



Fruchtbarkeit nach Krebstherapie in der Kinderonkologie

– Ehemalige Patienten beteiligen sich an Forschungsprojekten –



Anja Borgmann-Staudt



Rosa Rendtorff



Simone Reinmuth

Hintergrund und Zielsetzung der Studien

In Deutschland können ungefähr fünf Prozent aller Paare keine Kinder bekommen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und beinhalten unter anderem hormonelle, anatomische, immunologische, genetische oder psychische Ursachen. Ursächlich für die Einschränkung der Fruchtbarkeit können auch onkologische Therapieverfahren sein. Den Kenntnisgewinn über fruchtbarkeitschädigende Medikamente und Bestrahlung in der Kinderonkologie halten wir für bedeutsam, denn für Risikopatienten stehen vorsorgliche Maßnahmen zur Verfügung, die die Chance auf Erfüllung eines Kinderwunsches erhöhen.

Durch unsere Studien versuchen wir mehr über das Thema Kinderwunsch und Fruchtbarkeit nach Krebserkrankung und -behandlung zu erfahren und das Bewusstsein für dieses Thema bei Ärzten, Wissenschaftlern und Betroffenen zu erweitern. Patienten und deren Familien sollen eine umfassende Aufklärung erhalten, um zu entscheiden, ob Maßnahmen für die spätere Erfüllung eines Kinderwunsches ergriffen werden sollen.

Deutliche Fortschritte in der Krebsforschung haben im letzten Jahrzehnt zu zunehmend besseren Überlebensraten in der Kinderonkologie geführt. Bleibt auch bei den meisten kinderonkologischen Patienten die Fruchtbarkeit erhalten, ist man sich dennoch der Fruchtbarkeitsschädigung als einer möglichen Spätfolge nach Krebstherapie bewusst.

Um Angaben zur Fruchtbarkeit ehemaliger Patienten mit Krebs im Kindes- und Jugendalter zu erhalten, führten wir zunächst im Jahr 2006 eine Umfrage in Berlin (http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2007_3/WIR_03_07_S15-16.pdf) und im Jahr 2008 eine bundesweite Umfrage „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt“ durch. Als weiterführende Studie boten wir ehemaligen Berliner Patienten eine Hormon- und Spermienanalyse an.

PROJEKTFÖRDERUNG



Die FeCt-Studie wurde gefördert durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung. Hierfür wurden Fördermittel in Höhe von insgesamt 164.943 EUR bereitgestellt (Projekt DKS 2008.05).

Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter – FeCt

Ergebnisse der Bundesweiten Studie

Bei dieser Studie wurden in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) 4689 ehemalige Patienten angeschrieben. Befragt wurden ehemalige Patienten, die in Deutschland in den Jahren 1980 bis 2004 nach den zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Therapiestandards behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Umfrage mindestens 18 Jahre alt waren. Bei der Betrachtung dieser Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass heute bei vielen Krebsarten im Hinblick auf Spätfolgen schonender behandelt werden kann.

Wir freuen uns über die Teilnahme von 61% (=2770) der angeschriebenen Patienten. Davon waren 1461 Frauen (52.7%) und 1309 (47.3%) Männer. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 8.1 Jahren und das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 25.7 Jahre zum Zeitpunkt der Umfrage. Das junge Durchschnittsalter kommt dadurch zustande, dass das DKKR erst seit 1980 systematisch Daten erfasst. Die Verteilung der kinderonkologischen Diagnosen unter den Teilnehmern sind in Abb. 1 der Diagnosenverteilung in der Kinderonkologie in Deutschland gegenübergestellt.

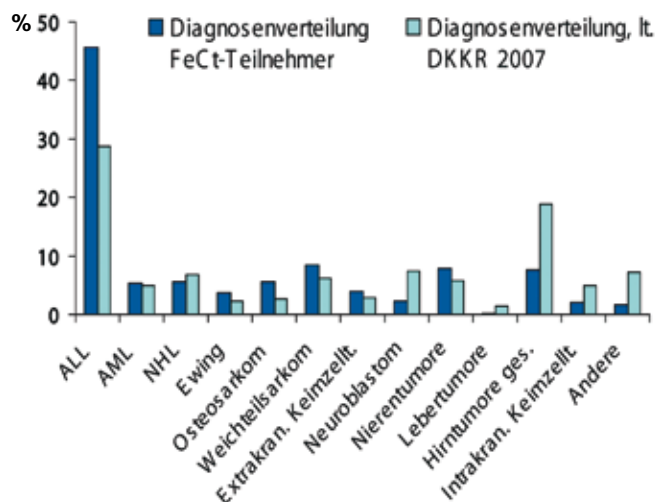


Abb. 1: Diagnosen der Teilnehmer* im Vergleich zur Verteilung in der allgemeinen Kinderonkologie laut Deutschem Kinderkrebsregister (DKKR) 2007

* Patienten mit Morbus Hodgkin wurden nicht befragt, da hier bereits Studien zur Einschränkung der Fruchtbarkeit nach onkologischer Therapie vorliegen.

Insgesamt 90.0% der Teilnehmer gaben einen Kinderwunsch an: 65% einen starken bis mittelstarken Kinderwunsch und 25% einen derzeit geringen Kinderwunsch. Auch die altersentsprechende Allgemeinbevölkerung gibt in 90% an, einen allgemeinen

Kinderwunsch zu haben. Als Grund, noch keine eigenen Kinder zu haben, gaben 6% der Teilnehmer an Angst zu haben, das eigene Kind könnte an Krebs erkranken. Nach großen Studien in Skandinavien und in den USA gibt es jedoch kein erhöhtes Fehlbildungs- oder Krebsrisiko für Nachkommen.

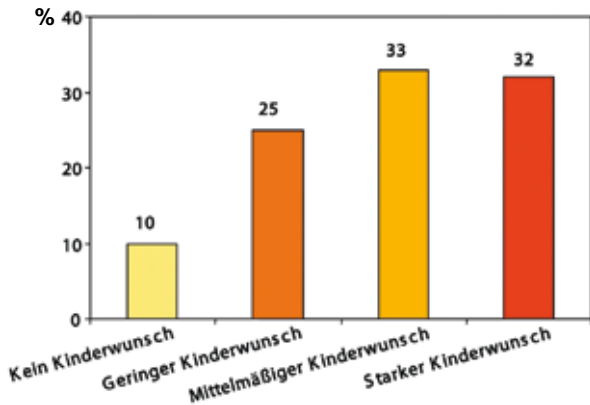


Abb.2: Kinderwunsch der Teilnehmer in Prozent

In der Altersgruppe 18-24 Jahre waren 2.9% der Studienteilnehmer Eltern, während in der Deutschen Allgemeinbevölkerung in der Altersgruppe 16-24 Jahre bereits 6% eine Elternschaft anzeigten. In der Altersgruppe 25-34 Jahre gab es unter den Studienteilnehmern 21.1% Eltern und in der gleichen Altersklasse in der Allgemeinbevölkerung 43.0%. Bei den 35-44-Jährigen im Studienkollektiv befanden sich 56.0% Eltern, wobei in der Allgemeinbevölkerung 77.0% Eltern zu finden waren.

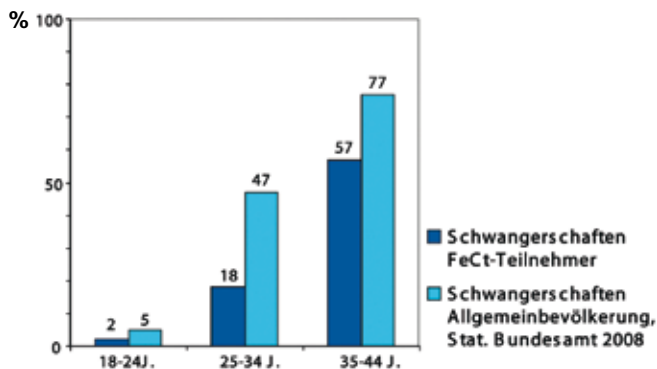


Abb.3: 16.7% der Teilnehmer gaben Schwangerschaften an. Die prozentualen Häufigkeiten der Schwangerschaften sind hier im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in drei Altersgruppen dargestellt

Die Fehlgeburtenrate lag bei 13% bei den ehemaligen Patienten im Vergleich zu 15% in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Im Vergleich zur Abtreibungsrate in der Deutschen Allgemeinbevölkerung mit 17% lag diese unter den Teilnehmern dieser Studie bei 8.6% und somit deutlich niedriger.

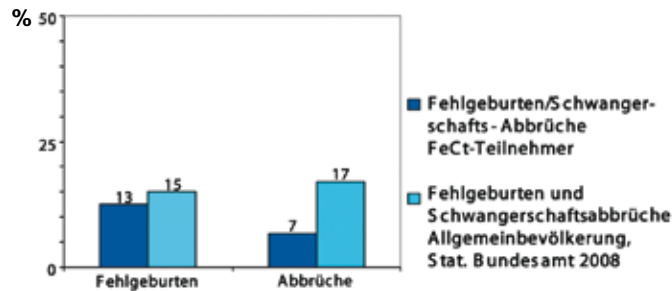


Abb.4: Prozentualen Häufigkeit von Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen unter Teilnehmern im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Risikofaktoren für Schädigung der Fruchtbarkeit

Die Bundesweite Umfrage zeigte, dass die Behandlung einer Krebserkrankung vor dem Eintritt in die Pubertät ein geringeres Risiko für eine Fruchtbarkeitseinschränkung birgt als eine Behandlung nach dem Pubertätsbeginn. Außerdem waren Teilnehmer und Teilnehmerinnen, die keine Bestrahlung des Beckenbereiches und somit der Geschlechtsorgane erhielten, weit weniger von Unfruchtbarkeit betroffen als dort bestrahlte Patienten/Patientinnen.

Die monatliche Regelblutung weist bei Frauen auf einen funktionierenden Hormonhaushalt und auf eine normale Fruchtbarkeit hin. Die Einnahme einer Anti-Baby-Pille mit 7-tägiger Pause führt auch zu einer regelmäßigen Blutung und kann dadurch Hinweise auf eine Unfruchtbarkeit verdecken. Deswegen haben wir die Angaben über eine Regelblutung nicht als Fruchtbarkeitskriterium ausgewertet.

Einige Teilnehmer gaben ihre Ergebnisse einer bereits vorliegenden Untersuchung zur Fruchtbarkeit an (siehe Abb. 5 + 6). In dieser Teilnehmergruppe waren vermehrt Patienten mit Risikofaktoren für Unfruchtbarkeit: So lag das Alter dieser Teilnehmer bei Diagnose etwas höher und der Anteil an Teilnehmern mit Beckenbestrahlung ebenfalls. Dennoch war bei den meisten dieser Teilnehmer die Fruchtbarkeit nicht gestört.

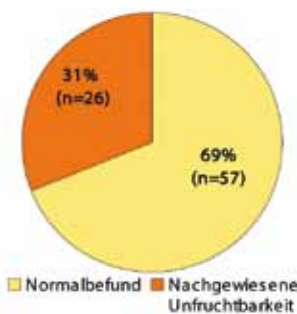


Abb. 5: FeCt-Teilnehmerinnen mit Ergebnis einer Fertilitätsuntersuchung

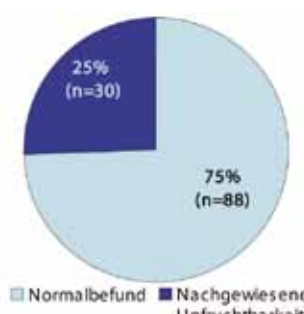


Abb. 6: FeCt-Teilnehmer mit Ergebnis einer Fertilitätsuntersuchung

83 der weiblichen Teilnehmerinnen hatten bereits eine Fertilitätsuntersuchung durchführen lassen.

Unter den männlichen Teilnehmern gaben 118 an, bereits eine Fruchtbarkeitsuntersuchung gehabt zu haben.

Berliner Studie zur Fertilität

Hormonanlysen und Spermioogramme

In den Jahren 2008/2009 führten wir in Berlin die Studie „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt – Hormonanlysen und Spermioogramme“ durch.

Wir verschickten das Angebot zur Teilnahme an 784 erreichbare, volljährige ehemalige kideronkologische Patienten. Die Patienten waren seit 1980 im Mainzer Kinderkrebsregister registriert und in einem der beiden kideronkologischen Zentren HELIOS Klinikum Berlin-Buch oder Charité Standort Virchow-Klinikum in Berlin behandelt worden. Übrigens können viele Krebsarten im Hinblick auf mögliche Spätfolgen heute schon schonender behandelt werden als damals.

Berliner Ergebnisse

Wir freuten uns über die Teilnahme von 163 ehemaligen Patienten, 86 Frauen und 77 Männern, bei denen wir uns ganz herzlich bedanken möchten. Bei der Betrachtung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich hier um eine besondere Teilnehmergruppe handelt: Da nur 21% der angeschriebenen ehemaligen Patienten an der Studie teilgenommen haben, häufen sich möglicherweise jene, bei denen es ein Problem im Zusammenhang mit der Fruchtbarkeit gab oder ein höheres Risiko für eine Fruchtbarkeitsschädigung bestand.*

159 Teilnehmer ließen eine Hormonanlyse durchführen und 42 männliche Teilnehmer nahmen zusätzlich zur Hormonanlyse an einer Spermienanalyse teil.

Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt betrug 11 Jahre, 42% der Teilnehmer waren zum Diagnosezeitpunkt bereits in der Pubertät. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug zum Umfragezeitpunkt 25 Jahre.

Die Diagnosenverteilung im Vergleich zur Verteilung in der allgemeinen Kinderonkologie, laut Deutschem Kinderkrebsregister (DKKR) 2007, stellt sich wie folgt dar:

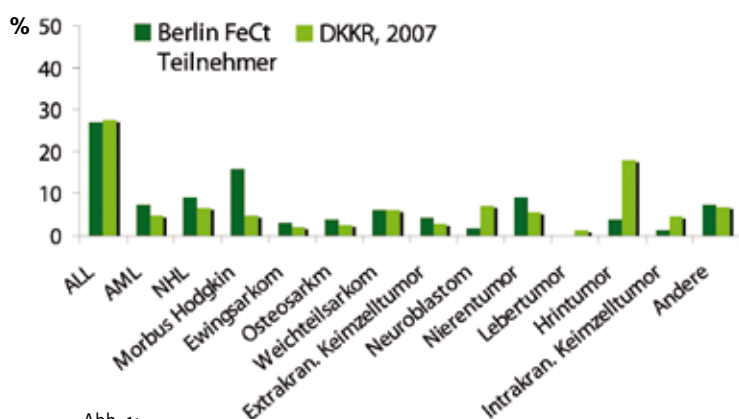


Abb. 1:

* Anmerkung der Redaktion: Die Annahme, dass es sich bei den Teilnehmern der Studie um eine Gruppe mit höheren Risiken für eine Unfruchtbarkeit handelt, ist berechtigt, da hier u.a. M.-Hodgkin-Patienten mit höherem therapiebedingtem Risiko für Unfruchtbarkeit überrepräsentiert sind und 42% der Patienten, die sich an der Studie beteiligten, bei Diagnosestellung bereits in der Pubertät waren – auch dies erhöht das Risiko für eine Fruchtbarkeitsschädigung. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist also davon auszugehen, dass in der Gesamtheit aller ehemaligen kideronkologischen Patienten seltener eine Fruchtbarkeitsschädigung zu beobachten ist.

Kinderwunsch und Schwangerschaften

- 98% der Teilnehmer äußerten einen Kinderwunsch.
- 5 Teilnehmerinnen und 7 Partnerinnen von Teilnehmern waren schon mindestens einmal schwanger. Zum Umfragezeitpunkt waren 7 Kinder geboren worden.
- Ein Teilnehmer ließ vor der Therapie Spermien einfrieren, eine Teilnehmerin ließ Eierstockgewebe einfrieren. Es wurde bislang eine künstliche Befruchtung im Teilnehmerkollektiv durchgeführt.

Ergebnisse der Hormonanlysen

Frauen

Bei der Mehrzahl der untersuchten Frauen ergaben die Hormonanlysen keinen Hinweis auf eine Fruchtbarkeitsschädigung. Neben anderen Blutwerten wurde bei den Teilnehmerinnen das Anti-Müller-Hormon (AMH) bestimmt. Dies ist ein Hormon, welches die Eizellreserve der Frau widerspiegelt und somit eine Aussage über ihre Fruchtbarkeit treffen lässt.

Bei 14 der 86 Frauen (16%) wurden deutlich erniedrigte AMH-Werte festgestellt und somit der Verdacht auf eine eingeschränkte Fruchtbarkeit geäußert. Bei 21 der 86 Frauen (24%) wurden leicht bis mäßig erniedrigte Werte gefunden, die einen Hinweis auf ein verfrühtes Eintreten der Wechseljahre darstellen können (Abb. 2).

Die Frauen mit deutlich erniedrigten AMH-Werten hatten folgende Diagnosen: Morbus Hodgkin (4 Patientinnen, davon eine mit Stammzelltransplantation), ALL (3, davon 2 mit Stammzelltransplantationen), Rhabdomyosarkom (2), Wilms-tumor (1), Neuroblastom (1), Gonadaler Keimzelltumor (1), AML (1), Nerventumor (1). Die Frauen mit mäßig erniedrigten Werten hatte folgende Diagnosen: Morbus Hodgkin (6), NHL (4), Nephroblastom (4), Ewingsarkom (4), AML (1), Gonadaler Keimzelltumor (1), Osteosarkom (1).

Da die AMH-Werte Schwankungen unterliegen können, empfehlen wir den Teilnehmerinnen ein auffälliges Ergebnis unbedingt durch eine zweite Bestimmung überprüfen zu lassen.

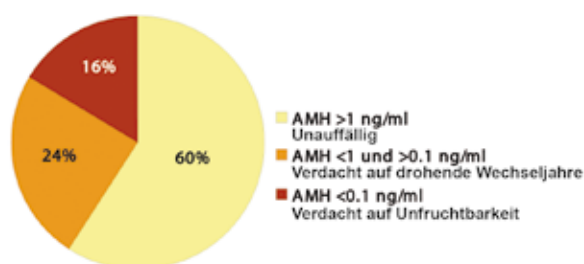


Abb. 2: AMH-Werte der Studienteilnehmerinnen

Ergebnisse der Hormonanlysen

Männer

Auch bei den männlichen Studienteilnehmern zeigte die Mehrzahl keine Hinweise auf Unfruchtbarkeit.

Neben anderen Blutwerten wurde das Hormon Inhibin-B, welches bei der Produktion der Spermien ausgeschüttet wird, in Kombination mit dem Follikelstimulierenden Hormon (FSH) ausgewertet.

Bei 23 der 73 männlichen Teilnehmer (32%) waren diese Werte auffällig, was mit dem Verdacht einer eingeschränkten Fruchtbarkeit einhergeht (Abb. 3). Die Männer mit auffälligen Hormonwerten hatten folgende Diagnosen: Morbus Hodgkin (7), ALL (7,

davon einer mit Stammzelltransplantation), Rhabdomyosarkom (2), Osteosarkom (2), PNET (2), CML (2, davon einer mit Stammzelltransplantation), Intrakranieller Keimzelltumor (1).

Da die Hormonwerte Schwankungen unterliegen können, sollte ein auffälliges Ergebnis unbedingt durch eine zweite Bestimmung überprüft werden und, falls noch nicht erfolgt, durch eine Spermienanalyse ergänzt werden.

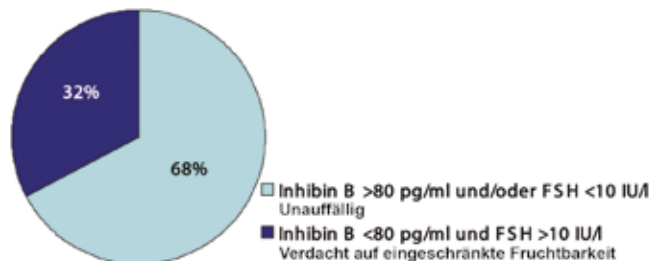


Abb. 3: Inhibin B und FSH-Werte der Studienteilnehmer

Ergebnisse der Spermienanalysen

Bei 13 der 42 Spermioogramm-Teilnehmer konnten mikroskopisch keine Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden, man spricht hierbei von einer Azoospermie und verbindet hiermit den Verdacht auf Unfruchtbarkeit (Abb. 4). Bei 11 Teilnehmern wurden leichte bis deutliche Normabweichungen gefunden, welche die Anzahl, Form und/oder Beweglichkeit der Spermien betreffen können.

Ein auffälliger Befund kann aber auch andere Ursachen (z.B. eine Entzündung) haben. Daher sollte diese Untersuchung unbedingt im Abstand von mindestens 10 Wochen wiederholt werden, denn so lange brauchen die nächsten Spermien zum Heranreifen.

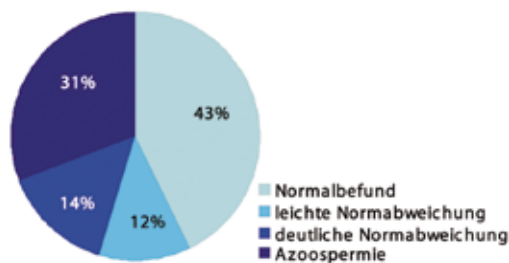


Abb. 4: Spermioogramm-Ergebnisse der Studienteilnehmer

Risikofaktoren

Nach den Ergebnissen dieser Studie kann man davon ausgehen, dass bei einer Behandlung vor dem Eintritt in die Pubertät, also bei Mädchen vor der ersten Regelblutung und bei Jungen etwa vor dem 13. Lebensjahr, ein geringeres Risiko für eine Fruchtbarkeits Einschränkung nach Krebstherapie vorliegt. 31 Männer (40%) und 37 Frauen (43%) waren zum Diagnosezeitpunkt bereits in der Pubertät.

Besonders schädigend für die Fruchtbarkeit ist eine Bestrahlung, die den Beckenbereich und somit die Geschlechtsorgane trifft. In unserer Studie hatten 5 Männer (6,5%) und 8 Frauen (9,5%) eine Beckenbestrahlung.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Bei Jungen, die bereits in der Pubertät sind, gibt es die Möglichkeit vor der Therapie Samenzellen einzufrieren. Die später zum gewünschten Zeitpunkt aufgetauten Samenzellen können dann für eine künstliche Befruchtung verwendet werden, die in mehr als der Hälfte der Fälle erfolgreich ist und zu einer Schwangerschaft führt.

In Abhängigkeit von der Anzahl der eingefrorenen Spermien können diese in die Gebärmutter der Frau eingebracht werden (Insemination). Sie können auch zur Befruchtung einer Eizelle in einem Reagenzglas verwendet werden, welche dann in die Gebärmutter der Frau eingebracht wird (In Vitro Fertilisation, IVF). Alternativ kann eine einzelne vitale Samenzelle direkt in eine Eizelle eingebracht werden (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion, ICSI).

Bei Männern mit dem Ergebnis einer anhaltenden Azoospermie (keine Spermien im Ejakulat) nach der Therapie können in etwa der Hälfte der Fälle mittels einer Entnahme von Hodengewebe einzelne vitale Spermien gewonnen werden.

Bei Mädchen sind die Fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen komplizierter. Zum einen kann vor einer Beckenbestrahlung eine Verlagerung der Eierstöcke vorgenommen werden. Allerdings muss hier mit dem Risiko einer Blutung oder Infektion und auch mit Spätkomplikationen wie einer Minderdurchblutung der Eierstöcke oder Eierstockzysten gerechnet werden. Desweiteren ist es nach Einsetzen der ersten Regelblutung möglich, Eizellen durch Eierstockpunktion zu gewinnen und einzufrieren. Zuvor muss eine medikamentöse hormonelle Stimulation erfolgen. Die entnommenen Eizellen werden dann künstlich befruchtet, idealerweise – bei bestehender fester Partnerschaft – vor dem Einfrieren. In 20-40% der Fälle kann hier eine Schwangerschaft erreicht werden.

Die Entnahme und das Einfrieren von Eierstockgewebe, welches zu einem späteren Zeitpunkt wieder zurück verpflanzt werden kann, ist auch bei Mädchen vor Beginn der Regelblutung denkbar. Diese Maßnahme erfordert eine Bauchspiegelung und ist noch kein etabliertes Standardverfahren.

Nicht immer sind präventive Maßnahmen im Einzelfall angezeigt und oft auch nicht realisierbar, da sie einen gewissen Zeitaufwand vor Beginn der onkologischen Therapie benötigen. Nicht in allen Fällen ist ein verzögerter Beginn der Chemo- und/oder Strahlentherapie vertretbar.

Eine Hormonanalyse bei Frauen nach der Therapie kann Informationen über die Eizellreserve ergeben und somit aufschlussreich für eine erfolgreiche Familienplanung sein.

Ausblick

Gerne würden wir nach einem Zeitraum von 5 bis 10 Jahren die Umfrage wiederholen. Wir gehen davon aus, dass bis dahin viele weitere Schwangerschaften und Hormonanalyseergebnisse vorliegen. Sowohl Hinweise auf positive Entwicklungen als auch der Einfluss von Risikofaktoren, wie beispielsweise dosisabhängige Effekte bestimmter Chemotherapeutika, könnten sich in ergänzenden Studien noch detaillierter darstellen lassen.

Informationen

Weitere Informationen zu unseren Studien finden Sie auf unserer Homepage http://paedonko.charite.de/forschung/fertilitaet_nach_chemotherapie

Wenn Sie Interesse an einer Fruchtbarkeitsuntersuchung haben, finden Sie Adressen für eine spezialisierte Kinderwunschprechstunde in Ihrer Nähe zum Beispiel auf der Seite www.fertiprotect.de

PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt
Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie
Augustenburger Platz 1, Mittelallee 6a, 13353 Berlin
fect-studie@charite.de, Tel.: 030-450 666 204