderwunscherfüllung sollten im Aufklärungsgespräch erläutert werden.

Bei noch erhaltener Ovar- bzw. Hodenfunktion können Methoden der assistierten Reproduktion, wie *in vitro* Fertilisation (IVF) oder *intrazytoplasmatischer Spermieninjektion* (ICSI), hinzugezogen werden. Bei nicht erhaltener hormoneller Funktion sind - je nach aktueller Gesetzgebung - beispielsweise eine Samen- oder Eizellspende oder eine Adoption weitere Optionen, den Kinderwunsch zu verwirklichen. Die Leihmutterschaft ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz verboten.

### **Kontrazeption**

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 11.6</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung</b>
Patientinnen und Patienten sollen über die Möglichkeit von Spontanschwangerschaften und Kontrazeptionsmaßnahmen aufzuklären.

Spontane Schwangerschaften nach einer Krebstherapie sind möglich. Daher sollten alle Betroffenen über Kontrazeptionsmaßnahmen aufgeklärt werden. Bei Patientinnen sollte, sofern keine prämatüre Ovarialinsuffizienz besteht, eine geeignete Methode unter Berücksichtigung der Komorbiditäten wie z. B. ein erhöhtes Thromboembolierisiko empfohlen werden. Patienten kann die Durchführung eines Spermioграмms zur Einschätzung der Fertilität angeboten werden.

### **Familienplanung, Schwangerschaften und Geburten**

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 11.7</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 1 Enthaltung</b>
In der Regel verlaufen Schwangerschaften nach einer Krebstherapie im Kindes- bzw. Jugendalter unkompliziert. Besonderheiten nach einer Beckenbestrahlung und Anthrazyklintherapie sind zu beachten. Die Indikation zur Sectio sollte nicht aufgrund der Krebsanamnese alleine gestellt werden.

Um den Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter eine selbstbestimmte Familienplanung zu ermöglichen, ist eine frühzeitige Aufklärung zu Fertilitätsaspekten von großer Bedeutung, da das reproduktive Zeitfenster nach einer onkologischen Therapie deutlich reduziert sein kann.

Entsprechend des erhöhten Risikos für eine Unfruchtbarkeit, ist auch die Rate an (gezeugten) Schwangerschaften bei Langzeitüberlebenden reduziert. Treten Schwangerschaften ein, verlaufen sie im Allgemeinen jedoch unkompliziert. Die Indikation zur Sectio sollte nicht aufgrund der Krebsanamnese alleine gestellt werden. Uterine Schädigungen können ab einer Bestrahlungsdosis von >14 Gy zu Schwangerschaftskomplikationen führen. Nach einer Antrazyklintherapie sollte ein besonderes Augenmerk auf die kardiologische Funktion gerichtet und eine Echokardiographie im ersten Trimester empfohlen werden.

### **Gesundheit der Nachkommen**

Die meisten Kinder von Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter werden zum Geburtstermin und eutroph geboren - auch nach einer künstlichen Befruchtung, v. a., seitdem nur noch ein bis zwei Embryonen übertragen werden und somit das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften reduziert wurde. Es gibt zudem keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für nicht-hereditäre Krebserkrankungen oder Fehlbildungen bei den Nachkommen (29).

Ehemalige Krebspatientinnen sollten, sofern möglich, zum Stillen ermutigt werden, um von den Vorteilen des Stillens für Mutter und Kind zu profitieren. Teilweise kann nach thorakaler Bestrahlung die Laktation eingeschränkt sein.

### **Kosten fertilitätserhaltender Maßnahmen**

Fertilitätserhaltende Maßnahmen im Rahmen einer gonadotoxischen Therapie sind unter bestimmten Voraussetzungen in Deutschland und der Schweiz Kassenleistung.

Deutschland: Seit 2021 ist die Entnahme, Kryokonservierung und Lagerung von Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen einer gonadotoxischen Behandlung für Mädchen und Jungen ab der Pubertät, bis zum 41. Lebensjahr bei Frauen und bis zum 51. Lebensjahr bei Männern Kassenleistung. Aktuell ausgenommen ist die Kostenübernahme der zur Ovarstimulation verwendeten Hormone vor Vollendung des 18. Lebensjahres (21).

Schweiz: Seit 2019 ist die Entnahme, Kryokonservierung und Lagerung von Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen einer gonadotoxischen Behandlung für Mädchen und Jungen ab der Pubertät bis zum 40. Lebensjahr für Frauen und Männer Kassenleistung (30).

Österreich: Bisläng werden die Kosten noch nicht gedeckt.

Bei fehlender Kostenübernahme kann eine finanzielle Unterstützung durch lokale Stiftungen, Elternvereine o. ä. angefragt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Balcersek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(7):126-31.
2. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271-6.
3. Pfitzer C, Orawa H, Balcersek M, Langer T, Dirksen U, Keslova P, et al. Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(1):135-42.
4. Balcersek M, Borgmann-Staudt A. Fertility preservation for patients with malignant disease. Chapter 7.4 Malignant disease in childhood and adolescence. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082), 2017.
5. Borgmann-Staudt A, Balcersek M, Jantke A, Hinz S. Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten. Guideline of the GPOH (S1-Level AWMF Registry No. 025/034), 2015.
6. Pfitzer C, Chen CM, Wessel T, Keil T, Sörgel A, Langer T, et al. Dynamics of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(10):1759-67.
7. Brämwig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer.* 1990;65(6):1298-302.
8. van den Berg MH, van Dijk M, Byrne J, Berger C, Dirksen U, Winther JF, et al. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod.* 2021;36(6):1561-73.
9. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209-18.
10. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcersek M, Holzhausen S, Müller A, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(12):2071-8.
11. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, Mertens AC, Shnorhavorian M, Ritenour CW, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):437-47.
12. Borgmann-Staudt A, Bölling T. Personal communication. AG Risk. 2011.
13. Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Gonadal Dysfunction, *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 7th Edition ed. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
14. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(2):287-302.
15. Denzer C, Brabant G, Brämwig J, Dörffel W, Dörr HG, Hauffa BP, et al. Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. AWMF S3 Leitlinie 025-030. 2014.
16. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2677-85.
17. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2239-47.
18. Bică O, Sârbu I, Ciongradi CI. Pediatric and Adolescent Oncofertility in Male Patients-From Alpha to Omega. *Genes (Basel).* 2021;12(5).
19. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl.* 2002;25(5):269-76.
20. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, et al. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(3):274-85.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL) 2020 Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4393/2020-07-16\\_2020-12-17\\_Kryo-RL\\_Erstfassung\\_konsolidiert\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4393/2020-07-16_2020-12-17_Kryo-RL_Erstfassung_konsolidiert_BAnz.pdf) [Accessed 25 March 2025].

22. Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, Balcerek M, Dirksen U, Cario H, et al. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psychooncology*. 2019;28(11):2218-25.
23. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-37.
24. Landersoe SK, Forman JL, Birch Petersen K, Larsen EC, Nøhr B, Hvidman HW, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(1):65-71.
25. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1102-15.
26. Meior D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1626-33.
27. Poirot C, Fortin A, Dhédin N, Brice P, Socié G, Lacorte J-M, et al. Post-transplant outcome of ovarian tissue cryopreserved after chemotherapy in hematologic malignancies. *Haematologica*. 2019;104(8):e360.
28. Shapira M, Dolmans MM, Silber S, Meior D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertil Steril*. 2020;114(2):388-97.
29. Sommerhäuser G, Borgmann-Staudt A, Astrahantseff K, Baust K, Calaminus G, Dittrich R, et al. Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers following assisted reproductive technologies. *J Cancer Surviv*. 2021;15(2):259-72.
30. Bundesamt für Gesundheit. Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit bei krebserkrankten Personen werden vergütet 2019. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-75568.html> [Accessed on 25 March 2025].

## 12. Orthopädie / Muskuloskelettale Spätfolgen / Osteonekrose

Jendrik Harges, Beate Timmermann

### Hintergrund

Muskuloskelettale Spätfolgen treten nach operativer Therapie von Knochen- und Weichteilsarkomen in der Mehrzahl der Patient:innen, bedingt durch die Tumorresektion und auch Rekonstruktion, sehr häufig auf (1). Gleiches gilt für Patient:innen mit der Entwicklung von Osteonekrosen nach einer Chemotherapie, welche insbesondere bei subchondraler Lokalisation zu einer sekundären Arthrose führen können.

Nach Strahlentherapie sind muskuloskelettale Spätfolgen ebenfalls häufig; sie treten bei etwa einem Drittel der bestrahlten Kinder auf (2). Die Pathophysiologie gerade der muskulären Störungen ist noch nicht vollständig verstanden; wahrscheinlich spielen Durchblutungsstörungen, Parenchymschädigungen sowie Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle für eine eintretende Fibrosierung und Atrophie (3,4). Grundsätzlich spielen sich die Prozesse lokal ab – d.h. in der bestrahlten Region. Die Veränderungen können akut, subakut oder spät erst nach Jahren auftreten.

### Risikopopulation

#### Konsensusbasierte Empfehlung 12.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen

Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit Operationen oder möglichen Therapienebenwirkungen am muskuloskelettalem System sollen lebenslang eine orthopädische und auch sporttherapeutische Anbindung erfahren.

Die weitaus häufigsten muskuloskelettalen Komplikationen nach Behandlung einer Krebsbehandlung im Kindes- oder Jugendalter betreffen Patient:innen mit Knochen- bzw. Weichteilsarkomen. Hierbei handelt es sich zumeist um postoperative Komplikationen (z.B. Wundheilungsstörungen, (periprothetische) Infektionen, Pseudarthrosen bei biologischen Rekonstruktionen) (5). Deutlich seltener kann es durch Nebenwirkungen einer Systemtherapie und / oder Strahlentherapie zur Entwicklung von Knochennekrosen, in der Regel innerhalb der ersten Jahre nach der Erstdiagnose, kommen.

Neben den o.g. klassischen Komplikationen kommt es bei Kindern und Jugendlichen nach knöchernen Defektrekonstruktionen oder aber auch nach Resektion von Weichteilsarkomen mit/oder ohne Strahlentherapie häufiger zu Funktionsstörungen oder gar Gelenkkontrakturen. Die Entwicklung von Lymphödemen wird sehr häufig nach ausgedehnten Weichteilresektionen mit oder ohne (neo-) adjuvante Strahlentherapie beobachtet.

Trotz umfangreicher Physiotherapie, Lymphdrainage und auch Sporttherapie in den ersten postoperativen Jahren kann der ursprüngliche Bewegungsumfang nicht immer wiederhergestellt werden. Durch die Tumorresektion verlieren die Patient:innen immer auch eine mehr oder weniger große Menge an Muskulatur, welche nicht nur für die Gelenkbewegung, sondern auch für die Stabilisierung erforderlich ist. Auch hier kann trotz bester post- bzw perioperativer Rehabilitationsprogramme nicht immer eine Kompensation durch die verbliebene Muskulatur erzielt werden (z.B. Trendelenburg-Hinken nach Implantation einer Tumorprothese des Proximalen Femur).

Muskuloskelettale Nebenwirkungen nach Bestrahlung sind ebenfalls häufig. Risikofaktoren stellen ein junges Alter, höhere Dosierungen (>20- 30 Gy) und eine asymmetrische

Bestrahlung dar (3,6), wobei einzelne Skelettabschnitte während der maximalen Wachstumsphasen (0-6 Jahre und während der Pubertät) am strahlenempfindlichsten sind (7). Skelettale Hypoplasien und Wachstumsstörungen werden durch strahlenbedingte Störungen der Osteo- und Chondrogenese verursacht; Strahlendosen über 20-25 Gy gelten als entscheidend (8).

### **Vorsorgeempfehlungen**

Eine Langzeitnachsorge dient aus oben genannten Gründen daher häufig nicht primär der initialen Diagnose von Spätkomplikationen, sondern oftmals vielmehr der Diagnose und Therapie von über die Jahre entstandenen Folgeschäden, bedingt durch die Primärtherapie bzw. deren Folgekomplikationen am gesamten Bewegungsapparat. Patient:innen mit therapiebedingten Muskelinsuffizienzen können im Erwachsenenalter eine Vielzahl muskuloskelettaler Beschwerden an sämtlichen Lokalisationen entwickeln (z.B. Rückenschmerzen, Überlastung der gegenseitigen Extremität).

Die orthopädische Nachsorge darf sich nicht nur an der ursprünglichen Tumormanifestation orientieren, sondern muss den Körper als Ganzes betrachten. Eine gezielte Anamnese muss daher lebenslang auch auf Beschwerden in muskuloskelettalen Bereichen fernab der früheren Tumorerkrankung fokussieren. Gleiches gilt für die körperliche Untersuchung. Die onkologische, lokale Nachsorge bei Sarkomen endet im Gegensatz dazu in der Regel 10 Jahre nach der Operation.

Generell müssen funktionelle Störungen des Bewegungsapparates (u.a. Muskelinsuffizienzen, Überlastungen kontralateraler Körperabschnitte, Gelenkkontrakturen, Lymphödeme), ungeachtet der jeweiligen Tumorerkrankung, gegebenenfalls lebenslang therapiert werden. Im Vordergrund steht hier sicherlich die Sport- und Physiotherapie. Wichtig ist es, den Patient:innen auch Übungen bzw. Trainingseinheiten in Eigenregie zu vermitteln. Patient:innen mit Tumorerkrankungen – nicht alleinig Patient:innen mit einem Knochen- oder Weichteilsarkom – können u.a. aufgrund einer reduzierten Mobilität bzw. Sportfähigkeit Übergewicht entwickeln. Eine Anbindung an eine/einen Ernährungsberater:in kann hier sinnvoll sein.

Die meisten Patient:innen mit einem Knochensarkom können heutzutage extremitätenerhaltend operiert werden. Bei diaphysären Defekten kommen häufig biologische Rekonstruktionsverfahren zur Anwendung. Zwar kann es in den ersten Jahren zu Komplikationen (Pseudarthrosen, Frakturen, Infektionen) kommen. Nach mehr als 5 Jahren ist aber davon auszugehen, dass das Rekonstruktionsverfahren entweder aufgrund der zuvor genannten Komplikationen gescheitert ist oder aber eine Restitutio integrum eingetreten ist.

### **Nachsorge bei Patient:innen mit Prothese**

Bei gelenknahen Defekten wird in der Regel im Jugendalter eine modulare Tumorprothese – auch als Wachstumsprothese implantiert (9). Gerade nach Implantation von Wachstumsprothesen müssen, ungeachtet des Prothesenherstellers und des genauen Verlängerungsmechanismus, mehrere „Service-Operationen“ eingeplant werden, um die Prothese zu verlängern und ggf. geplant auszutauschen (insbesondere Wechsel auf Erwachsenenprothese). 10 Jahre nach der Erstoperation sollten diese extremitätenverlängernden Operationen aber nicht mehr nötig sein. Trotz der Verwendung von Wachstumsprothesen und / oder anderer Verfahren zur Erlangung einer ausgeglichenen Beinlänge (z.B. Epiphyseodese des gegenseitigen Beines) kann es zu Beinlängendifferenzen kommen. Hier muss in der Langzeitnachsorge auf den Ausgleich dieser Differenz achten.

Langzeitkomplikationen von Tumorendoprothesen betreffen insbesondere die untere Extremität. Im Bereich des Hüftgelenks kann es bei Patient:innen mit einem proximalen Femurersatz und Versorgung mit einem Duokopf zu einem Knorpelschaden kommen, so dass eine fest implantierte Pfanne erforderlich wird. Ein Versagen des Gelenkmechanismus bei Tumorprothesen im Bereich des Kniegelenks manifestiert sich durch ein subjektives Instabilitätsgefühl. Ein Wechsel des Gelenkmechanismus muss bei relevanter Instabilität operativ erfolgen, um eine abriebbedingte Ergussbildung und ggf. Schaftlockerung zu vermeiden. Eine aseptische Schaftlockerung tritt bei zementfreier Schaftverankerung nur äußerst selten im Langzeitverlauf auf (9).

Die zuvor genannten Langzeitkomplikationen sind mechanisch bedingt. Davon abzugrenzen ist die periprothetische Infektion. Diese tritt in ca. 90% der Fälle in den ersten zwei postoperativen Jahren auf – bedingt durch eine exogene intraoperative Kontamination mit häufig niedrig-virulenten Bakterien (z.B. *S. epidermidis*). Im Rahmen der Langzeitnachsorge treten periprothetische Infektionen zumeist nach einer Wechseloperation (insbesondere des Gelenkmechanismus) auf. Seltener kann die Infektion durch eine Bakteriämie (Panaritium, bakterielle Infektionen wie Abzesse, Zahnstatus) bedingt sein. Bei Vorliegen von periprothetischen Hautrötungen, Schmerzen und Ergüssen muss daher eine orthopädische Vorstellung erfolgen. Eine periprothetische Infektion kann nur innerhalb der ersten Wochen prothesenerhaltend therapiert werden. Zu einem späteren Zeitpunkt muss die Prothese explantiert werden und ein temporärer Zementplatzhalter implantiert werden. Eine Replantation führt leider in vielen Fällen zu einer verschlechterten Funktion. Zudem ist das Reinfektionsrisiko erhöht und in einigen Fällen die sekundäre Amputation unumgänglich.

### **Nachsorge bei Patient:innen nach Amputation**

Bei Beckensarkomen erfolgt insbesondere bei Kindern in der Mehrzahl der Fälle keine Rekonstruktion. Bei der sogenannten Hüftverschiebeplastik wird der Hüftkopf mit einem Anbindungsschlauch am verbleibenden Beckenknochen oder Sakrum fixiert. Die resultierende Beinlängendifferenz wird zumeist mit einer Absatzerhöhung von mehreren cm ausgeglichen. Dieser Ausgleich muss in der Langzeitnachsorge kontrolliert werden. Dennoch kommt es aufgrund des Trendelenburg-Hinkens nahezu immer zu einer reaktiven Skoliose. Diese wird kausal nicht behandelt, aber es bedarf einer intensiven Physiotherapie und Kräftigung der Rumpfmuskulatur. Regelmäßig auftretenden Lymphödeme sollen durch Lymphdrainage und / oder ggf. Kompressionsbandagen behandelt werden. Besondere Vorsicht ist bei z.B. bei einer Barrierestörung der Haut (z.B. bei Mückenstich, Mykosen, Panaritium) geboten, da aufgrund der Lymphabflussstörung ein Erysipel oder eine Phlegmone auftreten können. Eine frühzeitige Antibiose ist in diesen Fällen empfehlenswert (10).

### **Osteonekrosen**

Knochennekrosen spielen in der orthopädischen Langzeitnachsorge aus mehreren Gründen keine wesentliche Rolle. Viele der zumeist multilokulär auftretenden Knochennekrosen sind seit ihrer Entstehung oder im Verlauf asymptomatisch geworden und bedürfen daher keiner Therapie. Dies trifft insbesondere für Nekrosen zu, welche den subchondralen Knochen und sekundär den Gelenkknorpel nicht betreffen. Bei Nekrosen mit relevanter Beteiligung der zuvor genannten Strukturen ist es entweder durch gelenkerhaltende Therapien in den Frühstadien (z.B. retrograde Anbohrung, Kürettage des nekrotischen Knochens und Auffüllung mit autohomologem Knochen bzw. Knochenersatzstoff, Umstellungsosteotomien bei kleinen Defekten, autologe Chondrozytentransplantation) in den Jahren zuvor zu einer Beschwerdelinderung gekommen oder leider in den meisten Fällen, insbesondere bei Nekrosen im Bereich von Hüft- und Kniegelenk, bei relevantem Einbrechen der Gelenkfläche zur Implantation von

Endoprothesen (ggf. partiellen Gelenkersatzverfahren) – auch wenn der Zeitpunkt der Implantation insbesondere bei Kindern versucht wird, zeitlich durch Physio- und Schmerztherapie hinauszuschieben. Es muss immer bedacht werden, dass bei frühzeitiger Implantation einer Endoprothese eine höhere Anzahl an Wechseloperationen einkalkuliert werden muss.

Bei den zumeist älteren Patient:innen mit sekundären Arthrosen in der Langzeitnachsorge sollte aber immer eine orthopädische Anbindung erfolgen, um die Möglichkeit einer Endoprothesenimplantation abzuklären. Bei fehlender Möglichkeit eines endoprothetischen Ersatzes steht die Schmerz- und Physiotherapie zum Erhalt der verbliebenen Gelenkbeweglichkeit und zur Vermeidung von Kontrakturen im Vordergrund. Auch sollte eine Beratung hinsichtlich möglicher gelenkschonender Sportarten (Schwimmen, Fahrradfahren) erfolgen.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 12.2a

Starker Konsens, Konsensstärke: 96%, 27/28 ja; 0 Enthaltungen

Patient:innen mit strahlenbedingten Wachstumsstörungen sollten insbesondere während des Skelettwachstums kinderorthopädisch intensiv überwacht werden. Häufig kann durch wachstumslenkende Operationen an den Extremitäten eine Asymmetrie verhindert oder abgemildert werden.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 12.2b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung

Bei Patient:innen mit strahlenbedingten Wachstumsstörungen der Wirbelsäule empfiehlt sich eine enge Anbindung an ein Wirbelsäulenzentrum, um relevante Wirbelsäulendeformitäten frühzeitig zu erkennen und deren mögliche Progredienz zu vermeiden (konservativ und auch operativ).

### Muskulärer Hypoplasie nach Strahlentherapie

Muskuläre Schwäche, Hypoplasie und Atrophie sind häufige späte Nebenwirkungen einer Bestrahlung. Muskuläre Hypoplasien haben eine große Bedeutung für die physische Funktionalität und die Lebensqualität der Erkrankten. Gerade bei asymmetrischen Bestrahlungen können schwerwiegende Deformierungen entstehen. Besonders betroffen sind Kinder mit Neuroblastomen und Wilms-Tumoren, wahrscheinlich auch aufgrund des sehr jungen Alters, aber auch Kinder mit Sarkomen, vermutlich weil sie höhere Strahlendosen erhalten. Das weibliche Geschlecht ist ebenfalls ein Risikofaktor für eine muskuläre Hypoplasie (3). Selten wurden bei großflächiger Radiatio mehrerer spinaler Segmente einschließlich der paraspinalen Muskulatur auch Fälle einer Camptocormie oder „Dropped Head Syndrome“ beschrieben (11).

### Wachstumsminderung und – asymmetrie nach Strahlentherapie

Wachstumsstörungen können durch direkte und indirekte (letzteres über eine kraniale Bestrahlung und eine Hypophyseninsuffizienz, s. auch Kapitel *endokrinologische Spätfolgen*) Strahleneffekte entstehen. Die direkte Wachstumsstörung ist dosis- und altersabhängig (3,8).

Asymmetrien können funktionell, aber auch kosmetisch äußerst belastend sein. Gesichtasymmetrien sind beispielsweise nach Retinoblastombestrahlungen und resultierenden orbitalen Hypoplasien bekannt. Besonders Verkürzungen und Hypoplasien von Extremitäten, Beckenschiefstand, aber auch Wirbelsäulenverkürzungen und Kyphosen, Lordosen oder Skoliosen sind funktionell – aber auch kosmetisch- sehr relevante Therapiefolgen (3). Hier stellt u.a. die Bestrahlung der kraniospinalen Achse und die Berücksichtigung von Wachstumsfugen im Bestrahlungsfeld eine besondere Herausforderung dar. Neben der Strahlentherapie können auch operative Maßnahmen alleine oder additiv Auswirkungen auf Fehlstellungen und Asymmetrien haben; dies wurde für Eukleationen (Gesichtasymmetrie), aber auch für Laminektomien und Thoraxwandeingriffe (Wirbelsäulenverkrümmungen) beispielsweise bei Neuroblastomen und Nephroblastomen beschrieben (3,12). Eine enge orthopädische Anbindung ist bei diesen Patient:innen lebenslang erforderlich.

### **Osteitis nach Strahlentherapie**

Die Osteitis ist eine relative früh (nach 2-3 Jahren) eintretende Spätfolge und ist bedingt durch eine atrophische Knochenstörung. Obwohl die Osteitis formal noch keine Osteonekrose darstellt, besteht auch hier ein erhöhtes Risiko für eine pathologische Fraktur (8).

### **Follow-up / Therapie**

Die Dauer der Langzeitnachsorge variiert je nach Art der Erkrankung, Lokalisation und in der Vergangenheit durchgeführten Therapie (siehe oben). Bei Patient:innen mit einem Knochen- oder Weichteilsarkom ist aber generell fast immer mit – wenn auch ggf. geringen – funktionellen Einschränkungen zu rechnen. Daher sollte eine lebenslange orthopädische Anbindung empfohlen werden. Nicht selten führt die primäre Funktionseinschränkung, bedingt durch den Tumor selbst oder die dadurch notwendige Therapie, zu sekundären Problemen am muskuloskelettalen System. Im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen stehen immer konservative Therapien – Physiotherapie, Sporttherapie, Ergotherapie, Ernährungsberatung. Operative Therapien sind mit Ausnahme von Wechseloperationen von Tumorprothesen seltener.

## Literaturverzeichnis

1. Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, et al. Failure mode classification for tumor endoprotheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:418–29.
  2. Landier W, Bhatia S. Cancer survivorship: a pediatric perspective. *Oncologist.* 2008;13:1181-92.
  3. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10:249-62.
  4. Meadows AT, Gallagher JA, Bunin GR. Late effects of early childhood cancer therapy. *Br J Cancer Suppl.* 1992;18:S92-5.
  5. Harges J, Ahrens H, Gosheger G, Nottrott M, Dieckmann R, Henrichs MP, Streitbuerger A (2014): Management of complications in megaprotheses. *Unfallchirurg.* 117:607-613
  6. Ducassou A, Gambart M, Munzer C, Padovani L, Carrie C, Haas-Kogan D, et al. Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma : results from clinical trials NB90 and NB94. *Strahlenther Onkol.* 2015;191:604-12.
  7. Probert JC, Parker BR. The effects of radiation therapy on bone growth. *Radiology.* 1975;114:155-62.
  8. Fletcher BD. Effects of pediatric cancer therapy on the musculoskeletal system. *Pediatr Radiol.* 1997;27:623-36.
  9. Harges J, Guder W, Dudda M, Nottrott M, Podleska LE, Streitbuerger A. Current results of tumour endoprosthesis in adolescents and adults. *Orthopäde.* 2019;48:744-751.
  10. Harges J, Guder W, Streitbürger A, Podleska L, Rödder P, Täger G, et al. Treatment concepts for complications after resection and defect reconstruction of pelvic tumours. *Orthopäde.* 2020;49:133-141.
  11. Seidel C, Kuhnt T, Kortmann RD, Hering K. Radiation-induced camptocormia and dropped head syndrome: Review and case report of radiation-induced movement disorders. *Strahlenther Onkol.* 2015;191:765-770.
  12. Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1131-40.
- Wilson CL, Gawade PL, Ness KK. Impairments that influence physical function among survivors of childhood cancer. *Children.* 2015;2:1-36.

### 13. Psychosoziale Spätfolgen

Magdalena Balcerek, Katja Baust, Gisela Michel, Thomas Traunwieser

#### Hintergrund

##### Konsensusbasierte Empfehlung 13.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 32/32 ja; 0 Enthaltungen

Das wiederholte Monitoring der psychischen Gesundheit und psychosozialen Teilhabe von Kindern, Jugendlichen und (jungen) Erwachsenen während und nach einer Krebserkrankung mithilfe standardisierter Fragebögen und eines oder mehrerer nachfolgender psychosozialer Anamnesegespräche soll regelhafter Bestandteil eines multiprofessionellen (Langzeit-)Nachsorge-Angebots sein und bei jedem Langzeitnachsorgetermin stattfinden.

Psychosoziale Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter umfassen ein breites Spektrum möglicher Einschränkungen. Hierzu gehören u. a. eine erhöhte psychische Belastung, depressive Störungen, Angststörungen, posttraumatische Symptome (1), aber auch eine reduzierte Teilhabe am Bildungs-, Berufs- und Sozialleben (2) mit einhergehender finanzieller Beschränkung bis hin zu einer verringerten autonomen Lebensführung im Erwachsenenalter. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen können sich nach einer Krebserkrankung zusätzlich Verhaltensprobleme (im Sinne externalisierender Störungen, z.B. oppositionelles Verhalten, Impulsivität) ausbilden (1). Auch wenn zahlreiche der hier aufgeführten Einschränkungen auch in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet sind, kann eine Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter als "stressful life event" die Vulnerabilität der (Langzeit-)Überlebenden für psychosoziale Spätfolgen im oben genannten Sinne verstärken und somit die Prävalenz entsprechender Spätfolgen in dieser Population erhöhen.

Fatigue wird in dieser Leitlinie aufgrund des großen Einflusses auf das psychische Wohlbefinden und das Alltagsleben als psychosoziale Spätfolge eingeordnet (3), auch wenn vielfältige biologische Pathomechanismen zur Fatigue-Entstehung beitragen können. Ergänzend zu diesem Kapitel verweisen die Autor:innen generell auf die AWMF S3 Leitlinie "Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie" (4).

Im weiteren Verlauf des Kapitels werden besonders relevante und häufige (psychische) Einschränkungen gesondert dargestellt. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um solche Belastungen, für die im Rahmen der einschlägigen IGHG-Leitlinien ein Monitoring besonders empfohlen wurde bzw. für die aufgrund ihrer Relevanz eine gesonderte IGHG-Leitlinie eingeführt wurde (1-3). Weitere potentielle Spätfolgen mit psychosozialen Bezügen, die aufgrund zum Teil noch nicht ausgereifter Evidenzlage hier nicht in einem gesonderten Abschnitt erwähnt werden sind z.B. sexuelle Funktionsstörungen (5), Einfluss ungewollter Kinderlosigkeit (s. Kapitel *Fertilität nach Krebs*), Einfluss von Körperbildveränderungen, Einfluss chronischer Schmerzen sowie Störungen der Emotionsregulation und des Selbstwerts ohne spezifischen Störungsbezug. Diese Themenbereiche sollten idealerweise Teil des psychosozialen Anamnesegesprächs sein, gleichzeitig sind dies zumeist potentielle Spätfolgen, bei denen der multidisziplinäre Austausch im Rahmen eines multiprofessionellen (Langzeit-)Nachsorge-Teams eine besondere Rolle spielt.

## Risikopopulation

Die wichtigsten (untersuchten) Risikofaktoren für psychische Störungen und Symptome bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sind Arbeitslosigkeit, niedriger Bildungsstatus, Spätfolgen, chronische Schmerzen und weibliches Geschlecht (1). Weitere Risikofaktoren sind, soweit zutreffend, in den nächsten Teilabschnitten ausgeführt.

Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Fatigue sind psychische Komorbiditäten (insbesondere Angst, Depression, Stress), sowie das Vorliegen von (weiteren) Spätfolgen/gesundheitlichen Einschränkungen, Rezidivkrankungen und ein höheres Alter bei der Nachsorge. Ebenso gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fatigue bei Langzeitüberlebenden nach einer Strahlentherapie.

Hauptrisikofaktoren für geringere Bildungsabschlüsse sind die Primärdiagnose eines ZNS-Tumors bzw. auf das ZNS gerichtete Therapien, beeinträchtigte neurokognitive Funktionen (Evidenzgrad A), Immigrationsstatus und geringerer Bildungsgrad der Eltern.

Aktuellste Publikationen zeigen das Verbesserungspotential im Sinne einer zukünftig feineren Risikostratifizierung, welche die Bedeutung der individuellen Krankheitsverarbeitung und bestehender Coping-Strategien (6) unterstreicht, Erkenntnisse zu latent-class basierten Risikoprofilen konsequenter einbezieht und auf die individuelle Ebene überträgt (7) oder mithilfe großer registerbasierter Daten weitere Diversifizierungen anhand medizinischer Variablen ermöglicht (8). Aktuell wird jedoch aufgrund der geringen Trennschärfe der oben genannten, bereits gut untersuchten Risikofaktoren sowie der Bedeutung der individuellen Krankheitsverarbeitung unabhängig von medizinischen Risikofaktoren folgende Empfehlung abgeleitet:

### Konsensusbasierte Empfehlung 13.2a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 31/31 ja; 1 Enthaltung

Alle (Langzeit-) Nachsorge-Teilnehmer:innen sollen das wiederholte Monitoring zur psychischen Gesundheit durchlaufen, da psychische Einschränkungen, eine reduzierte Teilhabe am Bildungs-, Berufs- und Sozialleben sowie Fatigue grundsätzlich unabhängig von der Entität der primären Krebserkrankung, Behandlungsintensität/-form sowie individueller Krankheitsgeschichte auftreten können.

### Konsensusbasierte Empfehlung 13.2b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen

Risikopatient:innen für psychosoziale Spätfolgen sollen gezielt identifiziert werden.

### Konsensusbasierte Empfehlung 13.2c

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen

Alle im späteren Verlauf dieses Kapitels gesondert behandelten Einschränkungen sollen daher Mindest-Bestandteil\* des Monitorings sein.

\*[1] Stehen entsprechende Ressourcen nicht für alle Betroffenen zur Verfügung, kann mithilfe der in *Anhang 1* vorgeschlagenen Fragen ein mündliches Screening durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Screenings ist spätestens dann eine vertiefende Diagnostik durchzuführen.

Weitere Empfehlungen betreffen das Vorgehen nach dem Monitoring zur Verbesserung des Informationsflusses und der Vermittlung.

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 13.3a**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 2 Enthaltungen**

Nach Abschluss jedes Monitorings sollte eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen in schriftlicher Form bereitgestellt und (im Falle eines weiteren Abklärungs- und/oder Interventionsbedarfs) die weitere Anbindung initiiert werden.

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 13.3b**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 96%, 25/26 ja; 2 Enthaltungen**

Bei der Wahl der Anbindung kann erwogen werden, psychoonkologische Zusatzqualifikationen zu beachten, insbesondere, wenn im Anamnesegespräch eine eher geringe Krankheitsverarbeitung deutlich wurde. Im Falle zusätzlich notwendiger neurokognitiver Interventionen (s. Folgekapitel) kann ebenfalls ein regelmäßiger Informationsaustausch zwischen den zuständigen Stellen erwogen werden.

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 13.4**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 32/32 ja; 0 Enthaltungen**

Ein nahtloser Übergang zwischen Akuttherapie, Phase der protokollbasierten Nachsorge und Langzeitnachsorge ist von hoher Relevanz. Um diesen zu gewährleisten sollten Transitions- oder Übergabegespräche auch im Rahmen der psychosozialen Versorgung realisiert werden. Auch (ggf. fragebogenbasierte) Vorbefunde sollten den nachbehandelnden Ansprechpartner:innen zur Verfügung gestellt werden, wenn eine personelle Kontinuität der psychosozialen Mitarbeiter:innen zwischen den Phasen nicht realisiert werden kann.

Die Einbindung der Eltern in den diagnostischen und ggf. behandlerischen Prozess bei Kindern und Jugendlichen in der Langzeitnachsorge ist Standard, kann durch proxy-reports und, je nach Alter, Einbindung in das psychosoziale Anamnesegespräch oder ein gesondertes Gespräch realisiert werden. Mit zunehmendem Alter der Heranwachsenden sollte jedoch auch deren Autonomiebedürfnissen Rechnung getragen werden. Dies ist für Betroffene im Kindes- oder Jugendalter besonders relevant im Hinblick auf die Förderung der eigenverantwortlichen Gesundheitsfürsorge und langfristigen, lebenslangen Compliance zur Langzeitnachsorge. Psychosoziale, neurokognitive (s. Kapitel *Neuropsychologische Spätfolgen*), somatische Spätfolgen sowie Fatigue können auf vielfältige Weise miteinander verschränkt sein. So kann z.B. eine besonders hohe Belastung mit somatischen Spätfolgen eine depressive Erkrankung fördern, oder neurokognitive und Mobilitätseinschränkungen können die Vollendung einer (Schul-) Ausbildung oder eine autonome Lebensführung im Erwachsenenalter massiv beeinträchtigen. Umgekehrt gilt auch, dass psychische Störungen die körperliche Gesundheit und das Gesundheitsverhalten im Sinne eines gesunden Lebensstils (9) negativ beeinflussen können. Gleichzeitig verdeutlichen die zahlreichen Verschränkungen sowohl das Potential psychosozialer und lebensstilorientierter Interventionen für die langfristige Gesundheit der Betroffenen als auch die Notwendigkeit eines multiprofessionellen Versorgungsansatzes.

### Konsensusbasierte Empfehlung 13.5a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 31/31 ja; 1 Enthaltung

Die (Langzeit-)Nachsorge soll in einem multiprofessionellen Team durchgeführt werden, in dem mindestens ein:e psychosoziale:r Mitarbeiter:in vertreten ist.

### Konsensusbasierte Empfehlung 13.5b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 31/31 ja; 1 Enthaltung

Ist dies nicht möglich, sollten Betroffene an eine psychosoziale weiterführende Beratung mit kideronkologischer Expertise weitergeleitet werden.

### Konsensusbasierte Empfehlung 13.6

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung

Nach einer Krebserkrankung ist insbesondere bei Vorliegen einer psychischen Spätfolge das Auftreten eines risikoreichen Gesundheitsverhaltens wahrscheinlicher. Eine gezielte Aufklärung im multiprofessionellen Team soll gesundheitsförderndes Verhalten inklusive Sport und Bewegung sowie angepasster Ernährung betonen und regelmäßig zu thematisieren, beginnend mit der Akuttherapie. Dies hat auch das Potential, v.a. depressiven Störungen im späteren Leben vorzubeugen.

## Erläuterung der potentiellen Einschränkungen

### Psychische Belastung ("Psychological Distress")

Die psychische Belastung von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung ist während der Krebsbehandlung besonders hoch. Nach Therapieende nimmt sie mit der Zeit stetig ab (10) und kann sogar zu positiveren Erfahrungen wie Resilienz und posttraumatischem Wachstum führen (11). Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter können jedoch auch viele Jahre nach der Krebsbehandlung noch eine hohe psychische Belastung erleben (1), die sich in unterschiedlichen Störungsbildern manifestieren kann. So berichteten zwei deutsche Fall-Kontrollstudien über klinisch relevante psychische Belastung bei bis zu 32% der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter verglichen zu 14% bei Kontrollen ohne Krebserkrankung (12,13). Ähnliche Ergebnisse zeigten Kohortenstudien u.a. aus der Schweiz (14). Auch wenn das Konzept von „psychological distress“ im deutschen Sprachraum nicht so verbreitet ist, kann in der Praxis von einer hohen konzeptionellen Übereinstimmung mit einer Anpassungsstörung ausgegangen werden. Prinzipiell haben alle Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter unabhängig von der Krebsdiagnose und -behandlungsform ein Risiko für eine klinisch relevante Belastung (1). Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die (zusätzlich) an somatischen Spätfolgen leiden, haben jedoch ein besonders hohes Risiko. Ebenso haben Frauen, Unverheiratete, diejenigen mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status, einem geringeren Einkommen und Arbeitslose ein höheres Risiko (1).

### Wichtig:

Eine Nichtbehandlung einer psychischen Belastung kann dazu führen, dass Betroffene Schwierigkeiten haben, eine Arbeit, soziale Beziehungen und/oder Partnerschaften zu initiieren und aufrechtzuerhalten. Psychisch belastete Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter zeigen häufiger ein nachteiliges Gesundheitsverhalten: So rauchen sie häufiger und bewegen sich zu wenig.

Psychische Störungen, wie eine Angststörung oder Posttraumatische Belastungsstörungen (s. unten), können zudem auch die medizinische Nachsorge negativ beeinflussen. Ein hieraus resultierendes Vermeidungsverhalten kann dazu führen, dass Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter die Nachsorgen nur unregelmäßig oder gar nicht besuchen, und dadurch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von möglichen Spätfolgen oder eines Rezidivs erschweren oder gar verhindern.

### Angst(störungen)

Eine Krebsdiagnose im Kindes- oder Jugendalter ist auch trotz der hohen Überlebensraten mit fundamentalen Ängsten verbunden. Während der Krebstherapie erleben viele Kinder vermehrt Ängste (15); hiervon erreichen zwischen 20 und 30% Werte, welche die Diagnose einer Angststörung rechtfertigen (16). Doch auch nach Therapieende treten Ängste häufig auf: Zwischen 10 und 20% der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter in Deutschland erreichen Werte, die auf eine Angststörung hinweisen (12). Ängste können sich als Generalisierte Angststörung, Soziale Angststörung und Panikstörung äußern (13). Insbesondere bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die noch Kinder sind, können auch Trennungsängste (kodierte als Emotionale Störungen mit Trennungsangst) im Vordergrund stehen. Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter berichten außerdem von Sorgen in sozialen Situationen, von Sorgen vor der Reaktion anderer auf ihre (frühere) Krebserkrankung sowie von der Angst vor negativer Beurteilung (17). Spezifische Phobien scheinen dagegen nicht gehäuft aufzutreten (1). Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die an (zusätzlichen) somatischen Spätfolgen und/oder Schmerzen leiden, sind häufiger von Angststörungen betroffen. Zudem haben Frauen, Arbeitslose und jene mit niedrigerem Bildungsstatus ein erhöhtes Risiko für Angststörungen (1).

In der rein pädiatrischen Kohorte (bis 18 Jahre bei Diagnose) wird erst in den letzten Jahren vermehrt die Angst vor dem Auftreten einer erneuten Krebserkrankung („fear of cancer recurrence“) untersucht (18). Die Ergebnisse zeigen in der Regel, dass diese Angst unabhängig von Alter, Geschlecht und Zeit seit Diagnose häufig berichtet wird, wobei Ausprägung und klinische Signifikanz meist noch nicht sicher bestimmt werden können, aber starke Zusammenhänge zu anderen psychischen Einschränkungen bestehen (18), so dass Betroffene mit gewisser Wahrscheinlichkeit auch dann detektiert werden, wenn diese Ängste (noch) nicht mithilfe eines spezifischen Fragebogens erfasst werden.

### Depressive Störungen

Kurz nach der Krebsdiagnose leiden viele der Kinder und Jugendlichen unter klinisch relevanten depressiven Symptomen. Nach Therapieende sinkt der Anteil (16); dennoch zeigten deutsche Studien, dass 5-15% der Überlebenden auch lange nach der Diagnose noch von Depressionen berichten (12,13). Auch internationale Studien bestätigen das erhöhte Risiko für Depressionen nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter (1).

Neben den Kernmerkmalen einer depressiven Störung (Antriebsmangel, Stimmungsminderung, Schlafstörungen, Appetitverlust, Selbstwertproblematik) kann sich diese bei Kindern auch über (psycho-)somatische Symptome ("Bauchschmerzen") zeigen. Suizidale Ideen und Suizidversuche können gravierendster Ausdruck einer Depression sein (s. unten).

Unabhängig von Entität und Behandlungsintensität/-form können depressive Störungen auftreten. Es gibt jedoch Hinweise, dass Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, welche operiert wurden oder eine intensive Chemotherapie erhielten, ein höheres Risiko für depressive Störungen haben als Überlebende mit anderen Therapien (1). Ebenso zeigen Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit (zusätzlichen) somatischen Spätfolgen und/oder Schmerzen vermehrt depressive Störungen. Das höchste Risiko haben Frauen, Unverheiratete, jene mit niedrigem Bildungsstatus und Arbeitslose.

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit Depressionen zeigen oft ein risikoreicheres Gesundheitsverhalten; so konsumieren sie schon in jüngeren Jahren Alkohol und sind wenig physisch aktiv (1).

### Posttraumatische Belastungsstörung

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) manifestiert sich im Vollbild mit der typischen Symptomtrias aus Übererregung, Vermeidung und Intrusionen. Einschränkungen im Alltag können jedoch auch ohne Vollbild einer PTBS auftreten (PTSS = posttraumatische Stresssymptome). Der Ursprung der Belastung kann ein medizinisches Trauma (19) sein. Das Wiedererleben kann besonders belastende Situationen umfassen und zu unerwünschten und aufdringlichen Gedanken an die Krebserkrankung und -behandlung sowie Alpträumen und Flashbacks (Intrusionen) führen. Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter erfüllen häufiger ganz oder teilweise die diagnostischen Kriterien für eine PTBS im Vergleich zu ihren Geschwistern und der Allgemeinbevölkerung (1).

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit somatischen Spätfolgen und anderen psychischen Komorbiditäten haben ein erhöhtes Risiko für stressbedingte psychische Störungen, inklusive posttraumatische Belastungssymptome oder PTBS. Ein besonderes Risiko haben Frauen, Unverheiratete, jene mit niedrigerem Bildungsstatus und Arbeitslose (1).

Zu beachten ist, dass bei Kindern auch weniger spezifische Symptome Ausdruck einer PTBS sein können (19) wie z. B. Alpträume ohne dem belastenden Ereignis zuordnungsbarer Inhalte, Trennungängste, Verlust bereits erworbener Fähigkeiten, reduziertes Spielverhalten und/oder sozialer Rückzug. Bei Jugendlichen können hingegen Probleme der Emotionsregulation, Substanzmissbrauch sowie selbstverletzendes und riskantes Verhalten (20) im Vordergrund stehen.

#### Wichtig:

Von besonderer Relevanz ist die potentielle Vermeidung als typisches PTBS-Symptom auch im direkten medizinischen Nachsorgekontext: Wenn Betroffene nur noch unter größtem Stress ein Krankenhaus besuchen können, kann sich dies auf ihre Bereitschaft zur (Langzeit-) Nachsorge auswirken. Meiden diese dann wegen der posttraumatischen Belastung Arztbesuche und Diagnostik, kann dies im schlimmsten Fall die Entdeckung und Behandlung von Spätfolgen verzögern oder ganz verhindern, so dass unabhängig von der Symptombelastung mit PTBS-Symptomen im sonstigen Alltag eine Exploration und ggf. entsprechende Intervention zu empfehlen ist.

### Verhaltensprobleme

Verhaltensauffälligkeiten bzw. externalisierende Verhaltensprobleme (Störung des Sozialverhaltens, oder auch kodiert als kombinierte Störungen des Sozialverhaltens und der Emotionen, impulsives oder streitlustiges Verhalten, im deutschen Sprachraum auch inklusive hyperkinetischer Störungen) sind in der Zielgruppe insgesamt nur selten untersucht worden, was wahrscheinlich an der unzureichenden definitorischen Abgrenzung und dem begrenzten Altersrange bis meist 18 Jahren liegt. Die wenigen zur Verfügung stehenden Studien (im internationalen Rahmen zumeist *ohne* hyperkinetische Störung) deuten darauf hin, dass Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter im Vergleich zu ihren Geschwistern mit größerer Wahrscheinlichkeit klinisch signifikante Verhaltensprobleme und verstärkte Wutsymptome aufweisen (1), wobei keine bestimmten Risikofaktoren feststellbar waren. Es fehlen longitudinale Studien, um festzustellen, ob und in welche andere mögliche Störungsbilder sich diese Probleme im jüngeren Erwachsenenalter in der Zielgruppe möglicherweise übersetzen; plausibel anzunehmen ist, dass hier u. a. Depressionen sowie im geringeren Ausmaß emotional-instabile Störungsbilder und Impulskontrollstörungen wahrscheinlich sind.

### Suizid(gedanken)

Suizidale Gedanken können Symptom verschiedener psychischer/psychiatrischer Störungen sein, am häufigsten ist dies bei depressiven Störungen der Fall. Suizidale Gedanken oder lebensverneinende Ideen können in ihrer Konkretheit stark variieren. Es gibt Hinweise darauf, dass Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit höherer Wahrscheinlichkeit Suizidgedanken, wiederkehrende Suizidgedanken und vollendete Suizide haben als Kontrollgruppen. Zu den Risikofaktoren für Suizidalität gehören bestimmte Krebsarten, Depressionen, eine Anamnese mit Krampfanfällen, jüngeres Alter bei der Krebsdiagnose und männliches Geschlecht (1). Protektive Faktoren sind alle im Kontext sozialer Verbundenheit (z.B. verheiratet sein) angesiedelt (21). Neben der konkreten Exploration, die Suizidgedanken weder induziert noch verstärkt, kommt der Einschätzung der Intensität sonstiger, meist depressiver Symptome, eine hohe Bedeutung zu. Geringer Selbstwert, Schuldgefühle, Hoffnungslosigkeit, Gefühl der Leere, eine vergleichsweise geringe Antriebsarmut sowie geringe Impulskontrolle (letzteres vor allem bei Jugendlichen) stellt dabei die ungünstigste Kombination von Prognosefaktoren für die Wahrscheinlichkeit eines Suizid(-versuchs) dar. Bei Kindern und Jugendlichen können konkrete Hinweise wiederum fehlen und sozialer Rückzug und mangelndes Interesse an der Zukunft die ersten Hinweise darstellen. Hohe prognostische Kraft haben selbstverständlich auch vorangegangene Suizidversuche. Bei Intensivierung des Verdachts oder auch Unsicherheit ist unverzüglich an eine geeignete Stelle (z.B. je nach lokalen Modalitäten klinikinterne oder für die Region zuständige (jugend-)psychiatrische Notfallambulanz) zu überweisen und die Anbindung bzw. Ankunft des/der Patient:in dort sicherzustellen.

### (Cancer-related) Fatigue

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 13.7a**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 32/32 ja; 1 Enthaltung**

Im Rahmen des regelhaften Monitorings soll eine mögliche Fatigue mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst werden.

#### **Konsensusbasierte Empfehlung 13.7b**

**Starker Konsens, Konsensstärke: 96%, 26/27 ja; 1 Enthaltung**

Beim Vorliegen eines signifikanten Verdachts sollte zunächst ein Ausschluss körperlicher Fatigue-Ursachen erfolgen.

Fatigue ist ein vielschichtiges, multifaktorielles Leiden, welche als persistierende subjektive Wahrnehmung der körperlichen, emotionalen und/oder kognitiven Erschöpfung definiert werden kann, welche nicht kongruent zu aktueller Aktivität/Anstrengung ist. Typische Symptome können Müdigkeit, Lustlosigkeit, Schwäche, Verlust der körperlichen Belastbarkeit, Desinteresse, Motivationsverlust, Schlafstörungen, Traurigkeit, Frust- oder Reizbarkeit, seelische Erschöpfung, Angst, Konzentrationsstörungen, Verlust des Interesses am Leben sowie Entfremdung von Freunden und Familie sein. Eine tumorassoziierte/cancer-related Fatigue (hier: Fatigue) kann nicht nur während oder unmittelbar nach einer Krebserkrankung und -behandlung auftreten, sondern sich auch als Spätfolge Jahre nach Therapieende und Heilung manifestieren. Für Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sind Prävalenzen von 10-85% (2) bzw. 0 - 61.7 % berichtet worden. Ungeachtet des enormen Ranges an Ergebnissen ist davon auszugehen, dass der Anteil betroffener Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter im höheren Bereich liegt und Fatigue konsequent adressiert werden sollte (22). Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Fatigue sind hierbei psychische Komorbiditäten (insbesondere Angst, Depression, Stress), sowie das Vorliegen von (weiteren) Spätfolgen/gesundheitlichen Einschränkungen, Rezidivkrankungen und ein erhöhtes Alter bei der Nachsorge. Ebenso gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fatigue bei Überlebenden nach einer Strahlentherapie. Eine insgesamt höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität und ein zunehmender zeitlicher Abstand zur Therapie reduzieren hingegen das Risiko für das Auftreten einer Fatigue (2). Ein aktuelles Scoping Review betont, dass neben Risikofaktoren im engeren Sinne auch Vorläufer-Symptome, sowie modifizierende und Erhaltungsfaktoren von Fatigue insbesondere für die Interventionsforschung von großem Interesse sind und identifizierten 59 signifikante Outcomes im beschriebenen Sinne, von denen Depressionen, Geschlecht, aktuelles Alter, Behandlungsart, Schlafqualität und Beschäftigungsstatus am häufigsten (> 5 Studien) untersucht und als signifikant befunden wurden (22).

Die Erkennung von Fatigue ist aufgrund der teils unspezifischen Symptome herausfordernd und dennoch von besonderer Bedeutung, da sie die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität reduzieren und Betroffene daran hindern kann, ein "normales" Leben zu führen

Im Rahmen der Langzeitnachsorge sollen Erschöpfungszustände aktiv erfragt werden, und bei V. a. Fatigue eine solche mit validierten, spezifischen Fragebögen weiter eingeschätzt werden. Ergibt sich durch dieses Screening der Hinweis auf das Vorliegen einer Fatigue, sollen

Betroffene an einen erfahrenen Spezialisten/ eine erfahrene Spezialistin für Fatigue weitergeleitet werden, um eine weiterführende Diagnostik und geeignete Interventionen (störungsspezifisch, verhaltenstherapeutisch) zu veranlassen. Ein multimodaler Ansatz scheint hierbei den besten Erfolg zu erzielen. Neben der Aufklärung und Beratung der Betroffene zur Fatigue scheinen auch eine Optimierung des Lebensstils, insbesondere angepasster körperlicher Aktivität und der Einsatz von Bewegungstherapie, sowie kognitiv-verhaltenstherapeutisch basierte Maßnahmen und Stressreduktion einen positiven Effekt auf das Ausmaß und den Verlauf zu haben (23, 24); das aktuellste Review untersuchte außerdem die Effekte von Yoga (22).

Medikamentöse Ansätze umfassen beispielsweise den Einsatz von Hormonen (z. B. Testosteron, Melatonin) oder aber Psychoanaleptika (Methylphenidat); die Datenlage ist für eine Empfehlung zur Fatiguetherapie jedoch bislang noch unzureichend. Ein Behandlungsversuch mit Somatotropin kann bei Nachweis eines entsprechenden Mangels und einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung Erfolge erzielen. Auch können durch die Behandlung von Begleitsymptomen die Beschwerden der Fatigue teilweise verbessert werden.

Reduzierte Teilhabe und Bedeutung sozialer Reintegration

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 13.8a</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 32/32 ja; 1 Enthaltung</b>
Die Förderung der bildungsbezogenen, beruflichen und sozialen Teilhabe soll ein Bestandteil der multidisziplinären strukturierten (Langzeit-)Nachsorge sein.

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 13.8b</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 33/33 ja; 0 Enthaltungen</b>
Als Voraussetzung dafür wird eine standardisierte Erfassung z.B. von Schulleistungsproblemen und (Aus-)Bildungszielen zu Beginn und im Verlauf der Nachsorge sowie eine frühzeitige Planung, Initiierung und Vernetzung von sozialrechtlichen Hilfsangeboten und nachbetreuenden Institutionen empfohlen.

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 13.8c</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 33/33 ja; 0 Enthaltungen</b>
Bei Betroffenen, die erstmals im Erwachsenenalter ein multiprofessionelles Langzeit-Nachsorge-Angebot aufsuchen, sollten Informationen zu einem eventuellen Grad der Behinderung, einer (Teil-)Erwerbsminderung, langfristiger Arbeitsunfähigkeit sowie zu weiteren eventuellen Einschränkungen der beruflichen und gesellschaftlichen Teilhabe gezielt erfragt und ggf. eine neurokognitive Testung initiiert werden.

Bereits zu Beginn der onkologischen Erkrankung bestehen bei den Patient:innen und deren Familien individuelle soziale Risikofaktoren, die im weiteren Verlauf der Erkrankung und in Folge bei der sozialen Reintegration nach der Akuttherapie berücksichtigt werden müssen. Familiäre Herausforderungen wie Arbeitslosigkeit der Eltern oder sozioökonomische Probleme können sowohl zu einem schlechteren Behandlungsverlauf als auch zu einem signifikant schlechteren familiären Wohlbefinden führen (25). Insgesamt berichten Überlebende nach

einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter zwar von wenigen sozialen Spätfolgen (26); es zeigen sich allerdings vor allem Schwierigkeiten bei der Integration in die Peer-Gruppe nach einer onkologischen Erkrankung. Eine positive Reintegration scheint maßgeblich von sozialen Netzwerken, der Inanspruchnahme psychosozialer Maßnahmen und den Bemühungen einer Reintegration von den Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter und deren Eltern selbst abhängig zu sein (27).

Besonders Kinder und Jugendliche nach einem Hirntumor oder nach Therapien, die das ZNS miteinschließen, sind vermehrt von Problemen betroffen (28). Diese Schwierigkeiten sind vermutlich auf somatische und neurokognitive Einschränkungen zurückzuführen, die auch Probleme in der Ausbildung und der späteren Berufsfindung mit sich bringen. Hierzu kann auch die therapiebedingte Abwesenheit in der Schule während der Akuttherapie beitragen (29). Des Weiteren zeigt sich, dass Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter weniger häufig heiraten und im Vergleich zu ihren Geschwistern seltener in der Lage sind, unabhängig von ihren Eltern zu leben, was in weiterer Folge zu vermehrten sozioökonomischen Problemen einschließlich einem reduziertem Haushaltseinkommen führen kann (29). Insbesondere vor dem Hintergrund verringerter Leistungsressourcen aufgrund von Spätfolgen der onkologischen Erkrankung, zeigt sich die Notwendigkeit sozialer Reintegration vom Beginn der Erkrankung an.

## **Therapie**

Marchak *et al.* (1) haben im internationalen Rahmen geprüft, ob für Langzeit-Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter neben kognitiv-verhaltenstherapeutisch basierten Verfahren spezifische Interventionen zur Verfügung stehen. Eine gewisse Evidenz ergab sich für eine familienbasierte Gruppenintervention sowie für musikalisches Training (1).

Unabhängig von der spezifischen Ausrichtung der therapeutischen Anbindung profitieren die Betroffenen von einer Einordnung und Normalisierung psychischer Symptome bereits im Abklärungs- und Monitoringprozess, im Idealfall bereits im Rahmen einer (störungsspezifischen) Psychoedukation. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Abklärungsprozesses sollte außerdem die individuelle biografische Relevanz der onkologischen Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter, Informationen zu Therapieform, -dauer und -bürde sowie zu somatischen Spätfolgen und Erkenntnisse zur bisherigen Krankheitsverarbeitung und individuellen Ressourcen umfassen und dem ambulanten Behandler: innen übermittelt werden. Jedes psychosoziale Anamnesegespräch profitiert von einer ausführlichen Würdigung der individuellen Bewältigungsmechanismen. Dies gilt umso mehr, wenn aufgrund somatischer Spätfolgen oder Risiken im multiprofessionellen Austausch die Notwendigkeit von Lebensstil- bzw. Verhaltensänderungen deutlich wird, für die entsprechende Erfahrungen und Ressourcen der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter genutzt werden können.

Für die meisten genannten psychischen Einschränkungen gelten darüber hinaus grundsätzlich eigene Leitlinien zur Behandlung (s. Tabelle 13.1 und 13.2 getrennt für Betroffene < bzw. => 18 Jahre), wobei auch hier in der Regel kognitiv-verhaltenstherapeutisch basierten Verfahren (neben ggf. medikamentöser Behandlung im Rahmen einer fachärztlich-psychiatrischen Anbindung) der größte Stellenwert eingeräumt wird. Darüber hinaus wird immer deutlicher, in welchem Ausmaß körperliche Aktivität dazu beitragen kann, depressive Beschwerden zu verringern (30).

Diagnose (ICD-10)	Leitlinien-gesellschaft	Online-Verfügbarkeit
Depressive Episode (F32)	Leitlinien unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	<a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-043">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-043</a>
Phobische Störungen (F40)		<a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028</a>
Andere Angststörungen (F41)		
Zwangsstörungen (F42)		<a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-007I_S3_Zwangsstoerungen_Kindes- und_Jugendalter_2021-06.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-007I_S3_Zwangsstoerungen_Kindes- und_Jugendalter_2021-06.pdf</a>
Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)	Leitlinie der deutschsprachigen Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)	<a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/155-001I_S3_Posttraumatische_Belastungsst oerung_2020-02_1.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/155-001I_S3_Posttraumatische_Belastungsst oerung_2020-02_1.pdf</a>
Kombinierte Störungen des Sozialverhaltens und der Emotionen (F92)		<a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-020I_S3_Stoerungen_des_Sozialverhalt ens_2018-09_1.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-020I_S3_Stoerungen_des_Sozialverhalt ens_2018-09_1.pdf</a>
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS, F90)	AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin	<a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045</a>

Tabelle 13.1 Relevante (psychische) Störungen und Behandlungsleitlinien (Kinder und Jugendliche)

Diagnose (ICD-10)	Leitlinie mit Online Verfügbarkeit	
Unipolare Depressionen (F32, F33)	Nationale Versorgungs-Leitlinie	<a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005</a>
Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)	Leitlinie der deutschsprachigen Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)	155-001I_S3_Posttraumatische_Belastungsstörung_2020-02_1.pdf
Angststörungen (F40.0, F40.1, F40.2, F41.0, F41.1)	AWMF-Leitlinie	<a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028</a>
Umgang mit Suizidalität (in Vorbereitung)	AWMF-Leitlinie	<a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-028">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-028</a>
(Cancer_related)* Fatigue	European Society for Medical Oncology  AWMF-Leitlinie „Müdigkeit“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.	<a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-supportive-and-palliative-care/clinical-practice-guidelines-cancer-related-fatigue">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-supportive-and-palliative-care/clinical-practice-guidelines-cancer-related-fatigue</a>  <a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002I_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002I_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf</a>

Tabelle 13.2 Relevante psychische Störungen und Behandlungsleitlinien (Erwachsene)

\* eine eigene Leitlinie für (cancer-related) Fatigue ist auf nationaler Ebene nicht verfügbar. Die S3 Leitlinie „Müdigkeit“ enthält wenig spezifische Informationen für die Zielgruppe dieser Leitlinie; es sei hier daher am ehesten auf die englischsprachige ESMO Guideline verwiesen

## Anmerkungen und wichtige Forschungsfragen

Der Fokus eines Leitlinienkapitels für psychosoziale Spätfolgen ist per Definition ein Stück weit defizitorientiert. Dennoch: Der überwiegende Anteil der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sind im Erwachsenenalter gut adaptiert und können sowohl von Coping-Strategien als auch einem posttraumatischen Wachstum profitieren, wobei funktionale und dysfunktionale Anpassungsprozesse auch parallel bestehen können. Speziell jüngere Betroffene haben bereits von einer professionellen, ressourcenorientierten und sich stetig weiterentwickelnden psychosozialen Versorgung während Akuttherapie und protokollbasierter Nachsorge im deutschsprachigen Raum profitiert (4). Es soll daher nicht unerwähnt bleiben, dass sich oben genannte Ergebnisse zum Teil noch auf (internationale und ältere) Kohorten beziehen, die zum Teil im deutlich geringeren Ausmaß in eine solche Versorgung eingebunden waren.

Gerade wenn psychosoziale Spätfolgen bereits im Kindes- oder Jugendalter auftreten, betreffen diese auch das (erweiterte) Familiensystem, vor allem Eltern und Geschwister. Eine

Verbesserung der Angehörigenberatung im Hinblick auf deren eigenen Einschränkungen ist wünschenswert, trifft jedoch nicht den Fokus dieser Leitlinie. Die Einbindung der Eltern, wie in der Einleitung beschrieben, ist davon selbstverständlich unbenommen.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, Coping-Strategien und andere Ressourcen sowie Variablen der individuellen Krankheitsverarbeitung noch besser systematisch zu erfassen (6), zunächst im Forschungskontext, aber im Falle weiterer Evidenz z.B. auch im Sinne einer zukünftigen Optimierung des fragebogenbasierten Monitorings. Dies ist im Sinne der oben bereits erwähnten Potentiale einer verbesserten Risikostratifizierung, bei denen der Ausbau von Forschung zu psychischen Risikoprofilen (7) und der Nutzung von Registerdaten (8) auch außerhalb von Skandinavien (31) sicherlich ebenfalls eine zunehmende Rolle zukommt. Auch ein Ausbau von Studien zu Angst vor dem Wiederauftreten einer Krebserkrankung (18) ist wünschenswert, um entsprechende Instrumente dann, ebenfalls vorbehaltlich weiterer Evidenz, ggf. in zukünftige fragebogenbasierte Monitorings aufnehmen zu können. Generell zeichnet sich ab, dass in diesem Zusammenhang zielgruppenspezifische Outcomes (im Vergleich zum derzeitigen eher störungsspezifischen Ansatz) eine größere Rolle spielen sollten.

Die oben beschriebenen Desiderata können auch den Ausbau von ebenfalls anzustrebenden, zielgruppenspezifischeren psychosozialen bzw. multidisziplinären Interventionen und Präventionsmaßnahmen unterstützen. Letztere setzen im Idealfall bereits lange vor Beginn der Langzeitnachsorge an und dienen im Sinne einer nahtlosen psychosozialen Versorgung von der Akuttherapie bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter nicht nur der Prävention psychischer Störungen, sondern auch einer verbesserten Transition und einer optimalen Nachsorgeadhärenz. Im Kontext zukünftiger Interventionsforschung und Versorgung wird außerdem deutlich, dass Alter und Entwicklungsstand bei Ersterkrankung eine stärkere Berücksichtigung erfahren sollten (z.B. 32).

Nicht zuletzt sei erneut auf die Bedeutung der psychosexuellen Entwicklung und der Prävention sexueller Funktionsstörungen für die psychosoziale Gesundheit in der Zielgruppe hingewiesen. Auch hier wurde im Rahmen eines aktuellen Scoping-Reviews (5) ein Ausbau von Studien gefordert, die im Idealfall in der Zukunft aufgrund der Relevanz in einem eigenen Leitlinienkapitel münden.

## Literaturverzeichnis

1. Marchak JG, Christen S, Mulder RL, Baust K, Blom JMC, Brinkman TM, Elens I, Harju E, Kadan-Lottick NS, Khor JWT, Lemiére J, Recklitis CJ, Wakefield CE, Wiener L, Constine LS, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, Vetsch J, Lee JL, Michel G; International Guideline Harmonization Group psychological late effects group. Recommendations for the surveillance of mental health problems in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2022 Apr;23(4):e184-e196.
2. Devine KA, Christen S, Mulder RL, Brown MC, Ingerski LM, Mader L, Potter E, Sleurs C, Viola A, Waern S, Constine LS, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, Michel G, Gilleland Marchak J, Schulte F on behalf of the IGHG psychological late effects group. Recommendations for the surveillance of education and employment outcomes in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Cancer.* 2022. Epub ahead of print.
3. Christen S, Roser K, Mulder RL, Ilic A, Lie HC, Loonen JJ, Mellblom AV, Kremer LCM, Hudson MM, Constine LS, Skinner R, Scheinemann K, Gilleland Marchak J, Michel G; IGHG psychological late effects group. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *J Cancer Surviv.* 2020 Dec;14(6):923-938.
4. Schröder HM, Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer BM, et al. Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie – AWMF S3 Leitlinie Register Nr. 025/002. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). 2019.
5. Yang F, Ho KY, Yorke J, Lam KKW, Liu Q, Guo L, et al. Research progress on sexual functioning and associated factors in childhood cancer survivors: a scoping review. *EClinicalMedicine.* 2024;73:100861.
6. Maas A, Maurice-Stam H, Feijen EM, Teepeen JC, van der Aa-van Delden AM, Streefkerk N, et al.; DCCSS-LATER Study Group. Risk and protective factors of psychosocial functioning in survivors of childhood cancer: Results of the DCCSS-LATER study. *Psycho-Oncology.* 2024;33(10):e9313.
7. Deng WH, Lie HC, Ruud E, Loge JH, Kiserud CE, Rueegg CS. Profiles of fatigue and psychological symptoms in long-term childhood, adolescent, and young adult cancer survivors—the NOR-CAYACS study. *Cancer Med.* 2024;13(22):e70425.
8. Sørensen GV, Mogensen H, Holmqvist AS, Kenborg L, Pedersen C, Nielsen TT, et al. Psychiatric disorders among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia in Denmark and Sweden. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;[e31361].
9. Lown EA, Hijjiya N, Zhang N, Srivastava DK, Leisenring WM, Nathan PC, et al. Patterns and predictors of clustered risky health behaviors among adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2016;122(17):2747–2756. doi:10.1002/cncr.30106.
10. Larsson G, Mattsson E, von Essen L. Aspects of quality of life, anxiety, and depression among persons diagnosed with cancer during adolescence: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer.* 2010;46(6):1062-1068. doi:10.1016/j.ejca.2010.01.02.
11. Berkman AM, Robert RS, Roth M, Askins MA. A review of psychological symptoms and post-traumatic growth among adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *J Health Psychol.* 2022;27(4):990-1005. doi:10.1177/1359105320971707.
12. Burghardt J, Klein E, Brähler E, Ernst M, Schneider A, Eckerle S, et al. Prevalence of mental distress among adult survivors of childhood cancer in Germany—Compared to the general population. *Cancer Medicine.* 2019;8(4):1865-1874. doi:10.1002/cam4.1936.
13. Seitz DC, Besier T, Debatin KM, Grabow D, Dieluweit U, Hinz A, et al. Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence. *Eur J Cancer.* 2010 Jun;46(9):1596-606. doi: 10.1016/j.ejca.2010.03.001. PMID: 20381339.
14. Michel G, Rebholz CE, von der Weid NX, Bergstraesser E, Kuehni CE. Psychological distress in adult survivors of childhood cancer: the Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1740-1748. doi:10.1200/JCO.2009.23.4534.

15. Lee ARYB, Low CE, Yau CE, Li J, Ho R, Ho CSH. Lifetime burden of psychological symptoms, disorders, and suicide due to cancer in childhood, adolescent, and young adult years: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177(8):790–799. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2168.
16. Yardeni M, Abebe Campino G, Hasson-Ohayon I, Basel D, Hertz-Palmor N, Bursztyn S, et al. Trajectories and risk factors for anxiety and depression in children and adolescents with cancer: A 1-year follow-up. *Cancer Med.* 2021 Aug;10(16):5653-5660. doi: 10.1002/cam4.4100. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34309238; PMCID: PMC8366094.
17. McDonnell GA, Salley CG, Barnett M, DeRosa AP, Werk RS, Hourani A, et al. Anxiety among adolescent survivors of pediatric cancer. *J Adolesc Health.* 2017 Oct;61(4):409-423. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.04.004. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28729145; PMCID: PMC5665366.
18. Russell KB, Roberts A, Wright H, Henry B, Omobhude OF, Holmer P, et al. Fear of cancer recurrence experienced by pediatric survivors of childhood cancer: a scoping review. *Support Care Cancer.* 2024;32(9):588.
19. De Young AC, Paterson RS, Brown EA, Egberts MR, Le Brocque RM, Kenardy JA, et al. Topical review: medical trauma during early childhood. *J Pediatr Psychol.* 2021;46(7):739-746. doi:10.1093/jpepsy/jsab045.
20. Dyregov A, Yule W. A review of PTSD in children. *Child Adolesc Ment Health.* 2006;11(4):176-184. doi:10.1111/j.1475-3588.2005.00384.
21. Foehn SN. Exploring suicide ideation, attempt, mortality, and the associated factors in childhood cancer patients and survivors: A scoping review. Master's thesis, University of Lucerne, Luzern. 2023.
22. Levesque A, Caru M, Duval M, Laverdière C, Marjerrison S, Sultan S. Cancer-related fatigue in childhood cancer survivors: A systematic scoping review on contributors of fatigue and how they are targeted by non-pharmacological interventions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;179:103804.
23. Van Dijk-Lokkart EM, Steur LMH, Braam KI, Veening MA, Huisman J, Takken T, et al. Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66:e27949.
24. Weis J, et al. Fatigue bei Krebserkrankungen: Erkennen – Behandeln – Vorbeugen. Schattauer. 2014.
25. Acharya S, Hsieh S, Shinohara ET, DeWees T, Frangoul H, Perkins SM. Effects of race/ethnicity and socioeconomic status on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Jul;38(5):350-354. doi:10.1097/MPH.0000000000000591.
26. Bitsko MJ, Cohen D, Dillon R, Harvey J, Krull K, Klosky JL. Psychosocial late effects in pediatric cancer survivors: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Feb;63(2):337-343. doi:10.1002/pbc.25773.
27. Peikert ML, Inhestern L, Krauth KA, Escherich G, Rutkowski S, Kandels D, et al. Returning to daily life: A qualitative interview study on parents of childhood cancer survivors in Germany. *BMJ Open.* 2020 Mar 8;10(3):e033730. doi:10.1136/bmjopen-2019-0337
30. Frederiksen LE, Mader L, Feychting M, Mogensen H, Madanat-Harjuoja L, Malila N, Tolkkinen A, Hasle H, Winther JF, Erdmann F. Surviving childhood cancer: a systematic review of studies on risk and determinants of adverse socioeconomic outcomes. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15;144(8):1796-1823. doi: 10.1002/ijc.31789. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30098012.
28. Frederiksen LE, Mader L, Feychting M, Mogensen H, Madanat-Harjuoja L, Malila N, Tolkkinen A, Hasle H, Winther JF, Erdmann F. Surviving childhood cancer: a systematic review of studies on risk and determinants of adverse socioeconomic outcomes. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15;144(8):1796-1823. doi: 10.1002/ijc.31789. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30098012.
29. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuis MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 20;36(21):2190-2197. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5552. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874134; PMCID: PMC6053297.
30. Bendau A, Petzold M, Ströhle A. Bewegung, körperliche Aktivität und Sport bei depressiven Erkrankungen. *NeuroTransmitter.* 2022;33(1-2):52–61. German. doi: 10.1007/s15016-021-9343-y. Epub 2022 Feb 15. PMCID: PMC8852946.

31. Aleshchenko E, Swart E, Spix C, Voigt M, Trocchi P, Langer T, Calaminus G, Baust K, Glogner J, Ihle P, Küpper-Nybelen J, Lüpkes C, Kloppe T, Horenkamp-Sonntag D, Meier I, Marschall U, Dröge P, Klein M, Weiss A, Apfelbacher C. Long- term care, care needs and wellbeing of individuals after cancer in childhood or adolescence (VersKiK): study protocol of a large scale multi-methods non-interventional study. BMC Health Serv Res. 2022 Sep 20;22(1):1176.
32. Darlington AE, Wakefield CE, van Erp LME, van der Graaf WTA, Cohn RJ, Grootenhuis MA. Psychosocial consequences of surviving cancer diagnosed and treated in childhood versus in adolescence/young adulthood: A call for clearer delineation between groups. Cancer. 2022 Jul 15;128(14):2690-2694. doi:10.1002/cncr.34257. Epub 2022 May 17. PMID: 35579570.

### **Anhang 1/ Screeningfragen entsprechend Empfehlung 1 und 2 bei limitierten Monitoring-Ressourcen**

- "Haben Sie sich traurig, wütend oder weniger interessiert an Dingen gefühlt als sonst?"
- "Haben Sie sich besorgt, angespannt oder gestresst gefühlt, oder wurden Sie von Gefühlen überwältigt?"
- "Hatten Sie Schwierigkeiten, mit Gedanken oder Erinnerungen an die Krebserkrankung umzugehen?"
- "Hatten Sie Gedanken daran, sich etwas anzutun oder sich das Leben zu nehmen?"
- "Haben Sie in Erwägung gezogen, sich an eine Gesundheitsfachperson zu wenden, um Unterstützung hinsichtlich der psychischen Gesundheit zu erhalten?"
- „Werden Sie leicht müde?"
- "Sind Sie zu müde oder erschöpft, um Dinge zu tun, die Sie gerne tun“?

## 14. Neuropsychologische Spätfolgen in der Langzeitnachsorge

Katja Baust, Thomas Traunwieser

### Hintergrund

Zu einer adäquaten neuropsychologischen Versorgung innerhalb der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie existieren für den Zeitraum der Akutversorgung bereits fundierte Leitlinien im nationalen und internationalen Bereich. Im deutschsprachigen Raum ist hierbei vor allem die S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ zu nennen, die eine ausführliche Aufstellung neuropsychologischer Begleitung innerhalb der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie beschreibt (1). Ebenfalls wird die Notwendigkeit der neuropsychologischen Versorgung in der Nachsorge angesprochen. Die Fachgruppe Neuropsychologie der Psychosozialen Arbeitsgemeinschaft der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (PSAPOH) liefert mit dem Handbuch „Neuropsychologische Diagnostik in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ (ND-POH 1.0) ein Manual für Psycholog:innen und Diagnostiker:innen und einen praktischen Leitfaden zur Durchführung standardisierter Tests und deren Interpretation im Kontext onkologischer Erkrankungen mit Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) in der Akutphase und der Nachsorge<sup>1</sup>. Als weitere Leitlinien sind die Guidelines der Children's Oncology Group (2) und aktuell auch der Entwurf einer internationalen Übereinkunft über die International Guideline Harmonization Group (IGHG) zu „Neurocognitive problems“ zu erwähnen, welcher sich aktuell noch in Bearbeitung befindet (siehe: [ighg.org](http://ighg.org)). In anderen Standards, wie z.B. im aktuellen internationalen Konsens zu Quality of Survival von onkologischen Erkrankungen, werden ebenfalls neuropsychologische Teilbereiche angesprochen (3, 4).

Für den deutschsprachigen Raum soll mit der vorliegenden Leitlinie ein verbindlicher Konsens für die neuropsychologische Langzeitnachsorge erreicht werden, da aufgrund der kognitiven Auffälligkeiten und Herausforderungen für Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter eine umfangreiche Versorgung in der Langzeitnachsorge maßgeblich zur Teilhabe und Lebensqualität beiträgt. In weiterer Folge soll auf die wesentlichen Punkte neuropsychologischer Versorgung in der Langzeitnachsorge näher eingegangen werden und die Notwendigkeit einer Etablierung struktureller neuropsychologischer Langzeitversorgung hervorgehoben werden.

---

<sup>1</sup> Das Handbuch ND-POH 1.0 kann auf Anfrage über die Seite des HIT-Netzwerks der Deutschen Kinderkrebsstiftung bezogen werden: <https://www.kinderkrebsstiftung.de/forschung/hit-netzwerk/>

## Risikopopulation

### Konsensusbasierte Empfehlung 14.1

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 0 Enthaltungen

Eine langfristige neuropsychologische Nachsorge soll aufgrund von multifaktoriellen Risikofaktoren nach einer onkologischen Erkrankung mit Beteiligung des ZNS auch noch lebenslang nach der Erkrankung standardmäßig angeboten und durchgeführt werden, um akute und im Verlauf zunehmend relevanter werdende Spätfolgen abzuklären, Interventionen einzuleiten und Bedrohungen der Teilhabe abzuwenden.

Die Notwendigkeit eines kontinuierlich fortlaufenden Monitorings neuropsychologischer Funktionen in der Langzeitnachsorge ergibt sich aus diversen Belegen von Auffälligkeiten in kognitiven Bereichen und damit einhergehenden Einschränkungen in der Teilhabe des Alltags bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit Beteiligung des ZNS. Je nach Lokalisation und Behandlung zeigen sich Einschränkungen in Bereichen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen, Sprache und Motorik, was sich bei einer Diagnostik als Abnahme des Intelligenzquotienten (IQ) niederschlägt (5). Ursachen und Ausprägungsgrad sind dabei vor allem von Faktoren wie dem Alter bei Diagnose und Therapie, der Behandlungsintensität, der Lokalisation des Tumors, der Zielbereiche der Behandlung im ZNS, sowie von der Art der Therapie (z.B. Radiotherapie) und begleitenden Faktoren wie dem Vorliegen eines Hydrozephalus oder dem Ausmaß der Resektion abhängig (6). Die bereits in der Akuttherapie und im frühen Bereich der Nachsorge auftretenden neuropsychologischen Auffälligkeiten können sowohl fortlaufend im Bereich der Langzeitnachsorge zu Einschränkungen in der Teilhabe führen bzw. können auch im späteren Verlauf des Erwachsenenalters als relevante Einschränkungen neu auftreten bzw. erneut relevant werden. Nach einer Radiotherapie können beispielsweise auch noch Jahre nach der Behandlung Spätfolgen auftreten bzw. werden diese erst nach Jahren tatsächlich manifest und erfordern somit als Standard eine Überprüfung neuropsychologischer Funktionen auch im späten Erwachsenenalter (7). Aber auch bei Beobachtungspatient:innen, deren Tumore des ZNS keiner weiteren onkologischen Behandlung bedürfen, können neuropsychologische Spätfolgen im relevanten Maße auftreten (8). Ebenso können sich abseits von soliden Tumoren neuropsychologische Auffälligkeiten nach ZNS-Beteiligung in der Langzeitnachsorge zeigen und eine entsprechende Versorgung notwendig machen (9).

Da für Überlebende nach einer Krebserkrankung im frühen und späteren Erwachsenenalter im Bereich der Teilhabe spezifische Herausforderungen in ihrer Lebensgestaltung bestehen, welche sich von den Anforderungen an Kinder und Jugendliche wesentlich unterscheiden, muss eine entsprechende neuropsychologische Langzeitnachsorge auch im Erwachsenenalter sichergestellt werden. Herausforderungen, wie Berufstätigkeit und ein selbständiges, eigenständiges Leben außerhalb gewohnter Strukturen der Herkunftsfamilie, stellen für erwachsene Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach einer ZNS-Beteiligung zumeist eine vielfältige Herausforderung dar und bedürfen einer adaptierten intensivierten Versorgung, um im Sinne einer Langzeitnachsorge begleitet zu werden. Mit der Transition ins Erwachsenenalter bleiben dabei in spezifischen Risikogruppen bereits aufgetretene Einschränkungen neuropsychologischer Funktionen bestehen bzw. können durch neue "Meilensteine" der Entwicklung (z.B.: Selbstständigkeit, Eintritt ins Berufsleben), immanente Auffälligkeiten vermehrt relevant werden und zu Einschränkungen in der Teilhabe führen (10, 11). Dies ist dabei vor allem auf einen sich kontinuierlich

erweiternden Unterschied neuropsychologischer Funktionen im Vergleich zur Normpopulation zurückzuführen und wird allgemein als “growing into deficit” bezeichnet (12). Die betreffenden neuroanatomischen Mechanismen werden u.a. im veränderten Wachstum der weißen Substanz vermutet, die sich sowohl durch den raumfordernden Prozess in der Gehirnmasse selbst, als auch durch therapiebedingte Interventionen wie Radiotherapie ergeben können und zu Einschränkungen in den Hirnreifungsprozessen und damit einhergehenden kognitiven Funktionen führt (7, 13). Dabei zeigen sich nicht nur durch diese Mechanismen neuropsychologische Spätfolgen, Einschränkungen der Teilhabe und damit einhergehende entwicklungsbedingte, soziale und psychische Auffälligkeiten. Ebenfalls stellt bereits die Erkrankung selbst eine Bedrohung dar und kann neuronale Auswirkungen zeigen, die später psychische Folgen nach sich ziehen können (14), siehe hierzu Kapitel *Psychosoziale Spätfolgen*). Fehlende spezialisierte Strukturen führen aktuell zu einer Unterversorgung im Bereich der neuropsychologischen Langzeitnachsorge.

### Vorsorgeempfehlungen

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 14.2a</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 32/32 ja; 1 Enthaltung</b>
Die neuropsychologische Diagnostik soll wesentliche neuropsychologische Dimensionen abbilden und sich auf aktuelle Empfehlungen und Leitlinien stützen, um ein umfassendes Bild möglicher kognitiver Defizite und daraus resultierenden Einschränkungen der Teilhabe zu erhalten.

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 14.2b</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 5 Enthaltungen</b>
Die neuropsychologische Diagnostik sollte dabei insbesondere im regelmäßigen Intervall von 5 Jahren erfolgen.

Bereits vorhandene internationale Guidelines beziehen sich bei der Beschreibung neuropsychologischer Diagnostik vor allem auf eine Durchführung im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien und damit einhergehendem neuropsychologischen Monitoring. So geben beispielsweise die *Quality of Survival-Group* der *European Society for Paediatric Oncology* (SIOPE) eine Übersicht über neuropsychologische Dimensionen und Verfahren, welche im Rahmen europäischer Studien für Überlebende nach Hirntumoren für die Altersklassen unter 5 und über 5 Jahren einsetzbar sind, die sich nach dem *Core-Plus*-Ansatz in einen Teil mit obligatorischen Verfahren und zusätzlichen optionalen Tests und Fragebögen aufteilt (3, 4). Die *Children’s Oncology Group* (COG) bietet ebenfalls eine Übersicht über zu erfassende neuropsychologische Fertigkeiten und Tests, die in der Testbatterie ALTE07C1 zusammengefasst sind, welches seine Anwendung in einem Drei-Stufen-Modell der Umsetzung und Implementierung findet (2, 15). Für eine Beschreibung der Diagnostik in der neuropsychologischen Versorgung, auch über diesen Kontext hinaus, bietet vor allem das Manual *Neuropsychologische Diagnostik in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie* (ND-POH 1.0) der Fachgruppe Neuropsychologie der PSAPOH Orientierung. Erweiternd kann ebenfalls die S3-Leitlinie *Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie* herangezogen werden (1). In beiden Quellen wird eine umfangreiche Übersicht vorhandener (neuro-)psychologischer Diagnostikinstrumente, sowie Empfehlungen für eine umfassende Diagnostik gegeben. Die wesentlichen Dimensionen, die auch in der

Langzeitnachsorge in einer weitreichenden (neuro-)psychologischen Diagnostik berücksichtigt werden sollten, sind in der folgenden Tabelle 14.1 angegeben. Entsprechende Testverfahren für das Erwachsenenalter sind anhand der in der Tabelle genannten Dimensionen auszuwählen und durchzuführen.

(Neuro-)psychologische Dimensionen
Entwicklung, (fluide/kristalline) Intelligenz
Aufmerksamkeit, Konzentration, Verarbeitungsgeschwindigkeit
Lern- und Merkfähigkeit
Exekutive Funktionen
Visuell-räumliche Wahrnehmung, Visuomotorik, Feinmotorik
Sprache, Wortflüssigkeit
Schulische Fertigkeiten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Verhalten, emotionales Befinden, psychosoziale Teilhabe

Tabelle 14.1 (Neuro-)psychologische Untersuchungsdimensionen in der Langzeitnachsorge (adaptiert aus ND-POH 1.0 und Schröder et al., 2019)

Die Diagnostik neuropsychologischer Spätfolgen sollte aber in jedem Fall ein hypothesengeleitetes Vorgehen mittels standardisierter Tests beinhalten. Eine Intelligenzdiagnostik mittels üblicher Intelligenztestverfahren kann in der Profilinterpretation zwar wertvolle Hinweise für weitere Empfehlungen liefern, eine alleinige Interpretation des IQ ist aufgrund der Abhängigkeit des IQ von Funktionen wie der Verarbeitungsgeschwindigkeit nicht ausreichend und kann zu einer Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Leistungsfähigkeit der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter führen (16). Eine grundlegende orientierende neuropsychologische Diagnostik innerhalb einer strukturierten Langzeitnachsorge muss deswegen notwendigerweise auch neuropsychologische Testverfahren aus erweiterten Bereichen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Feinmotorik oder Visuomotorik enthalten, welche üblicherweise als Spätfolge einer onkologischen Erkrankung mit ZNS-Beteiligung verändert sind. Im weiteren Verlauf sollte die Diagnostik indikationsbasiert fortgeführt werden. Wie im ND-POH 1.0 empfohlen, können auch Teile von Intelligenztests verwendet werden und mit entsprechenden neuropsychologischen Verfahren kombiniert werden, um so ein Screening der wesentlichen Funktionsbereiche des Cattell-Horn-Carroll-Modells (17) zu erhalten und einsetzen zu können (siehe Tabelle 14.2).

Broad abilities (Schicht II)	Narrow abilities (Schicht I)	Testverfahren
<i>Gf</i> (fluide Intelligenz)	Induktion, Schlussfolgern (Ableitung allgemeiner Regeln)	Raven's 2 CPM, SPM, APM
<i>Gc</i> (kristalline Intelligenz)	Allgemeine verbale Informationen, lexikalisches Gedächtnis	Untertests <i>Wortschatztest</i> (WPPSI-IV, WISC-V, WAIS-IV)
<i>Gsm</i> (Kurzzeitgedächtnis)	Gedächtnisspanne, Kapazität des Arbeitsgedächtnisses	Untertests <i>Zahlen</i> <i>nachsprechen</i> (K-ABC-II, Wechsler-Skalen)
<i>Gs</i> (Verarbeitungs- geschwindigkeit)	Testgeschwindigkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit	Untertests <i>Zahlen-</i> <i>Symbol-Test</i> , <i>Symbolsuche</i> (WPPSI- IV, WISC-V, WAIS-IV)
<i>Gv</i> (visuelle Verarbeitung)	Visuo-motorische Fähigkeiten	Beery VMI
<i>Glr</i> (breite Abruffähigkeit)	Abruf aus dem Langzeitgedächtnis	VLMT
<i>Gt</i> (Entscheidung/Reaktion)	Einfache Reaktionsgeschwindigkeit	Untertest <i>Alertness</i> (TAP; Kennwert: Reaktionsgeschwindigke it
<i>Gps</i> (psychomotorische Geschwindigkeit)	Psychomotorische Geschwindigkeit	Purdue Pegboard

Tabelle 14.2 Zuordnung der Untertests des ND-POH zu den broad und narrow abilities gemäß CHC-Theorie (aus ND-POH 1.0)

Maßgeblich für entsprechende Empfehlungen sind aber auch die Interpretation der Testergebnisse im Kontext der Lebensrealität der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter und nicht das Ableiten von Maßnahmenempfehlungen basierend auf einzelnen Testwerten. In einer standardisierten Testsituation, die in der Regel ablenkende visuelle oder auditive Reize zu minimieren versucht, können die Ergebnisse im Normbereich verortet sein, während sich im Alltag, in der Schule oder im Beruf dennoch Auffälligkeiten zeigen. Ebenfalls können umgekehrt eingeschränkte kognitive Dimensionen, aufgrund von Kompensation durch andere Stärken der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, im Alltag weniger augenscheinliche Einschränkungen der Teilhabe nach sich ziehen. Somit zeigt sich der Bedarf einer multidimensionalen Diagnostik mittels standardmäßiger Erhebung von Anamnese, Fragebögen und Verhaltensbeobachtung ergänzend zur alleinigen testpsychologischen Diagnostik.

Die Fachgruppe Neuropsychologie der PSAPOH arbeitet aktuell an einem Positionspapier zur neuropsychologischen Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, in dem eine durchgängige und standardisierte neuropsychologische Versorgung in der Nachsorge gefordert wird. Dieses neuropsychologische Monitoring ist ebenfalls für den Bereich der Langzeitnachsorge zu fordern und entsprechend fortzuführen. Als mögliche Testzeitpunkte

bietet sich ein fünfjähriges Intervall, beginnend mit der Transition ins Erwachsenenalter, an. Ebenfalls ist sicherzustellen, dass die strukturellen Möglichkeiten für individuelle Testzeitpunkte bestehen, die bei subjektiv wahrgenommenen Veränderungen von kognitiven Prozessen durch die Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter selbst initiiert und in Anspruch genommen werden können. Eine ausführliche Rückmeldung über die Ergebnisse der psychologischen Diagnostik und damit einhergehende Konsequenzen im Alltag und möglichen Empfehlungen für den weiteren Verlauf sind Teil der Regelversorgung und als essenzieller Teil des diagnostischen Prozesses, sowie als die erste Intervention aufgrund der gewonnenen Ergebnisse, zu verstehen.

### Follow up / Therapie

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 14.3a</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 33/33 ja; 0 Enthaltungen</b>
Auf Grundlage der Erkenntnisse der neuropsychologischen Diagnostik sollen neuropsychologische Interventionen eingeleitet werden, die das Ziel anstreben, die Teilhabe der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Alltag zu verbessern und ihre Selbstwirksamkeit zu stärken und so möglichen psychischen Störungen vorzubeugen.

<b>Konsensusbasierte Empfehlung 14.3b</b>
<b>Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 1 Enthaltung</b>
Das Erreichen der Ziele der Behandlung und der aktuelle Status Quo soll dabei entsprechend des Ablaufs der Interventionen in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Um in der Langzeitnachsorge ehemals onkologisch erkrankter Kinder und Jugendlicher eine möglichst umfassende Reintegration und Teilhabe im Alltag zu ermöglichen, ist die Perspektive der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) heranzuziehen (18), um darauf aufbauend eine individuelle patient:innenorientierte und systematische neuropsychologische Nachsorge und Behandlung bereitzustellen, welche eine erfolgreiche Partizipation der Überlebenden ermöglicht. Interventionen einer neuropsychologischen Behandlung verstehen sich dabei nicht nur als einfaches Funktionstraining kognitiver Funktionen, sondern inkludieren eine Vielzahl verschiedener Interventionen im Bereich der Kognition, der Emotion, des Verhaltens und der Teilhabe, sowohl bei den Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter selbst, als auch bei deren Umfeld (19).

Zu Beginn jeder neuropsychologischen Therapie steht ein Befund bzw. Gutachten, welches die individuelle Fragestellung der Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter anhand des Testprofils und zuvor bereits erhobenen Befunden beantwortet und schriftlich zusammenfasst (20). Als darauf aufbauende erste Intervention bedarf es einer altersadaptierten Rückmeldung der Testergebnisse, die konkrete Bezüge zur Alltagsrelevanz des neuropsychologischen Profils und den individuellen Stärken und Schwächen herstellt, sowie eine Grundlage für weitere therapierelevante Maßnahmen (wie z.B.: individuelle Kompensationsstrategien im Alltag) darstellt. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Diagnostik sollten deshalb auch innerhalb der Langzeitnachsorge regelmäßig überprüft werden, um den Behandlungsprozess ggf. anpassen zu können (21).

Die Interventionen bei neuropsychologischen Defiziten von Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter können u.a. in kompensatorisches Strategientraining, pharmakologische Interventionen, computergestütztes kognitives Training und physische Aktivität unterteilt werden (22). Kompensatorische Maßnahmen haben dabei allgemein die höchste Alltagsrelevanz. Dazu gehören eine individuelle Psychoedukation für ein besseres Verständnis der Einschränkungen und deren Auswirkungen im Alltag, eine individuelle Anpassung des Belastungsniveaus und z.B. des längerfristigen Berufsziels, sowie schulische Maßnahmen (bevorzugte Sitzordnung, Tafelbilder, verlängerte Prüfungszeiten und andere Nachteilsausgleiche) und das Erlernen von Organisationsstrategien, Zeitmanagement und Planung (z.B.: Erstellen von Listen, elektronische Organizer) (23). Erfolgreiche Kompensation von Defiziten im Alltag ist dabei vor allem von direkter Zusammenarbeit und Kooperation zwischen Eltern, Lehrer:innen und Neuropsycholog:innen abhängig (24). Pharmakologische Ansätze ergeben, dass der Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil aufgabenbezogen exekutive Funktionen und das visuelle Gedächtnis verbessert und Methylphenidat zur Verbesserung der Aufmerksamkeitsspanne beiträgt. Beide Medikamente scheinen aber nur mäßige Effekte auf globale Maße wie Schulleistungen zu haben (23). Bei computergestütztem kognitivem Training gibt es Hinweise, dass beispielsweise die Leistungen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis signifikant verbessern können, wobei der Effekt teilweise auf aufgabenähnliche Settings beschränkt bleibt, es allerdings auch einzelne Hinweise für langfristige Veränderungen in den Funktionen, wie auch auf hirnorganischer Ebene gibt (22, 25, 26). Studien zur physischen Aktivität hingegen ergeben Hinweise für reduzierte Fatigue, neuronale Veränderungen und leichter Verbesserung von kognitiven Funktionen (22). Generell ist anzumerken, dass sich die meisten Studien auf Interventionen im Kindes- und Jugendalter beziehen; für Langzeit-Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter, die nach schon länger bestehenden Defiziten erstmals im Erwachsenenalter eine Intervention beginnen, ist die Studienlage eingeschränkt.

### **Besonderheiten: Strukturelle Bedarfe**

Insgesamt ist anzumerken, dass einzig eine vollständige Durchführung der genannten neuropsychologischen Aufgabenbereiche eine fundierte, patient:innenzentrierte und aktuellen Standards entsprechende neuropsychologische Langzeitnachsorge ermöglicht, um alltagsrelevante Einschränkungen in neuropsychologischen Funktionen vollständig zu erfassen und daraus resultierenden Problemen in diversen Bereichen der Teilhabe entgegenzuwirken. Die dafür notwendigen strukturellen Gegebenheiten sind nach aktuellem Stand kaum vorhanden. Um eine fachgerechte neuropsychologische Versorgung sicherzustellen, müssen entsprechende personelle, zeitliche, räumliche und materielle Bedarfe erfüllt werden. Des Weiteren wird speziell geschultes Personal sowohl im Kinder-, Jugendlichen-, wie auch im Erwachsenenbereich benötigt, welches Kenntnisse über die spezifischen Bedarfe pädiatrisch-onkologischer Überlebender besitzt. Diese Kenntnisse können beispielsweise über das Zertifikat „Pädiatrische Psychoonkologie“ der PSAPOH erworben werden. Allen voran sind allerdings spezialisierte Strukturen zu fordern, um den genannten Anforderungen gerecht zu werden und eine erfolgreiche Anbindung zu gewährleisten. Als Beispiel für ein entsprechendes Leuchtturmprojekt kann „IONA – Interdisziplinäre onkologische Nachsorge Ambulanz“ in Wien genannt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Schröder HM, Lilienthal S, Schreiber-Gollwitzer BM, Grießmeier B, Hesselbarth B, Lein-Köhler I, et al. Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. AWMF-Leitlinie Register2019.
2. Embry L, Annett RD, Kunin-Batson A, Patel SK, Sands S, Reaman G, et al. Implementation of multi-site neurocognitive assessments within a pediatric cooperative group: can it be done? *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):536-9.
3. Limond J, Bull KS, Calaminus G, Kennedy CR, Spoudeas HA, Chevignard MP, et al. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):202-10.
4. Limond J, Thomas S, Bull KS, Calaminus G, Lemièrè J, Traunwieser T, et al. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children below the age of 5 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:59-67.
5. Oyefiade A, Paltin I, De Luca CR, Hardy KK, Grosshans DR, Chintagumpala M, et al. Cognitive Risk in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *J Clin Oncol*. 2021;39(16):1718-26.
6. Phillips NS, Duke ES, Schofield HT, Ullrich NJ. Neurotoxic Effects of Childhood Cancer Therapy and Its Potential Neurocognitive Impact. *J Clin Oncol*. 2021;39(16):1752-65.
7. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(6):1074-9.
8. Traunwieser T, Kandels D, Pauls F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, et al. Long-term cognitive deficits in pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions-report from the German LGG studies. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa094.
9. van der Plas E, Modi AJ, Li CK, Krull KR, Cheung YT. Cognitive Impairment in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chemotherapy Only. *J Clin Oncol*. 2021;39(16):1705-17.
10. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuis MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2190-7.
11. Vuotto SC, Wang M, Okcu MF, Bowers DC, Ullrich NJ, Ness KK, et al. Neurologic morbidity and functional independence in adult survivors of childhood cancer. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(2):291-301.
12. Aarsen FK, Paquier PF, Reddingius RE, Streng IC, Arts WF, Evera-Preesman M, et al. Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood. *Cancer*. 2006;106(2):396-402.
13. Liu F, Scantlebury N, Tabori U, Bouffet E, Laughlin S, Strother D, et al. White matter compromise predicts poor intellectual outcome in survivors of pediatric low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(4):604-13.
14. Marusak HA, Iadipaolo AS, Harper FW, Elrahal F, Taub JW, Goldberg E, et al. Neurodevelopmental consequences of pediatric cancer and its treatment: applying an early adversity framework to understanding cognitive, behavioral, and emotional outcomes. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(2):123-75.
15. Jacola LM, Partanen M, Lemièrè J, Hudson MM, Thomas S. Assessment and Monitoring of Neurocognitive Function in Pediatric Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(16):1696-704.
16. Wegenschimmel B, Leiss U, Veigl M, Rosenmayr V, Formann A, Slavc I, et al. Do we still need IQ-scores? Misleading interpretations of neurocognitive outcome in pediatric patients with medulloblastoma: a retrospective study. *J Neurooncol*. 2017;135(2):361-9.
17. Schneider WJ, McGrew KS. The Cattell–Horn–Carroll theory of cognitive abilities. *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues*, 4th ed. New York, NY, US: The Guilford Press; 2018. p. 73-163.
18. WHO. International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: World Health Organization; 2001.
19. Unverhau S. Grundprinzipien kinderneuropsychologischer Therapie. In: Pletschko T, Leiss U, Pal-Handl K, Proksch K, Weiler-Wichtl L, editors. *Neuropsychologische Therapie mit Kindern und Jugendlichen*. Heidelberg: Springer; 2020. p. 11-22.
20. Pletschko T, Leiss U. Relevanz der neuropsychologischen Diagnostik für die Therapieplanung – Der richtige Startpunkt. In: Pletschko T, Leiss U, Pal-Handl K, Proksch K, Weiler-Wichtl L, editors. *Neuropsychologische Therapie mit Kindern und Jugendlichen*. Heidelberg: Springer; 2020. p. 23-33.
21. Leiss U. Die neuropsychologische Ergebnisbesprechung als Intervention – Eine Brücke zwischen Befund und Alltag. In: Pletschko T, Leiss U, Pal-Handl K, Proksch K, Weiler-Wichtl L, editors. *Neuropsychologische Therapie mit Kindern und Jugendlichen*. Heidelberg: Springer; 2020. p. 35-43.

22. Hocking MC, Walsh KS, Hardy KK, Conklin HM. Addressing Neurocognitive Late Effects in Pediatric Cancer Survivors: Current Approaches and Future Opportunities. *J Clin Oncol*. 2021;39(16):1824-32.
23. Krull KR, Hardy KK, Kahalley LS, Schuitema I, Kesler SR. Neurocognitive Outcomes and Interventions in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2181-9.
24. Cheung LL, Wakefield CE, Ellis SJ, Mandalis A, Frow E, Cohn RJ. Neuropsychology reports for childhood brain tumor survivors: implementation of recommendations at home and school. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(6):1080-7.
25. Egset KS, Røkke ME, Reinfjell T, Stubberud JE, Weider S. Cognitive and behavioural rehabilitation interventions for survivors of childhood cancer with neurocognitive sequelae: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2024:1-28.
26. Sciancalepore F, Tariciotti L, Remoli G, Menegatti D, Carai A, Petruzzellis G, et al. Computer-Based Cognitive Training in Children with Primary Brain Tumours: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16).

## 15. Orale Langzeitfolgen

Kerstin Aurin, Stefan Hartmann, Martin J. Koch

### Langfristige Auswirkungen antineoplastischer und antiresorptiver Therapie auf orale Strukturen

#### Konsensusbasierte Empfehlung 15.1a

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 30/30 ja; 0 Enthaltungen

Die Eltern und Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollen über den Zusammenhang zwischen der Mundgesundheit und der antineoplastischen Therapie aufgeklärt werden.

#### Konsensusbasierte Empfehlung 15.1b

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 2 Enthaltungen

Konsequente zahnärztliche Kontrollen durch den Haus- oder Kinderzahnarzt (Zahnärztin) sollen bei allen Kindern und Erwachsenen stattfinden, um oralen/dentalen Komplikationen und Langzeitfolgen vorzubeugen.

Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich sowie eine im Kindesalter verabreichte Chemotherapie können langfristige Auswirkungen auf die oralen Strukturen haben.

Zahnentwicklungsstörungen wie beispielsweise Anomalien der Zahnwurzeln und des Zahnschmelzes, Veränderungen an Weichgewebe und Knochen können bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter als Spätfolgen auftreten (1) (2). Auch Karies und Parodontalerkrankungen sind für diese Patientengruppe relevant (3) (4). Daher sind interprofessionelle Absprachen zwischen Mitarbeiter:innen der Radiologie, Onkologie und Zahnmedizin auch angeraten, wenn die Betroffenen nicht mehr in aktiver medizinischer Betreuung sind (3). Eine regelmäßige zahnärztliche Untersuchung alle 3 bis 6 Monate wird empfohlen, da onkologische Patient:innen noch nach abgeschlossener Therapie als Risikogruppe gelten (5) .

#### Einfluss auf Zahnentwicklung

#### Konsensusbasierte Empfehlung 15.2

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 23/23 ja; 0 Enthaltungen

Veränderungen wie Hypodontie, Mikrodontie, verkürzte Zahnwurzeln, Zahnretentionen und Schmelzdefekte sind bekannte Langzeitfolgen nach Tumortherapie im Kindesalter. Da einige dieser Anomalien nur röntgenologisch diagnostiziert werden können, sollten entsprechende Untersuchungen bei Risikogruppen (genauer siehe Text) erfolgen.

In Abhängigkeit von Alter des Kindes bei Therapiebeginn, Tumor- und Therapiegebiet, Dosis und Zusammenwirken verschiedener Therapien werden sowohl Chemotherapie und Radiatio als auch Stammzelltransplantation mit unterschiedlichen Zahnentwicklungsstörungen in Verbindung gebracht (1). Zu diesen zählen Agenesie von Zähnen/Hypodontie, Mikrodontie, Schmelzopazitäten, Schmelzhyoplasie, Taurodontismus, Retention von Zähnen und

Wurzelmalformationen wie v-förmige Wurzel, vorzeitiger Verschluss des Apex und verkürzte Wurzeln. Da die Odontogenese der bleibenden Zähne im frühen Kindesalter abläuft, zählen vor allem die Kinder zur Risikogruppe, welche im Säuglings- und Kleinkindalter eine antineoplastische Therapie erhalten. Die Zähne, welche sich in Phasen der Zahnentwicklung befinden, sind häufig von therapiebedingten Zahnentwicklungsstörungen betroffen (6) (1). Da unterschiedliche Zahntypen (Schneidezähne, Eckzähne, Prämolaren, Molaren) sich zu einem konkreten Zeitpunkt in verschiedenen Entwicklungsphasen befinden, können als Resultat Störungen der Zahnkronen und der Zahnwurzeln nebeneinander auftreten (s. Abb. 15.1). Zum Zeitpunkt der antineoplastischen Therapie befinden sich die Zähne in einem bestimmten Entwicklungsstadium eingebettet im Knochen. Es kann noch mehrere Jahre dauern, bis der Zahn in die Mundhöhle durchbricht und sichtbar wird. Gerade bei dieser Patientengruppe sollten regelmäßige klinische Untersuchungen (ggf. bedarfsgerecht unterstützt durch Röntgendiagnostik) stattfinden, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Eine umfassende Aufklärung der Eltern und Kinder über das Risiko von Zahnanomalien sollte erfolgen.

Hinsichtlich der Zahnentwicklung und des -durchbruchs zeigen retrospektive Studien, dass die Gabe von Bisphosphonaten zu einer signifikanten Verlängerung der Entwicklungs- und Durchbruchszeiten führt (7). Dies ist in der interdisziplinären Behandlung der jungen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

Die Therapieoptionen beim Vorliegen von Strukturstörungen des Zahnschmelzes reichen von Monitoring bei leichten Opazitäten und Mikrodontie bis hin zu Extraktionen bei schweren Schmelzhypoplasien und ausgeprägten Wurzeldysplasien. Bei Zahnaplasie sind eine prothetische Versorgung oder ein kieferorthopädischer Lückenschluss Behandlungsmöglichkeiten, wenn keine Wurzelverkürzung an den Nachbarzähnen vorliegt.

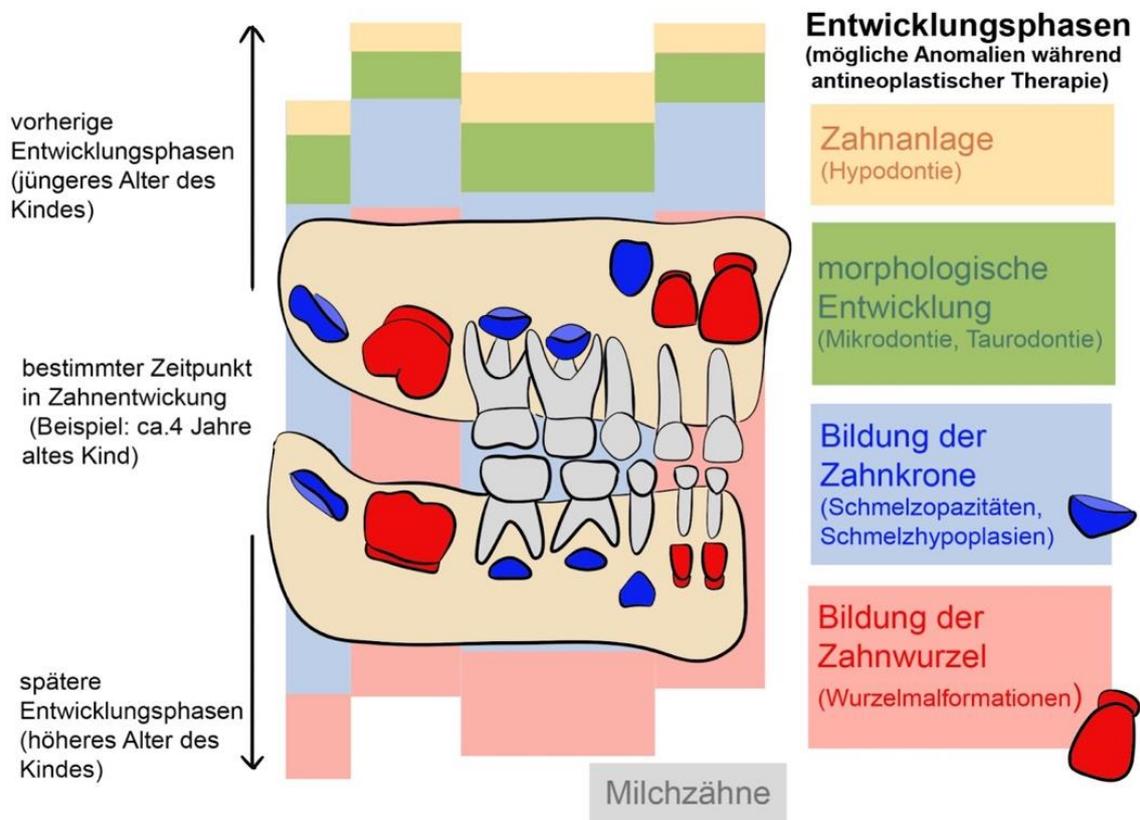


Abb. 15.1 Schematische Darstellung der Zahnentwicklungsphasen mit Abbildung eines bestimmten Zeitpunktes (copyright: Kerstin Aurin)

## Karies und Parodontalerkrankungen

### Konsensusbasierte Empfehlung 15.3

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 28/28 ja; 2 Enthaltungen

Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollen als Gruppe mit erhöhtem Kariesrisiko angesehen werden. Aus diesem Grund sollen engmaschige zahnärztliche Kontrollen, Prävention in Form von frühzeitiger Aufklärung, Fluoridapplikation, Individualprophylaxe und ggf. Fissurenversiegelung erfolgen.

Die Studienlage bezüglich Kariesprävalenz und -ausprägung ist nicht eindeutig. In einigen Studien zeigte sich ein erhöhtes Kariesvorkommen im Vergleich zu Kontrollgruppen/ Allgemeinbevölkerung (3) (4) (8) (9), während in anderen keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden konnten (10) (11). Hierfür könnten die Unterschiede in der Untersuchung, verschiedene Tumorarten und Therapieverfahren sowie in den verschiedenen Kariespräventionsprogrammen generell begründet sein.

Jedoch sollten bei allen Patient:innen regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen erfolgen, um kariöse Läsionen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Es ist wichtig, Eltern darin zu schulen, ihren Kindern die richtige häusliche Mundhygienetechnik beizubringen und auf eine nicht kariogene Ernährung hinzuwirken.

Ein wesentlicher Punkt bei der Kariesentstehung ist die Zeit. Das Wechselspiel zwischen Demineralisierung (für einen begrenzten Zeitraum nach Aufnahme kariogener Nahrungsmittel) und Remineralisierung (Einwirkung von Speichel) wird besonders stark gestört, wenn mehrfach kleine Portionen kariogener Nahrungsmittel verteilt über einen langen Zeitraum zu sich genommen werden. Da dies in der Akuttherapie oft unvermeidbar ist, muss danach eine Ernährungsumstellung erfolgen (möglichst ausgewogen und zuckerarm). Die Verteilung der Mahlzeiten sollte frühzeitig wieder in einen geregelten Tagesablauf integriert werden.

Weiterhin müssen Eltern über mögliche orale akute und langfristige Komplikationen aufgeklärt werden. Auch nach der Krebstherapie ist die Aufrechterhaltung der Mundhygiene von entscheidender Bedeutung. Unerlässlich ist auch die Planung und Umsetzung eines strikten Nachsorgeprogramms, das vorbeugende Maßnahmen (Fissurenversiegelung, Fluoridanwendungen, Mundpflegeprogramme, Zahnseideverwendung) und ggf. Röntgenuntersuchungen (Panoramaschichtaufnahmen und/oder intraorale Röntgenaufnahme) umfasst, um Zahnentwicklungsanomalien, Karies und andere orale Veränderungen frühzeitig zu erkennen (4). Hier wird auf die Leitlinien AWMF-Registernummer 083-021 „Kariesprophylaxe bei bleibenden Zähnen“ (S2k gültig bis 31.05.2021, derzeit in Überarbeitung), AWMF-Registernummer 083-022 „Häusliches mechanisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis“ (S3 gültig bis 11.11.2023, derzeit in Überarbeitung) und AWMF-Registernummer 083-002 „Fissuren- und Grübchenversiegelung“ (S3 gültig bis 30.01.2022, derzeit in Überarbeitung) verwiesen.

Die Gefahr, die von kariösen Läsionen ausgeht, ist für diese Patientengruppe größer als bei Gesunden. Die Folgen von Karies, insbesondere odontogene Abszesse, stellen ein erhöhtes Risiko für Menschen nach onkologischer Therapie dar. Es kann durch Karies zu einem frühzeitigen Zahnverlust kommen und die Gefahr einer Osteoradionekrose steigt. Außerdem besteht nach der antineoplastischen Therapie ein höheres Risiko für Sekundärkarzinome oder Rezidive, bei welchen sich eine dentale Infektion als erhöhtes Behandlungsrisiko darstellt. Dies ist auch bei weiterbestehender Immunsuppression (z.B. Splenektomie, Immunsuppressiva) nach Therapieabschluss der Fall. Weitere Folgen von Karies wie Sprachprobleme, Schmerzen, schwierige Nahrungsaufnahme und eingeschränkte Ästhetik

können die Lebensqualität vermindern. Aus diesen Gründen sollten Infektionen als Folge von kariösen Läsionen auch nach der onkologischen Therapie vermieden werden.

Zähne mit verkürzten Wurzeln haben eine ungünstige Langzeitprognose. Ein gesunder parodontaler Zustand ist bei diesen Patient:innen deshalb unbedingt aufrechtzuerhalten. Die Vorsorge umfasst eine sorgfältige Mundhygiene, ggf. unterstützt durch professionelle Zahnreinigungen (12).

## Veränderungen an Weichgewebe und Speicheldrüsen

### Konsensusbasierte Empfehlung 15.4

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 27/27 ja; 3 Enthaltungen

Bei Risikogruppen sollen betroffene Weichgewebe regelmäßig auf Veränderungen (z.B. Graft-vs-Host-Disease) und Infektionen sowie auf Sekundärneoplasien oder Rezidive untersucht werden.

Die engmaschige Beurteilung der Mundschleimhaut, der Zunge und der Speicheldrüsen ist bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- zw. Jugendalter unerlässlich, vor allem bei Strahlenbehandlung der betreffenden Gebiete. Mukosale Veränderungen wie Ulzerationen, Mukozelen, pseudomembranöse, erythematöse oder retikuläre Veränderungen sollten vor allem bei Patient:innen nach Stammzelltransplantation frühzeitig erkannt und abgeklärt werden. Auch Geschmacksveränderungen und verminderter Speichelfluss können orale Anzeichen von GvHD sein. Zusätzlich ist auf Infektionen und sekundäre orale Neoplasien zu achten. Bei nichtinfektiösen Veränderungen sollte eine Biopsie entnommen werden, sobald mögliche Risiken ausgeschlossen werden können (z.B. Blutungsrisiko bei akuter Leukämie). Infektionen erfordern eine umfassende Fokussuche und -sanierung. Bei bestehender Xerostomie und Mundtrockenheit sollte auf eine nicht kariogene Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Wasser) und eine gute Mundhygiene geachtet werden. Weitere Maßnahmen (z.B. Speichelersatz, zuckerfreie Kaugummis) zur Unterstützung des Speichelflusses sollten individuell in Erwägung gezogen werden.

Durch fibröse Veränderungen kann die Mundöffnung eingeschränkt sein. Des Weiteren können Geschmacksveränderungen und Burning-Mouth-Syndrom auftreten (2) (13).

Die Vergrößerung der Gingiva im Zusammenhang mit Medikamenten kommt bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter v.a. im Zusammenhang mit der Immunsuppression nach Knochenmarktransplantation vor.

Als Cofaktoren für die Gingivavergrößerung gelten Hormone (Pubertät), Entzündung (Zahnbeläge) sowie die Kombination verschiedener ursächlicher Medikamente (z.B. Nifedipin und Cyclosporin A). Nach Absetzen dieser Medikamente (v.a. Cyclosporin A) wurden Fälle von spontaner Rückbildung berichtet.

Die Gingivawucherung führt zur Entstehung von Pseudotaschen, durch die eine Plaquekontrolle erschwert und die Entzündung verstärkt wird. Die frühzeitige Bekämpfung der Entzündung ist durch das Etablieren einer gründlichen Mundhygiene unterstützt von professionellen Zahnreinigungen sinnvoll, auch wenn dies bisher nicht durch kontrollierte Studien untermauert werden kann.

Das chirurgische Abtragen des vergrößerten Gingivagewebes kann nicht immer vermieden werden (14).

## Veränderungen an knöchernen Strukturen

### Konsensusbasierte Empfehlung 15.5

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 26/26 ja; 4 Enthaltungen

Verschiedene onkologische Behandlungsmethoden wirken sich potenziell negativ auf das Kieferwachstum und den Kieferknochen aus. Engmaschige Prävention zur Vermeidung von Behandlungsbedarf, insbesondere von Zahnextraktionen, soll durchgeführt werden.

Eine Hemmung des Kieferwachstums und damit verbundene Asymmetrien im orofazialen Bereich sind beschriebene Langzeitfolgen nach antineoplastischer Therapie (6).

Bei Erwachsenen ist die Osteoradionekrose von Kieferknochen eine Komplikation nach Strahlentherapie, bei der verschiedene patienten- und erkrankungsbedingte sowie therapiebedingte Risikofaktoren identifiziert wurden. Ähnlich verhält es sich bei Kiefernekrosen nach Bisphosphonattherapie.

Zahnärztlich weisen invasive Zahnbehandlungen (Parodontalbehandlungen, Exzisionen, Extraktionen) eine hohe Komplikationsrate auf, weshalb eine gute Mund- und Schleimhauthygiene und eine umfassende Zahnsanierung vor Bestrahlung oberste Priorität haben (11). Die Datenlage bei Kindern ist allerdings ungenügend.

Auch wenn die vorliegenden Studien sich lediglich auf retrospektive Untersuchungen stützen, scheint die Gabe antiresorptiver Substanzen bei Kindern und Jugendlichen zu keiner nennenswerten Erhöhung des Risikos für eine medikamenten-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (engl. medication-related osteonecrosis of the jaw; MRONJ) zu führen (15).

### Auswirkung antineoplastischer Therapie auf verschiedene zahnmedizinische Behandlungen

### Konsensusbasierte Empfehlung 15.6

Starker Konsens, Konsensstärke: 100%, 29/29 ja; 1 Enthaltung

Zahnärztliche Behandlung soll unter Beachtung der individuellen Voraussetzungen bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter erfolgen, um Risiken abzuwenden und die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern.

### Auswirkung auf die allgemein Zahnärztliche Behandlung

Bei der zahnärztlichen Betreuung von Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollten regelmäßige klinische und röntgenologische Kontrollen, individualprophylaktische Maßnahmen und professionelle Zahnreinigungen erfolgen. Die Mundschleimhaut sollte dabei auf pathologische Veränderungen im Hinblick auf GvHD, Sekundärneoplasien und Knochennekrosen kontrolliert werden. Hier wird auf die Leitlinien AWMF-Registernummer 007-101 "Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut" (S2k, gültig bis 29.04.2028) und AWMF-Registernummer 007-092 "Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde" (S2k, gültig bis 31.08.2024) verwiesen. Dentale und parodontale Befunde sollten frühzeitig saniert werden, um Infektionen zu vermeiden.

Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach Knochenmarktransplantation und damit verbundener langfristiger Immunsuppression haben ein höheres Risiko für virale Infektionen, was bei der zahnärztlichen Behandlung zu beachten ist. Aufgrund des Infektionsschutzes ist deshalb auf angemessene Hygienemaßnahmen zu achten (5). Hier wird auf die Leitlinie AWMF Registernummer 093-002 „Virusinfektionen bei

Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ (S2k, gültig bis 30.05.2024, derzeit in Überarbeitung) verwiesen.

Bezüglich einer prophylaktischen Antibiotikagabe vor zahnärztlichen Eingriffen mit erhöhtem Bakteriämierisiko gibt es kaum klinische Evidenz: jedoch wird sie in Leitlinien empfohlen im Hinblick auf Patient:innen nach Stammzelltransplantation, Immunsuppression, nach Radiatio im Kopf-Hals-Bereich und mit speziellen gesundheitlichen Problemen wie bei einem erhöhtem Endokarditisrisiko. In Abhängigkeit von der vorangegangenen antiresorptiven Medikation (Wirkpotenz, Einnahmedauer, etc.) und dem zu erwartenden OP-Ausmaß, sollte auch bei dentoalveolären Eingriffen eine perioperative Antibiose erwogen werden.

Hier wird auf die Leitlinien AWMF-Registernummer 083-035 „Zahnärztliche Behandlungsempfehlungen von Kindern und Erwachsenen vor und nach einer Organtransplantation“ (S2k, gültig bis 30.10.2026), AWMF-Registernummer 007 - 046 „Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer“ (S2k, gültig bis 15.02.2023, derzeit in Überarbeitung) und Leitlinie AWMF-Registernummer 007-091 „Antiresorptiva- assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ)“ (S3, gültig bis 01.12.23, derzeit in Überarbeitung) verwiesen.

Allgemein sollte der Einsatz von Antibiotika individuell unter Nutzen-Risiko-Beurteilung abgewogen werden.

### **Auswirkung auf die kieferorthopädische Behandlung**

Bei verkürzten Zahnwurzeln aufgrund einer Krebstherapie während der Zahnentwicklung kann es vorkommen, dass ein kieferorthopädischer Behandlungsplan geändert oder angepasst werden muss. Falls im Rahmen einer kieferorthopädischen Therapie aufgrund eines Engstandes Prämolaren gezogen werden sollen, ist je nach Wurzelstruktur abzuwägen, ob die ersten oder zweiten Prämolaren extrahiert werden sollten. Des Weiteren kann es durch die fragilen Zahnwurzeln erforderlich sein, die kieferorthopädische Therapie mit geringerer Kraftereinwirkung durchzuführen. Das Risiko, eine mögliche schnellere Wurzelresorption durch eine kieferorthopädische Therapie nicht zu erkennen, muss gegen die Risiken häufigerer Röntgenaufnahmen abgewogen werden (4) (16). Ein kompletter Verzicht auf eine kieferorthopädische Behandlung aufgrund vermehrter Resorptionsgefahr kann aber nicht durch klinische Daten begründet werden. Allerdings sollten die überstandene Grunderkrankung, die durchgeführte Therapie sowie die möglichen Spätfolgen in die kieferorthopädische Behandlungsplanung integriert werden. Die Behandlungsziele sollten auf dem Gesundheitszustand und dem Wohlbefinden des/der Patient:in basieren (17) (18). Ist im Röntgenbild zur apikalen Beurteilung nach sechs Monaten aktiver Behandlung eine Resorption zu erkennen, sollte eine Behandlungsunterbrechung für 3 Monate erfolgen (keine Apparaturentfernung notwendig, Bogendrähte passiv). Im Falle einer erneuten Krebserkrankung während der aktiven kieferorthopädischen Behandlung sollte die festsitzende Apparatur entfernt und die Behandlung abgebrochen werden (18).

### **Auswirkungen auf die Behandlung mit Implantaten**

Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter können, wie weiter oben dargestellt, an einer Reihe von Spätfolgen im Mund- und Kieferbereich leiden. Gelegentlich wurden Implantate als Therapie eingesetzt. Da Implantate gesunden, gut durchbluteten Knochen voraussetzen, muss eine solche Behandlung sorgfältig abgewogen werden und ggf. durch in dieser Indikation erfahrene Implantologen durchgeführt werden.

Zusätzlich wird hier auf die Leitlinie AWMF-Registernummer 083-034 „Dentale Implantate bei Patienten mit Immundefizienz“ (S3, gültig bis 30.06.2024) verwiesen.

## Literaturverzeichnis

1. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(3):407-16.
2. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, McMullen KP, Kaste SC, Ruble K, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22:2009-19.
3. Lauritano D, Petruzzi M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17(6):e977.
4. Guagnano R, Romano F, Berger M, Fagioli F, Vallone V, Bello L, et al. Long-term effect of anticancer therapy on dentition of Italian children in remission from malignant disease: A cross-sectional study. *European journal of paediatric dentistry*. 2022;23(2):131-6.
5. Raja Zarina R, Nik-Hussein N. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2005;29(2):167-74.
6. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, et al. Long-term effect of chemotherapy–intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatric hematology and oncology*. 2016;33(6):383-92.
7. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani ZHA, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate therapy and tooth development in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Calcified Tissue International*. 2020;107(2):143-50.
8. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatric hematology and oncology*. 2013;30(3):208-15.
9. Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, Alpaslan GH, Alpaslan C, Toygar Memikoğlu TU, et al. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27:1891-9.
10. Sonis A, Waber D, Sallan S, Tarbell N. The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1995;31(4):250-2.
11. Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer*. 1987;60(10):2570-5.
12. DGMKG D. S2k-Leitlinie Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer 2018 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-046>.]
13. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiation oncology journal*. 2020;38(2):84.
14. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review. *Bone*. 2019;121:60-7.
15. DGZMK. S2k-Leitlinie Zahnärztliche Behandlungsempfehlungen von Kindern und Erwachsenen vor und nach einer Organtransplantation 2021 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/083-035>.]
16. Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML. Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. A review of 17 cases. *Cancer*. 1987;59(9):1640-8.
17. Mitus-Kenig M, Derwich M, Czochrowska E, Pawlowska E. Comparison of Oral Health Impact Profile (OHIP-14) Values in Cancer Survivor Patients Treated Orthodontically with Either Rapid or Standard Duration Protocols of Treatment—A Prospective Case–Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(23):9068.
18. Mishra S. Orthodontic therapy for paediatric cancer survivors: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(3):ZE01.

## 16. Weitere Spätfolgen

### 16.1 Neurovaskuläre Spätfolgen

Judith Gebauer, Beate Timmermann

#### Hintergrund

Neurovaskuläre Erkrankungen werden in die sogenannten „large vessel diseases“ und „small vessel diseases“ unterteilt. Die Small vessel diseases umfassen beispielsweise Mikrobloodungen, kleine subkortikale Infarkte oder Läsionen der weißen Substanz. Die Large vessel diseases umfassen Stenosierungen oder Okklusionen der großen Hirngefäße. Auch cavernöse, vaskuläre Fehlbildungen, sind als mögliche Spätfolgen bei Überlebenden nach einer Krebserkrankung bekannt. All diese Veränderungen können asymptomatisch sein oder aber in Blutungen oder ischämischen Infarktereignissen münden.

#### Risikopopulation

Nach Behandlungen von Hirntumoren und insbesondere nach kranialer Bestrahlung mit Dosen über 30-45 Gy -insbesondere in der Umgebung der zentralen Hirngefäße bzw. des Circulus Willisii- treten Neurovaskulopathien bei ca. 5-20% der Betroffenen nach 3,7-19 Jahren auf. Die Schlaganfallrate beträgt laut Literatur 2-18,8% nach einer Nachbeobachtungszeit von 2,3-24 Jahren. In einer Modellierung der PENTEC-Gruppe wurde die Inzidenz von cerebrovaskulären Komplikationen dosisabhängig mit 2,1-13% bei einem erreichten Lebensalter von 45 Jahren im Falle einer Strahlenbelastung von 30, 45 oder 54 Gy geschätzt. Dabei stieg das Risiko mit zunehmendem Follow-up deutlich an [1]. Risikofaktoren sind neben der kranialen Bestrahlung eine NF1, supraselläre Lokalisationen der Hirntumoren und junges Alter (<5 J.) [2]. Betroffen sind somit oftmals Überlebende eines Kraniopharyngeoms, eines niedrig-gradigen Glioms der Sehbahn/Mittellinie oder eines mit Strahlentherapie behandelten intrakraniellen Keimzelltumors. Ein erhöhtes Risiko wurde auch für Überlebende einer Leukämie nach kranialer Radiatio beschrieben [3]. Zusätzlich können Lebensstilfaktoren wie Nikotinkonsum sowie weitere Erkrankungen wie Bluthochdruck, eine Dyslipidämie oder Diabetes mellitus das Risiko weiter erhöhen. Innerhalb der Nachsorge kann die Kontrolle dieser Faktoren entsprechend zusätzliche Anhalte für das Risiko neurovaskulärer Ereignisse geben.

#### Vorsorgeempfehlung/ Prävention

Um eine Behandlung von beispielsweise stenosierenden Gefäßprozessen oder Gefäßfehlbildungen mit Blutungsneigung rechtzeitig vor Auftreten von Symptomen einleiten zu können, wurden nach Abschluss der kranialen Strahlentherapie mehrheitlich von befragten Expert\*innen die regelmäßige, lebenslange Kontrollen der Hirngefäße mit kranialem MRT oder MR-Angiographie alle 3-5 Jahre bei unauffälliger Neurodiagnostik bzw. alle 1-2 Jahre bei bestehenden Auffälligkeiten vorgeschlagen [4]. Eine Evidenz-basierte Leitlinie, die Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik bei asymptomatischen Überlebenden mit einem Risiko für neurovaskuläre Spätfolgen darstellt, ist bisher nicht publiziert. Die aktuelle COG-Leitlinie empfiehlt für alle Überlebenden nach kranialer Bestrahlung jährlich eine neurologische Untersuchung sowie eine optimale Kontrolle weiterer Risikofaktoren (insbesondere Bluthochdruck, Dyslipidämie, Diabetes mellitus). Weiterführende bildgebende Untersuchungen sollen im Falle auffälliger Untersuchungsergebnisse veranlasst werden [5].

## Literaturverzeichnis

1. Waxer, J.F., et al., *Risk of Cerebrovascular Events Among Childhood and Adolescent Patients Receiving Cranial Radiation Therapy: A PENTEC Normal Tissue Outcomes Comprehensive Review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2024. **119**(2): p. 417-430.
2. Bavle, A., et al., *Systematic review of the incidence and risk factors for cerebral vasculopathy and stroke after cranial proton and photon radiation for childhood brain tumors*. Neurooncol Pract, 2021. **8**(1): p. 31-39.
3. Bowers, D.C., et al., *Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(33): p. 5277-82.
4. Kenney, L.B., et al., *Consensus Recommendations for Managing Childhood Cancer Survivors at Risk for Stroke After Cranial Irradiation: A Delphi Study*. Neurology, 2022. **99**(16): p. e1755-e1766.
5. Children's-Oncology-Group. *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers*. 2023 [cited 2024 18.10.2024]; Version 6.0:[Available from: [www-survivorshipguidelines.org](http://www-survivorshipguidelines.org)].

## 16.2 Hepatische Spätfolgen

Edit Bardi, Judith Gebauer, Thorsten Langer

### Hintergrund

Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter haben ein erhöhtes Risiko, späte Einschränkungen der Leberfunktion als Folge der damaligen Behandlung zu entwickeln.

### Risikopopulation

Risikofaktoren für eine eingeschränkte Leberfunktion sind

- eine Strahlenexposition der Leber
- eine Stammzelltransplantation
- eine Operation der Leber
- eine chronische Virushepatitis (bspw. als Folge einer Transfusionsbehandlung während der onkologischen Behandlung)
- eine Exposition gegenüber bestimmten Chemotherapeutika (Busulfan, Methotrexat, Thioguanin, Mercaptopurin, Dactinomycin) (1).

Patient:innen nach Lebertumoren oder Leber-Transplantation können ein erhöhtes Risiko haben. Diese Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter sollten auf das Risiko einer späten Leberschädigung hingewiesen werden.

### Vorsorgeempfehlungen

Die aktuelle IGHG-Leitlinie empfiehlt für alle Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit Risikofaktoren (s. oben) eine Messung der Leberenzymkonzentrationen im Serum (ALT (GPT), AST (GOT), gGT, ALP \*) einmalig zu Beginn der Langzeitnachsorge. Zudem sollten eine körperliche Untersuchung inkl. einer Erfassung der Größe, des Gewichts und Body-Mass-Index erfolgen und hierbei insbesondere auf Anzeichen einer Lebererkrankung (z. B. Hepatosplenomegalie, Gelbsucht/Ikterus, Spinnennävi, Pruritus) geachtet werden.

Für Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter nach Stammzelltransplantation und/oder multiplen Transfusionen wird zusätzlich eine regelmäßige Überwachung einer möglichen Eisenüberladung durch Messung des Serumferritins empfohlen.

### Follow-up/ Prävention

Sollten erhöhte Leberenzyme festgestellt werden, werden folgende Kontrollen empfohlen:

- Bei erhöhten Leberenzymwerten zwischen 1-2 x über dem oberen Normwert sollte die Untersuchung innerhalb eines Jahres wiederholt werden.
- Bei erhöhten Leberenzymwerten zwischen 2-5x über dem oberen Normwert sollte die Untersuchung innerhalb von 3-6 Monaten wiederholt werden.
- Bei erhöhten Leberenzymwerten >5x über dem oberen Normwert sollte die Untersuchung innerhalb von 2 Wochen wiederholt werden.

Wenn anhaltend erhöhte Leberenzyme oder andere Anzeichen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung festgestellt werden, ergeben sich folgende Empfehlungen:

- Mitbeurteilung durch Hepatolog\*innen/ Gastroenterolog\*innen, insbesondere bei weiteren Risikofaktoren wie gesteigerter Alkoholkonsum/ auffällige Medikamenteneinnahme/ Adipositas. Vorgehen gemäß (3)
- potenziell hepatotoxische Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel\*\* sollten nur mit Bedacht verwendet werden
- regelmäßige Bestimmung des Body-Mass-Index, Unterstützung bei gewichtsreduzierenden Maßnahmen, insbesondere bei Anzeichen eines metabolischen Syndroms
- Empfehlungen zur Impfung gegen Hepatitis A und B, falls keine Immunität vorliegt
- Lebensstilberatung mit folgenden Schwerpunkten:
  - ✓ Zurückhaltender Konsum oder Vermeidung von Alkoholkonsum
  - ✓ Umsetzung bzw. Aufrechterhaltung eines gesunden Lebensstils
  - ✓ Erreichen bzw. Aufrechterhalten eines Normgewicht

Für Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter mit chronischer Hepatitis B/C-Infektion wird empfohlen, sich über Vorsichtsmaßnahmen zur Reduzierung der Virusübertragung auf Haushalts- und Sexualkontakte beraten zu lassen und die Nachsorge durch Hepatitis-Spezialist\*innen gemäß nationaler Richtlinien durchführen zu lassen (2, 3).

\* ALT: Alanin-Aminotransferase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, AST: Aspartat-Aminotransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, gGT: Gamma-Glutamyltransferase, ALP: alkalische Phosphatase

\*\* Potenziell hepatotoxische Medikamente werden als solche definiert, die mit erhöhten Leberenzymen einhergehen und bei >1 % der Allgemeinbevölkerung, die das Medikament einnehmen, als Komplikation auftreten

## Literaturverzeichnis

1. Bardi E, Mulder RL, van Dalen EC, Bhatt NS, Ruble KA, Burgis J, et al. Late hepatic toxicity surveillance for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Cancer Treat Rev.* 2021;100:102296.
2. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11) *Z Gastroenterol.* 2021;59(7):691-776.
3. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(7):756-838.

## 17. Nachsorgestrukturen

Desiree Grabow

### Hintergrund

Für Kinder und Jugendliche, die an Krebs erkrankt sind, haben sich in den letzten Jahren die zur Verfügung stehenden Behandlungen und auch die Heilungschancen fortlaufend verbessert. Dennoch treten bei vielen über das Leben verteilt verschiedene gesundheitliche Probleme auf, die als Langzeit- oder Spätfolgen bezeichnet werden. Langzeit- bzw. Spätfolgen sind abhängig von der jeweiligen individuellen Krankheitsgeschichte der betroffenen Person. Um sie frühzeitig erkennen und behandeln zu können, empfiehlt sich eine durchgängige und langfristige Nachsorge. Diese Nachsorge zielt darauf ab, verschiedene Arten von Untersuchungen wiederholt zu festgelegten Zeitpunkten durchzuführen. Von einer Nachsorge spricht man in den ersten fünf Jahren nach einer abgeschlossenen Behandlung. Eine Nachsorge, die über diese Zeit hinausreicht, nennt man „Langzeitnachsorge“.

Eine onkologische Nachsorge findet in der Regel an der Stelle statt, wo die onkologische Behandlung erfolgte. Diese Stelle ist allerdings nicht immer auch für die Langzeitnachsorge zuständig, die sich an die Nachsorge anschließt. In der Folge werden die aktuell in Deutschland etablierten Langzeitnachsorgenetzwerke sowie Studienprojekte /- gruppen vorgestellt, die die Langzeitnachsorge geprägt haben.

Neben den behandelnden Kliniken und klinischen Studien betrifft einen wichtigen Bereich der vertikalen Vernetzung die Langzeitnachbeobachtung und Langzeitnachsorge, sowie die Spätfolgenerhebung für Langzeitüberlebende nach einer Krebserkrankung im Kindesalter. Hierum bemühen sich zentrale Einrichtungen und Strukturen.

### Zentrale Einrichtungen und Strukturen

Zu den krankheitsübergreifenden und zentralen Einrichtungen/Registern in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie gehören das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR), die LESS-Studie (Late Effects Surveillance System) FeCt, die AG Lebensqualität, die PSAPOH und bis 2018 auch RiSK, das Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen.

#### Expertengremium Spätfolgen - Late Effects Surveillance System (LESS)

Das Expertengremium Spätfolgen (Late Effects Surveillance System, LESS) ist 2011 aus der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen, LESS (1988 – 2011) hervorgegangen. LESS erstellt in enger Zusammenarbeit mit den Therapiestudien der GPOH, den verschiedenen anderen Gruppen, z.B. Arbeitsgruppe Lebensqualität oder der RiSK Arbeitsgruppe der Radiotherapeut:innen (aktuell nicht mehr aktiv), Leitlinien für die Erfassung von Spätfolgen in der Behandlung der verschiedenen Tumorerkrankungen, strukturiert die Transition von der Betreuung/Behandlung vom Kindesalter in das junge Erwachsenenalter, errichtet neue Versorgungsstrukturen für die Nachsorge/Vorsorge geheilter krebskranker Kinder, wenn diese Erwachsene geworden sind, und führt retro- und prospektive Studien zum Thema Spätfolgen in der (Langzeit-) Nachsorge ehemals krebskranker Kinder und Jugendliche durch (<https://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/>). In dem Netzwerk werden Daten Therapiestudien-übergreifend über organ- oder medikamentenbezogene Spätfolgen erfasst, analysiert und ausgewertet (1).

Die Nachsorgeempfehlungen und Nachsorgeleitlinien werden gemeinsam mit den bundesweiten Therapiestudien und unter Nutzung der International Guideline Harmonisation

Group, (IGHG) Guidelines, - [www.ighg.org](http://www.ighg.org) -, fortlaufend erarbeitet und publiziert. Internationale Kooperationen bestehen im europäischen PanCare Netzwerk und werden in verschiedenen im Rahmen von EU-geförderten PanCare Projekten realisiert.

Die Expertengruppe beteiligt sich auch an anderen Projekten, z.B. der VIVE-Evaluation zum Gesundheitszustand der ehemaligen Patient:innen seit 1980 mit einer Befragung von ca. 10.000 ehemaligen krebskranken Kindern und Jugendlichen sowie an den nationalen und internationalen Survivorship Passport Projekten.

In der vorangegangenen AWMF S1 Leitlinie „Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“ sind diese Spätfolgen und die Nachsorge beschrieben. (<https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003l>).

Wegweisende Projekte der Expertengruppe Spätfolgen, LESS und ihrer Konsortialpartner:innen sind:

- Verbesserte psychosoziale Versorgung in der (Langzeit-) Nachsorge und Vorbereitung der Transition (s. *aktuelle Nachsorgeprojekte: AELKI Studie*).
- standardisierte Langzeitnachsorge für heute Erwachsene, von der Krebserkrankung geheilte Kinder und Jugendliche (s. *aktuelle Nachsorgeprojekte: LE-Na Studie*).
- VersKiK Studie - Verbesserung der Versorgung für Kinder und Jugendliche mit Krebs. Auf der Basis von Daten des DKKR und der gesetzlichen Krankenkassen wurde untersucht, wie die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung in Deutschland optimiert werden kann. Ziel ist es, Schwachstellen in der Versorgung zu identifizieren und Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität der Behandlung und Nachsorge zu erarbeiten.

Seit August 2013 ist der Sitz der LESS-Studienzentrale (Studienleiter Thorsten Langer) am Universitätsklinikum Lübeck. (<https://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/>)

#### Deutsches Kinderkrebsregister

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) besteht seit 44 Jahren (Gründungsjahr 1980). Das DKKR ist am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Universitätsmedizin Mainz angesiedelt.

Grundsätzlich gehören folgende Register-Aufgaben zur Arbeit des DKKR:

- Registrierung der Krebsneuerkrankungen und die statistischen Auswertungen
- Ermittlung von Überlebenswahrscheinlichkeiten
- Durchführung von und Datenbereitstellung für epidemiologische Forschungsprojekte
- Kooperation mit den Krebsregistern der Länder.

Im DKKR werden alle Kinder und Jugendlichen, die im Alter von 0 bis 17 Jahren an Krebs erkranken, erfasst und der weitere Krankheitsverlauf auch über die Dauer einer Studienteilnahme hinaus verfolgt. Insgesamt liegen bundesweit seit 1980 Daten von insgesamt 78.917 Erkrankungen bei Kindern unter 18 Jahren vor (bis 2008 unter 15 Jahren; seit 1991 auch für die neuen Bundesländer). Das DKKR erhält Informationen über etwa 95 % aller pädiatrisch-onkologischen Patient:innen.

Aufgrund der Zentralisierung der Behandlung wurden 75% der aus den zurückliegenden 10 Jahren gemeldeten Erkrankungsfälle aus den größten 28 Einrichtungen gemeldet. Die übrigen Kliniken behandelten zum Teil deutlich weniger Kinderkrebspatient:innen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter ist weiterhin hoch: Derzeit überleben 85% der Kinder und Jugendlichen eine Krebserkrankung mindestens 15 Jahre; bei den Leukämien, der größten Diagnosegruppe, liegt das 15-Jahresüberleben bei 88%. In den letzten Jahren ist ein leichter weiterer Anstieg des Überlebens zu verzeichnen.

#### *Register-basierte Forschung*

Das Deutsche Kinderkrebsregister beteiligt sich an einem internationalen Benchmarking-Projekt (BENCHISTA, <https://www.ucl.ac.uk/child-health/research/developmental-biology-and-cancer/benchista>) zu epidemiologischen Vergleichen von Tumorstadien im Kindesalter, in enger Zusammenarbeit mit verschiedenen Vertretern der Therapiegruppen (TOS).

Außerdem nimmt das DKKR an dem ZuVaKi Projekt (Konsortialleitung Landeskrebsregister Rheinland- Pfalz) teil, in dem potenzielle Beiträge der KI Anwendungen für die Krebsregistrierung eruiert werden.

Das Thema Ätiologie wurde von Friederike Erdmann, insbesondere im Zusammenspiel mit deskriptiven epidemiologischen Auswertungen, aufgegriffen. Hierzu gehört auch die Teilnahme am Childhood Cancer & Leukemia International Consortium (CLIC), das seit 2007 einzigartige internationale Pooling-Studien zur Ätiologie der Leukämie bei Kindern erlaubt. Zu den Erfolgen des Konsortiums zählen mittlerweile über 30 abgeschlossene und laufende Pooling-Projekte zur Rolle von Umwelt- und genetischen Faktoren bei der akuten lymphoblastischen Leukämie, der akuten myeloischen Leukämie sowie bei Hirntumoren und embryonalen Tumoren.

Des Weiteren wurden mehrere deskriptive Auswertungen zu Inzidenz- /Survivalunterschieden sowie zeitlichen Trends erfolgreich abgeschlossen (2).

Die neue Abteilung „Epidemiologie von Krebs im Kindesalter“ (EpiKiK) am IMBEI wird seit 2020 kontinuierlich auf- und weiter ausgebaut. Neben dem DKKR, als zentraler Bestandteil der Abteilung, wurde der Forschungsbereich ‚Kinderkrebs und Survivorship‘ in der noch jungen Struktur der Abteilung EpiKiK in verschiedene vorläufige Themenbereiche und Forschungsgruppen untergliedert. Parallel dazu wurde der Austausch und die Zusammenarbeit im Netzwerk §65c zwischen Kinderkrebsregister und allen klinischen Landeskrebsregistern (LKR) verstärkt.

Weitere Projekte und Ergebnisse werden in den Jahresberichten des DKKR publiziert. [www.kinderkrebsregister.de/uebersicht](http://www.kinderkrebsregister.de/uebersicht)

#### *Erfassung von Folgeneoplasien und Langzeit-Follow-up durch das DKKR*

Folgeneoplasien nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter spielen nach wie vor eine wesentliche Rolle bei der Arbeit des DKKR. Mittlerweile sind etwa 1.800 der am Register erfassten Patient:innen davon betroffen, das entspricht 5,3% aller Überlebenden in den ersten 30 Jahren nach Diagnose der ersten Krebserkrankung. Folgeneoplasien treten sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auf. Die im Kindesalter auftretenden Folgeneoplasien werden gemäß den Einschlusskriterien des DKKR als Neu-Diagnosen registriert. Seit einigen Jahren laufen mehrere groß angelegte Fall-Kontrollstudien zu Second Tumors after Tumor Therapy (STATT) / Second Tumors after Radiotherapy (SCAR) (3, 4).

Die Langzeitnachbeobachtung konnte stetig weiter optimiert werden (5). Das Follow-up derer, die prinzipiell einer Kontaktaufnahme durch das DKKR zugestimmt haben, erfolgt in kurzen

Abständen (in der Regel alle zwei Jahre) auch mittels Einwohnermeldeamtsrecherchen. Mehr als 45.000 Betroffene befinden sich aktuell im aktiven Follow-up.

Routine-Befragungen des DKKR in Form eines kurzen Fragebogens zum aktuellen Status mit Schwerpunkt auf Folgeneoplasien und Spätrezidiven werden kontinuierlich fortgeführt. Mit dieser Grundlage konnten ab 2007/2008 Spätfolgenstudien, zunächst national und folglich auch im europäischen Kontext mit unterschiedlichen Projektleitungen und vielen Kooperationspartner:innen durchgeführt werden (6). (nationale Spätfolgenstudien: s. *Tabelle 17.1 im Anhang*)

EU Projekte unter Beteiligung des DKKR sind:

- PanCareSurFup (European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration), „PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies“ (PanCareSurFup)  
Projektleitung: Lars Hjorth (2011-2017) (7-9).
- PanCareLIFE(European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration), “PanCare Studies in Fertility and Ototoxicity to Improve Quality of Life after Cancer during Childhood, Adolescence and Young Adulthood”  
Projektleitung: DKKR (Peter Kaatsch/ Desiree Grabow) und Julie Byrne; (2013-2018).
- PanCareSurPass: Implementierung des Survivorship Passports (s. *aktuelle Nachsorgeprojekte: PanCareSurpass*) (5).

#### Arbeitsgruppe Lebensqualität

1997 wurde die Arbeitsgruppe Lebensqualität in der Kinderonkologie durch Gabriele Calaminus gegründet. Seitdem werden retro- und prospektive Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in zahlreichen Therapiestudien sowie Projekten übergreifend durchführt. Besondere Aufmerksamkeit gilt hier der Gruppe der Hirntumore und der Sarkome. Auch im Bereich der Nachbeobachtung werden übergreifende Projekte mit anderen Partnern durchgeführt (VERSKIK, AELKI, LENA, Optilater). Hier ist die Arbeitsgruppe schwerpunktmäßig für die Erfassung und Bewertung der Lebensqualität und der psychosozialen Situation zuständig (2, 10).

Die im großen Stil geplante VIVE - Evaluation verfolgt in Zusammenarbeit mit LESS und dem DKKR das Ziel, die Lebensqualität der langzeitüberlebenden Patienten nachhaltig zu evaluieren und zu verbessern. Dazu wurden - mit Unterstützung des DKKR zwischen 2014 und 2016 - 10.000 ehemalige, jetzt erwachsene Patient:innen in einer umfassenden Basiserhebung nach (psycho-) somatischen Spätfolgen, ihrem jetzigen Gesundheitszustand und ihrer Lebensqualität befragt (11).

Ebenso führte die Arbeitsgruppe im EU- Projekt PancareLife (2013) das Workpackage zur Lebensqualität nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Fast 25 000 Datensätze aus 5 Ländern können ausgewertet werden, um damit auch auf europäischer Ebene Informationen zu Überlebensqualität der behandelten Patient:innen zu evaluieren und Risikofaktoren zu erkennen (12).

#### Arbeitsgruppe radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RiSK)

Im Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RiSK-Register) erfolgte seit 2002 die systematische prospektive Erfassung therapieassoziiertes

Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. Patient:innen, die eine Strahlentherapie erhalten haben, wurden hinsichtlich der Bestrahlung und der toxisitätsorientierten Nachsorge einheitlich nach RTOG/EORTC-Kriterien dokumentiert. Die Finanzierung des Registers ist 2018 ausgelaufen.

#### Expertengremium Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (FeCt)

FeCt (Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie) befasst sich seit 20 Jahren schwerpunktmäßig mit den Themen Fertilität und Kinderwunscherfüllung bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Seit 2024 wird die Arbeitsgruppe als Expertengremium geführt.

Im Rahmen einer Berliner Umfrage wurden 2006, bundesweit seit 2008 und europaweit seit 2009 Patient:innen- und Nachkommen-Daten erhoben.

Die Arbeitsgruppe trug maßgeblich dazu bei, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen im Rahmen einer Chemo- und Strahlentherapie seit 2021 unter bestimmten Voraussetzungen Kassenleistung sind. Patient:inneninformationsmaterial zur Unterstützung einer selbstverantworteten Entscheidung wurde in verschiedenen Sprachen als Flyer, Broschüre und Video entworfen und 2013-2018 im Rahmen eines EU geförderten Projektes evaluiert. Leitlinien wurden seit 2020 erarbeitet und aktualisiert.

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-034>

[https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag\\_borgmann\\_staudt/](https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/)

#### Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH)

Die PSAPOH ist aus interdisziplinären Treffen von Onkolog:innen, Psychiater:innen, Pädagog:innen, Psycholog:innen und Seelsorger:innen hervorgegangen. Sie wurde 1989 gegründet und kurz darauf in die GPOH integriert. Die PSAPOH versteht sich als Netzwerk und als unterstützende Organisation der im psychosozialen Bereich tätigen Mitarbeiter:innen in Deutschland, Österreich und angrenzenden deutschsprachigen Ländern.

Die S3-Leitlinie Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie wurde zuletzt 2019 aktualisiert. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-002> Auf [kinderkrebsinfo.de](http://kinderkrebsinfo.de) sind kürzlich umfassende Informationen über die Psychosoziale Versorgung in der Kinderonkologie entlang des Behandlungsverlaufs erstellt worden.

#### Netzwerk Langzeitbeobachtung

Das Netzwerk Langzeitbeobachtung ist Entitäten-übergreifend. Neben der reinen Langzeitnachbeobachtung zur Erfassung von Spätfolgen hat seit 2010 zunehmend die Versorgung ehemaliger Patient:innen zur frühzeitigen Erkennung und Therapie von langfristigen Spätfolgen und der Aufbau einer Langzeit-Nachsorge in Deutschland an Bedeutung gewonnen. Dies war der Grund, dass der GPOH-Vorstand im Jahre 2010 die Notwendigkeit sah, die Nachsorge- und Nachsorgebeobachtungen innerhalb der GPOH zu bündeln. Daher wurde 2011 das Netzwerk (damals noch als Arbeitsgemeinschaft bezeichnet) „Langzeitbeobachtung“ der GPOH gegründet. Das Netzwerk versteht sich als Zusammenschluss einzelner Spätfolgen-Arbeitsgruppen. Sie bildet eine Plattform zur Vernetzung im Bereich Langzeitnachbeobachtung und Langzeitnachsorge und dient als Diskussionsforum für neue und laufende Projekte.

Die Zusammenarbeit der Gruppen HD Leben, Günther Schellong (Münster), DKKR, Zweitmalignome / (Folgeneoplasien), Logistik der Langzeitbeobachtung, Peter Kaatsch (Mainz), Lebensqualität, Gabriele Calaminus (Bonn), Arbeitsgruppe RiSK, Diana Steinmann (Münster) und Spätfolgen – LESS, Thorsten Langer (Lübeck) wurde dadurch intensiviert (initiale Leitung Thorsten Langer und Gabriele Calaminus). Einige der oben genannten Arbeitsgruppen und Projekte mit diagnoseübergreifenden Nachsorgefragestellungen arbeiten in diesem Netzwerk zusammen (13).

Durch Projektarbeit der verschiedenen Spätfolgen-Arbeitsgruppen werden in Zusammenarbeit mit europäischen Partnern (z.B. Pancare-Netzwerk und EU-geförderten Projektes „PanCareSurFup, PanCareLIFE & PanCareSurpass“) sowie durch Beteiligung einiger AG Mitglieder an internationale Kooperationen (z.B. IGHG) Nachsorgeempfehlungen und -leitlinien und erste kooperative Versorgungs- und integrierte Forschungsprojekte geschaffen.

#### Forschungsausschuss Langzeitfolgen

Seit 2007 begutachtet der Forschungsausschuss Langzeitfolgen der GPOH Forschungsprojekte, die die Kohorte der Langzeitüberlebenden anschreiben wollen (= Patient:innenbefragung), um Mehrfachbefragungen zu vermeiden. Das DKKR muss diese genehmigten Projekte zeitlich so einordnen, dass die Kohorte der Langzeitüberlebenden nicht zu häufig gleichzeitig angeschrieben wird. Ziel ist es, dass bei solchen Patient:innenbefragungen die bestehenden Therapiestudien- und Diagnose-übergreifend arbeitende Spätfolgen-Forschungsgruppen, zusammenarbeiten, im Sinne einer Bündelung von Aktivitäten und Effizienzsteigerung, Minimierung der Belastung der Betroffenen und Vermeidung von Interessenskonflikten.

Die Aufgaben des Forschungsausschusses sind 2007 im Positionspapier der GPOH zur (Langzeit-) Nachsorge- und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen festgelegt und in 2018 aktualisiert (14). Der Forschungsausschuss soll sicherstellen, dass

(1) im Zuge von Forschungsvorhaben über Langzeitüberlebende eine zu häufige Kontaktierung von Patient:innen und Interessenskonflikte vermieden werden,

(2) die geplanten Forschungsvorhaben mit Langzeitüberlebenden auf Mehrfachbefragungen sowie auf methodische, ethische, datenschutzrechtliche und inhaltliche Gesichtspunkte prüfen. [www.gpoh.de/arbeitsfelder/expertengremien/ausschuss\\_langzeitfolgen/](http://www.gpoh.de/arbeitsfelder/expertengremien/ausschuss_langzeitfolgen/)

#### **Aktuelle Nachsorgeangebote und Nachsorgeprojekte**

Auf der Homepage der GPOH können zentrale Nachsorgeangebote nachgesucht werden:

[https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/services/nachsorge\\_angebote/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/services/nachsorge_angebote/index_ger.html)

- Evaluation und Implementierung einer multidisziplinären, standardisierten, leitliniengerechten Langzeitnachsorge für heute Erwachsene, ehemals krebserkrankte Kinder und Jugendliche, in Deutschland – Eine prospektive, multizentrische, bundesweite Versorgungsstudie im Nachsorgenetzwerk (**LE-Na**): In der Le-Na Studie haben sich derzeit 13 Kliniken zusammengefunden, die anstreben, Langzeitnachsorge strukturiert und homogen anzubieten. Ziel der Studie ist der Ausbau, die Evaluation und die Implementierung von deutschlandweiten Langzeitnachsorge-Strukturen für ehemals krebserkrankte Kinder und Jugendliche, die nun erwachsen sind. Zudem sollen ehemalige Patient\*innen über Spätfolgen informiert und die Prävalenz von

Folgeerkrankungen in dieser Kohorte prospektiv in einer Datenbank erfasst werden, um die Nachsorge / Versorgungsangebote in der Zukunft noch besser auf die Bedürfnisse der Patient\*innen abzustimmen.

Projektleitung: Judith Gebauer/ Thorsten Langer (seit 2023, fortlaufend)

- Aufbau und Evaluation einer strukturierten, multidisziplinären, leitliniengerechten Transition und (Langzeit-)Nachsorge für ehemals krebskranke Kinder und Jugendliche (**AELKI**): Primärziel der Studie ist der Aufbau und die Evaluation einer risikoadaptierten, multidisziplinären, leitliniengerechten Transition und Langzeitnachsorge. Es wird untersucht, ob diese zu einer verbesserten Versorgung von krebskranken Kindern und Jugendlichen führt, verbunden mit einer höheren Selbstwirksamkeit bei den Betroffenen und ihren Eltern.

Projektleitung: Thorsten Langer (seit 2022, fortlaufend)

- **Survivorship Passport:** Das übergeordnete Ziel dieses Projektes ist die patient:innenzentrierte und somit persönliche langfristige Nachsorge von betroffenen Personen. Der SurPass ist ein Dokument, das eine strukturierte und einheitliche Übersicht über die Diagnose, die erhaltenen Behandlungen, einen individuellen Nachsorgeplan (Survivorship Care Plan) sowie Informationen in einfacher Sprache für Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter bereitstellt. Der Nachsorgeplan zeigt leitlinienbasierte Empfehlungen zur individuellen, langfristigen medizinischen Nachsorge an. Das SurPass-Projekt teilt sich in ein nationales und internationales Projekt auf: Das nationale SurPass-Projekt „Testweise Implementierung des SurPass in Deutschland“ und das EU-weite PanCareSurPass-Projekt “PanCare studies of the scale-up and implementation of the digital Survivorship Passport to improve people-centred care for Childhood Cancer Survivors” (15).
- Projektleitung: Desiree Grabow (seit 2022, fortlaufend)

## Literaturverzeichnis

1. Langer T, Meitert J, Dörr H-G, Beck J-D, Paulides M. Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. *Focus Onkologie*. 2011;7-8:39-44.
2. Aleshchenko E, Apfelbacher C, Baust K, Calaminus G, Droege P, Glogner J, et al. VersKiK: Study protocol of an observational registry-based study on the current state of follow-up care and adherence to follow-up guidelines after cancer in childhood or adolescence. *Cancer Epidemiol*. 2023;87:102469.
3. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(23):385-92.
4. Scholz-Kreisel P, Becker C, Kaiser M, Mahmoudpour SH, Voigt M, Rensing M, et al. Subsequent primary neoplasms after childhood cancer therapy - design and description of the German nested case-control study STATT-SCAR. *Cancer Causes Control*. 2024;35(1):33-41.
5. Kaatsch P, Blettner M, Spix C, Jürgens H. Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden. *Klin Padiatr*. 2005;217(03):169-75.
6. Kaatsch P, Trübenbach C, Kaiser M, Erdmann F, Spix C, Grabow D. Die Kohorte der 41.000 Langzeitüberlebenden des Deutschen Kinderkrebsregisters. *Bundesgesundheitsblatt* 2022;65:453-61.
7. Byrne J, Schmidtman I, Rashid H, Hagberg O, Bagnasco F, Bardi E, et al. Impact of era of diagnosis on cause-specific late mortality among 77 423 five-year European survivors of childhood and adolescent cancer: The PanCareSurFup consortium. *Int J Cancer*. 2022;150(3):406-19.
8. Grabow D, Kaiser M, Hjorth L, Byrne J, Alessi D, Allodji RS, et al. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):335-49.
9. Heymer EJ, Józwiak K, Kremer LC, Winter DL, de Vathaire F, Sunguc C, et al. Cumulative Absolute Risk of Subsequent Colorectal Cancer After Abdominopelvic Radiotherapy Among Childhood Cancer Survivors: A PanCareSurFup Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(3):336-47.
10. Schmidt H, Baust K, Calaminus G, Hohls L, Tetzner K, Griech N, et al. Effectiveness of structured, multidisciplinary long-term care for pediatric cancer survivors: protocol of the multicenter, randomized-controlled AELKI study. *Trials*. 2024;25(1):597.
11. Scholtes C, Baust K, Weinhold L, Creutzig U, Gnekow A, Hinz A, et al. Health status, health-related quality of life, and socioeconomic outcome in childhood brain tumor survivors: a German cohort study. *Neuro Oncol*. 2019;21(8):1069-81.
12. Calaminus G, Baust K, Berger C, Byrne J, Binder H, Casagrande L, et al. Health-Related Quality of Life in European Childhood Cancer Survivors: Protocol for a Study Within PanCareLIFE. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(1):e21851.
13. Langer T, Grabow D, Kaatsch P, Creutzig U, Eggert A, Escherich G, et al. Langzeitbeobachtung ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher. Positionspapier 2018 der Arbeitsgemeinschaft „Langzeitbeobachtung“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu Langzeit-Nachbeobachtung, Langzeitnachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. 2018;230(06):291-8.
14. Calaminus G, Kaatsch P. [Position paper of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) on (long-term) surveillance, (long-term) follow-up and late effect evaluation in pediatric oncology patients]. *Klin Padiatr*. 2007;219(3):173-8.
15. Filbert AL, Kremer L, Ladenstein R, Chronaki C, Degelsegger-Márquez A, van der Pal H, et al. Scaling up and implementing the digital Survivorship Passport tool in routine clinical care - The European multidisciplinary PanCareSurPass project. *Eur J Cancer*. 2024;202:114029.

## 18. Konklusion – Ausblick

Katja Baust, Gabriele Calaminus, Judith Gebauer, Thorsten Langer, Dominik Schneider

Nachsorgeleitlinien zielen auf die Früherkennung und Behandlung von Spätfolgen einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter auf der Grundlage lebenslanger, risikoangepasster Nachsorge-/Präventionsprogramme ab. Aufgrund der im Laufe der Zeit veränderten Behandlungsansätze und der Vielfalt möglicher Langzeitfolgen wird empfohlen, diese Empfehlungen in multidisziplinären Teams aus Kinderärzt:innen, Internist:innen, psychosozialen Mitarbeiter:innen und Fachleuten anderer Disziplinen umzusetzen, um eine strukturierte Langzeitnachsorge für diese Patientengruppe anzubieten (1).

Eine standardisierte Dokumentation therapiebedingter Langzeitfolgen wird wichtige Erkenntnisse über die Häufigkeit und den Verlauf dieser Erkrankungen liefern, wenn die notwendigen Strukturen stärker etabliert werden. Darüber hinaus könnten neue Risikogruppen definiert werden, die von einem intensivierten Vorsorgeprogramm profitieren könnten. Zu diesem Zweck können klinische Risikofaktoren für Spätfolgen analysiert und zusätzliche genetische Prädispositionen mit Hilfe von Bioproben aus Biobanken untersucht werden. Risikoangepasste Vorsorgeuntersuchungen können die Morbidität dieser Patient:innen langfristig senken und durch die Vermeidung unnötiger Untersuchungen und Krankenhausaufenthalte auch Kosten sparen (2, 3). Das Wissen über Spätfolgen in bestimmten Risikopopulationen kann direkt in die aktuellen Therapieempfehlungen einfließen und so das Risiko für neue pädiatrisch-onkologische Patient:innen ggf. reduzieren.

### Neue Therapieformen und -entwicklungen

In der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie werden in den letzten Jahren zunehmend auch neue Therapieformen wie beispielsweise zielgerichtete Therapien, Therapien mit Immuncheckpointinhibitoren oder CAR-T-Zell-Therapien eingesetzt. Inwieweit diese Substanzen/ Therapien ebenfalls das Risiko für späte Folgeerkrankungen erhöhen, ist noch nicht für alle Therapien abschließend geklärt. Soweit verfügbar, sind Erkenntnisse zu langfristigen Folgen dieser Therapien in den jeweiligen Organkapiteln ergänzt. Bisher werden diese allerdings noch nicht in den allgemeinen Langzeitnachsorgeempfehlungen berücksichtigt.

In den letzten Jahren hat sich die Applikation von Strahlen durch neue Bestrahlungstechniken (VMAT, IMRT, Stereotaxie) und Energien (Protonen) deutlich geändert. Basierend auf einer deutlich verbesserten Bildgebung werden exakte Zielvolumina und Risikoorgane abgegrenzt. Die Dosisverteilung an den gesunden Organen variiert signifikant zu herkömmlichen Techniken wie zum Beispiel bei opponierenden Stehfeld- und 3D-Techniken. Inwieweit sich hieraus neue Nachsorgeempfehlungen ergeben werden, muss in prospektiven Studien evaluiert und erstmal abgewartet werden.

Eine fortlaufende Langzeitnachsorge der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter nach neuen Therapieformen ist deshalb ebenso sinnvoll, um die langfristigen Auswirkungen neuer Therapien besser zu verstehen und spezifische Überwachungsstrategien für Betroffene zu entwickeln.

## Literaturverzeichnis

1. Skinner R, Wallace WH, Levitt G. Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):257-60.
2. Frobisher C, Glaser A, Levitt GA, Cutter DJ, Winter DL, Lancashire ER, et al. Risk stratification of childhood cancer survivors necessary for evidence-based clinical long-term follow-up. *Br J Cancer*. 2017;117(11):1723-31.
3. Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM, et al. Cost-effectiveness of the children's oncology group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):672-83.

## **S2k-Leitlinie „Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“**

AWMF-Registernummer 025-003

Federführende Fachgesellschaft: GPOH

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen am 24.03.2025.

### 1. Geltungsbereich und Zweck

- Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Diese Leitlinie soll, basierend auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur, den (inter-)nationalen Nachsorgeempfehlungen und der praktischen klinischen Erfahrung (Expert:innenkonsens), einen praktischen Rahmen für die Betreuung und Behandlung in der Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bieten. Die Betreuung dieser Patient:innen sollte in enger Abstimmung mit spezialisierten kideronkologischen bzw. internistischen Nachsorge-Zentren vorgenommen werden, um die bestmögliche (Über-) Lebensqualität für die Patient:innen und ihre Familie zu erreichen und potentielle neue Erkrankungen frühzeitig zu erkennen.

- Zielorientierung der Leitlinie

Diese Leitlinie gibt orientierende Anweisungen für fachgerechtes, diagnostisches und therapeutisches ärztliches Handeln in der Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Die Leitlinie entbindet die behandelnden Ärzt:innen nicht von ihrer Verantwortung im einzelnen Krankheitsfall und hat weder haftungsbegründende noch haftungsausschließende Wirkung. Sie legt ausschließlich ärztlich-wissenschaftliche und keine wirtschaftlichen Aspekte dar. Die Leitlinie gibt den zum Zeitpunkt der Abfassung gültigen Stand medizinischen Wissens wieder.

- Patient:innenzielgruppe/ Versorgungsbereich

Geheilte, ehemals krebskranke Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene ab 5 Jahren nach Ende der onkologischen Therapie

- Anwender:innenzielgruppe/ Adressat:innen

Die Leitlinie richtet sich sowohl an Kinderonkolog:innen und Kinder- /Jugendärzt:innen als auch an alle Spezialist:innen der Fachrichtungen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen in Klinik und Praxis, die in die Langzeit - Nachsorge von ehemals krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen eingebunden sind. Sie dient zudem zur Information für weitere interessierte Ärztinnen und Ärzte, die in der Langzeitnachsorge arbeiten. Die Leitlinie soll auch eine Orientierungshilfe für Patient:innen, Eltern, und Angehörige sein, ohne den medizinisch-wissenschaftlichen Charakter bei der Formulierung des Leitlinientextes und der Handlungsempfehlungen aufzugeben. Ziel ist eine Optimierung der ärztlichen Versorgungsqualität.

## 2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe:

Die Leitlinie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH e.V.) erstellt.

- Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde von einer vom Vorstand der GPOH eingesetzten Leitlinienkommission gemeinsam mit Expert:innen aus den vom Themengebiet der Leitlinie betroffenen Fachgebieten sowie einer Patient:innenvertretung erarbeitet. Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen bestätigten schriftlich das Stimmrecht der Expert:innen für die Konsentierung der Leitlinieninhalte (Mandat). Der Patientenvertreter (Herr Thorey) hatte - wie alle anderen Leitlinienkommissionsmitglieder - vorab und während der Konsensus-Treffen die Möglichkeit, Empfehlungen für neue Inhalte der Leitlinie einzubringen bzw. auch Streichungsvorschläge abzugeben und schließlich über den Inhalt abzustimmen. Durch die Patient:innenvertretung wurde zudem der Terminus „Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter“ für die Zielgruppe festgelegt, die in dem gesamten Dokument genutzt wird.

Eine Übersicht der Zusammensetzung der Leitlinienkommission gibt die Tabelle „Liste der Fachgesellschaften und Mandatsträger:innen“ in Kapitel 2 dieser Leitlinie.

## 3. Methodologische Exaktheit

- Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Die vorliegende Leitlinie wurde von den durch die Leitlinienkommission gewählten Expert:innen kapitelweise erarbeitet und den Mitgliedern der Kommission zum Studium zugesandt. Die Kernaussagen und die Handlungsempfehlungen wurden in einem Prozess der strukturierten Konsensusfindung innerhalb der Leitlinienkommission diskutiert und überarbeitet. Nach gründlicher vorausgegangener Diskussion des Gesamtentwurfs und der zugrunde liegenden Literatur wurde der finale Leitlinientext durch alle Mitglieder der Leitlinienkommission konsentiert. Die Erstellung der Leitlinie wurde von Prof. Dr. Ursula Creutzig als Leitlinienberaterin der AWMF und Leitlinienbeauftragte der federführenden Fachgesellschaft GPOH e.V. begleitet.

Die drei strukturierten webbasierten Konsensuskonferenzen am 29.04.2024, 08.07.2024 und 23.09.2024 erfolgten unter neutraler Moderation durch Frau Prof. Creutzig. In Vorbereitung der Konsensuskonferenzen erfolgte jeweils eine online basierte Abstimmung über die für die Konferenz vorgesehenen Empfehlungen. In der jeweils darauffolgenden Konsensuskonferenz wurden alle Empfehlungen, die keine Konsensstärke von 95 % oder mehr erhalten hatten oder bei denen es Bemerkungen gab, diskutiert, angepasst und hiernach erneut konsentiert.

- Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Das formale Konsensverfahren erfolgte mittels Vorab-Delphi-Abstimmung (online) und nachfolgender Konsensuskonferenz im NIH Typ. Im Rahmen des Vorab-Delphi Verfahrens wurde wie folgt abgestimmt: „ich stimme zu“, „ich stimme nicht zu“ oder „ich enthalte mich“. Die Option Enthaltung bestand nur bei fehlender Fachkenntnis für die jeweilige Empfehlung. Zudem konnten Änderungsvorschläge in einem Kommentarfeld dokumentiert werden. In der nachfolgenden Konsensuskonferenz im NIH-Typ wurden die Empfehlungen

unter neutraler Moderation wie folgt abgestimmt: Präsentation der vorab abgestimmten Empfehlungen im Plenum, Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Änderungsanträge und Empfehlungen, die keine Konsensstärke von 95 % oder mehr erhalten hatten oder bei denen es Bemerkungen gab. Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Der Empfehlungsgrad wurde - soweit möglich - im Leitlinientext nach „kann“, „sollte“, „soll“ eingestuft

Formulierung Empfehlungsgrad:

Soll: Starke Empfehlung

- ✓ Sollte: Empfehlung kann erwogen werden
- ✓ Empfehlung offen
- ✓ Soll nicht / sollte nicht

Sofern nicht anders ausgewiesen, wurden die Empfehlungen und Statements im starken Konsens, (d.h. mit mindestens 95% Zustimmung aller Mandatsträger:innen) verabschiedet.

Konsensstärke/ Annahme der Empfehlung:

- ✓ Starker Konsens:  $\geq 95$  % der Teilnehmenden
- ✓ Konsens:  $> 75-94$  % der Teilnehmenden

Enthaltungen, die aufgrund fehlender Fachkenntnis in den jeweiligen Themengebieten erfolgten, wurden in der Bewertung der Konsensstärke nicht berücksichtigt.

Alle Expert:innen haben dem Gesamttext final zugestimmt.

- Verabschiedung der Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 18.02.2025 bis zum 18.03.2025 von den Fachgesellschaften begutachtet. Die Verabschiedung der finalen Fassung erfolgte durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften final am 24.03.2025.

Rückmeldungen Fachgesellschaften	Umsetzung
SSPHO: Die Zahl 70% erleiden Spätfolgen, scheint etwas tief zu sein, wenn man z.B. die St. Jude Daten anschaut.	Im Kapitel <i>Einleitung</i> , <i>Abschnitt Hintergrund</i> wurde ergänzt, dass sich die Zahl 70 % auf die zitierte Studie bezieht.
SSPHO: Kapitel Kardiologie: Es birgt keine Hinweise bezüglich Anwendung von Dexrazoxane. Wie und ob indiziert. Keine Literatur-Diskussion darüber	Die Leitlinie richtet sich explizit nur an Versorgende von Langzeitüberlebenden min. 5 Jahre nach Therapieende. Empfehlungen zur onkologischen Therapie/ Akutnachsorge sind nicht Teil dieser Leitlinie. Dies wurden wir in der <i>Einleitung</i> stärker herausgearbeitet. Veränderte Langzeitnachsorgeempfehlungen für Langzeitüberlebende, die Dexrazoxane erhalten haben, gibt es bisher noch nicht.
SSPHO: Ist eine positive Familienanamnese (1. gradige	Im Kapitel <i>Zweitneoplasien</i> , <i>Abschnitt Risikofaktor: Tumordisposition</i> wurde ergänzt,

<p>Verwandte, sehr junge Erkrankte in erweiterter Familie) und Malignome, die normalerweise erst später im Leben auftreten (z.B. Kolon-CA vor 18. Lebensjahr) oder typischerweise mit genetischer Prädisposition assoziiert sind (siehe Tabelle) nicht auch eine klare Indikation zur Testung bzgl. Prädisposition?</p>	<p>dass bei allen Personen, die im Kindesalter eine Krebserkrankung hatten, auch im Rahmen der Langzeitnachsorge überprüft werden sollte, ob sie, entsprechend des neusten wissenschaftlichen Standes, die Indikation für eine Keimbahndiagnostik ihrer Ersttumor Erkrankung erfüllt hätten, da man in diesem Fall bereits ohne eine Zweiterkrankung eine entsprechende Diagnostik empfehlen würde. Die vorliegende Leitlinie fokussiert allerdings auf das Auftreten von Zweitneoplasien.</p>
<p>SSPHO: Beim kardiologischen Kapitel, fände ich es gut, wenn mehr auf die Prävention von Risikofaktoren eingegangen würde. Insbesondere, wie man Hyperlipidämie im Zusammenhang mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko definieren würde. Sonst gibt es ja verschiedene LDL Cut Offs, je nach Risikokonstellation</p>	<p>Im Kapitel <i>Kardiologie, Abschnitt Prävention</i> wurde ein Absatz zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren ergänzt und die entsprechende IGHG- Leitlinie <i>Coronary artery disease surveillance recommendations</i> zitiert. Da es bisher keine Leitlinie gibt, die veränderte LDL-Cut off-Werte für onkologische Langzeitüberlebende vorsieht, wird hier auf die allgemeinen Leitlinien zum Management kardiovaskulärer Risikofaktoren, entsprechend der IGHG-Leitlinie, verwiesen.</p>
<p>SSPHO: Kapitel Endokrinologie: In den COG-Guidelines wird noch vor Dyslipidämie und Diabetesrisiko bei Status nach Bestrahlung des Oberbauchs gewarnt</p>	<p>Kapitel <i>Endokrinologie, Abschnitt Adipositas und Metabolisches Syndrom</i>: Es wurde ergänzt, dass auch eine abdominale Bestrahlung das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöhen kann und auf eine entsprechende Literaturstelle verwiesen.</p>
<p>SSPHO: Kapitel Fertilität: Bei der Hochrisiko Gruppe wird Cyclophosphamid &gt; 19mg/kg angegeben (Einzeldosis? Kumulativdosis?). Bei der Mittlerrisikogruppe wird aber Cyclophosphamid 10g/m<sup>2</sup> angegeben! Wenn ich ein 30kg schwer Kind habe (=1 m<sup>2</sup>) mit 19mgx30 komme ich auf 570mg als Grenze für Hochrisiko, aber mit 10g wäre ich doch noch mittlere Risiko. Etwas stimmt nicht.....</p>	<p>Kapitel <i>Fertilität</i>: Die Einteilung wurde in g/m<sup>2</sup> geändert und in der Hochrisikogruppe wurde als Grenze 20 g/m<sup>2</sup> geändert. Die entsprechende Literaturstelle wurde aktualisiert.</p>
<p>SSPHO: Kapitel Knochen: keine Hinweise auf Risiken von Osteonekrosen bei Therapie mit Kortikosteroide (z.B. Leukämie) und Hinweise auf Mr-Untersuchungen oder Therapien (z.B. Bisphosphonate)</p>	<p>Im Kapitel <i>Orthopädie/ muskuloskelettale Spätfolgen, Abschnitt Osteonekrosen</i> wurde ein Verweis ergänzt, dass Osteonekrosen insbesondere unter/ kurz nach Therapie einer Leukämie auftreten können. Da spezifische Untersuchungen bzw. Therapien diesbezüglich in der Regel während der Akutnachsorge stattfinden, sind sie nicht Teil dieser auf Langzeitnachsorge fokussierenden Leitlinie.</p>
<p>SSPHO: Beim orthopädischen Teil fehlt der Hinweis auf die Dropped Head Problematik.</p>	<p>Im Kapitel <i>Orthopädie/ muskuloskelettale Spätfolgen, Abschnitt Muskuläre Hypoplasie nach Strahlentherapie</i> steht ein entsprechender</p>

	Verweis auf ein mögliches Dropped Head Syndrome nach cervikaler Radiatio.
SSPHO: Bei den Nachsorgestrukturen/Ressourcen sehe ich keine Erwähnung der PanCare PLAIN Empfehlungen. War das ein bewusster Entscheid?	Da die PanCare PLAIN Empfehlungen aktuell noch nicht in deutscher Sprache verfügbar sind, wurde sich gegen einen entsprechenden Hinweis für Betroffene entschieden.
DGKJ: Kapitel Kardiologie: Es wird allerdings in dieser Situation empfohlen, eine Herzinsuffizienztherapie den Leitlinien entsprechend zu beginnen, z.B. ab einer EF < 40 % → bitte korrigieren zu „spätestens ab einer EF < 40 %“	Änderungsvorschlag übernommen
DGK: Kapitel Kardiologie, Statement 1: Eine linksventrikuläre Dysfunktion wird dem vorausgehen → bitte korrigieren „kann dem vorausgehen“	Änderungsvorschlag übernommen
DGK: Davor aber sind Veränderungen von Struktur und Funktion des Herzens zu beobachten, die eine asymptotische diastolische oder systolische linksventrikuläre Dysfunktion darstellen. → bitte „...die oftmals eine...“ ergänzen	Änderungsvorschlag übernommen

#### 4. Autor:innenrechte

Alle Autor:innen der Leitlinie sowie alle Mitglieder der Leitlinienkommission haben sich einverstanden erklärt, dass die GPOH die ausschließlichen Nutzungs- und Verwertungsrechte von allen Beiträgen der Leitlinienkommission erhält. Diese Nutzungs- und Verwertungsrechte der GPOH umfassen alle Beiträge, die in der Vergangenheit wie auch in der Zukunft in Print- und elektronischer Form abgefasst sind oder werden. Eingeschlossen sind insbesondere das Publikations- und Bearbeitungsrecht sowie das Recht, die Beiträge ganz oder teilweise im Rahmen von Computerprogrammen zu verwenden.

#### 5. Redaktionelle Unabhängigkeit

- Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Eine Beteiligung an der Finanzierung einer Personalstelle (E13) erfolgte über die Deutsche Kinderkrebsstiftung. Die im Rahmen der Konsensuskonferenzen angefallenen Kosten für die Konsentierungssitzungen der Leitlinienkommission wurden nicht übernommen. Die Autor:innen der Leitlinien und die Teilnehmer:innen an den Konsensusverfahren haben ausschließlich ehrenamtliche Arbeit geleistet.

- Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die GPOH unternimmt alle Anstrengungen, um Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitlinienkommission oder der Autor:innen der Leitlinien auszuschließen, die durch

persönliche, berufliche oder finanzielle Interessen sowie durch Beziehungen zu Dritten verursacht sein könnten. Alle Autor:innen und Teilnehmer:innen der Konsentierungssitzungen haben ihre potentiellen Interessenkonflikte vorab im Rahmen des Leitlinienreports bzw. online auf der Internetseite der AWMF angegeben (<https://www.awmf.org/regelwerk/regeln-fuer-das-ii-register>). Die Angaben zu den Interessenskonflikten wurden von Frau Prof. Dr. med. Ursula Creutzig geprüft und bewertet. Die Angaben zu den Interessenskonflikten von U. Creutzig wurden von dem unabhängigen GPOH Leitlinienbeauftragten Stephan Lobitz bewertet. Vor Beginn jeder das Leitlinienthema betreffenden Sitzung wurden nochmals entsprechend nach Interessenskonflikten gefragt.

Die Angaben zu den Interessen wurden anhand des Formblattes der AWMF von 2018 zur Darlegung der Interessen erhoben und von Prof. Dr. Creutzig, PD Dr. Gebauer, Prof. Dr. Langer und Dr. Schwier auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Es erfolgte keine Eigenbewertung der Interessen. Als geringer Interessenkonflikt wurden eine Tätigkeit als Berater:in/ Gutachter:in, eine Vortrags- und Schulungstätigkeit oder eine bezahlte Autor:innenschaft, als moderater eine Mitarbeit in Advisory Boards, der Bezug von Mitteln für Forschungsvorhaben sowie für klinische Studien aus der pharmazeutischen Industrie und als hohen Interessenkonflikt vor allem Eigentumsinteressen kategorisiert. Hierbei wurden Tätigkeiten mit Themenbezug zur Leitlinie oder multiple Tätigkeiten mit Beteiligung der pharmazeutischen Industrie, definiert als 5 oder mehr unterschiedliche Förderer pro Tätigkeit, als Interessenskonflikt gewertet.

Ein geringer Interessenskonflikt hatte eine Limitierung der Leitungsfunktion zur Folge. Ein moderater Interessenskonflikt hatte eine Stimmenthaltung für das jeweilige Thema zur Konsequenz. Ein hoher Interessenskonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema.

#### Darstellung des IKE-Managements

Kategorie	Umstand	Konsequenz
Gering	Berater:in/ Gutachter:in, eine Vortrags- und Schulungstätigkeit oder eine bezahlte Autor:innenschaft	Limitierung Leitungsfunktion
Moderat	Bezahlte Mitarbeit in Advisory Boards mit Themenbezug, der Bezug von Mitteln für Forschungsvorhaben sowie für klinische Studien aus der pharmazeutischen Industrie	Limitierung Leitungsfunktion und Stimmenthaltung für Themenüberscheidung
hoch	Eigentumsinteressen	Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema

Die Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenskonflikten findet sich im Anhang unter „Bewertung der Interessenskonflikte (Conflict of Interest, COI)“.

- Ergebnisse der Bewertung der Interessenskonflikte für die Leitlinie

Bei allen Autor:innen und Expert:innen bestand kein oder nur ein geringer Interessenkonflikt mit thematischem Bezug für diese Leitlinie. Es gab deshalb keine

Enthaltungen oder andere Stimmrechtseinschränkungen von Expert:innen oder Mitgliedern der Leitlinienkommission bei der Abstimmung auf Grund von Interessenskonflikten. Die Tabelle (s. Anhang) fasst die Angaben der Autor:innen dieser Leitlinie und der Mitglieder der Leitlinienkommission zu den Interessenskonflikten zusammen.

#### 6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 01.05.2025 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre festgelegt. Vorgesehen sind weitere regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Verantwortlicher Ansprechpartner bzw. verantwortliche Ansprechpartnerin für die Aktualisierung sind die Leitlinienkoordinator:innen Prof. Dr. T. Langer und Frau PD Dr. J. Gebauer (thorsten.langer@uksh.de und judith.gebauer@uksh.de).

## **20. Anhang**

- Abkürzungsverzeichnis
- Tabellen-/Abbildungsverzeichnis
- Tabelle: Nationale Spätfolgenstudien mit Kontaktierung Betroffener durch das DKKR
- Tabelle: Bewertung der Interessenskonflikte (Conflict of Interest, COI)

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
ALP	alkalische Phosphatase
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AMH	Anti-Müller Hormon
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
BCCSS	Britische Childhood Cancer Survivor Study
BERA	<i>brainstem evoked response audiometry</i> Hirnstammaudiometrie
BGA	Blutgasanalyse
BMI	<i>body mass index</i>
BNP (NT-pro BNP)	(N-Terminales Pro-) B-Typ Natriuretisches Peptid
BRAF-Inhibitor	<i>B-rapidly accelerated fibrosarcoma protein</i>
CAR-T-Zell	<i>Chimeric Antigen Receptor</i>
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CKD	<i>chronic kidney disease</i> chronische Nierenerkrankung
CMR	kardiale Magnetresonanztomografie
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon
CO	Kohlenstoffmonoxid
COG	Children's Oncology Group
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
dB HL	<i>decibel hearing level</i>
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DPOAE	Distortionsprodukt Otoakustische Emissionen
DXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EpiKiK	Epidemiologie von Krebs im Kindesalter
ERBT	External beam radiation therapy
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon

ft4	freies T4 (Thyroxin)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
(e)GFR	(estimated) glomeruläre Filtrationsrate
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLS	<i>global longitudinal strain</i>
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
GvHD	<i>graft versus host disease</i> Graft-versus-Host-Erkrankung
Gy	Gray
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL-Cholesterin	<i>high density lipoprotein</i> - Cholesterin
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HP	<i>hypothalamic-pituitary</i> hypothalamisch-hypophysär
HSCT bzw. HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGHG	International Guideline Harmonization Group
IGRT	image guided radiotherapy
IGF-I	<i>insulin-like growth factor 1</i>
IQ	Intelligenzquotient
IVF	<i>in vitro</i> Fertilisation
JAK-Inhibitor	Januskinase-Inhibitor
kHz	Kilohertz
KOF	Körperoberfläche
KPG	Krebsprädispositionsgenen
LESS	Late Effects Surveillance System
LH	luteinisierendes Hormon
LDL-Cholesterin	low density lipoprotein- Cholesterin
MEK-Inhibitor	Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase Inhibitor
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika

PCSF	PanCareSurFup
PSAPOH	Psychosozialen Arbeitsgemeinschaft der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
PTH	Parathormon
PTLD	<i>post-transplant lymphoproliferative disorder</i> Posttransplantationslymphom
PTSS	posttraumatische Stresssymptome
PV	pathogene Varianten
RASi	Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren
RT	<i>radiotherapy</i> Strahlentherapie
SGLT2	<i>sodium-glucose cotransporter-2</i>
SF	<i>shortening fraction</i> Verkürzungsfraction
SIOP(E)	(European) Society for Paediatric Oncology
SIR	<i>Standardized Incidence Ratio</i>
SpO2	Periphere kapillare Sauerstoffsättigung
TBI	<i>total body irradiation</i> Ganzkörperbestrahlung
TEOAE	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
TESE	testikuläre Spermienextraktion
TDI	Tissue Doppler Imaging
TLCO	<i>transfer factor of the lung for carbon monoxide</i> , Kohlenmonoxid-Transferfaktor
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
UV	Ultraviolettstrahlung
V-KIT	Video-Kopfimpulstest
VUS	Variante unklarer klinischer Signifikanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis

- 5.1 Inzidenz der linksventrikulären Dysfunktion nach Exposition gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika
- 5.2 Anthrazyklintoxizität Äquivalenz-Ratio
- 5.3 Echokardiographische Untersuchung – Standard
- 5.4 EKG – Auswertung – Standard
- 5.5 Kardiologische Screeningintervalle nach Risikogruppen einer Kardiotoxizität
- 6.1 Vorsorgeuntersuchungen HP-Funktion
- 8.1 In der Kinder- und Jugendonkologie verwendete potentiell pneumotoxische Medikamente
- 9.1 Übersicht der wichtigsten ototoxischen Agentien im Rahmen einer Tumorthherapie mit Inzidenzraten für Ototoxizität und Besonderheiten
- 10.1 Risikopopulationen für dermatologische Spätfolgen
- 11.1 Hochrisikogruppen (>2/3) für eine Fruchtbarkeitsstörung nach onkologischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter
- 11.2 Chemotherapeutika und kumulative Dosen mit mittlerem Risiko für eine Fertilitätsstörung
- 13.1 Relevante (psychische) Störungen und Behandlungsleitlinien (Kinder und Jugendliche)
- 13.2 Relevante psychische Störungen und Behandlungsleitlinien (Erwachsene)
- 14.1 (Neuro-)psychologische Untersuchungsdimensionen in der Langzeitnachsorge
- 14.2 Zuordnung der Untertests des ND-POH zu den broad und narrow abilities gemäß CHC-Theorie
- 17.1 Nationale Spätfolgenstudien mit Kontaktierung Betroffener durch das DKKR (Anhang)

## **Abbildungen**

- 15.1 Schematische Darstellung der Zahnentwicklungsphasen mit Abbildung eines bestimmten Zeitpunktes

Nationale Spätfolgenstudien mit Kontaktierung Betroffener durch das DKKR			
Studien-Kurzbezeichnung	Studieninhalt	Projekt-hauptver-antwortliche:r	Zeitraum der Kontaktierung (Monat/Jahr)
	Psychosoziale Adaption langzeitüberlebender onkologischer Patienten nach Erkrankung in der Adoleszenz	Lutz Goldbeck; Ulm	01/2008-12/2008
FeCt	Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter	Anja Borgmann-Staudt; Berlin	07/2008-12/2008
VIVE	Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität nach onkologischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter	Gabriele Calaminus, Katja Baust; Bonn	03/2013-04/2015
Nachkommenstudie	Studie zum Gesundheitszustand der Nachkommen ehemaliger onkologischer Patienten	Anja Borgmann-Staudt; Berlin	04/2013-11/2016
CVSS	Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer	Jörg Faber, Hiltrud Merzenich, Philipp Wild; Mainz	09/2013-01/2016
KiKme	Krebserkrankung im Kindesalter und molekulare Epidemiologie	Manuela Marron; Bremen	04/2016-06/2018
ikidS-OEVA	Onkologische Erkrankung im Vorschulalter und der Übergang in die Schule	Michael Urschitz; Mainz	07/2016-09/2017
Kardiotox	Ursache und Früherkennung der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie bei Kindern und Jugendlichen nach Behandlung eines Nephro- oder Neuroblastoms	Thorsten Langer; Lübeck	06/2017-09/2018
InfoOnko	Evaluation der psychosozialen Situation von Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter	Rebecca Toenne, Anika Mohr; Hannover	11/2017-09/2018
E-SURV	Entwicklung innovativer Strategien zu Datenerhebung, Datenaustausch und Follow-Up nach Krebs im Kindesalter und Verknüpfung epidemiologischer und klinischer Daten	Gabriele Calaminus, Katja Baust; Bonn	04/2018-09/2018
LCH2018	Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität nach Erkrankung an Langerhanszell-Histiozytose	Milen Minkov, Elfriede Thiem; Wien	08/2018-11/2018

LEaHL	Spätfolgen nach Hodgkin-Lymphom	Ulrike Hennewig, Dieter Körholz; Gießen	10/2018- 08/2019
OPTI-LATER	Optimales Langzeitüberleben nach Krebs	Uta Dirksen, Victor Grünewald; Essen	12/2022- 08/2025

*Tabelle 17.1 Nationale Spätfolgenstudien mit Kontaktierung Betroffener durch das DKKR, modifiziert aus: Kaatsch P, Trübenbach C, Kaiser M, Erdmann F, Spix C, Grabow D: Die Kohorte der 41.000 Langzeitüberlebenden des Deutschen Kinderkrebsregisters. Bundesgesundheitsbl 2022, published online: 16 March 2022*

## Tabelle: Bewertung der Interessenskonflikte (Conflict of Interest, COI) – Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

**Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Thorsten Langer, PD Dr. Judith Gebauer**

**Leitlinie: Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen**

**Registernummer: 025-003**

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Almstedt, Katrin	Nein	Nein	Pfizer Pharma GmbH, Astra-Zeneca, Med publico GmbH	Springer Medizin Verlag GmbH, Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (NOGGO) Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde (BGGF) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur (DäGfA) Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, insbesondere Prädiktion und Prognose beim Mammakarzinom, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie Klinische Tätigkeit: Leiterin Sprechstunde für "Integrative Onkologie" an der Universitätsfrauenklinik Mainz	COI: keine: keine
Dr. Aurin, Kerstin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde, Zahnputzfuchs e.V., Vereinsvorsitzende, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (Vortrag) Fortbildungsveranstaltung der Akademie für Zahnärztliche Fortbildung Karlsruhe, Karlsruhe, 03.07.2020	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Balcerek, Magdalena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PanCare, GPOH, DGKJ Wissenschaftliche Tätigkeit: Infertility as a late effect following childhood cancer	COI: keine: keine
Dr. Bardi, Edit	Nein	Nein	Nein	Nein	Survivorship Passport Projekt	Nein	Mitglied: Ungarische Pädiatrische Gesellschaft, Ungarische Gesellschaft der Nephrologen, Ungarische Onkologische Gesellschaft, Ungarische Pädiatrische Hämato-Onkologische Gesellschaft, Society of Pediatric Oncology (SIOPE), PanCare, ELTEC BFM, AGPHO	COI: keine: keine
Baust, Katja	Nein	Nein	Nein	Nein	UKSH Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät UK Essen	Nein	Mitglied: GPOH, PSAPOH (Beauftragte für diese LL), PanCare Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychosoziale Spätfolgen und (Langzeit-)Nachsorge nach Krebs im Kindes- und Jugendalter Klinische Tätigkeit: Psychosoziale Versorgung bei Krebs im Kindes- und Jugendalter	COI: keine: keine
Dr. Beier, Rita	Medac	Nein	Pharming	medac	Nein	Nein	Mitglied: DAG-HSZT/ Stammzelltransplantation  GPOH/ Leukämien, Stammzelltransplantation  IEWP/ angeborene Erkrankungen, Immundefekte  API/ Stammzelltransplantation bei Immundefekten  DRST/ Registerarbeit im Bereich Stammzelltransplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Konditionierung (Treoosulfan)  Angeborene Erkrankungen	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Borgmann-Staudt, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH Mandatsträgerin Fertilität nach Krebs  PanCare Chairwoman Fertility Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilität nach Krebs im Kindes- und Jugendalter, Nachkommengesundheit, Langzeitnachsorge, Klinische Tätigkeit: Pädiatrie m.S. Onkologie und Hämatologie  Ambulante Versorgung  Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mit Aufbau Modellstudiengang Charite - Universitätsmedizin Berlin u.a. Seminar iatrogene Fertilitätsstörung	COI: keine: keine
Prof. Dr. Brinkmann, Folke	Janssen	Novartis	Gesellschaft Päd. Pneumologie	AWMF	Nein	Nein	Mitglied: DGPI, Mitglied: ptbnet (pediatric tuberculosis networks trials group), GPP, Wissenschaftliche Tätigkeit: MDR Tuberkulose Klinische Tätigkeit: Pneumologie, Infektiologie	COI: keine: keine
Prof. Dr. Bönig, Halvard	Medac, NMDP, Apriligen	BMS/Celgene, Novartis, Boehringer-Ingelheim Vet Med	BMS/Celgene	Nein	Sandoz-Hexal, diverse kommerzielle CAR-T Hersteller, Medac, Erydex	medac, Healthineers	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transfusionsmedizin, Zelltherapie Klinische Tätigkeit: Transfusionsmedizin, Zelltherapie	Thema: Bluttransfusionen  COI: moderat; Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion + Stimmenthaltung (entfällt bei fehlenden Empfehlungen dazu)

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Böttcher, Bettina	Nein	Organon	Jenapharm, pikoe Plattform für interdisziplinäre Kinder- und Jugendgynäkologie Österreich, OEGGG Akademie, FOMF, Novartis, stream up, azw, Merck	omnimed gyn/pädiatrie, Verlag Österreich, Thieme Verlag, Elsevier/Thieme, Deutsches Ärzteblatt, Springer	Bayer		Mitglied: Akademie Ethik in der Medizin DGGG Deu. Gesellschaft für Psychosomatik in der Frauenheilkunde ESHRE IPPNW AG Kinder- und Jugendgynäkologie Pikoe (Kinder- und Jugendgynäkologie) Deutsche Menopausegesellschaft DGGEF (Vorstandsmitglied) Fertiprotekt (Vorstandsmitglied) Wissenschaftliche Tätigkeit: zyklusabhängige Erkrankungen, Fertilität(-sprotektion) Klinische Tätigkeit: Kinderwunsch Kinder- und Jugendgynäkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Federführung Leitlinie Nicht- hormonelle Kontrazeption, Persönliche Beziehung	COI: gering: Limitierung Leitungsfunktion
Dr. Calaminus, Gabriele	DKH	Quartett	Uni Bonn	Pancare VerKIK	MAKEIVAMG Studie/Charite, Berlin	keine	Mitglied: GPOH, SIOP, SIOPE Wissenschaftliche Tätigkeit: Keimzelltumore, Lebensqualität, Spätfolgen Klinische Tätigkeit: Hirntumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Prof. Dr. Creutzig, Ursula	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH, Wissenschaftliche Tätigkeit: AML, Klinische Tätigkeit: entfällt, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Dr. Delecluse, Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	DZIF	Nein	Mitglied: DGFN, Wissenschaftliche Tätigkeit: EBV und. die Pathogenese von Tumoren, Klinische Tätigkeit: Nierentransplantation, Tumorerkrankungen Niereninsuffizienter	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Denzer, Christian	Sandoz Pharma	Merck Healthcare Germany GmbH	Novo Nordisk Health Care AG, Merck Healthcare Germany GmbH, Rhythm Pharmaceuticals, Novo Nordisk Health Care AG	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: gering: Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion Thematische Überschneidung mit Leitlinie
Dr. Dieckmann, Karin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH, DEGRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Spätfolgen, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie	COI: keine: keine
Prof. Dr. Drömann, Daniel	CAPNetz Stiftung	UKSH Förderstiftung	NAPKON HAP	Telementor COPD	KI-Med-Ökosystem	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) Wissenschaftliche Tätigkeit: Angeborene Immunität, Interventionelle Pneumologie, Klinische Studien Klinische Tätigkeit: Pulmonale Hypertonie, Interventionelle Pneumologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Regelmäßige Fortbildung für Kollegen aus der Klinik und Niederlassung, z.B. jährlich Workshop Pneumologie Lübeck und Update Pneumologie Lübeck	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Ebert, Anne-Karoline	Nein	Selbsthilfegruppen SHG und SOMA	Jannsen; DGU Akademie, Solution Akademie	Nein	Eine kombinierte Phase 1 Erstanwendungs- und Phase 1/2a randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Prüfung der autologen Muskelstammzelltherapie (Satori-01) in der Behandlung der Harninkontinenz bei Kindern mit isolierter Epispadie.[THE MuST-TRIAL] MUST-E101 (Akronym: MUST und ICD-10: Q64.0) EudraCT-Nummer: 2021-002004-13 Sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie und Member of the European Society of Paediatric Urology Wissenschaftlichen Beirat der SHG-BE (Blasenekstrophieselbsthilfegruppe) und der SOMA e.V. (Selbsthilfegruppe der anorektalen Malformationen) Klinische Tätigkeit: Blasenekstrophie, Seltene Urogenitale Erkrankungen	COI: keine: keine
Prof. Dr. Elbracht, Miriam	Nein	Nein	Nein	FA ILMN	FA ILMN	Nein	Mitglied: Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH); European Society of Human Genetics (ESHG); Deutschen Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM), Leitung der SubAG zu Keimbahnanalysen im DNPM Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Genomik; gesamtes Spektrum seltener genetisch-bedingter (überwiegend monogener) Störungen; insbesondere Tumordispositionen Klinische Tätigkeit: Humangenetische Beratung, Diagnostik	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD. Dr. Forschner, Andrea	Berater-/Gutachter-tätigkeit ONKOWIS-SEN	BMS, MSD, Novartis, Immunocore, Pierre Fabre,	AUDOmed ia GMBH, Medea, Onkologie St Gallen, Symposium, RG GmbH	DKG, Novartis	BMS Stiftung Immunonkologie	Nein	Mitglied: Sprecherin - ADO Komitee Survivorship ADO Komitee Supportiv-/Palliativmedizin Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO) Junior Academy der Universität Tübingen Onkologie Survivorship	COI: gering: Limitierung Leitungsfunktion
Dr. Gebauer, Judith	keine	Firma Merck (unentgeltlich)	Nein	diverse	diverse, u.a. Hector Stiftungen, Gert und Susanna Mayer, Lübeck Hilfe für krebserkrankte Kinder e.V.	keine	Wissenschaftliche Tätigkeit: Spätfolgen nach Krebs  --> insbesondere endokrine Spätfolgen (Hypophyse, Schilddrüse)  Neuroendokrine Tumore  Versorgungsstrukturen national/international, Klinische Tätigkeit: - Leitung interdisziplinäre Nachsorge-Sprechstunde nach Krebs  - stellvertretende Leitung NEN-Zentrum, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Weiterbildung Allgemeinmedizin (ÄKSH) mit Schwerpunkt Spätfolgen nach Krebs, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Dr. Grabow, Desiree	Krebsliga Schweiz	Nein	PanCare Netzwerk	Nein	BMG, EU, Gesundheitsministerium Rheinland-Pfalz	Nein	Mitglied: PanCare Netzwerk, Wissenschaftliche Tätigkeit: Spätfolgen/SurvivorshipPassport/Entitätsbezogene Publikationen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Beteiligung an Ausbildung von Medizinstudierenden und MSE Studiengang	COI: keine: keine
Prof. Dr. Harges, Jendrik	Nein	Nein	Ortho Trauma Update	Nein	Implantcast	Nein	Mitglied: AG Knochentumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chirurgie von Knochen- und Weichteiltumoren,  Tumorendoprothetik, biologische Rekonstruktionen, Klinische Tätigkeit: Chirurgie von Knochen- und Weichteiltumoren	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Dr. Hartmann, Stefan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. Hennewig, Ulrike	Nein	Nein	UK Bonn (Prof. Dr. Waltraut Merz, Prof. Dr. Ulrich Gembruch) Symposium Maternal Health	Nein	Survivorship Passport Projekt	Nein	Mitglied: GPOH AG Langzeitfolgen: Mitglied Leitungsgremium, AG-Sprecherin, Mandatsträgerin für Leitlinie Versorgung in der Kinderonkologie  Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ), Mandatsträgerin für diese Leitlinie Wissenschaftliche Tätigkeit: Spätfolgen nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, therapiebedingte Zweitumoren, Spätfolgen nach Hodgkin - Lymphom, Spätfolgen nach Strahlentherapie Klinische Tätigkeit: Nachsorgeambulanz, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Dr. Hesping, Amélie	Sonova GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: HörMal Verein - Hilfe für Hör- und Sprachgestörte Kinder e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: - Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen  - Ototoxizität nach Krebserkrankungen im Kindesalter, Klinische Tätigkeit: Pädaudiologie und Phoniatrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Symposium "Listening Difficulties in Children - Neurological Markers, Assessment and Intervention"	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Höger, Peter	Nein	Sebapharma, Novartis, Golin	Infectopharm, Novartis	Nein	Lilly, Novartis, AbbVie	Nein	Mitglied: DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin DDG Deutsche Dermatologische Gesellschaft EADV European Academy of Dermato/Venerology EACCI European Academy of Allergy and Clinical Immunology ESPD European Society of Paediatric Dermatology AAD American Academy of Dermatology SPD Society of Pediatric Dermatology (US),  Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Dermatologie Klinische Tätigkeit: Pädiatrie und Pädiatrische Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Update Pädiatrie	COI: keine: keine
Dr. Jarisch, Andrea	G-BA	Novartis, Verex	Chiesi	Springer	Nein	Nein	Mitglied / Funktion in Interessenverbänden: nein Wissenschaftliche Tätigkeit: Stammzelltransplantation SCD/TM, ALL bei pädiatrischen Patienten, Fertilitätserhalt bei gonadotoxischer Therapie, Hämoglobinopathien Klinische Tätigkeit: Stammzelltransplantation, Zelltherapien, Hämoglobinopathien, Fertilitätserhalt  Federführende Beteiligung an Fortbildung/Ausbildungsinstituten: nein  Persönliche Beziehungen: nein  Andere Aspekte oder Umstände: nein	COI: keine: keine
PD. Dr. Dr. Koch, Martin J.	keine	keine	Landeszahnärztekammer Rheinland-Pfalz	Keine	Nein	keine	Wissenschaftliche Tätigkeit: keine im Zeitraum	COI: keine: keine
Prof. Dr. Kratz, Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Krebsprädispositions-Projekt	Nein	Nein	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Kroiß, Matthias	Lilly, Advanz, HRA	Bayer, Eisai, Roche, Recordati	Lilly, Medupdate GmbH, L Sanofi, Endoscience, Recordati	Sanofi	Ipsen, Lilly, MSD, CORCEPT	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie  Sprecher Sektion Nebenniere ab 2019, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie  Sprecher AG Endokrine Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: endokrine Onkologie, Klinische Tätigkeit: endokrine Onkologie, endokrine Nebenwirkungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Intensivkurs Endokrinologie	Thema: Endokrinologie  COI: moderat; Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion + Stimmenthaltung  Thematische Überschneidung mit Leitlinie
Prof. Dr. Langer, Thorsten	Nein	Nein	Nein	Springer-Nachsorgebuch	diverse, u.a. Hector Stiftungen, Gert und Susanna Mayer, Lübeck Hilfe für krebserkrankte Kinder e.V.	Nein	Mitglied: DGKJ, GPOH, PSAPOH, SIOPe, PanCare Wissenschaftliche Tätigkeit: Nachsorge und Spätfolgen nach Krebs im Kindesalter Klinische Tätigkeit: Behandlung und Nachsorge von Krebserkrankungen im Kindesalter	COI: keine: keine
Prof. Dr. Lehmann, Lorenz	SENACA, Nein	BMS, Novartis, Serviere	MSD, MSD, MSD, INTUS, Dresdner Herztage, Daiichi Sankyo, Astra Zeneca, Klinikum Fürth, BNK Stuttgart	Nein	DFG, DFG, BMBF, DZHK, DZHK	Uniklinik Heidelberg	Mitglied: DGK, Mitglied: DGHO Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen im Bereich kardio-Onkologie Klinische Tätigkeit: Sektionsleitung Kardio-Onkologie	Thema: Medikamentöse Therapie kardiologische Erkrankungen  COI: moderat; Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion + Stimmenthaltung (entfällt bei fehlenden Empfehlungen dazu)

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Melchior, Patrick	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, Vorsitzender der APRO, GPOH, SIOP international und SIOPe  Vorsitzender der Radiotherapiegruppe der SIOP-Renal Tumor-Study Group  Marburgerbund, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radiotherapie bei kindlichen Nierentumoren und Rhabdoidtumoren Kopf-Hals-Tumore Brachytherapie Bestrahlungsplanung, Klinische Tätigkeit: Leitung Bereich Brachytherapie, Bestrahlungsplanung, Qualitätssicherung, Referenzzentrum für kindliche Nierentumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Vorlesungs- und Seminartätigkeit der Universität des Saarlandes  Referent Strahlentherapie bei Krebserkrankungen im Kindesalter	COI: keine: keine
Prof. Dr. Michel, Gisela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Swiss National Science Foundation / Member of the Foundation Board, Swiss Government Excellence Scholarships / Member of the Commission, SIOP-e Psychosocial Working Group / Member of the Strategic Board, PanCare / Member of the Guidelines Group, International Guideline Harmonization Group for Late Effects after Childhood Cancer / Chair of three working groups on mental health, fatigue, education and employment, Graduate Campus of the Swiss School of Public Health (SSPH+) / Member of the Academic Board Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychosocial aspects of childhood cancer	COI: keine: keine
Dr. Neudorf, Ulrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften in den Fachgesellschaften DGPk, GKJR, DGKJ	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Parfitt, Ross	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	<p>Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP). Member only, no function with responsibility.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA). Member only, no function with responsibility., Wissenschaftliche Tätigkeit: Publications regarding long-term consequences of paediatric platinum-related cancer treatment on hearing function., Klinische Tätigkeit: Diagnostics of hearing impairment in children, primarily using Brainstem Evoked Response Audiometry / Auditory Brainstem Response clinical measurements.</p> <p>Vestibular assessment in children., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Newborn hearing screening: I have developed and run training courses for neonatal nurses on performing the necessary tests., Persönliche Beziehung: I have no personal relationship to any company involved in this work. However, the brother of the director of the clinic in which I work is employed by a company that manufactures hardware and software used in hearing assessment.</p>	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ph.D Ronckers, Cecile	Lancet Oncology	Nein	Uni Medizin Mainz, Institutscolloquium	Nein	Stiftung KiKa (Niederlanden, nicht-commerzielle Stiftung für Forschungsförderung), Stiftung KiKa (Niederlanden, nicht-commerzielle Stiftung für Forschungsförderung), Dutch Cancer Society (Niederlanden, nicht-commerzielle Stiftung für Forschungsförderung)	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)  Mandatsträgerin diese Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Seit 1995:  - Spätfolgen Radiotherapie  - Strahlenepidemiologie  - Risikofaktoren für Zweitmalignome  - Leitlinien (International und National in den Niederlanden) zu Follow-up / Surveillance Spätfolgen ins besondere Zweitmalignome  Klinische Tätigkeit: kein MD bzw nicht klinisch tätig	COI: keine: keine
Prof. Dr. Schneider, Dominik	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Nein	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin	Nein	EU	Nein	Mitglied des Geschäftsführenden Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Sprecher des Konvents für Fachliche Zusammenarbeit der DGKJ, Mitglied des Geschäftsführenden Vorstands der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Vertreter der GPOH im Konvent für fachliche Zusammenarbeit der DGKJ, seit 2019 Mitglied im Beirat der GPOH, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderonkologie, seltene Tumoren, gonadale Tumoren (seit 1995), zuletzt auch Corona Pandemie, Infektiologie (seit 2020), Klinische Tätigkeit: Gesamte Breite der Pädiatrie in leitender Position (seit 2007), Leiter der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin einschl. Des Kinderonkologischen Zentrums Dortmund, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kongresspräsident DGKJ, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wiss. Leiter der DGKJ Repetitorien (seit 2019), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Tagungsleiter GPOH Winter School (seit 2014), Persönliche Beziehung: Keine	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Timmermann, Beate	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied bei DEGRO, ESTRO, PROS, SIOP Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Strahlentherapie, Protonentherapie,  Krebserkrankungen bei Kindern, moderne Strahlentherapietechniken, Klinische Tätigkeit: pädiatrische Strahlentherapie, Protonentherapie,  Hirntumoren, Sarkome, moderne Strahlentherapietechniken, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kursleiterin der jährlichen Fortbildung "Strahlentherapie bei Krebserkrankungen im Kindesalter"  Kursleiterin des jährlichen ESTRO Kurs "Paediatric Radiotherapy"	COI: keine: keine
Thorey, Sören Lars	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein Mitglied ADO Komitee Nebenwirkungen, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Melanom, klinische Studien zum Melanom, Nebenwirkungen Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien, Therapiesequenz, Klinische Tätigkeit: Melanom, Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom in metastasierter und adjuvanter Situation, Betreuung klinischer Studien Melanom, MCC, SCC, BCC der Phase I-Phase IV, Investigator initiated trials, Betreuung stationärer Patienten in palliativer Situation und aufgrund von Nebenwirkungen durch die Systemtherapien, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Immunonkologie 2.0, NRW Netzwerktreffen	COI: keine: keine
Prof. Dr. Totzeck, Matthias	Nein	Nein	Edwards, Novartis, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Bayer Vital, Asklepios	Nein	DFG GRK2989 und Deutsche Krebshilfe (BREATH)	Nein	Mitglied: DGK Wissenschaftliche Tätigkeit: Kardio-Onkologie, Klinische Tätigkeit: Kardiologie	COI: gering: Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion
Trauwieser, Thomas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PSAPOH, GPOH	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Vogt, Anika	Nein	Trichology Experts (Pierre Fabre), Amryt	Bayer Vital GmbH, DDG Symp., Potsdamer Dermakonsil, Galderma Dermatology Symposium, DGK Fortbildungskurs, Essener Dermatologenvormittag, FomF  Dermatologie Refresher Berlin, DermaExchange UCB, Sanofi Online, Pink Carrots Pressegespräch, Infec-topharm, Dermatologie, Derma@Home, MoroScience, Dermatologie kompakt, DGK Kurs, Pfizer	Nein	PellePharm, Phase III Klinische Studie, PellePharm, extension  Klinische Studie, Exp. Forschung  DFG Projekt (Vo 926 3-1)	Nein	Mitglied: Vorstand AG Pädiatrische Dermatologie in der DDG e.V. European Hair Research Society (EHRS) Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Berliner Dermatologische Gesellschaft (BDG) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) Wissenschaftliche Tätigkeit: Experimentelle und translationelle Forschung: Hautbarriere, Penetration, Innovative Wirkstofffreisetzungssysteme, transkutanes Zell-Targeting, Entzündliche Haarerkrankungen, Biomarker, Mikrobiom, Dermatotherapie Klinische Tätigkeit: Kinderdermatologie, Sprechstunde für Kinder und Jugendliche mit onkologischem Hintergrund, Tumorsyndromen oder unter Langzeitimmunsuppression	COI: gering: Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion
Priv.-Doz. Dr. habil. Wendt, Ralph	Boehringer Ingelheim, Sanofi, Takeda, Alexion	Nein	Nein	Astra Zeneca	BMG für Crit-CoV-U Studie, BMBF	Nein	Mitglied: DGfN, Mitglied: stv. Vorsitzender der Kommission für Onkonephrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prädiktion klinischer Ereignisse bei renalen Erkrankungen und COVID-19 mittels proteomischer Untersuchungen im Urin TTP Obesity Nephropathy siehe auch <a href="https://www.researchgate.net/profile/Ralph-Wendt/research">https://www.researchgate.net/profile/Ralph-Wendt/research</a> Klinische Tätigkeit: akademische stationäre Akutnephrologie	COI: gering: Konsequenz Limitierung Leitungsfunktion, AG-Leitung mit Peer ohne IKE
Prof. Dr. Wörmann, Bernhard	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ASCO, ASH, DGHO, DKG, BDI, DGIM, EACR, ESMO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämatologie, Medizinische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Hämatologie, Medizinische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGHO, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine

Name, Vorname	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Zimmer, Lisa	Nein	Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre, Novartis, MSD, Sunpharma, Sanofi	Pierre Fabre	Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre	Novartis	Bayer	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, ADO Komitee Nebenwirkungen, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Melanom, klinische Studien zum Melanom, Nebenwirkungen Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien, Therapiesequenz, Klinische Tätigkeit: Melanom, Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom in metastasierter und adjuvanter Situation, Betreuung klinischer Studien Melanom, MCC, SCC, BCC der Phase I-Phase IV, Investigator initiated trials, Betreuung stationärer Patienten in palliativer Situation und aufgrund von Nebenwirkungen durch die Systemtherapien, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Immunonkologie 2.0, NRW Netzwerktreffen	COI: gering: Konsequenz: Limitierung Leitungsfunktion

**Versionsnummer: 7.0**

**Erstveröffentlichung: 01/1997**

**Überarbeitung von: 05/2025**

**Nächste Überprüfung geplant: 04/2030**

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