

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

DISSERTATION

Thema:

„Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und
Jugendalter, FeCt –
Hormon- und Spermienanalysen“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rosa Rendtorff

aus Frankfurt am Main

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Borgmann-Staudt
2. Prof. Dr. med. H. Kentenich
3. Priv.-Doz. Dr. med. U. Torsten

Datum der Promotion: 03.06.2012

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung der Publikationspromotion	2
1.1 Abstract	2
1.2 Einleitung	3
1.3 Zielsetzung	4
1.4 Methoden	4
1.5 Ergebnisse	6
1.6 Diskussion	11
1.7 Referenzen	14
2. Anteilserklärung	17
3. Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung	18
3.1 Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. <i>Klinische Pädiatrie</i>	19
3.2 Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. <i>Andrologia</i>	24
3.3 Fertility after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in childhood and adolescence. <i>Bone Marrow Transplantation</i>	31
4. Lebenslauf	37
5. Komplette Publikationsliste	39
6. Selbstständigkeitserklärung	41
7. Danksagung	42

1.1 Abstract

Einleitung, Zielsetzung: Chemo- und Strahlentherapie kann durch Schädigung der Gonaden eine Einschränkung der Fertilität nach sich ziehen. Ziel der Studien war es das Ausmaß der Fertilitätsstörungen bei ehemaligen kinderonkologischen Patienten zu erfassen. Auch galt es zu definieren, welches diagnostische Mittel sich für diese Fragestellung am besten eignet. Die Analyseergebnisse sollten des Weiteren für die Erfassung von möglichen Risikofaktoren für eine Fertilitätseinschränkung herangezogen werden.

Methoden: In der Berliner Studie 2009 wurden Fragebögen, Serumproben und Spermienproben von ehemaligen kinderonkologischen Patienten ausgewertet, welche zum Zeitpunkt der Umfrage volljährig waren. Zudem wurden die individuellen Behandlungsdaten der Studienteilnehmer mit den Daten zur Fertilität korreliert. 2010 wurden in einer weiteren, multizentrischen Studie Angaben zur Fertilität von ehemaligen kinderonkologischen Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation aus 7 europäischen Zentren ausgewertet.

Ergebnisse: 86 Frauen und 77 Männer nahmen an der Berliner Studie teil. Anhand der Auswertung der Anti-Müller-Hormon Ergebnisse wurde bei 16% der Frauen eine deutliche und bei 24% eine mäßige Einschränkung der Follikelreserve und damit der Fertilität angenommen. Bei 32% der Männer wurde auf Grund von auffälligen Inhibin B und FSH Werten der Verdacht auf Fertilitätsschädigung gestellt; bei 31% der Teilnehmer konnten keine Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden. Als Risikofaktoren für eine Infertilität konnte eine Beckenradiatio oder Cyclophosphamid / Ifosfamid Therapie bei Mädchen und eine Etoposid Therapie bei Jungen nachgewiesen werden. Des Weiteren stellte ein postpubertärer Therapiebeginn einen Risikofaktor dar.

In der Multicenterstudie konnte gezeigt werden, dass bei 83% der Frauen und 69% der Männer nach allogener Stammzelltransplantation eine Fertilitätsschädigung vorliegt. Hier stellte insbesondere die Busulfan Therapie einen signifikanten Risikofaktor für Frauen, die Ganzkörperbestrahlung einen Risikofaktor für Männer dar.

Diskussion: Bei etwa einem Drittel der Patienten nach kinderonkologischer Therapie liegt der Verdacht auf eine Fertilitätsstörung nahe, bei Patienten nach Stammzelltransplantation liegt die Rate deutlich höher. AMH ist als diagnostischer Marker bei Frauen zu favorisieren, bei Männern ist die Kombination von FSH und Inhibin B begleitet von einem Spermogramm diagnostisch bedeutsam. Hochrisikopatienten sollten über eine mögliche Fertilitätsschädigung aufgeklärt werden, damit die Möglichkeit, prophylaktische fertilitätserhaltende Maßnahmen zu ergreifen, genutzt werden kann.

1.2 Einleitung

Durch die Optimierung der Therapieansätze bei kideronkologischen Erkrankungen konnte die Überlebensrate kideronkologischer Patienten in den letzten 40 Jahren signifikant verbessert werden. So ist die 5-Jahres Überlebenschance der jährlich an Krebs erkrankten Kinder unter 15 Jahren auf 70-80% angestiegen.^{1, 2} Bei der aggressiven Chemo- und Strahlentherapie, die diese verbesserten Überlebensraten ermöglicht, entstehen jedoch Nebenwirkungen und Spätfolgen, welche die Lebensqualität der ehemaligen Patienten stark beeinträchtigen können. Eine mögliche Spätfolge stellt die Fertilitätsschädigung dar.^{3, 4, 5} Durch Schädigung der Gonaden kann die Spermienproduktion der männlichen Patienten vorübergehend oder permanent vermindert oder eingestellt sein.^{6, 7} Azoospermie nach Radiatio im Bereich der Hoden kann in Abhängigkeit von der Dosis nach wenigen Jahren reversibel sein. Bei einer Dosis von >1.5 Gray muss allerdings mit einem permanenten Ausbleiben der Spermienproduktion gerechnet werden.⁸ Bei weiblichen Patienten sind die Amenorrhoeaten ebenfalls abhängig von Art und Dosis der zytotoxischen Therapie und dem Alter der Patientinnen bei Therapie. Mit einer Reversibilität kann bei Frauen generell nicht gerechnet werden, da der Follikelpool der Ovarien bereits im Embryonalalter angelegt wird und sich nicht erneuert. Besonders Patienten, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, sind auf Grund der hohen Dosen an Ganzkörperbestrahlung oder Chemotherapie im Rahmen der Konditionierungsbehandlung vor Stammzelltransplantation gefährdet.^{9, 10}

Neben der Durchführung eines Spermioграмms bei männlichen Patienten steht die Hormonanalyse im Vordergrund der Fertilitätsdiagnostik. Als diagnostischer Hormonparameter eignet sich neben den Gonadotropinen bei Männern das Inhibin B, welches von der Spermatogenese reguliert wird. Eine Erniedrigung des Wertes korreliert somit signifikant mit einer verminderten Spermienzahl.^{11, 12, 13, 14} Das von Granulosazellen potentiell reifungsfähiger und heranwachsender Follikel produzierte Anti-Müller-Hormon (AMH) zeigt eine gute Korrelation zum Ausmaß der Funktionsreserve des weiblichen Follikelpools und kann so als diagnostisches Infertilitätskriterium für weibliche Infertilität hinzugezogen werden.¹⁵ Erniedrigte Werte gehen mit einer eingeschränkten Follikelreserve und daraus resultierender Fertilitätseinschränkung im Sinne eines drohenden prämaturnen Ovarialversagens oder bereits bestehender Infertilität einher.^{15, 16, 17} Nach gonadotoxischer Chemo- und Strahlentherapie ist mit einem Abfall des Anti-Müller-Hormons und, mit einer gewissen Verzögerung, mit einem Anstieg des follikelstimulierenden Hormons als Ausdruck der ovariellen Schädigung zu rechnen.¹⁸

1.3 Zielsetzung

Hauptziel der vorliegenden **FeCt**-Studien zur **Fertilität** nach **Chemo-** und **Strahlentherapie** im Kindes- und Jugendalter war es, Informationen zur Inzidenz der Fertilitätsschädigung bei ehemaligen kideronkologischen Patienten nach Chemo-, Strahlentherapie und allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation zu gewinnen. Auch galt es zu definieren, welches diagnostische Mittel sich für diese Fragestellung am besten eignet. Durch das Abgleichen der Ergebnisse der Hormon- und Spermienanalysen, neben anderen Fertilitätskriterien der Studienteilnehmer, mit den individuellen Behandlungsdaten, sollte es zudem ermöglicht werden, konkrete Angaben über das Ausmaß des Risikos für Infertilität und hormonelle Dysfunktion bei den jeweiligen malignen Erkrankungen und entsprechenden Therapieformen machen zu können. Mit Hilfe der Studienergebnisse soll versucht werden, in zukünftigen Behandlungsprotokollen besonders gonadotoxische Medikamente oder Dosierungen zu vermeiden und die Patienten prätherapeutisch adäquat über das Risiko der möglichen Fertilitätsschädigung aufzuklären. Für die ehemaligen Patient/innen stand als Ziel der Studienteilnahme im Vordergrund, Angaben zur eigenen Fertilität und zu therapeutischen Möglichkeiten bei Verdacht auf Infertilität und bestehendem Kinderwunsch zu erhalten.

1.4 Methoden

Berliner Hormon- und Spermienanalysen

2008 wurde das Angebot zur Studienteilnahme an alle erreichbaren, volljährigen, ehemaligen kideronkologischen Patienten in Berlin versandt, welche im Mainzer Kinderkrebsregister seit 1980 registriert und in einem der beiden kideronkologischen Zentren, HELIOS Klinikum Berlin-Buch oder Charité - Universitätsmedizin Berlin, behandelt wurden (n=784).

Alle teilnehmenden ehemaligen Patienten erhielten einen 4-seitigen Fragebogen mit Fragen zur Pubertätsentwicklung, zu Menstruation und Hodengröße, zum Kinderwunsch, zu Schwangerschaftsverläufen und Voruntersuchungen zur Fertilität.

Zudem wurden in der Studienzentrale bzw. bei einem Hausarzt / Gynäkologen Blutproben gewonnen, welche pseudonymisiert zur Analyse an die Frauenklinik der Universitätsklinik Erlangen versandt wurden. Um Schwankungen durch den Einfluss der zirkadianen Rhythmen zu minimieren, wurden die Blutentnahmen zwischen 8 und 11 Uhr morgens durchgeführt. Bei den weiblichen Teilnehmern erfolgte die Blutentnahme zwischen dem 22. und 24. Zyklustag. Bestimmt wurden bei den

Teilnehmerinnen Anti-Müller-Hormon (AMH), Estradiol, Dehydroepiandrosteron (DHEA), follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH), Progesteron, Prolaktin und Sexualhormon-bindendes-Globulin (SHBG). Bei den männlichen Teilnehmern wurden DHEA, FSH, Inhibin B, LH, Prolaktin, SHBG und Testosteron bestimmt. Die Hormonanalysen wurden mittels Immulite ELISA System (Siemens) und Enzym Immunoassay (IBL) durchgeführt. AMH Werte $<0,1$ ng/ml wurden als Verdacht auf weibliche Infertilität interpretiert, Werte <1 und $>0,1$ ng/ml als Verdacht auf drohende Infertilität durch prämaures Ovarialversagen.¹⁹ Als Kriterium für einen Verdacht auf männliche Infertilität wurde ein FSH Wert >10 IU/l in Kombination mit einem Inhibin B Wert <80 pg/ml zu Grunde gelegt.²⁰ Die restlichen Hormonparameter wurden für jede/n Teilnehmer/in zur Plausibilitätskontrolle verwendet.

Bei den männlichen Studienteilnehmern wurden des Weiteren im andrologischen Labor der Klinik für Dermatologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Spermienanalysen durchgeführt und entsprechend der aktuellen WHO Leitlinien ausgewertet.²¹ Alle Teilnehmer mit auffälligen Befunden wurden persönlich oder in einem telefonischen Gespräch über das individuelle Ergebnis der Hormon- bzw. Spermienanalysen informiert. Das weitere Prozedere bei kontrollbedürftigen Befunden und die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt wurden eingehend mit den Teilnehmer/innen besprochen.

Die Behandlungsprotokolle und Risikozweige, im Rahmen derer die jeweiligen ehemaligen Patienten behandelt wurden, konnten bei den entsprechenden Therapieoptimierungsstudien und in der behandelnden Klinik ausfindig gemacht werden.

Multicenterstudie

Um Angaben zur Infertilität bei Patienten mit besonders hohem Risiko für Infertilität nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation zu erhalten, ohne diese mit der Teilnahme an einer Umfrage und der Konfrontation mit der Thematik belasten zu wollen, führten wir eine weitere Studie durch. Retrospektiv wurden Daten aus 7 europäischen kinderonkologischen Zentren für Stammzelltransplantation in Deutschland (Berlin, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Münster), Österreich (Wien) und der Tschechischen Republik (Prag) zusammengetragen. Es wurden Daten zur Grunderkrankung und individuellen Therapie von Patienten, die im Zeitraum 2000 bis 2005 allogent transplantiert wurden und zum Umfragezeitpunkt mindestens 12 Jahre alt waren, erfasst. Aus den Dokumentationen der Nachsorgeuntersuchungen konnten Hormonwerte, SpermioGrammbefunde, Hodenvolumina, Angaben zum Menstruationszyklus sowie Details über eine Hormonsubstitution gewonnen werden.

Der Verdacht auf eine beeinträchtigte Fertilität oder auf das Vorliegen eines hypergonadotropen Hypogonadismus wurde gestellt wenn FSH über 15 IU/l, LH >15 IU/l, bei Männern Testosteron <2 ng/ml oder bei Frauen Östradiol <30 pg/ml lag. Des Weiteren wurden Amenorrhoe, Azoospermie, Hormonsubstitutionstherapie und Mikroorchie, definiert als ein testikuläres Volumen <12 ml, als Kriterium für den Verdacht auf Infertilität gewertet.²²

Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 17 durchgeführt. Für Gruppenvergleiche mit kontinuierlichen Variablen wurden T-Tests und Mann-Whitney-U-Tests, für dichotome Variablen Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Unadjustierte und adjustierte Odd Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels logistischer Regressionen berechnet, um den Einfluss der verschiedenen chemotherapeutischen Therapien und Bestrahlungen auf den Fertilitätsstatus der Teilnehmer zu bestimmen.

1.5 Ergebnisse

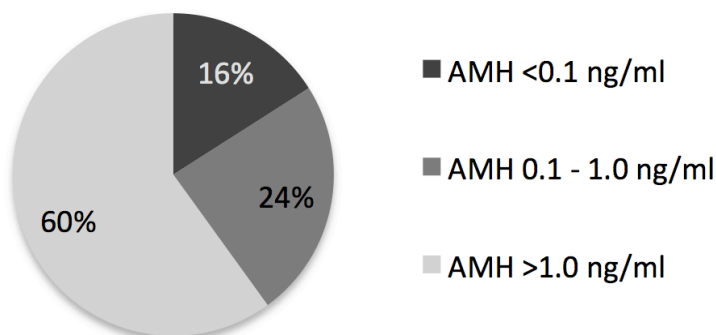
Berliner Hormon- und Spermienanalysen

163 ehemalige Patienten, 86 Frauen und 77 Männer, nahmen an der Studie teil. 159 Teilnehmer ließen eine Hormonanalyse durchführen, 42 männliche Teilnehmer ließen eine Spermienanalyse durchführen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Studie lag bei 25 Jahren (19 bis 42 Jahre), zum Zeitpunkt der Diagnose waren die ehemaligen Patienten im Durchschnitt 11 Jahre alt.

Die Diagnosen der Teilnehmer wurden mit der Diagnosenverteilung in der allgemeinen Kinderonkologie in Deutschland verglichen. Hierbei fiel auf, dass Patienten mit Morbus Hodgkin als Grunderkrankung überrepräsentiert waren, es nahmen hingegen verhältnismäßig wenige Hirntumorpatienten an der Studie teil.^{4, 23} Die Mehrzahl der Studienteilnehmer wurde auf Grund einer hämatologischen malignen Grunderkrankung, wie der akuten lymphoblastischen Leukämie, behandelt.

98% der Teilnehmer gaben einen Kinderwunsch an; zum Zeitpunkt der Umfrage waren im Teilnehmerkollektiv 7 Kinder geboren worden. Nur 52% der ehemaligen Patient/innen gaben an, über das Thema Infertilität als mögliche Spätfolge der Chemo- oder Strahlentherapie aufgeklärt worden zu sein.

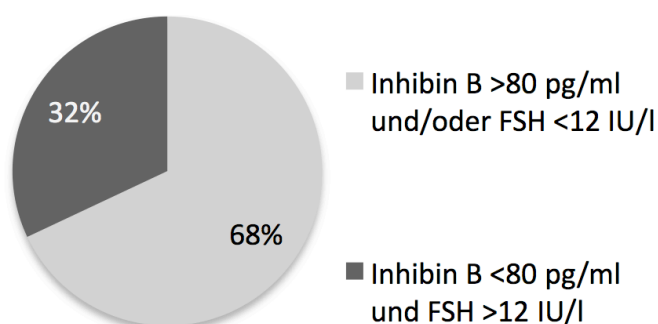
Im Rahmen der Hormonanalysen wurden bei 14 der 86 Teilnehmerinnen (16%) Anti-Müller-Hormon-Werte (AMH) $<0,1$ ng/ml bestimmt. Die Follikelreserve scheint bei diesen Frauen deutlich eingeschränkt und der Befund geht mit einem Verdacht auf Infertilität einher. 21 der 86 Frauen (24%) hatten AMH Werte von $0,1 - 1,0$ ng/ml; hier liegt der Verdacht auf eine eingeschränkte Follikelreserve und damit auf ein drohendes prämaures Ovarialversagen nahe (Grafik 1).



Grafik 1: AMH Werte der 86 Berliner Teilnehmerinnen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

9% von 55 Teilnehmerinnen mit Angaben zur Menstruation gaben eine Amenorrhoe an. In der Gruppe der Teilnehmerinnen die keine Kontrazeptiva einnahmen, ergab die Frage nach der Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei 18% der 22 Frauen Zyklusirregularitäten und bei 82% einen regelmäßigen Menstruationszyklus. Die drei verschiedenen Angabe-Kategorien zum Menstruationszyklus korrelierten statistisch signifikant mit den drei AMH-Kategorien ($r=0.42$, $p=0.002$).

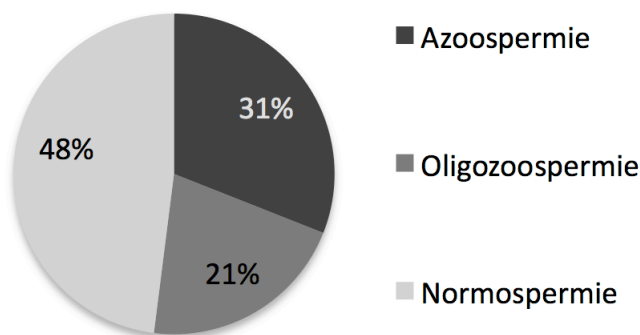
Bei 23 der 73 Männer (32%) wurden Inhibin-B-Werte <80 pg/ml und FSH-Werte >10 IU/l bestimmt (Grafik 2).



Grafik 2: Inhibin B und FSH Werte der 73 Berliner Teilnehmer nach Chemo- und Strahlen-therapie im Kindes- und Jugendalter

Diese Werte sprechen für eine eingeschränkte Spermio-genese und gehen mit dem Verdacht auf Infertilität einher. Berechnungen der diagnostischen Genauigkeit ergaben, dass sich Inhibin B <80 pg/ml in Kombination mit FSH >10 IU/l besser für die Vorhersage einer Azoospermie eignet (positiver prädiktiver Wert PPV=0.667) als FSH >10 IU/l alleine (PPV=0.615) oder Inhibin B <80 pg/ml alleine (PPV=0.423).

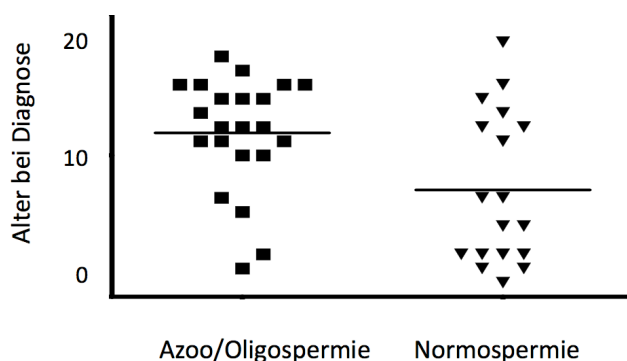
Die Spermio-gramm-Analysen zeigten bei 13 von 42 Teilnehmern eine Azoospermie (31%); bei 9 Männern (21%) wurde eine Oligozoospermie festgestellt (Grafik 3).



Grafik 3: Spermio-grammergebnisse der 42 Berliner Teilnehmer nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

Die Studienteilnehmer mit Normozoospermie waren signifikant jünger zum Zeitpunkt der Therapie im Vergleich zu jenen mit auffälligen Spermio-grammbefunden ($p=0.13$).

Multivarianzanalysen ergaben ebenfalls, dass insbesondere ein postpubertärer Therapiebeginn einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Fertilitätsschädigung nach Chemo- oder Strahlentherapie darstellt. Bei den männlichen Teilnehmern war das Risiko für Infertilität bei jenen erhöht, die im Alter von 13 oder älter behandelt wurden (Grafik 4).



Grafik 4: Spermio-grammergebnisse der ehemaligen kideronkologischen Patienten in Berlin in Relation zum Alter bei Therapie

Bei weiblichen Teilnehmerinnen mit Therapiebeginn nach der Menarche lag die Infertilitätsrate ebenfalls deutlich höher als bei jenen mit präpubertärem Therapiebeginn. Bei der Auswertung der häufig eingesetzten Chemotherapeutika fiel bei Jungen besonders die Therapie mit Etoposid als Risikofaktor auf (Grafik 5). Bei Mädchen stellte die Therapie mit Cyclophosphamid oder Ifosfamid einen deutlichen therapeutischen Risikofaktor dar. Bezüglich der Bestrahlungstherapie konnte lediglich bei den Frauen eine Radiatio im Bereich des Beckens als gonadotoxisch nachgewiesen werden. Die Anzahl n=4 an männlichen Teilnehmern mit Bestrahlung im Bereich des Beckens war für eine statistische Auswertung zu gering. Alle 4 beckenbestrahlten Teilnehmer zeigten jedoch einen Verdacht auf Infertilität (Grafik 6).

Variable (Männer)	Univariates OR	95%KI	Adjustiertes OR	95%KI
Alter bei Studie (Jahre)	0.99	0.91-1.08	0.10	0.89-1.11
Pubertätsstatus <13J (n=46) ≥13J (n=31)	1 2.71 (p=0.04)	- 1.04.-7.02	1 1.85	- 0.52-6.56
CPM und/oder Ifosfamid 0 (n=16) 1-4999 / 1-41999 (n=54) ≥5000 / ≥42000 (n=7)	1 3.22 3.25	- 0.82-12.61 0.46-22.93	1 4.57 2.71	- 0.66-31.76 0.15-48.61
Carboplatin und/oder Cisplatin 0 (n=62) 1-1999 / 1-499 (n=8) ≥2000 / ≥500 (n=7)	1 3.25 1.46	- 0.71-14.95 0.30-7.16	1 1.67 7.07	- 0.22-8.83 0.76-65.58
Etoposid 0 (n=44) 1-4999 (n=33)	1 4.61 (p=0.002)	- 1.72-12.38	1 4.64 (p=0.02)	- 1.25-17.20
Radiotherapie Keine Radiotherapie, Extremitäten, Rückenmark (n=54) ZNS (n=19) Becken oder Ganzkörper- bestrahlung (n=4)	1 0.85 n.e.	- 0.28-2.60 n.e.	1 1.90 n.e.	- 0.47-7.63 n.e.

OR= Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, CPM=Cyclophosphamid

Grafik 5: Risikofaktoren für Infertilität der männlichen Teilnehmer in Berlin

Variable (Frauen)	Univariates OR	95%KI	Adjustiertes OR	95%KI
Alter bei Studie (Jahre)	1.00	0.91-1.10	0.99	0.89-1.11
Pubertätsstatus Vor Menarche (n=49) Nach Menarche (n=37)	1 2.67 (p=0.03)	- 1.10-6.48	1 2.12	- 0.71-6.40
CPM und/oder Ifosfamid 0 (n=19) 1-4999 / 1-41999 (n=52) ≥5000 / ≥42000 (n=15)	1 1.90 4.20 (p=0.05)	- 0.59-6.06 0.98-17.95	1 2.70 2.09	- 0.75-9.71 0.32-13.74
Carboplatin und/oder Cisplatin 0 (n=70) 1-1999 / 1-499 (n=9) ≥2000 / ≥500 (n=7)	1 0.71 1.06	- 0.16-3.06 0.22-5.10	1 0.82 1.19	- 0.16-4.31 0.21-6.97
Etoposid 0 (n=50) 1-4999 (n=36)	1 1.07	- 0.45-2.56	1 1.02	- 0.33-3.17
Radiotherapie Keine Radiotherapie, Extremitäten (n=56) ZNS (n=21) Becken oder Ganzkörper- bestrahlung (n=9)	1 0.22 10.67 (p=0.03)	- 0.05-0.84 1.25-91.13	1 0.23 10.95 (p=0.05)	- 0.05-1.00 0.98-122.24

OR= Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, CPM=Cyclophosphamid

Grafik 6: Risikofaktoren für Infertilität der weiblichen Teilnehmerinnen in Berlin

Multicenterstudie

In der Multicenterstudie zur Infertilität ehemaliger kideronkologischer Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation konnten Daten zu 344 Patienten (138 Frauen und 206 Männer) ausgewertet werden. Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation der Teilnehmer lag im Median 6 Jahre zurück. Zum Zeitpunkt der Transplantation betrug das mediane Alter 13 Jahre (4 bis 28 Jahre), zum Zeitpunkt der Datenerfassung 19 Jahre (12 bis 35 Jahre). Auf Basis der oben genannten Infertilitätskriterien wurde bei 83% der Frauen und bei 69% der Männer der Verdacht auf eine eingeschränkte Fertilität gestellt.

72% der weiblichen Teilnehmerinnen die vor dem 13. Lebensjahr transplantiert wurden, wurden als infertil gewertet; bei den Teilnehmerinnen die nach dem 13. Lebensjahr transplantiert wurden, lag die Rate hingegen mit 91% signifikant höher (p=0.003). Multivariate logistische Regressionsanalysen zeigten ebenfalls, dass Postpubertät bei HSZT einen Risikofaktor für Infertilität darstellt (OR 4.7; 95% KI 1.5 - 14.9). Ebenso konnte eine Erhöhung des Infertilitätsrisikos durch

Ganzkörperbestrahlung, TBI (OR 4.9; 95% KI, 1.2 - 19.9) und durch eine Therapie mit Busulfan (OR 47.4; 95% KI, 5.4 - 418.1) bei den Teilnehmerinnen gezeigt werden.

TBI stellte auch bei den männlichen Teilnehmern einen signifikanten Risikofaktor dar (OR 7.7; 95% KI 2.3 - 25.4); im Unterschied zu den Frauen waren bei der Analyse des Alters bei Therapie jedoch mehr präpubertär therapierte Patienten von Fertilitätsstörungen betroffen.

Unter den Studienteilnehmern mit nicht-malignen Grunderkrankungen waren deutlich mehr fertil (42%), als bei Teilnehmern, bei denen eine maligne Grunderkrankung vorlag (21%). 3 Frauen und 2 Männer im Studienkollektiv hatten zum Zeitpunkt der Erfassung Kinder nach HSZT gezeugt oder geboren. Keiner dieser Patienten wurde jedoch mit einer Ganzkörperbestrahlung vor Transplantation behandelt.

1.6 Diskussion

Eine Einschränkung der Fertilität nach kinderonkologischer Therapie kann die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen.²⁴ Um eine Fertilitätsschädigung zu diagnostizieren, bietet sich insbesondere die Hormonanalyse an. Bei Frauen wurde in der vorliegenden Studie der Schwerpunkt auf die Auswertung des Anti-Müller-Hormons (AMH) gelegt. Die AMH Werte korrelierten signifikant mit den Angaben zur Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus. So fanden sich bei Frauen mit erniedrigten AMH Werten gehäuft Zyklusschwankungen, welche mit dem Verdacht auf eine gonadale Schädigung einhergehen. Ein deutlicher Vorteil des AMH als diagnostischer Marker ist die weitestgehende Unabhängigkeit von hormoneller Kontrazeption oder Hormonsubstitution.²⁵ Auch sind die Werte bis auf einen geringen postovulatorischen Abfall zyklusunabhängig.^{26, 27} Ein weiterer Vorteil der AMH Analyse ist die Möglichkeit eine Verringerung der Eizellreserve vor dem Eintreten der Infertilität aufzudecken.²⁸ So wurden Werte zwischen 0.1 und 1.0 ng/ml als eingeschränkte Ovarialreserve und damit einhergehend mit dem Verdacht auf ein prämaturoes Ovarialversagen in den nächsten 4 Jahren beschrieben.¹⁹ Dieses vorzeitige Erkennen eines drohenden Ovarialversagens ermöglicht es den betroffenen Frauen mit Kinderwunsch frühzeitig die Familienplanung zu beginnen oder präventiv Maßnahmen für eine künstliche Befruchtung, wie beispielsweise die Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Eizellen, zu ergreifen. AMH, welches die Follikelrekrutierung hemmt und die Empfindlichkeit auf FSH herabsetzt, korreliert stärker mit der Anzahl der Follikel als mit FSH oder Östrogen.^{28, 29, 30} Es ist beschrieben, dass FSH im Gegensatz zu AMH erst dann signifikant über den Normbereich ansteigt, wenn die Funktion der Ovarien bereits deutlich beeinträchtigt ist.^{31, 32}

Spermiogramme werden als Goldstandard in der Fertilitätsdiagnostik bei Männern angesehen. Betrachtet man alternativ die Hormonanalysen, liegt insbesondere das in Sertolizellen produzierte Inhibin B im Vordergrund der Infertilitätsdiagnostik. Inhibin B, welches im Sinne einer negativen Feedbackschleife die FSH Ausschüttung reguliert, wurde bereits mehrfach als Marker testikulärer Schädigung postuliert;²⁰ erniedrigte Inhibin B Werte nach Chemo- und Strahlentherapie wurden mehrfach beschrieben.^{33, 34, 35} Auch die Korrelation von erniedrigtem Inhibin B mit erniedrigter Spermienzahl ist bereits untersucht.^{13, 36} Die Korrelation zwischen Inhibin B und Spermiogrammergebnissen lässt sich durch die Kombination von Inhibin B mit FSH Werten noch verbessern.^{14, 20} Bei der Fragestellung nach Infertilitätsschädigung präpubertärer Jungen ist die Nutzung der Hormonalanalyse zudem bereits möglich, bevor eine Spermienanalyse durchführbar wäre.^{37, 38}

Bei etwa einem Drittel der Berliner Patienten nach kideronkologischer Therapie besteht der Verdacht auf eine Fertilitätsstörung. Ein postpubertäres Alter bei Therapie zeigte sich in der vorliegenden Studie als Risikofaktor für Infertilität, was im Hinblick auf biologische Veränderungen in der Pubertät nachvollziehbar ist.³⁹ Bei den männlichen Teilnehmern der Multicenterstudie nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich hingegen die präpubertäre Therapie als Risikofaktor für Infertilitätsschädigung; dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu anderen aktuellen Forschungsergebnissen und müsste in einem größeren Teilnehmerkollektiv geprüft werden.

Patienten, bei denen im Rahmen ihrer Therapie eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, sind besonders gefährdet hinsichtlich einer gonadalen Schädigung und folglich einer Fertilitätseinschränkung.⁴⁰ Es konnte gezeigt werden, dass die Infertilitätsraten nach Stammzelltransplantation mit 83% bei Frauen und 69% bei Männern wesentlich höher liegen als im Berliner allgemeinen kideronkologischen Teilnehmerkollektiv. Besonders die Ganzkörperbestrahlung stellte einen deutlichen Risikofaktor dar, was mit anderen Forschungsergebnissen übereinstimmt.¹⁰ Bei Frauen war der bedeutendste Risikofaktor für eine Fertilitätsstörung die Behandlung mit Busulfan.

Eine Limitation der Studien stellt das heterogene Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Grunderkrankungen und stark variierenden Therapieformen dar. Auch sollte versucht werden, die Größe des Teilnehmerkollektivs und die Responserate in zukünftigen Untersuchungen weiter zu verbessern. Jedoch entspricht die Diagnosenverteilung der Teilnehmer weitestgehend der Verteilung in der allgemeinen Kinderonkologie, was große Schiefen durch Unterschiede in den Grunderkrankungen unwahrscheinlich macht.⁴¹ In der Kinderonkologie ist durch die Therapieoptimierungsstudien eine systematische Vereinheitlichung der Therapiekonzepte der einzelnen Grunderkrankungen gewährleistet. Dennoch

unterscheiden sich die Therapieansätze bei den verschiedenen Krankheitsbildern und zum jeweiligen Zeitpunkt der Erstdiagnose. Um Risikofaktoren genauer untersuchen zu können, sind daher Studien mit größerer Teilnehmerzahl und Längsschnittuntersuchungen nötig. Im Rahmen der FeCt-Studien ist eine Wiederholung einer bundesweiten Umfrage zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, sowie eine internationale Studie zur Untersuchung der Dynamik der Fertilitätsstörungen geplant. Hierbei sollen retrospektiv jährlich erhobene Fertilitätsparameter bei Hirntumorpatienten und Patienten nach allogener Stammzelltransplantation über einen Zeitraum von 10 Jahren erfasst und ausgewertet werden.

Können die Risikofaktoren für Infertilität nach Chemo- und Strahlentherapie weiter konkretisiert werden, so ist es wünschenswert, dass besonders gonadotoxische Therapieelemente in zukünftigen Therapieoptimierungsstudien weiter reduziert werden. Insbesondere Hochrisikopatienten sollen bereits vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer Fertilitätsbeeinträchtigung und über prophylaktische fertilitätserhaltende Maßnahmen wie Kryokonservierung von Spermien, Eizellen, Ovargewebe oder eine Ovaropexie aufgeklärt werden.^{42, 43, 44, 45}

1.7 Referenzen

- ¹ Krebs in Deutschland, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. 3. Erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002
- ² Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5–26
- ³ Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, Kiesewetter F, Beckmann MW, Mueller A, Dittrich R. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl.* 2006 Sep;8 : 515-533
- ⁴ Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil L, Henze G, Borgmann-Staudt A: Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence / Hormon- und Spermienanalysen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. *Klin Padiatr* 2010; 222: 145 - 149
- ⁵ Hohmann C / Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, Henze G, Goldbeck L, Keil T: Patient Counselling on the Risk of Infertility and its Impact on Childhood Cancer Survivors: Results from a National Survey. *Journal of Psychosocial Oncology* 2011; 29: 274 - 285
- ⁶ Brämswig 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 Mar 15; 65: 1298-1302
- ⁷ Meistrich ML. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Aug; 53: 261-266
- ⁸ Wolfgang Dörr, Thomas Herrmann: Prophylaxe von Fertilitätsstörungen nach Strahlentherapie. *Im Focus Onkologie* 2005; 8: 52-54
- ⁹ Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, Dini G; EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 43-48
- ¹⁰ Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, de Jong FH, Sonneveld P, Laven JS. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod.* 2008; 23: 674-678
- ¹¹ Crofton PM, Thompson AB, Evans AE, Groome NP, Bath LE, Kelnar CJ, Wallace WH. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer? *Clinical Endocrinology* 2003; 58: 296-301
- ¹² Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum Inhibin B as Marker of Spermatogenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 89: 3110-3114
- ¹³ Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Henriksen TB, Ernst E, Bonde JP, Olsen J, McNeilly A, Groome NP, Skakkebaek NE. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4059-4063
- ¹⁴ Rendtorff R / Beyer B, Müller A, Dittrich R, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A: Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. *Andrologia* July 2011, Epub ahead of print doi:20.1111/j.1439-0272.2011.01167.x
- ¹⁵ Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19: 340-347
- ¹⁶ Tremellen K, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 45: 20-24

-
- ¹⁷ van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Hakvoort-Cammel FG, van den Bos C, van den Berg H, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM. Anti-Müllerian Hormone Is A Sensitive Serum Marker of Gonadal Function in Woman Treated for Hodgkin's Lymphoma during Childhood. *The Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92: 3869-3874
- ¹⁸ Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003; 18: 2368-2374
- ¹⁹ van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11: 601-606
- ²⁰ Stewart J, Turner KJ. Inhibin B as a potential biomarker of testicular toxicity. *Cancer Biomarkers* 2005; 1: 75-91
- ²¹ World Health Organization, WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge 1999
- ²² Schreiber G, Hipler UC Zur Bedeutung des Symptoms Mikroorchie für Fertilität und endokrine Hodenfunktion. *Hautarzt* 2000; 51: 833-837
- ²³ Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S: Fruchtbarkeit nach Krebstherapie in der Kinderonkologie. *WIR, Klinik und Forschung- Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung* 4/10 DLFH, 34 - 37
- ²⁴ Dieluweit U, Debatin KM, Grabow D, Kaatsch P, Peter R, Seitz DC, Goldbeck L. Social outcomes of long-term survivors of adolescent cancer. *Psychooncology*. 2010; 19: 1277-1284
- ²⁵ Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, De Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; 90: 395-400
- ²⁶ Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhäuser MH. Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril* 2008; 89: 927-933
- ²⁷ Ludwig M. Anti-Müller-Hormon (AMH). *Gynäkologische Endokrinologie* 2008; 6: 115-122
- ²⁸ Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman EW, Gracia CR, DeMichele A. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116: 592-599
- ²⁹ Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1-9
- ³⁰ Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-336
- ³¹ Fauser BC. Follicle pool depletion: factors involved and implications. *Fertil Steril* 2000; 74: 629-630
- ³² Aarts JW, van Empel IW, Boivin J, Nelen WL, Kremer JA, Verhaak CM. Relationship between quality of life and distress in infertility: a validation study of the Dutch FertiQoL. *Hum Reprod*. 2011; 3
- ³³ Casteren NJ, van der Linden GH, Hakvoort-Cammel FG, Hählen K, Dohle GR, van den Heuvel-Eibrink MM. Effect of Childhood Cancer Treatment on Fertility Markers in Adult Male Long-Term Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 108-112
- ³⁴ Peterson PM, Andersson AM, Rorth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 213-215

-
- ³⁵ Wallace EM, Groome NP, Riley SC, Parker AC, Wu FC. Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibin, gonadotropin and testosterone secretion: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3111-3115
- ³⁶ Casteren NJ, Boellaard WP, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *International Journal of Andrology* 2010; 33: 73-79
- ³⁷ Lähteenmäki PM, Toppari J, Ruukonen A, Laitinen P, Salmi TT. Low serum inhibin B concentrations in male survivors of childhood malignancy. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 612-619
- ³⁸ Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl*. 2007; 28: 397-406
- ³⁹ Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 311-334
- ⁴⁰ Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 1023-1029
- ⁴¹ <http://www.kinderkrebsregister.de/>
- ⁴² Borini A, Cattoli M, Bulletti C, Coticchio G. Clinical efficiency of oocyte and embryo cryopreservation. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1127: 49-58
- ⁴³ Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006; 12: 519-535
- ⁴⁴ Fallat ME, Hutter J; American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics; American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology; American Academy of Pediatrics Section on Surgery. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008; 121: 1461-1469
- ⁴⁵ von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, Salle B, Sonmezer M, Andersen CY. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1547-1553

2 Anteilserklärung

Rosa Rendtorff hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil L, Henze G, Borgmann-Staudt A: Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence / Hormon- und Spermienanalysen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. Klin Padiatr 2010; 222: 145 - 149.

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Planung des Studienprotokolls 60%, Studienkoordination 60%, Verfassung der Publikation 70%

Publikation 2: Rendtorff R / Beyer B, Müller A, Dittrich R, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A: Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. Andrologia July 2011, Epub ahead of print doi:20.1111/j.1439-0272.2011.01167.x

60 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Planung des Studienprotokolls 60%, Durchführung der Studie 40%, Verfassung der Publikation 70%

Publikation 3: Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G: Fertility after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in childhood and adolescence. Bone Marrow Transplantation April 2011, Epub ahead of print doi:10.1038/bmt.2011.78

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Planung des Studienprotokolls 30%, Datenaquirierung 20%, Statistische Auswertung 20%, Verfassung der Publikation 40%

Rosa Rendtorff (Promovendin)

PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt (Betreuerin)

3 Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

- 3.1** Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil L, Henze G, Borgmann-Staudt A: Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence / Hormon- und Spermienanalysen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. *Klin Padiatr* 2010; 222: 145 - 149.
- 3.2** Rendtorff R / Beyer B, Müller A, Dittrich R, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A: Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. *Andrologia* July 2011, Epub ahead of print doi:20.1111/j.1439-0272.2011.01167.x
- 3.3** Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehler K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G: Fertility after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplantation* April 2011, Epub ahead of print doi:10.1038/bmt.2011.78

3.1

Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil L, Henze G, Borgmann-Staudt A: Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence / Hormon- und Spermienanalysen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. *Klin Padiatr* 2010; 222: 145 - 149.

3.2

Rendtorff R / Beyer B, Müller A, Dittrich R, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A: Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. *Andrologia* July 2011, Epub ahead of print doi:20.1111/j.1439-0272.2011.01167.x

3.3

Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G: Fertility after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in childhood and adolescence. Bone Marrow Transplantation April 2011, Epub ahead of print doi:10.1038/bmt.2011.78

4 Lebenslauf

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

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

5 Komplette Publikationsliste

Vorträge

58. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Wolfsburg, 16.05.2009

Vortrag R. Rendtorff und A. Borgmann-Staudt, Titel: „Fertilitätserhalt in der pädiatrischen Hämatologie / Onkologie“

74. Wissenschaftliche Halbjahrestagung der GPOH, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Frankfurt am Main, 20.11.2009

Vortrag R. Rendtorff und A. Borgmann-Staudt, Titel: „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt – Hormonanalysen und Spermioogramme“

Poster

41. Jahrestagung SIOP International Society of Pediatric Oncology, Sao Paulo, Brasilien, 06. - 09.10.2009

Posterpräsentation R. Rendtorff, Titel: „Fertility after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence, FeCt: Hormone- and Sperm Analyses“ R. Rendtorff, S. Reinmuth, A. Müller, M. Beyer, C. Hohmann, T. Keil, L. Wickmann, G. Henze, A. Borgmann

41. Jahrestagung SIOP International Society of Pediatric Oncology, Sao Paulo, Brasilien, 06. - 09.10.2009

Posterpräsentation A. Borgmann, Titel: „Fertility after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence, FeCt – A nationwide Survey“ S. Reinmuth, R. Rendtorff, C. Hohmann, T. Keil, G. Henze, A. Borgmann

49. Annual Meeting ESPE, European Society for Paediatric Endocrinology, Prag, Tschechien, 22. – 25.10.2010

Posterpräsentation T. Wessel, Titel: “Hormone and Sperm Analysis to assess Fertility in Childhood Cancer Survivors” T. Wessel / R. Rendtorff, C. Hohmann, T. Keil, A. Borgmann

Publikationen

Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil L, Henze G, Borgmann-Staudt A: Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence / Hormon- und Spermienanalysen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter. Klin Padiatr 2010; 222: 145 - 149. (IF 1.862)

Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S: Fruchtbarkeit nach Krebstherapie in der Kinderonkologie. WIR, Klinik und Forschung– Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung 4/10 DLFH, 34 - 37.

Hohmann C / Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, Henze G, Goldbeck L, Keil T: Patient Counselling on the Risk of Infertility and its Impact on Childhood Cancer Survivors: Results from a National Survey. Journal of Psychosocial Oncology 2011; 29: 274 - 285. (IF 0.815)

Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G: Fertility after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in childhood and adolescence. Bone Marrow Transplantation April 2011, Epub ahead of print doi:10.1038/bmt.2011.78 (IF 2.998)

Rendtorff R / Beyer B, Müller A, Dittrich R, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A: Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors. Andrologia July 2011, Epub ahead of print doi:20.1111/j.1439-0272.2011.01167.x (IF 1.152)

Jantke A / Rendtorff R, Dittrich R, Müller A, Hohmann C, Keil T, Borgmann A: Clinical and Laboratory Aspects of Detecting Fertility Impairment in Women after Paediatric Cancer. (Submitted for publication)

Abstracts

Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Holzhausen S, Keil T, Henze G: Fertility after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence, FeCt: A Nationwide Survey. Paediatric Blood and Cancer 2009; 53: 857. (IF 2.134)

Rendtorff R, Reinmuth S, Müller A, Beyer M, Hohmann C, Keil T, Wickmann L, Henze G, Borgmann A: Fertility after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence, FeCt: Hormone- and Spermanalyses. Paediatric Blood and Cancer 2009; 53: 857. (IF 2.134)

Rendtorff R, Müller A, Beyer M, Borgmann A: Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt – Hormonanalysen und Spermogramme. Monatsschrift Kinderheilkunde 2009; 10: 1067. (IF 0.308)

6 Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Rosa Rendtorff, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt – Hormon- und Spermienanalysen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 25.09.2011

Rosa Rendtorff

7 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, für die Betreuung, die Unterstützung und die großartige Zusammenarbeit danken. Des Weiteren gilt mein Dank all denen, die bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Publikation der Studie „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt - Hormon- und Spermienanalysen“ beteiligt waren. Hier möchte ich insbesondere Simone Reinmuth, Cynthia Hohmann, Thomas Keil, Steve Holzhausen, Marc Beyer, Andreas Müller, Ralf Dittrich, Andreas Jantke und Günter Henze namentlich hervorheben. Auch danke ich der universitären Forschungsförderung der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie der Kind-Philipp Stiftung für Leukämieforschung herzlich für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion.

Zuletzt danke ich allen ehemaligen kideronkologischen Patienten, die diese Studie durch ihre Teilnahme möglich gemacht haben.