

Abschlussbericht – Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs November 2019

Maligne Erkrankungen und Fehlbildungen bei Nachkommen junger Krebspatientinnen und -patienten nach Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

Ich möchte mich zuerst sehr herzlich für die Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs im vergangenen Jahr bedanken. Die Förderung ermöglichte mir im Rahmen eines Freisemesters, intensiv an meinem Promotionsprojekt zu arbeiten. So hatte ich die Möglichkeit, mich gründlich in die statistische Methodik einzuarbeiten und die Analysen für unser Projekt eigenständig durchzuführen. Ich hatte die Zeit, neue Ideen und Ansätze immer wieder aufzugreifen und in Vollzeit an unserem Artikel zu arbeiten, der sich nun im Einreichungsprozess befindet. Ihre Förderung ermöglichte mir zudem, an verschiedenen internationalen Kongressen teilzunehmen und unsere Forschungsarbeit selbst zu präsentieren. Ich hoffe sehr, dass die gewonnenen Erkenntnisse zur Gesundheit der Nachkommen junger KrebspatientInnen - insbesondere nach Einsatz reproduktionsmedizinischer Maßnahmen - zu einer verbesserten Patientenaufklärung beitragen können und dabei helfen, bestehende Ängste junger Krebsüberlebender zu reduzieren. Auf die entstandene Arbeit bin ich sehr stolz und hoffe nun, den Artikel auch zeitnah publizieren können.



Ziel unseres Projekts war es, weitere Erkenntnisse zur Gesundheit der Nachkommen ehemaliger KrebspatientInnen nach Einsatz assistierter Reproduktionstechniken (ART) zu erlangen. In diesem Rahmen haben wir fragebogenbasierte Angaben von insgesamt 852 ehemaligen jungen KrebspatientInnen (childhood cancer survivors; CCS) zu ihren 1,340 biologischen Kindern ausgewertet.

Unsere Analysen betrachteten

- zum einen perinatale Angaben, inklusive dem Auftreten von Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht und SGA (small for gestational age)
- zum anderen Gesundheitsparamater der Nachkommen, welche das Auftreten von malignen Erkrankungen, angeborenen Fehlbildungen und angeborenen Herzfehlern umfassen

Der entstandene Artikel soll noch in diesem Jahr publiziert werden und befindet sich aktuell in der sprachlichen Überarbeitung. Einreichen möchten wir beim *Journal of Clinical Oncology, JCO*.

Angaben zum Fortgang der Arbeit

In den letzten drei Monaten konnte ich die statistischen Analysen abschließen. Neben den bivariaten Analysen der Outcome-Parameter habe ich auch multivariate Analysen mittels logistischer Regression gerechnet, um adjustierte Angaben zu Risiken (ORs mit 95%-Konfidenzintervallen) angeben zu können.

Die Ergebnisse unseres Projekts möchten wir gerne veröffentlichen, so ist der folgende Artikel entstanden:

Health outcomes in offspring born to survivors of childhood cancers in Germany following the use of assisted reproductive technologies

Greta Sommerhäuser¹, Anja Borgmann-Staudt¹, Marta J. Fernández-González¹, Charlotte J. König¹, Theresa Schuster¹, Ralph Schilling^{1,2}, Heike Hölling³, Ralf Dittrich⁴, Laura Lotz⁴, Magdalena Balcerak¹

¹ *Charité-Universitätsmedizin Berlin, cooperate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Pediatric Oncology, Hematology and Stem Cell Transplantation, Germany*

² *Charité-Universitätsmedizin Berlin, cooperate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute for Biometry and Clinical Epidemiology (IBiKE), Germany*

³ *Robert Koch-Institute Berlin, Germany*

⁴ *University Women's Hospital Erlangen, Germany*

⁵ *Berlin Institute of Health (BIH), Germany*

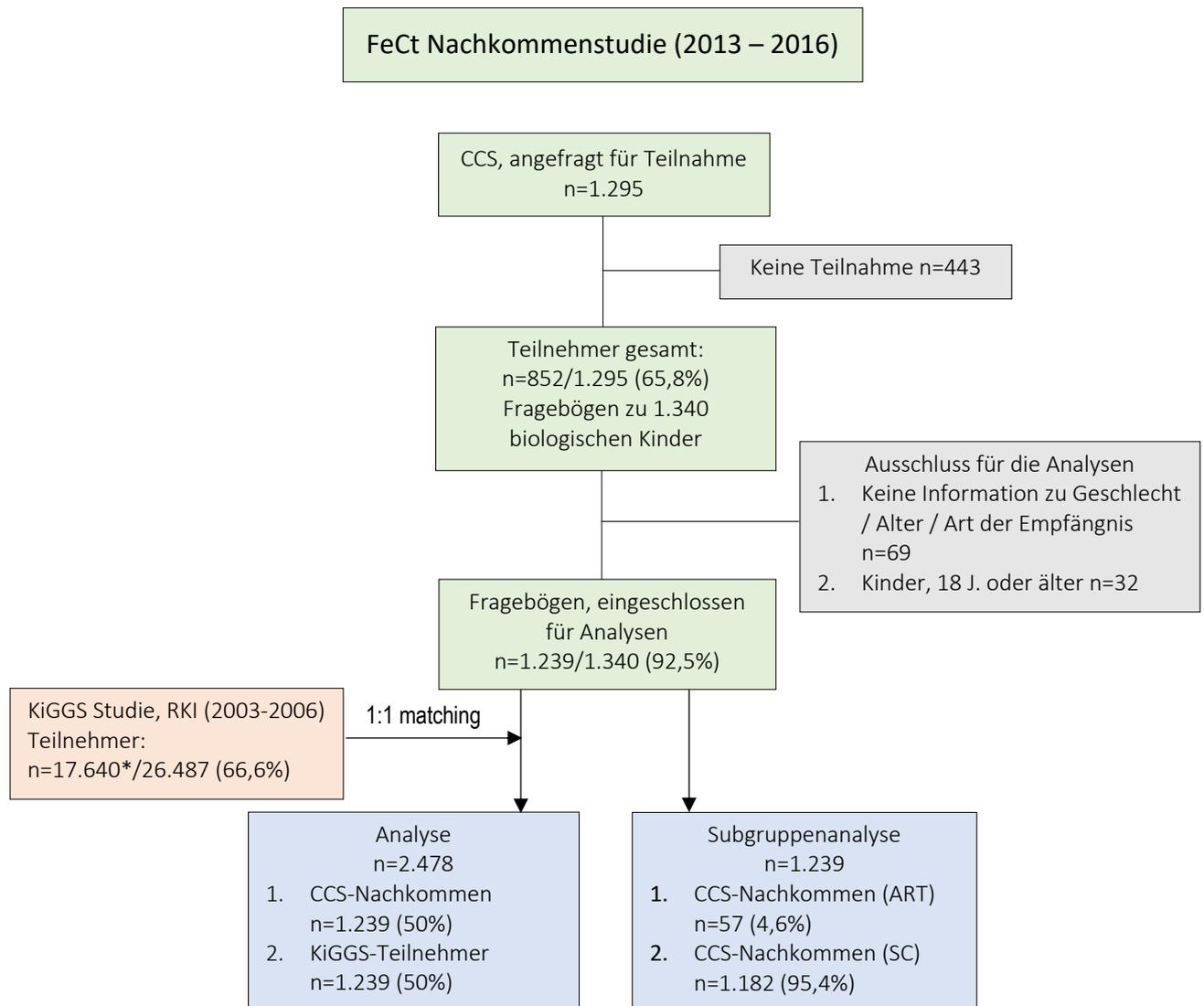
Für den Hintergrund habe ich eine Literaturrecherche durchgeführt und durch die Mitarbeit der verschiedenen Co-Autoren viele wertvolle Hinweise einarbeiten können. Aktuell arbeiten wir zusammen mit PhD Kathy Astrahantseff, Scientific Writing, an der inhaltlichen und sprachlichen Überarbeitung des Papers.

Vorläufige Studienergebnisse

Die im Folgenden präsentierten Ergebnisse und Abbildungen/ Tabellen sind vorläufig. Sobald der Artikel publiziert worden ist, setze ich die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs davon in Kenntnis.

Das erstellte CONSORT Diagramm (Fig 1) beschreibt den Studieneinschluss. Im Rahmen der ersten bundesweiten Erhebungswelle erhielten ehemalige PatientInnen (Childhood Cancer Survivor, kurz CCS), von denen aus früheren Fertilitätsstudien bekannt war, ein eigenes Kind zu haben, einen Fragebogen zur Gesundheit ihrer Nachkommen über das Deutsche Kinderkrebsregister. Die Fragebögen wurden an die KiGGS Studie des Robert-Koch-Instituts zur Kindergesundheit in der deutschen Allgemeinbevölkerung angelehnt.

Figur 1 Flussdiagramm zum Studieneinschluss, Antwortverhalten und Einschlusskriterien für die Analysen



* die Daten eines KiGGS-Teilnehmers wurden auf Anfrage nachträglich gelöscht

Methodik und statistische Analysen

Gesundheitsangaben der CCS zu 57 Nachkommen, welche nach Inanspruchnahme von ART geboren wurden, wurden mit Angaben zu 1.182 CCS-Nachkommen verglichen, die natürlich gezeugt wurden (spontaneous conception, SC). Zudem wurde die Gesamtheit der CCS-Nachkommen (n=1.239) mit Kindern zwischen 0-17 Jahren aus der deutschen Allgemeinbevölkerung (KiGGS-Studie des Robert Koch-Instituts, RKI) im Rahmen einer matched-pair Analyse bezüglich der verschiedenen Gesundheitsparameter verglichen.

Die Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics, Version 25 durchgeführt. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurden die CCS-Nachkommen nach ART mit denjenigen verglichen, die auf natürlichem Wege gezeugt wurden. Gruppenunterschiede wurden mittels Chi-Quadrat Tests und Mann-Whitney-U Test berechnet, mit $\alpha < 5\%$. Mit einer 1:1 matched-pair Analyse, wurde die Gesamtheit der CCS-Nachkommen mit Kindern des KiGGS-

Kollektivs verglichen. Bivariate Analysen mit dem Mc-Nemar Test und Wilcoxon signed-rank Test wurden durchgeführt mit $\alpha < 5\%$. Effektgrößen wurden berechnet und unadjustierte Odds ratios (ORs) mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-CI) bzw. Cohen's d (Effektgröße 0,2=klein; 0,5=mittel; 0,8=groß) angegeben. Im Rahmen multivariater Analysen wurden neben klinischen Variablen auch soziodemographische Angaben zur Erwerbstätigkeit und zum Haushaltseinkommen berücksichtigt. Binäre logistische Regressionen wurden berechnet und adjustierte ORs mit 95%-CI angegeben.

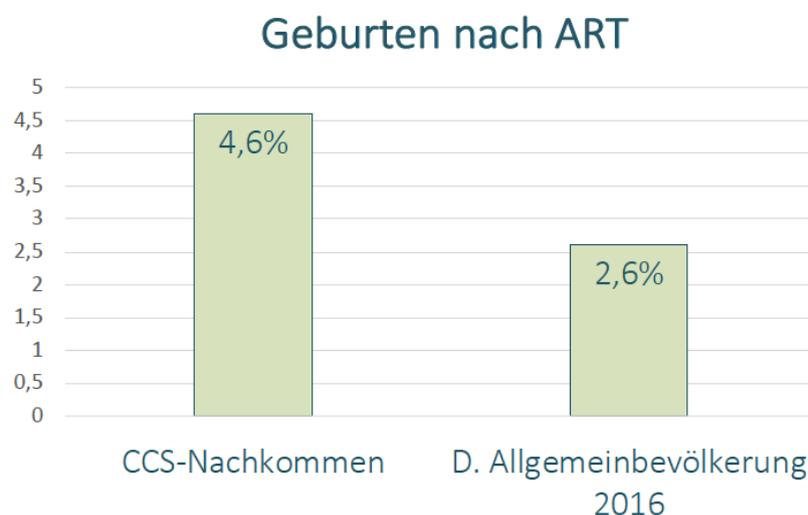
Ergebnisse

(detaillierte Ergebnisse in Form von Tabellen können der geplanten Publikation entnommen werden)

Insgesamt beantworteten 852 ehemalige PatientInnen Fragebögen zu 1,340 biologischen Kindern. Bezüglich des Antwortverhaltens zeigte sich, dass Teilnehmende eher weiblich und zwischen 25 und 34 Jahren alt zum Zeitpunkt der Befragung waren. Außerdem waren sie zum Diagnosezeitpunkt jünger als zehn Jahre und moderat bis hoch gebildet.

Eingeschlossen in die Analysen wurden die Angaben von 1,239 CCS-Nachkommen und der entsprechenden Anzahl aus dem KiGGS Kollektiv, sowie Angaben zu 57 Kindern, die nach ART zur Welt kamen und 1,182 Kindern, die natürlich gezeugt wurden (Fig. 1). Die Anzahl der Kinder, die nach ART geboren wurden zeigte sich im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht (Fig 2).

Figur 2 Geburten nach Inanspruchnahme von assistierten Reproduktionstechniken.



Betrachtet man die Charakteristika der Nachkommen, die nach ART geboren wurden, so zeigte sich, dass diese zum Zeitpunkt der Befragung signifikant jünger waren. Zudem war der Anteil an Mehrlingsschwangerschaften mit knapp 30% - verglichen zu 3% in der deutschen Allgemeinbevölkerung - deutlich erhöht.

Perinatale Ergebnisse

Frühgeburtlichkeit / Niedriges Geburtsgewicht / Small for gestational age (SGA)

CCS-Nachkommen ART – CCS-Nachkommen SC

Das mittlere Gestationsalter war bei den CCS-Nachkommen, geboren nach ART, signifikant niedriger ($p=.028$) verglichen zu CCS-Nachkommen, die natürlich zur Welt kamen. Das Risiko für Frühgeburtlichkeit war jedoch nicht erhöht. Zudem zeigte sich nach ART ein signifikant erhöhtes Risiko für niedriges Geburtsgewicht ($p=.008$). In Bezug auf das Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter (Small for gestational age), zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Nach Adjustierung im Rahmen multivariater Analysen, waren die beobachteten Unterschiede zwischen den CCS-Nachkommen nach ART und denjenigen nach natürlicher Konzeption nicht mehr signifikant. Hier wurden u.a. Mehrlingsschwangerschaften, angeborene Fehlbildungen und Rauchen während der Schwangerschaft als Einflussfaktoren identifiziert.

CCS-Nachkommen – KiGGS-Kollektiv

Das mittlere Gestationsalter war bei den CCS-Nachkommen niedriger ($p=.036$) verglichen zum KiGGS-Kollektiv. Das Risiko für Frühgeburtlichkeit ($p=.008$) und für ein niedriges Geburtsgewicht war signifikant erhöht ($p=.047$), bezüglich small for gestational age zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Nach Adjustierung im Rahmen multivariater Analysen, blieben die beobachteten Unterschiede zwischen den CCS-Nachkommen und dem Kiggs-Kollektiv nur für den Parameter „Frühgeburtlichkeit“ bestehen. Hier wurden u.a. Mehrlingsschwangerschaften, angeborene Fehlbildungen und Herzfehler als Einflussfaktoren identifiziert.

Gesundheitsparameter

Maligne Erkrankungen/ Fehlbildungen/ angeborene Herzfehler

CCS-Nachkommen ART – CCS-Nachkommen SC

Keines der Nachkommen, das nach ART geboren wurde, hatte eine Krebserkrankung im Kindesalter. Bezüglich des Auftretens von angeborenen Fehlbildungen zeigten sich keine Gruppenunterschiede im Vergleich zu den Nachkommen, die natürlich gezeugt wurden. Auch Herzfehler kamen nach ART nicht häufiger vor.

In multivariaten Analysen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fehlbildungen und einer schlechteren elterlichen Einschätzung des Gesundheitszustands ihrer Kinder.

CCS-Nachkommen – KiGGS-Kollektiv

Insgesamt wurden bei acht CCS-Nachkommen eine onkologische Erkrankung im Kindesalter diagnostiziert, von denen mindestens zwei hereditärer Natur waren (Retinoblastom). Im KiGGS-Kollektiv wurden zwei Krebsdiagnosen genannt; es bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p=.180$). Für 71 CCS-Nachkommen wurden 75 Fehlbildungen genannt, während bei den KiGGS-Teilnehmern 119 Kinder insgesamt 130 Fehlbildungen beschrieben ($p<.001$). 24 CCS-Nachkommen berichteten über 29 angeborene Herzfehler, während 35 KiGGS-Teilnehmer 38 Diagnosen nannten ($p=.049$).

In den multivariaten Analysen bestätigte sich nur ein Unterschied bezüglich des Auftretens von angeborenen Fehlbildungen, welche für KiGGS-Teilnehmer häufiger berichtet wurden.

Tabelle 1 Ergebnisse 1) der CCS-Nachkommen nach natürlicher Geburt (SC) und nach ART und 2) des KiGGS-Kollektivs und der gesamten CCS-Nachkommen; Signifikanzlevel $p < .05\%$.

	CCS- Nachkommen (SC) n=1.182	CCS- Nachkommen (ART) n=57	P Unadjustierte ORs (95-Cl)	KiGGS n=1.239	CCS- Nachkommen n=1.239	P Unadjustierte ORs (95-Cl)
Frühgeburtlichkeit	115 (10.1%)	9 (16.1%)	.149	70 (6.4%)	124 (10.3%)	.008 1,701 (1,253-2,308)
Niedriges Geburtsgewicht	77 (6.6%)	9 (15.8%)	.008 2,659 (1,258-5,621)	61 (5.5%)	72 (6.0%)	.047 1,431 (1,020-2,007)
Small for gestational age (SGA)	81 (7.1%)	7 (12.5%)	.135	74 (6.7%)	88 (7.4%)	.616
Maligne Erkrankung*	5 (0.4%)	-	.533	2 (0.2%)	5 (0.4%)	.180
Angeborene Fehlbildung	69 (5.9%)	2 (3.5%)	.448	119 (11.1%)	71 (5.8%)	<.001 0,393 (0,284-0,544)
Angeborener Herzfehler	23 (2.0%)	1 (1.8%)	.908	35 (3.3%)	24 (2.0%)	.049 0,592 (0,350-1,002)

Dies ist die erste Studie, die die Gesundheit der Nachkommen ehemaliger KinderkrebspatientInnen untersucht und sich dabei speziell mit dem Einfluss assistierter reproduktionsmedizinischer Maßnahmen beschäftigt. Unserer Ergebnisse konnten zeigen, dass die Nutzung von ART keinen Einfluss auf perinatale Outcomes und die untersuchten Gesundheitsparameter hatte, wenn für Confounder, z.B. Mehrlingsschwangerschaften adjustiert wurde. Dies ist ermutigend und sollte Bestandteil im Rahmen einer ganzheitlichen Patientenberatung, bei Kinderwunsch unbedingt Erwähnung finden.

Weitere Schritte

Das geförderte Projekt umfasst Auswertungen des deutschen Kollektivs der Nachkommenstudie. Nun sollen die gleichen Fragestellungen auf Basis der Daten der europäischen Nachkommenstudie ausgewertet werden. Teilgenommen haben hier neben Deutschland Zentren aus Österreich, Polen, der Schweiz und der Tschechischen Republik. Der europäische Datensatz ist nun soweit bereinigt, dass wir mit den Auswertungen beginnen können. Als Vergleichskollektiv dient hierbei die befragte Geschwisterkohorte ehemaliger KrebspatientInnen. Zudem würden wir gerne Angaben zu deren onkologischen Therapie berücksichtigen.

Allgemeinverständlicher Kurzbericht des Promotionsprojekts

Ich bedanke mich sehr herzlich für die Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs im vergangenen Jahr. Ziel unseres Projekts war es, weitere Erkenntnisse zur Gesundheit der Nachkommen ehemaliger KrebspatientInnen nach Einsatz assistierter Reproduktionstechniken (ART) zu erlangen. In diesem Rahmen haben wir fragebogenbasierte Angaben von insgesamt 852 ehemaligen jungen KrebspatientInnen (childhood cancer survivors; CCS) zu ihren 1,340 biologischen Kindern ausgewertet.

Die Einschränkung der Fruchtbarkeit ist eine relevante Spätfolge der onkologischen Therapie bei jungen Menschen mit einer Krebserkrankung. Möglichkeiten assistierter Reproduktion, kurz ART, werden daher von einer wachsenden Anzahl ehemaliger PatientInnen in Anspruch genommen. In unserem Projekt untersuchten wir den Einfluss von ART auf die Gesundheit der Nachkommen junger KrebspatientInnen bezüglich des Auftretens von Geburtskomplikationen, malignen Erkrankungen sowie angeborenen Fehlbildungen und Herzfehlern. In einer multizentrisch durchgeführten Studie (2013-2016) wurden CCS in einem Fragebogen zur Gesundheit ihrer Kinder befragt. Wir verglichen die Gesundheitsangaben zu Nachkommen ehemaliger PatientInnen, die nach ART oder spontaner Konzeption geboren wurden. Anschließend wurden die Daten der CCS-Nachkommen mit Angaben aus der Allgemeinbevölkerung (KiGGS-Studie, 2003-2006 durch das Robert-Koch-Institut durchgeführte Langzeitstudie zur gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) verglichen.

Es zeigte sich, dass CCS deutlich häufiger ART in Anspruch nahmen, als die Allgemeinbevölkerung (4,6% vs. 2,6%). Das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften war nach ART deutlich erhöht im Vergleich zu natürlich gezeugten Schwangerschaften (28,1% vs. 3,0%). Nach Adjustierung für verschiedene andere Einflussgrößen, waren keine Unterschiede bezüglich der untersuchten perinatalen und gesundheitsbezogenen Outcomes zwischen den Gruppen (ART vs. Spontane Konzeption) ersichtlich. Verglich man die CCS-Nachkommen mit Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (KiGGS Kollektiv), so zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, jedoch nur moderat ausgeprägt (Geburt zwischen 32 und 37 Schwangerschaftswochen). Dies ist klinisch relevant, da damit weniger medizinische Probleme assoziiert sind als bei Kindern, die sehr früh (vor beendeten 32 Schwangerschaftswochen) oder extrem früh (vor beendeten 28 Schwangerschaftswochen) zur Welt kommen. Erfreulicherweise traten Krebserkrankungen, angeborene Fehlbildungen und Herzfehler, unabhängig von der Art der Konzeption, bei Kindern ehemaliger PatientInnen nicht häufiger auf, als bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung.

Zusammenfassend sind diese ersten Ergebnisse ermutigend, da in unserer Studie keine zusätzlichen gesundheitlichen Probleme bei den Nachkommen junger KrebspatientInnen beobachtet wurden, die ART genutzt hatten. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist dennoch notwendig, um Langzeitergebnisse bzw. spezifische therapieassoziierte Risiken zu erfassen.

Herzlich und mit den besten Wünschen

Greta Sommerhäuser

