

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter,
FeCt - Bundesweite Umfrage

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simone Inka Reinmuth

aus Heilbronn

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. A. Borgmann-Staudt
2.: Priv.-Doz. Dr. med. T. Langer
3.: Priv.-Doz. Dr. med. T. Bölling

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Einleitung und Zielstellung	5
Patienten und Methodik	7
Ergebnisse	9
Diskussion	11
Quellenangaben	14
Anteilerklärung	18
Publikation 1	19
<i>Reinmuth S, Liebeskind AK, Wickmann L et al.:</i> Having Children after Surviving Cancer in Childhood or Adolescence - Results of a Berlin Survey	
Publikation 2	27
<i>Hohmann C/ Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S et al.:</i> Patient Counselling on the Risk of Infertility and Its Impact on Childhood Cancer Survivors: Results from a National Survey	
Publikation 3	40
<i>Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S et al.:</i> Fertility after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in childhood and adolescence.	
Lebenslauf	47
Publikationsliste	49
Selbständigkeitserklärung	51
Danksagung	52

Zusammenfassung

Seit den siebziger Jahren ist die 5-Jahres-Überlebensrate in der Kinderonkologie kontinuierlich gestiegen und Langzeitfolgen der Therapie erhalten eine zunehmend wichtige Rolle. Gonadotoxische Therapieelemente in der Kinderonkologie können eine Elternschaft im Erwachsenenalter unmöglich machen und damit die Lebensqualität einschränken. Mit dem Ziel das Infertilitätsrisiko besser definieren zu können wurden unter anderen die im Folgenden dargestellten drei Studien zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter durchgeführt.

In 2006 wurde zur Erfassung von Kinderwunsch und dessen Erfüllung eine Umfrage unter ehemaligen inzwischen erwachsenen Berliner kideronkologischen Patienten durchgeführt. Von 574 Angeschriebenen nahmen 45% (n = 260, Durchschnittsalter 24.3 Jahre) teil. Einen generellen Kinderwunsch hatten 77%. Gründe gegen eigene Kinder waren unter anderem „noch zu früh“ (67%), „Angst, Kind bekommt auch Krebs“ (9%), „Angst vor erneutem Ausbruch der eigenen Krankheit“ (6%). Als Anzeichen einer ovariellen Schädigung gaben von 74 Teilnehmerinnen 25 (33,8%) eine vorübergehende sekundäre Amenorrhoe und von 136 Teilnehmerinnen 5 (3,8%) an, in den Wechseljahren zu sein. Siebzehn Prozent zeugten mit ihrem Partner/ Partnerin Schwangerschaften. Die Fehlgeburtenrate betrug 13 %. Dreißig Teilnehmer hatten 41 Kinder geboren beziehungsweise gezeugt.¹

In 2008 folgte die bundesweite Studie „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt“ zur weiterführenden Definierung des Infertilitätsrisikos. In Kooperation mit dem Deutschen Kinderkrebsregister wurden 4689 Fragebögen an ehemalige, inzwischen erwachsene, kideronkologische Patienten verschickt, davon nahmen 58.7% teil (n=2754, medianes Alter=25.7 Jahre, 53.1% Frauen). Ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung zeigte, dass in drei betrachteten Altersgruppen der FeCt-Teilnehmer signifikant weniger Kinder geboren wurden. Es wurde der Einfluss einer Aufklärung zum Infertilitätsrisiko untersucht, wobei sich zeigte, dass Teilnehmer, die sich an keine Aufklärung hinsichtlich eines Infertilitätsrisikos bei Diagnosestellung erinnern konnten mit den Jahren signifikant abnahmen: In 1980 bis 1984 behandelte Patienten konnten sich in 67.1% und in 2000 bis 2004 Behandelte konnten sich in 49.5% nicht an eine entsprechende Aufklärung erinnern (p < .001). Patienten, die aufgeklärt wurden fürchteten weniger, dass ihre Kinder ein erhöhtes Krebsrisiko haben (4.4% vs. 6.7%, p = .03) und unterzogen sich eher Fruchtbarkeitstests (12.8% vs. 4.9%, OR 2.82, CI 2.03 - 3.93).² Aus dieser Studie resultierende Daten zur Fertilitätseinschränkung durch bestimmte Therapieelemente stehen kurz vor Publikation.

Nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) im Kindes- und Jugendalter ist das Infertilitätsrisiko bekanntermaßen hoch. Aus der oben genannten bundesweiten Umfrage wurden Patienten nach SZT ausgeschlossen, um diese nicht unnötig mit dem Thema zu konfrontieren. Zur Erfassung des Anteils von Patienten mit Fertilitätseinschränkungen nach SZT wurde darum 2009 eine weitere Studie durchgeführt. In Kooperation mit 7 Zentren für Stammzelltransplantation konnten Behandlungs- und follow-up-Daten von 138 Frauen und 206 Männern untersucht werden. Bei den Frauen wurde in 83% und bei den Männern in 69% eine Fertilitätsschädigung angenommen. Als Hauptrisikofaktoren bei den Frauen stellte sich Busulfan heraus (OR 47.4; CI 5.4 - 418.1) und Ganzkörperbestrahlung bei den Männern (OR 7.7; CI 2.3 - 25.4).³

Einleitung

Durch die Behandlung onkologischer Erkrankungen im Kindesalter innerhalb von Therapieoptimierungsstudien ist die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland unter Kindern und Jugendlichen mit einer onkologischen Behandlung von 67% vor 30 Jahren auf heutzutage 83% gestiegen.⁴ Vor diesem Hintergrund erhält die Erforschung von Risiken für Langzeitfolgen und die der Lebensqualität bei der zunehmenden Zahl an Langzeitüberlebenden immer mehr Bedeutung. Für die Betroffenen birgt die Aussicht auf die Weitergabe von Leben in der Situation der Bedrohung durch eine onkologische Erkrankung Hoffnung und eine positive Perspektive⁵ und die Erfüllung eines Kinderwunsches hat bedeutenden Anteil an einer guten Lebensqualität nach einer kinderonkologischen Behandlung.⁶ Unter den aktuell eingesetzten Therapieelementen in der Kinderonkologie gelten einige als sehr, andere als fraglich oder gar nicht gonadotoxisch.

Fruchtbarkeitsschädigung bei weiblichen Patienten

Aufgrund der noch größeren Reserve an Eizellen sind präpubertäre Mädchen insgesamt weniger empfindlich als postpubertäre Frauen. So entwickelten präpubertäre Mädchen nach einer Ganzkörperbestrahlung oder Bestrahlung im Beckenbereich mit weniger als 7 Gray kaum ein Ovarialversagen und nach Bestrahlung mit 8-15 Gray in der Hälfte der Fälle ein Ovarialversagen, wobei die jüngeren wiederum ein geringeres Risiko aufwiesen. Bei postpubertären Frauen ist die Fertilitätsschädigung altersabhängig ab 5 Gray möglich.⁷ Die kraniale Bestrahlung kann durch Schädigung der Hypophyse oder des Hypothalamus zu Störungen der Regulation der Sexualhormone führen, was bei präpubertären Mädchen ab Dosen von 18-24 Gray und bei Frauen ab 40 Gray beobachtet wurde.^{7, 8} Durch die Bestrahlung des Beckens reduzieren sich insbesondere bei präpubertären Mädchen Uterusvolumen und Endometriumdicke,^{9, 10} was zu einem erhöhten Risiko einer Fehl- und Frühgeburt führt.¹¹

Im Gegensatz zu Bestrahlungen scheint nach Chemotherapie kein erhöhtes Risiko für eine Fehl- oder Frühgeburt vorzuliegen.¹² Chemotherapeutika, die ein hohes Infertilitätsrisiko durch die Zerstörung von Eizellen mit sich bringen sind vorrangig Alkylanzien. So ist insbesondere Cyclophosphamid bekannt, und induzierte bei Frauen über 40 Jahren ab 5 g/m² und bei Patientinnen unter 20 Jahren ab 6 g/m² in 50% eine Amenorrhoe.^{7, 13} Auch Hochdosischemotherapiekonzepte mit Melphalan in kumulativen Dosierungen von mehr als 240 mg/m² induzieren in hohem Maße die Infertilität der Frau.⁷ Präpubertären Mädchen können höhere Dosen gonadotoxischer Chemotherapeutika bis zum Auftreten einer späteren Infertilität appliziert werden, es existieren jedoch bislang keine eindeutigen Daten zu kumulativen Schwellendosen.

Fruchtbarkeitsschädigung bei männlichen Patienten

Ein hohes Risiko für die Entwicklung einer permanenten Azoospermie nach Chemo- und Strahlentherapie birgt die testikuläre Bestrahlung ab 2.5 Gray, wobei eine fraktionierte Bestrahlung auf den Hoden gonadotoxischer zu sein scheint.^{7, 14} Nach Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation (SZT) mit 12 Gray ist somit im Regelfall von einer Infertilität auszugehen. Wegen der, im Vergleich zum Samenepithel, höheren Toleranzgrenzen der

Testosteron-produzierenden Leydigzellen gegenüber Chemo- und Strahlentherapie, ist die Entwicklung der Pubertät, trotz starker Schädigung der Spermatogenese, wegen des normalen Testosteronspiegels meist nicht eingeschränkt. Strahlendosen von mehr als 20 Gray führen bei präpubertären Jungen auch zur Schädigung der Leydigzellen. Bei postpubertären Patienten wirken erst Strahlendosen ab 30 Gray toxisch auf die Leydigzellen.^{15, 16}

Die kraniale Bestrahlung kann durch Schädigung der Hypophyse oder des Hypothalamus zu Störungen der Regulation der Sexualhormone führen. Abhängig von der Tumorentität und Lokalisation wurden hierbei bei präpubertären Jungen ab kranial applizierten Dosen von 25 Gray und bei Männern ab 40 Gray hormonelle oder klinische Auffälligkeiten beobachtet.^{7,8}

Auch bei den männlichen Patienten gelten vorrangig Alkylanzien als gonadotoxisch. Besonders Procarbazin ab kumulativen Dosierungen von 4 g/m², Cyclophosphamid ab 19 g/m², Melphalan ab 140 mg/m² und Cisplatin ab 500 mg/m² induzierten eine prolongierte Azoospermie unter postpubertären Patienten.⁷ Für präpubertäre Patienten existieren keine eindeutigen Daten zu kumulativen Schwellendosen, ab denen von Infertilität auszugehen ist.

Fertilitätsprotektion bei weiblichen Patienten

Es können in Abhängigkeit vom Alter und je nach Verschiebbarkeit des Therapiebeginns unterschiedliche fertilitätsprotektive Maßnahmen empfohlen werden. Im Rahmen einer pelvinen Bestrahlung kann eine Verlagerung der Ovarien (Ovaropexie) aus dem unmittelbaren Bestrahlungsfeld erfolgen. Im Falle postpubertärer Patientinnen können nach hormoneller Stimulation befruchtete Eizellen kryokonserviert werden, was in der Kinderonkologie aufgrund eines meist fehlenden Partners keine Option darstellt. Die Kryokonservierung unbefruchteter, hormonell vorstimulierter Eizellen erfordert ebenfalls eine Verschiebung des Therapiebeginns um mindestens 14 Tage.¹⁷ Desweiteren existieren experimentellere Optionen wie die in-vitro-Maturation nach Entnahme immaturer Oozyten oder die Kryokonservierung von Ovargewebe. Nach erfolgter Therapie kann die Replantation des Ovargewebes zur Wiederherstellung hormoneller Funktion erfolgen. Auch die erfolgreiche assistierte Fertilisation oder spontane Schwangerschaft nach Replantation von Ovargewebe sind bereits mehrfach beschrieben.¹⁸

Der Einsatz von Gonadotropin-releasing-Hormonen (GnRH-Agonisten) zur Fertilitätsprotektion wird kontrovers diskutiert. GnRH-Agonisten führen nach anfänglicher Hochregulation zur verminderten Ausschüttung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Hypophyse und somit zu Unterbindung der Rekrutierung von Eizellen. So ist die Annahme, dass die Eizellen durch ihren inaktiven unreifen Zustand vor den Einflüssen der zytotoxischen Therapie geschützt sind. Ein eindeutig protektiver Effekt von GnRH-Agonisten ist bislang allerdings nicht nachgewiesen.¹⁹

Fertilitätsprotektion bei männlichen Patienten

Im Fall des Mannes ist neben der Abschirmung der Hoden bei Strahlentherapie die Kryokonservierung von Spermien vor gonadotoxischer Therapie eine etablierte und erfolgversprechende Methode der Fertilitätsprotektion. Patienten bei denen keine Spermien durch Ejakulation gewonnen werden können, können auch eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) durchführen lassen. Bei Oligospermie oder eingeschränkter Spermienqualität kann mit den z.B.

durch TESE gewonnene Spermien eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt werden.²⁰ Für präpubertäre Patienten mit noch fehlender Ausreifung befruchtungsfähiger Spermien ist die Forschung auf dem Gebiet der Fertilitätsprotektion auf der Suche nach Alternativen. Spermatozoen aus kryokonserviertem adultem Hodengewebe sind erfolgreich für eine ICSI verwendet worden²¹ und es wurde gezeigt, dass die ICSI trotz fehlender Motilität und Oozytenpenetration und unter diversen Qualitätseinschränkungen der Spermatozoen erfolgreich sein kann.²² Vor diesem Hintergrund werden anhand von präpubertärem Hodengewebe die Möglichkeiten der Kryokonservierung mit Autotransplantation, Xenotransplantation und In-vitro-Maturation in experimentellen Methoden untersucht.^{21, 22}

Der Ansatz der hormonellen Protektion der männlichen Gonaden mittels GnRH-Antagonisten erwies sich in klinischen Studien bislang als nicht effektiv.²³

Ziele der Studien zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt

Sind potentiell gonadotoxische Therapiekonzepte in der Kinderonkologie unvermeidbar ist es von großer Notwendigkeit den Patienten und/oder seine Eltern ausführlich über ein etwaiges Infertilitätsrisiko aufzuklären und die zum Teil vielversprechenden fertilitätsprotektiven Maßnahmen angemessen zu empfehlen.

Denn auch wenn Fertilität neben dem Überleben einer onkologischen Erkrankung als unwichtig erscheinen mag, gibt es Studien die die Wichtigkeit dieses Themas bei onkologischen Patienten unterstreichen. Die fehlende Aufklärung und eine folgende Infertilität kann die betroffene Person stark belasten.²⁴ Um die Aufklärung der bei uns in Deutschland zu behandelnden Patienten zu optimieren, führten und führen wir die Studien zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter durch. Zu einer optimalen Aufklärung bedarf es des Wissens zu konkreten Angaben zum Infertilitätsrisiko durch verwendete Chemotherapeutikadosen sowie durch Strahlentherapiedosen, die noch nicht abschließend ausgewertet sind und voraussichtlich noch Folgestudien bedürfen. Mittels des Wissens zu bestimmten gonadotoxischen Schwellenwerten können Leitlinien zur Fertilitätsprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen mit einer onkologischen Erkrankung ausgearbeitet werden. Ausserdem kann unter Umständen die Einflussnahme auf die Planung zukünftiger Therapieoptimierungsstudien erfolgen.

Patienten und Methodik

Berliner Pilotstudie zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

Diese Studie wurde 2006 unter ehemaligen Patienten mit einer kinder-onkologischen Erkrankung, die im Berliner HELIOS Klinikum Berlin-Buch oder am Virchow-Klinikum der Charité behandelt wurden durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Umfrage waren die Angeschriebenen mindestens 18 Jahre alt. Es wurde ein 4-seitiger Fragebogen entwickelt und damit retrospektiv Daten zum Einsetzen der Pubertät, Zyklus der Regelblutung, Schwangerschaften, Kindern, und objektiven Fertilitätsuntersuchungen (z.B. Spermioogramme, Hormonbestimmungen) mit Hilfe von geschlechtsspezifischen Fragebögen erfasst. In Kooperation mit dem Deutschen

Kinderkrebsregister (DKKR), das seit 1980 systematisch Patienten registriert, und mit den Einwohnermeldeämtern wurden 574 Patienten angeschrieben.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm Social Sciences (SPSS) Version 15 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité-Universitätsmedizin Berlin.¹

Bundesweite Studie

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

Es wurden 2008 im Rahmen einer Querschnittsstudie im DKKR geführte erwachsene Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden 4689 Fragebögen versandt und somit retrospektiv Daten zum Einsetzen der Pubertät, Zyklus der Regelblutung, Schwangerschaften, Kindern, und objektiven Fertilitätsuntersuchungen (z.B. Spermioogramme, Hormonbestimmungen) mit Hilfe von geschlechtsspezifischen Fragebögen erfasst. Ebenso wurden der aktuelle Kinderwunsch und mögliche Gründe für einen nicht vorhandenen Kinderwunsch erhoben. Ausserdem von Interesse war die Aufklärungsrate durch die damals behandelnden Ärzte der Teilnehmer hinsichtlich einer möglichen Infertilität.

Es gilt die Empfehlung, dass jeder kideronkologische Patient in Deutschland im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie (TOS) behandelt wird. Für die Teilnehmer der FeCt-Studie wurde nach Kontakt mit den jeweiligen TOS zur Erfragung des eingesetzten Therapiearms die kumulative Dosierung aus der Literatur bekannter gonadotoxischer Therapieelemente errechnet. Auf diesen Daten beruhen durchgeführte Analysen bezüglich gonadotoxischer Therapieelemente, die derzeit noch zur Publikation vorbereitet werden.

Ausgeschlossen von dieser Studie wurden Patienten mit sekundärer Zweiterkrankung, da keine zuverlässige Ermittlung der Behandlungsdaten durchführbar gewesen wäre. Patienten mit M. Hodgkin wurden nicht eingeschlossen, da bereits umfangreiche Studien zur Fertilität nach Hodgkin-Therapie durchgeführt wurden. Ausserdem wurden Patienten nach Stammzelltransplantation ausgeschlossen, da bei diesen eine Infertilität nach Behandlung sehr wahrscheinlich ist und die unerwünschte Konfrontation mit Fragen zur Fertilität vermieden werden sollte.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm Social Sciences (SPSS) Version 17 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité-Universitätsmedizin Berlin.²

Studie zur Fertilität nach allogener Stammzelltransplantation

Diese Studie wurde im Jahr 2009 durchgeführt um die Infertilitätsrate ehemaliger pädiatrischer Patienten nach allogener Stammzelltransplantation bei malignen und nicht malignen Krankheiten zu bestimmen. Die Studie erfolgte in Kooperation mit 7 pädiatrischen Zentren für Stammzelltransplantation in Deutschland, Österreich und der Tschechischen Republik. Es wurden Informationen zu Fertilitätsparametern und Schwangerschaftsverläufen erfragt von Patienten, die im Zeitraum 2000 bis 2005 mit einer Hochdosis-Chemotherapie allein oder in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurden. Es wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Studie, mindestens 12 Jahre alt waren. Als

Fertilitätsparameter dienten Daten aus der Langzeitnachsorge der Patienten, die Spermioogramme, Messungen des Hodenvolumens, Angaben zum Menstruationszyklus und zur Hormonsubstitution, sowie Hormonanalysen von LH, FSH, Testosteron und Östrogen umfassten. Als eingeschränkt fruchtbar wurden Patienten eingestuft mit: FSH größer 15 IU/l, LH größer 15 IU/l, Testosteron bei Männern kleiner 2 ng/ml und Estradiol bei Frauen kleiner 30 pg/ml. Neben einer auffälligen Hormonanalyse mit dem Verdacht auf hypergonadotropen Hypogonadismus wurde bei Patienten mit der Angabe zu aufgetretener Amenorrhoe, Azoospermie, Mikroorchidismus oder einer Hormonsubstitution eine Infertilität angenommen.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm Social Sciences (SPSS) Version 17 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité-Universitätsmedizin Berlin.³

Ergebnisse

Im Folgenden werden die prägnantesten Ergebnisse in Kürze vorgestellt. Die entsprechenden Originalpublikationen sind als Referenzen 1, 2 und 3 gelistet. Für weitere Erkenntnisse der Studien wird auf die jeweiligen Sektionen der Publikationen verwiesen.

Berliner Pilotstudie zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

Das durchschnittliche Alter bei Befragung lag bei 24.3 Jahren und das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung war 10.9 Jahre. Siebenundsiebzig Prozent der 260 Teilnehmer gaben einen mittelmäßigen oder starken Kinderwunsch an. Angegebene Gründe kinderloser Teilnehmer gegen eigene Kinder zum Zeitpunkt der Befragung waren unter anderen in 67% „noch zu früh“, in 9% „Angst Kind bekommt Krebs“, in 6% „Angst vor erneutem Ausbruch der eigenen Krankheit“.

Von 30 Teilnehmerinnen oder Teilnehmern wurden 41 Kinder geboren oder gezeugt, wobei 40 Kinder gesund waren und eines einen Klumpfuß hatte.

Eine vorübergehend ausbleibende Regelblutung nach Therapie wurde von 25 von 74 Teilnehmerinnen beschrieben. Von 136 Teilnehmerinnen gaben 5 an bereits in den Wechseljahren zu sein, diese Teilnehmerinnen waren zum Umfragezeitpunkt im Alter von 22 bis 35 Jahren. Eine Fruchtbarkeitsuntersuchung wurde von 13 von 137 ehemaligen kideronkologischen Patientinnen durchgeführt wovon 9 Auskunft über die Ergebnisse gaben. Bei 5 Frauen wurde ein erniedrigter Östrogenspiegel diagnostiziert und 4 Patientinnen gaben einen unauffälligen Befund an .

Bei den ehemaligen männlichen kideronkologischen Patienten hatten von 116 bereits 17 eine Fruchtbarkeitsuntersuchung durchführen lassen. Sechzehn machten Angaben zum Ergebnis, wobei bei 9 Befragten eine Azoospermie und bei 2 Befragten eine Oligospermie diagnostiziert wurde. Ein Patient mit intrakraniellm Keimzelltumor gab einen erhöhten Testosteronspiegel an. Vier dieser Patienten wiesen keinen pathologischen Befund auf.

Die bisherige Anwendung künstlicher Befruchtungsmethoden wurde nur im Fall eines Befragten angegeben, der mit seiner Partnerin erfolglos eine Schwangerschaft mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) herbeizuführen versuchte.¹

Bundesweite Studie

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

Von insgesamt 4689 angeschriebenen ehemaligen Patienten nahmen 58.7% (2754/4689) an dieser Studie teil wovon 53.1% (1461/2754) Frauen waren. Das mittlere Alter der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie war 25.7 Jahre. Das mittlere Alter der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 8.1 Jahren. Das mittlere Alter der Nicht-Teilnehmer war 25 Jahre und deren mittleres Alter bei Diagnosestellung 7.7 Jahre. An akuter lymphatischer Leukämie erkrankten 47.4%, 7.7% hatten einen Wilms tumor, 5.6% ein Osteosarkom, und 5.6% eine akute myeloische Leukämie. Die restlichen 33.7% verteilten sich auf 29 weitere Diagnosegruppen. Von 467 Teilnehmern wurden insgesamt 760 Schwangerschaften angegeben von welchen 590 (77.6%) in Lebendgeburten resultierten. Hiervon waren 65 (12.7%) Frühgeburten mit weniger als 37 SSW. Unter den 18- bis 24-Jährigen waren 2.9% Eltern und von den 25- bis 34-Jährigen Teilnehmern waren 21.1% Eltern. In der Altersgruppe 35- bis 44 Jahre waren 56.0% unserer Teilnehmer Vater oder Mutter.

Neunundfünfzig Prozent (1476/2489) der Teilnehmer konnten sich nicht daran erinnern, dass sie oder/und ihre Eltern hinsichtlich eines Infertilitätsrisikos und möglicher Fertilitätsprotektion aufgeklärt wurden. Der Anteil an Teilnehmern der sich nicht an eine Aufklärung erinnern konnte nahm signifikant ab über die Jahre bis zum Befragungszeitpunkt: in den Jahren 1980-1984 behandelte Patienten konnten sich in 67.1% nicht erinnern und in den Jahren 2000 bis 2004 Behandelte in 49.5%. Ausserdem fiel auf, dass Teilnehmer, die postpubertär erkrankten signifikant häufiger angaben aufgeklärt worden zu sein als solche die vor Pubertät erkrankten (0–12 Jahre) (52.1% vs. 37.5%; $p < .001$).²

Studie zur Fertilität nach allogener Stammzelltransplantation

Aus 7 kooperierenden pädiatrischen Zentren lagen Daten von 138 Patientinnen und 206 Patienten vor. Die Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation im Median 13 Jahre alt und 19 Jahre zum Zeitpunkt der Erhebung. Nach im Median 6 Jahren nach Therapie, hatten 22 von 138 Patientinnen (17%) und 59 von 209 Patienten (31%) keinen Anhalt für eine Unfruchtbarkeit. Fünf der Teilnehmer hatten sieben gesunde Nachkommen. Keiner dieser Teilnehmer (3 Frauen, 2 Männer) erhielt eine Ganzkörperbestrahlung (TBI).

Von 138 weiblichen Patienten waren 111 (83%) mit dem Verdacht auf Infertilität einzustufen. Bei Patientinnen mit postpubertärem Therapiebeginn bestand häufiger der Verdacht auf Infertilität ($n=73/80$ infertil (91%) vs. präpubertär $n=38/53$ (72%), $p = .003$). Fünfundvierzig Patientinnen erhielten eine TBI von im Median 12.0 Gray. Es fanden sich signifikant mehr Teilnehmerinnen mit einem Verdacht auf Infertilität nach einer Busulfantherapie ($n=50/51$, 98%) als ohne Busulfantherapie ($n=61/82$, 74%, $p < .001$). Ebenfalls signifikante Risikofaktoren für eine Infertilität bei Frauen nach multivariater logistischer Regressionsanalyse waren ein postpubertärer Status bei Therapie (OR 4.7; CI, 1.5-14.9) und Erhalt einer Ganzkörperbestrahlung (OR 4.9; CI 1.2-19.9).

Insgesamt 131 von 190 männlichen Patienten (69%) wurden als infertil eingestuft. Fünfundneunzig Patienten erhielten eine TBI von im Median 12.3 Gray. Unter den Teilnehmern mit TBI befanden sich signifikant mehr Patienten mit dem Verdacht auf Infertilität ($n=76/91$, 84%) als in der Gruppe der Teilnehmer, die keine TBI erhielten ($n=55/99$, 56%; $p < .001$). In der logistischen

Regressionsanalyse stellte die Ganzkörperbestrahlung einen signifikanten Risikofaktor für Infertilität bei den männlichen Patienten dar (OR 7.7, CI 2.3-25.4) und auch die Behandlung im präpubertären Alter (OR 0.4, CI 0.2-0.8).³

Diskussion

Berliner Pilotstudie zur Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

Ziel dieser Studie war die Erfassung von Kinderwunsch und dessen Erfüllung unter erwachsenen ehemaligen Berliner kideronkologischen Patienten. Die Responserate war mit 45% erfreulich hoch. Viele Teilnehmer hatten noch nicht die Altersgruppen 31-35, 36-40 und 41-45 Jahre erreicht, da das DKKR erst 1980 begonnen hat, systematisch Patienten mit ihren Adressen zu erfassen. Somit waren die ältesten Teilnehmer zum Zeitpunkt der Umfrage 40 Jahre alt.¹

Im Vergleich zur Kinderwunschrates von 90% in der altersentsprechenden Gesamtbevölkerung war der allgemeine Wunsch nach Kindern bei den Umfrageteilnehmern mit 77% etwas niedriger.^{1, 25} Aufgrund des jungen Durchschnittsalters der Befragten wurde als häufigster Grund gegen eigene Kinder "Noch zu früh" angegeben. Auffällig hoch war die Angabe dass 9% aufgrund der "Angst, Kind bekommt auch Krebs" bislang keine Kinder bekommen hatten. Diese Angst ist in der Regel unbegründet. Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es im Falle einer Schwangerschaft, abgesehen von den seltenen vererblichen malignen Erkrankungen keinen Hinweis dafür, dass eine onkologische Erkrankung und abgeschlossene Behandlung die Wahrscheinlichkeit einer onkologischen Erkrankung oder einer anderen kongenitalen Pathologie beim Kind erhöht.^{1, 26, 27} Das durchschnittliche Geburtsgewicht und der durchschnittliche Kopfumfang der Kinder der Umfrageteilnehmer lagen im Normbereich. Auch die Fehlgeburtenrate lag im Bereich des Fehlgeburtenrisikos in der Gesamtbevölkerung mit 10-15%.^{1, 28} Ausserdem wurde in 6% die "Angst vor erneutem Ausbruch der eigenen Erkrankung" als Grund gegen eigene Kinder angegeben. Auch hier gibt es keine Daten, die aufzeigen, dass eine nach einer onkologischen Erkrankung und Behandlung eintretende Schwangerschaft ein erhöhtes Rezidivrisiko mit sich bringt.^{1, 29}

Bundesweite Studie

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

Dies ist die erste deutschlandweite Studie zur Untersuchung der "Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter", die in Kooperation mit dem DKKR eine gute Responserate von 58,7% erbrachte. Die große Anzahl von Teilnehmern (2754) ist hinsichtlich der Diagnosenverteilung im Vergleich mit der Verteilung der onkologischen Erkrankungen laut DKKR und hinsichtlich des mittleren Alters im Vergleich mit den Nicht-Teilnehmern repräsentativ. Mit einem mittleren Alter von 25.7 Jahren war das untersuchte Kollektiv relativ jung was der Tatsache entspringt, dass das DKKR erst seit 1980 systematische Datenerfassung betreibt.²

Neunzig Prozent der Teilnehmer gaben an einen generellen Kinderwunsch zu haben. Ein Vergleich mit der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung zeigte, dass signifikant weniger Kinder geboren wurden: Unter den 18- bis 24-Jährigen waren knapp 3% Eltern im Gegensatz zu 6% der 16-24-Jährigen der Allgemeinbevölkerung. Und unter den 25- bis 34-Jährigen Teilnehmern waren

21% versus 43% der Allgemeinbevölkerung Eltern. In der Altersgruppe 35- bis 44 Jahre waren 56% unserer Teilnehmer Eltern gegenüber 77% in der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Die induzierten Schwangerschaftsabbruchraten waren unter den Teilnehmern signifikant niedriger als in der Allgemeinbevölkerung.² Mehr als 5% der Teilnehmer haben bislang kein Kind mit der Angabe, dass sie befürchten ihr Kind könnte Krebs haben, wobei große Studien belegen, dass es für diese Befürchtung keine Hinweise gibt.^{2, 30}

Fast 60% der Teilnehmer konnten sich nicht daran erinnern, dass sie oder ihre Eltern aufgeklärt wurden über Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie bezüglich eines Infertilitätsrisikos und prophylaktischer Maßnahmen. Je jünger die Teilnehmer bei Diagnose waren, desto weniger erinnerten sie oder ihre Eltern sich an eine Aufklärung bei Diagnosestellung. Dieses Ergebnis unterstützt vorangegangene Studien, die beschreiben, dass das zunehmende Alter einen wichtigen Einfluss auf die Entscheidung des Arztes hat über Infertilität aufzuklären.³¹ Sind Kinder zu jung für eine Aufklärung muss der Arzt in jedem Fall die Eltern aufklären. In einer vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass nur 52% von Elternangaben adäquate Informationen über Therapienebenwirkungen bezüglich einer Infertilität erhalten zu haben.³² Obwohl die Behandelnden fürchten, dass eine entsprechende Aufklärung Ängste und Unruhe auslösen kann, zeigte sich, dass sie gegenteilig die Compliance erhöht und Ängste vermindert.⁵

Die vorliegende Studie zeigt, dass die fehlende Erinnerung an eine adäquate Aufklärung eine Auswirkung auf die Familienplanung hat: die Angst, dass das eigene Kind ein erhöhtes Risiko für eine onkologische Erkrankung hat, wurde öfter berichtet von Patienten, die sich nicht an eine Aufklärung erinnerten. Langzeitüberlebende, die sich an eine Aufklärung erinnerten, führten häufiger einen Fruchtbarkeitstest durch als Patienten, die angaben sich nicht zu erinnern.²

Studie zur Fertilität nach allogener Stammzelltransplantation

Eine bekannte Langzeitfolge nach Stammzelltransplantation im Kindes- und Jugendalter ist die Infertilität. Mit Daten von 344 Patienten mit Zustand nach allogener Stammzelltransplantation ist dies die bislang umfangreichste europäische Studie, die auf diesem Gebiet durchgeführt wurde.

Die Infertilitätsrate der Studienpopulation lag bei insgesamt 75%. Der mediane Beobachtungszeitraum von 6 Jahren nach Behandlungsbeginn erscheint angemessen vor dem Hintergrund, dass eine mögliche testikuläre Erholung direkt in den Anschlussjahren nach Stammzelltransplantation erfolgt und auch das Ausmaß der Einschränkung einer ovariellen Reserve ab dem Zeitpunkt direkt nach der Behandlung evaluiert werden kann.^{3, 33, 34} Keiner der Teilnehmer mit eigenem Kind erhielt eine Ganzkörperbestrahlung, was die beschriebene Gonadotoxizität einer Ganzkörperbestrahlung unterstreicht.^{3,14,35}

Bei den in unserer Studie untersuchten weiblichen Patientinnen konnte nicht gezeigt werden, dass die Ganzkörperbestrahlung das Infertilitätsrisiko im gleichen Ausmaß wie eine Busulfanbehandlung erhöht, was Untersuchungen bestätigt, nach denen präpubertäre Patientinnen nach Bestrahlungsdosen mit 8-15 Gray nur in der Hälfte der Fälle ein Ovarialversagen entwickelten, wobei die jüngeren ein noch geringeres Risiko aufwiesen.^{7,36} Als hauptsächlicher Risikofaktor stellte sich die Behandlung mit Busulfan heraus. Die Untersuchung der FSH und LH-Werte führt zu der Annahme, dass ein postpubertärer Behandlungsbeginn bei weiblichen Patienten das Risiko für eine Infertilität signifikant erhöht.³

Bei den männlichen Patienten lag die Infertilitätsrate mit 69% niedriger als bei den weiblichen. Als hauptsächlicher Risikofaktor zeigte sich hier die Ganzkörperbestrahlung. Die Testosteronspiegel waren im Vergleich zu den FSH-Spiegeln öfter im Normbereich gemessen worden, was durch die niedrigere Strahlensensibilität der testosteronbildenden Leydig Zellen erklärt werden kann. Durch einen normalen Testosteronspiegel erfolgt bei den meisten Jungen nach Stammzelltransplantation eine normale Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und somit der Pubertät bis auf die Ausnahme einer reduzierten Hodengröße.^{3, 37}

Die in dieser Arbeit beschriebenen Studien belegen das erhöhte Infertilitätsrisiko für Patienten mit einer onkologischen Behandlung im Kindes- und Jugendalter. Die Aufklärung der Patienten über dieses Thema ist von großer Bedeutung für deren Leben im Erwachsenenalter und muss weiter optimiert werden. Darum sind weiterführende Analysen mittels der uns zur Verfügung stehenden Daten im Gange und geplant. Ausserdem werden notwendige Folgestudien geplant, um die adäquate Aufklärung zum Infertilitätsrisiko von bei uns in Deutschland zu behandelnden Patienten und deren Eltern zu gewährleisten.

Quellenangaben

- 1 Reinmuth S, Liebeskind A, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence – results of a Berlin survey. *Klin Padiatr.* Mai 2008;220(3):159-65.
- 2 Hohmann C/Borgmann 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 ational survey. *J Psychosoc Oncol.* Mai 2011;29(3):274-85.
- 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 Transplant.* advance online publication, April 2011; doi:10.1038/bmt.2011.78
- 4 Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Robert Koch-Institut (Herausgeber). *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, 7. Ausgabe.* Berlin, 2010.
- 5 Janßen, F. Psychosoziale Aspekte der Infertilitätsprophylaxe. *Monatsschr Kinderheilkd.* Mai 2000; 148:418–422.
- 6 Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivor's attitudes and experiences. *Cancer.* August 1999;15;86(4):697-709.
- 7 Browne H, Norian JM, Feinberg EC, Decherney AH, Armstrong, AY. Gonadal dysfunction. In: de Vita VT, Hellmann S, Rosenberg R (Herausgeber). *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Lippincott Williams & Wilkens, 8. Ausgabe. Philadelphia, 2008.
- 8 Armstrong GT, Chow EJ, Sklar CA. Alterations in pubertal timing following therapy for childhood malignancies. *Endocr Dev.* April 2009;15:25-39.
- 9 Critchley HO, Buckley CH, Anderson DC. Experience with a 'physiological' steroid replacement regimen for the establishment of a receptive endometrium in women with premature ovarian failure. *Br J Obstet Gynaecol.* September 1990;97(9):804-10.
- 10 Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* Dezember 1999;106(12):1265-72.
- 11 Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb).* Mai 2002;5(2):61-6

- 12 Nicholson HS, Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer*. Mai 1993;71(10):3392-9.
- 13 Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. April 1996;87(7):3045-52.
- 14 Meistrich ML, Van Beek M. Radiation sensitivity of the human testis. *Adv Radio Biol*. 1990; 14:227-268.
- 15 Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, Sorace R, Miller R, Fraass B, Steinberg SM, Glatstein E, Sherins RJ. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. Juni 1989;7(6):718-24.
- 16 Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol*. Januar 1989;120(1):161-5.
- 17 Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril*. Januar 2006;85(1):1-11.
- 18 Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, Pellicer A, Dolmans MM. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med*. Januar 2011;43(6):437-50.
- 19 Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Rep Update*. November 2008;14(6):553-61.
- 20 Tournaye H, Goossens E, Verheyen G, Frederickx V, De Block G, Devroey P, Van Steirteghem A. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Hum Reprod Update*. November 2004;10(6):525-32.
- 21 Hovatta O, Foudila T, Sieberg R, Johansson K, von Smitten K, Reima I. Pregnancy resulting from Intracytoplasmic injection of spermatozoa from a frozen-thawed testicular biopsy specimen. *Hum Reprod*. November 1996;11(11):2472-3.
- 22 Tesarik J, Mendoza C. Using the male gamete for assisted reproduction: past present, and future. *J Androl*. Mai 2003;24(3):317-28.

- 23 Shetty G, Meistrich ML. Hormonal approaches to preservation and restoration of male infertility after cancer treatment. *J Natl. Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):36-39.
- 24 Chapple A, Salinas M, Ziebland S, McPherson A, MacFarlane A. Fertility issues: The perceptions and experiences of young men recently diagnosed and treated for cancer. *J Adolesc Health.* Januar 2007;40(1):69-75.
- 25 Köcher R. Das subjektive Zeitfenster für die Elternschaft. Institut für Demoskopie Allensbach im Auftrag des Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, 2005. Erhältlich unter: <http://www.bmfsfj.de/RedaktionBMFSFJ/Pressestelle/Pdf-Anlagen/allensbach-zeitfenster-charts,property=pdf,bereich=,rwb=true.pdf> (abgerufen 15.06.2011)
- 26 Meistrich ML, Byrne J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet.* April 2002;70(4):1069-71.
- 27 Green DM , Whitton JA , Stovall M , Mertens AC , Donaldson SS , Ruymann FB , Pendergrass TW , Robison LL. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study . *Am J Obstet Gynecol.* Oktober 2002;187(4):1070-80.
- 28 Friese K, Dudenhausen JW, Kirschner W, Schäfer A, Elkeles T. Risikofaktoren der Frühgeburt und ihre Bedeutung für Prävention und Gesundheitsförderung - Eine Analyse auf der Grundlage des BabyCare-Programms. *Gesundheitswesen.* 2003 August ;65(8-9):477-85.
- 29 Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet.* August 1997;350(9074):319-22.
- 30 Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwicz S, Glatre E, Hertz H, Tulinius H. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med.* Mai 1998;338(19):1339-44.
- 31 Vadaparampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. (2008). Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns.* September 2008;72(3):402-10.
- 32 Van Den Berg H, Langeveld NE (2008). Parental knowledge of fertility in male childhood cancer survivors. *Psychooncology.* März 2008;17(3):287-91.
- 33 Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* August 1998;22(4):345-50.

- 34 Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*. Juni 2010;94(1):156-66.
- 35 Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol*. Mai 1988;6(5):813-8.
- 36 Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J, Brauner R. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. Juli 2001;28(1):67-75.

Anteilsklärung

Publikation 1

Eigenanteil: 80 Prozent

Reinmuth S, Liebeskind AK, Wickmann L Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A. Having Children after Surviving Cancer in Childhood or Adolescence - Results of a Berlin Survey. *Klin Padiatr.* 2008 Jun; 220(3):159-65 (IF 2010: 1.583)

Beitrag im Einzelnen: Mitaufbau der Berliner Pilotstudie durch Teilhabe an Beantragung Ethikvotum, Erstellung erforderlicher Unterlagen zur Rekrutierung von Studienteilnehmern wie Aufklärungsschreiben zur Studie, Einwilligungserklärung und Mitgestaltung des der Studie zugrundeliegenden Fragebogens; Versendung der Fragebögen; Erstellung einer Datenbank mit Berechnungen zu kumulativen Dosen von Chemotherapeutika und Strahlendosen in den Behandlungskonzepten der Teilnehmer der Studie; Sammlung und Organisation der Daten der rückläufigen Fragebögen; statistische Mitauswertung und Mitinterpretation der Daten; Erstellung des Manuskriptes inkl. Abbildungen; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; online Einreichung des Manuskriptes; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer review System.

Publikation 2

Eigenanteil: 30 Prozent

Hohmann C/Borgmann A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich S, 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. *J Psychosoc Oncol.* 2011 Mai; 29(3):274-85 (IF 2010: 1.134)

Beitrag im Einzelnen: Teilhabe an der Beantragung finanzieller Fördermittel und des Ethikvotums; Erstellung erforderlicher Unterlagen zur Rekrutierung von Studienteilnehmern wie Aufklärungsschreiben zur Studie, Einwilligungserklärung und des der Studie zugrundeliegenden Fragebogens; Gewinnung und Koordination der nationalen Kooperationspartner; Versendung der Fragebögen in Kooperation mit dem DKKR; Erstellung einer Datenbank mit Berechnungen zu kumulativen Dosen von Chemotherapeutika und Strahlendosen in den Behandlungskonzepten der Teilnehmer der Studie; Sammlung und Organisation von Daten rückläufiger Fragebögen; statistische Mitauswertung und Mitinterpretation; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer review System.

Publikation 3

Eigenanteil: 30 Prozent

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 Transplant.* 2011 Apr; Epub ahead of print doi:10.1038/bmt.2011.78 (IF 2010: 3.66)

Beitrag im Einzelnen: Koordination der Beteiligung nationaler und internationaler Kooperationspartner; Sammlung und Organisation von Studiendaten; statistische Mitauswertung und Mitinterpretation der Daten; Teilhabe an der Erstellung des Manuskriptes; harmonische Integration der Beiträge der Mitautoren in den Textfluss; Überarbeitung des Manuskriptes nach Begutachtung im peer review System.

Publikation 1

Reinmuth S, Liebeskind A, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A:

Having Children after Surviving Cancer in Childhood or Adolescence – Results of a Berlin Survey. Klin Padiatr. Mai 2008;220(3):159-65.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Publikation 2

Hohmann C/ Borgmann 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. J Psychosoc Oncol. Mai 2011;29(3):274-85

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

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 Transplant. advance online publication, April 2011; doi:10.1038/bmt.2011.78

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Die Publikationen sind in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht enthalten, um die Veröffentlichungsrechte der Verlage nicht zu verletzen.

Der Lebenslauf ist in der elektronischen Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der elektronischen Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Komplette Publikationsliste, Simone Inka Reinmuth

Originalarbeiten:

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 Transplant. advance online publication, 2011; doi:10.1038/bmt.2011.78

Hohmann C/Borgmann 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. J Psychosoc Oncol. 2011; 29: 274-85.

Rendtorff R, Hohmann C, **Reinmuth S**, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil T, Henze G, Borgmann A. Hormone and sperm analyses after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence. Klin Padiatr. 2010; 222:145-9.

Reinmuth S, Liebeskind A, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence – Results of a Berlin survey. Klin Padiatr. 2008; 220:159-65.

Reinmuth S, Borgmann A. Eigene Kinder nach Krebserkrankung. WIR – eine Zeitschrift der Deutschen Kinderkrebsstiftung für Kinder mit einer onkologischen Erkrankung. 2007; 3: 16-17.

Borgmann A, Rendtorff R, **Reinmuth S**. Fruchtbarkeit nach Krebstherapie in der Kinderonkologie– Ehemalige Patienten beteiligen sich an Forschungsprojekten. WIR – eine Zeitschrift der Deutschen Kinderkrebsstiftung für Kinder mit einer onkologischen Erkrankung. 2007; 3: 16-17.

Abstracts:

Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, **Reinmuth S**. et al. Fertility after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence, FeCt: A Nationwide Survey. Pediatric Blood and Cancer. 2009; 53: 857

Poster:

Hohmann C, Keil T, **Reinmuth S**, Rendtorff R, Holzhausen S, Willich S, Henze G, Borgmann A. Infertilität bei Erwachsenen nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Eine nationale Registerstudie, Gemeinsame Jahrestagung von DGEpi, DGSMF und EUMASS – Kongress 2010- „Individualisierte Prävention und Epidemiologie: Die moderne Medizin“, 09. September 2010.

Reinmuth S, Rendtorff R, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A. „Fertility after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence “FeCt” – A nationwide Survey in Germany”, 41. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP), São Paulo, Brasilien, 5.-9. Oktober 2009.

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”, 41. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP), São Paulo, Brasilien, 5.-9.Oktober, 2009.

Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann A. „Fertility after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence „FeCt“ – Preliminary results of a Nationwide Survey in Germany“, 72. Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Wien, Österreich, 20. November 2008.

Vorträge:

Reinmuth S. „Fertilität nach onkologischer Therapie im Kindes- und Jugendalter“, im Rahmen des Seminars "Hämatologisch-Onkologische-Immunologische Forschung", Düsseldorf, 10. Februar 2011.

Borgmann A, **Reinmuth S**. “ Projektergebnisse FeCt – Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter” beim Elterntreffen zur Mitgliederversammlung der Dt. Leukämieforschungshilfe, Heidelberg, 13. Juni 2009.

Borgmann A, **Reinmuth S**. „Fertility after Chemo- and Radiotherapy“ auf dem 40. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie, SIOP (Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique), Berlin, 3. Oktober 2008.

Borgmann A, **Reinmuth S**. “Fertilität nach onkologischer Behandlung“, 17. Seminar für die Pflegeberufe in der Onkologie, veranstaltet vom Berliner Krebsgesellschaft e.V., Berlin, 17. September 2008.

Borgmann A, **Reinmuth S**. „Fruchtbarkeit nach einer Krebserkrankung“ im Rahmen der Veranstaltung des „Waldpiratencamps“ für ehemals onkologisch behandelte Kinder, veranstaltet von der Deutschen Kinderkrebsstiftung, Heidelberg, 13. Oktober 2007.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Simone Inka Reinmuth, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter, FeCt
- Bundesweite Umfrage

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, den 25.10.2011

Simone Inka Reinmuth

Danksagung

Frau PD Dr. med. Anja Borgmann-Staudt möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas herzlich danken, das mich der Kinderonkologie nahe gebracht hat. Diese Arbeit wurde innerhalb Ihres Projektes, das sie mit ansteckender Begeisterung lenkt, professionell und warmherzig betreut.

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze für dessen Unterstützung.

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité geht mein besonderer Dank an PD Dr. med. Thomas Keil für dessen sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung nicht nur in statistischen Fragen. Mein Dank geht an dieser Stelle auch an Cynthia Hohmann für deren unermüdlichen Einsatz.

Großem Dank verpflichtet bin ich allen weiteren Koautoren, ohne deren Unterstützung diese Publikationspromotion nicht möglich gewesen wäre. Hierbei möchte ich besonders dankbar meine Mitdotorandin Rosa Rendtorff nennen, die sich tatkräftig als eine großartige Bereicherung unseres Teams erwies.

Diese Danksagung widme ich insbesondere den vielen Teilnehmerinnen und Teilnehmern unserer Studien für deren Bereitschaft zur Partizipation und dadurch Teilhabe an der Optimierung von Behandlung und Nachsorge unserer Patienten.

Bei der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung, bedanke ich mich für die finanzielle Unterstützung dieser Promotion.

Mein Dank geht weiter an die Menschen, die mich außerdem bei dieser Arbeit unterstützt haben:

An meine Mutter Susanne, meinen Vater Jochen und meine Brüder Friedemann, Marian und Moritz für meine Bestärkung durch einen einzigartigen familiären Zusammenhalt.

Und ich danke aus vollem Herzen meinem Freund Martí Adroher i Sullà für all die liebevollen Aufmunterungen, für seine verständnisvolle Ausdauer, Ruhe und Geduld.