

Schwangerschaftsrate und Schwangerschaftsoutcome bei Ratsuchenden mit und ohne BRCA-Mutation – Daten aus einem FBREK-Zentrum

 Friedrich S.¹, Kalmbach N.¹, Röhle R.², Olbrich C.¹, Kußmaul J.¹, Zang B.¹, Tatzber A.¹, Blohmer J.-U.¹, Speiser D.¹

1 Klinik für Gynäkologie und Brustzentrum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, 2 Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund

Ein Überblick über Schwangerschaftsraten sowie schwangerschaftsassozierte Komplikationen und Frühgeburtlichkeit des ersten Kindes bei Trägerinnen einer pathogenen BRCA- Variante im Vergleich zu Nicht-Trägerinnen soll helfen, Frauen mit genetischem Krebsrisiko bei der Erfüllung ihres Kinderwunsches umfassend zu beraten.

Trotz umfangreicher Studien in der allgemeinen Brustkrebspopulation gibt es besonders bei BRCA-Mutationsträgerinnen immer noch zahlreiche offene Fragen hinsichtlich Fertilitätserhalt und Schwangerschaftsverlauf.^{1,2}

Die Studie wurde vor dem Hintergrund durchgeführt, dass Frauen mit einer pathogenen Variante in BRCA vermutlich eine geringere ovarielle Reserve aufweisen, die potentiell zahlreiche Herausforderungen hinsichtlich der Fertilität zur Folge haben können.³

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, zu überprüfen, ob Frauen mit pathogener Variante in BRCA im Vergleich zu Frauen ohne pathogener Variante vor dem Hintergrund der geringeren Follikelreserve und der damit potentiell reduzierten Fertilität in BRCA **häufiger kinderlos sind, mehr reproduktionsmedizinische Maßnahmen** in Anspruch genommen werden und, ob die Rate von **Schwangerschaftskomplikationen höher** ist.

Die Ergebnisse können das Verständnis des Einflusses dieser Keimbahnmutationen auf die Schwangerschaft fördern und bei einer spezifischen Beratung der Mutationsträgerinnen hilfreich sein.

Methodik

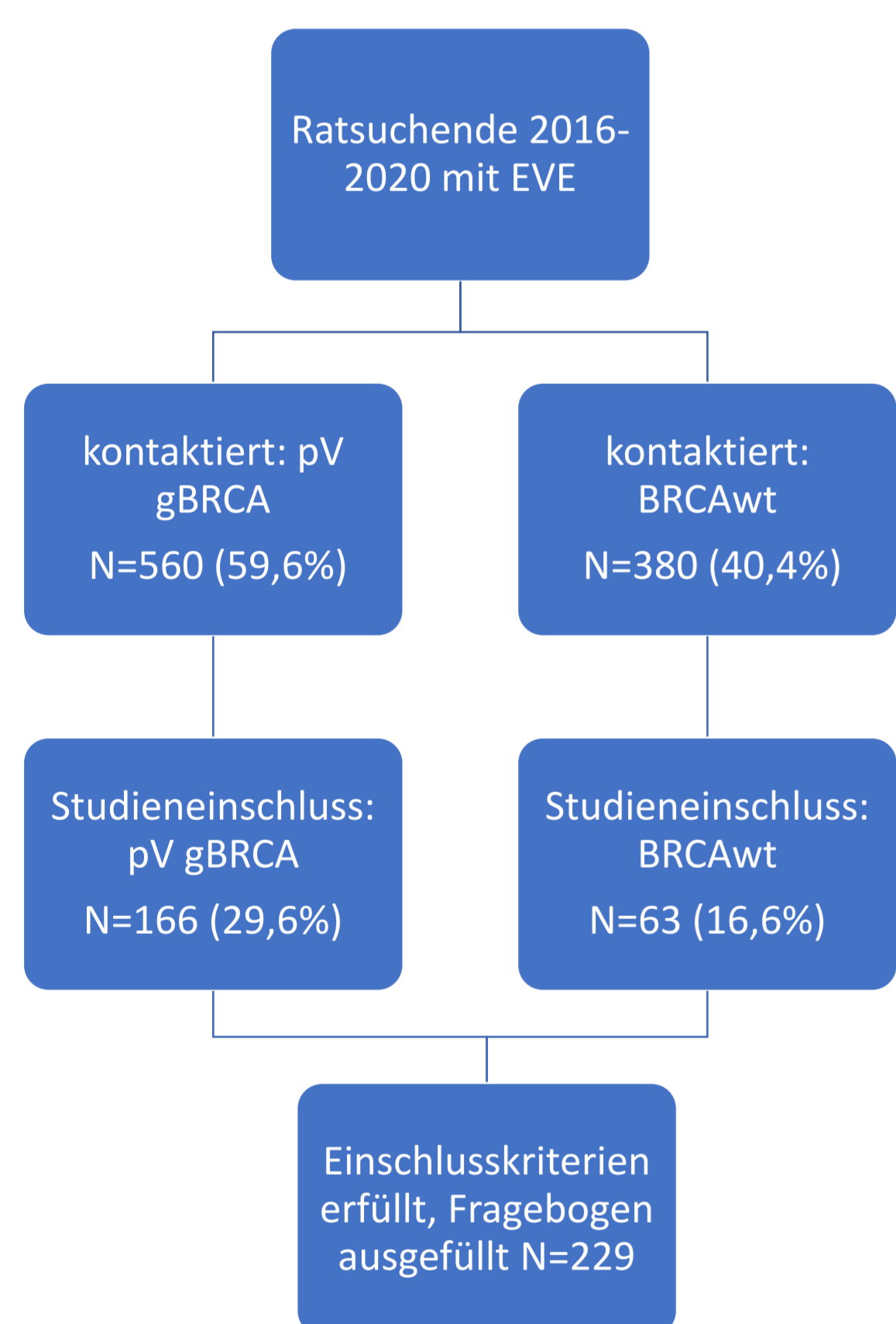
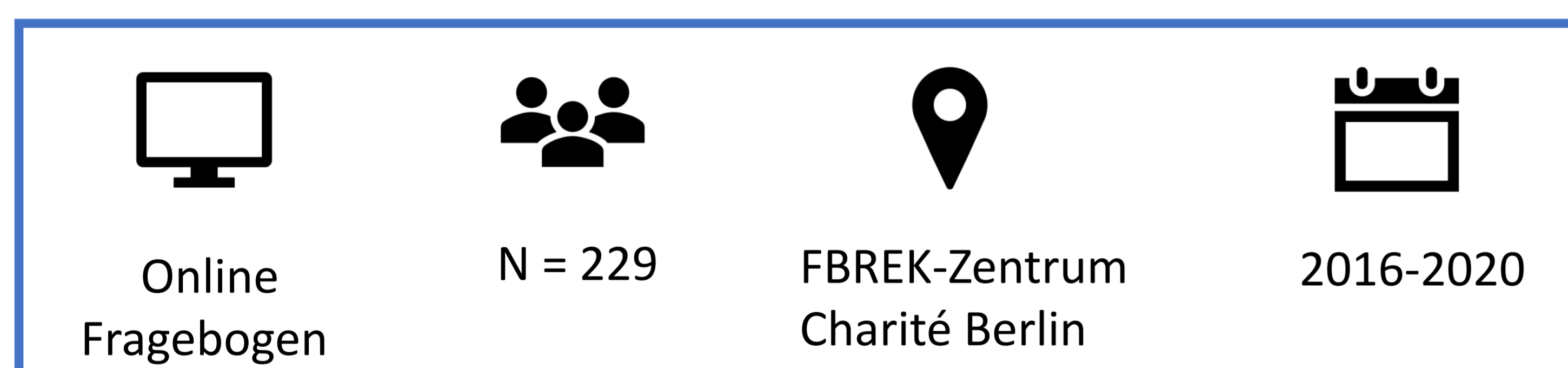


Abb.1: Aufnahme Studienteilnehmerinnen
pV = pathogene Variante

Untersucht wurden 229 Frauen, von denen bei 166 (72%) eine pathogene Veränderung in BRCA im FBREK-Zentrum der Charité zwischen 2016 und 2020 detektiert wurde.

Als Vergleichsgruppe wurden Daten von 63 (28%) Frauen ohne pathogene Variante in BRCA analysiert, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung zwischen 18 und 80 Jahre alt waren. Es wurde ein retrospektiver Fragebogen zur digitalen Erfassung von Schwangerschaftsraten, Schwangerschaftskomplikationen und Schwangerschaftsoutcomes entwickelt.

Endpunkte

- Nulliparität
- Anzahl der Lebendgeburten
- Alter bei 1. Lebensgeburt
- Auftreten Frühgeburt (<37. SSW) beim 1. Kind
- Schwangerschaftskomplikationen
- Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen

Ergebnisse

Adjustierungsparameter	OR (95%Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
pV gBRCA	1,0 (0,3-3,2)	0,04	0,57	0,94
Alter der Frau beim 1. Kind	1,0 (0,9-1,1)	0,01	0,05	0,77
kein Karzinom	0,6 (0,2-1,8)	-0,50	0,55	0,36
BMI	0,95 (0,9-1,1)	-0,05	0,05	0,34

Tabelle 1: Einfluss verschiedener Parameter auf die Frühgeburtlichkeit beim 1. Kind
Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde der BRCA-Mutationsstatus, das Alter der Frau beim 1. Kind, der Body-Mass-Index (BMI) und das Fehlen einer Karzinomkrankung in der Anamnese verwendet
*Signifikanzniveau: p<0,05

Adjustierungsparameter	OR (95% Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
pV gBRCA	0,4 (0,2-1,2)	0,86	0,50	0,09
Alter der Frau beim 1. Kind	2,35 (0,9-1,1)	0,01	0,04	0,87
kein Karzinom	1,02 (0,4-2,7)	0,16	0,50	0,98
BMI	0,94 (0,9-1,0)	-0,06	0,04	0,14
Vorerkrankung	2,5 (1,1-5,5)	0,92	0,40	0,02*

Tabelle 2: Einfluss verschiedener Parameter auf Schwangerschaftskomplikationen beim 1. Kind
Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde der BRCA-Mutationsstatus, das Alter der Frau beim 1. Kind, der Body-Mass-Index (BMI) und Vorerkrankung in der Anamnese verwendet
*Signifikanzniveau: p<0,05

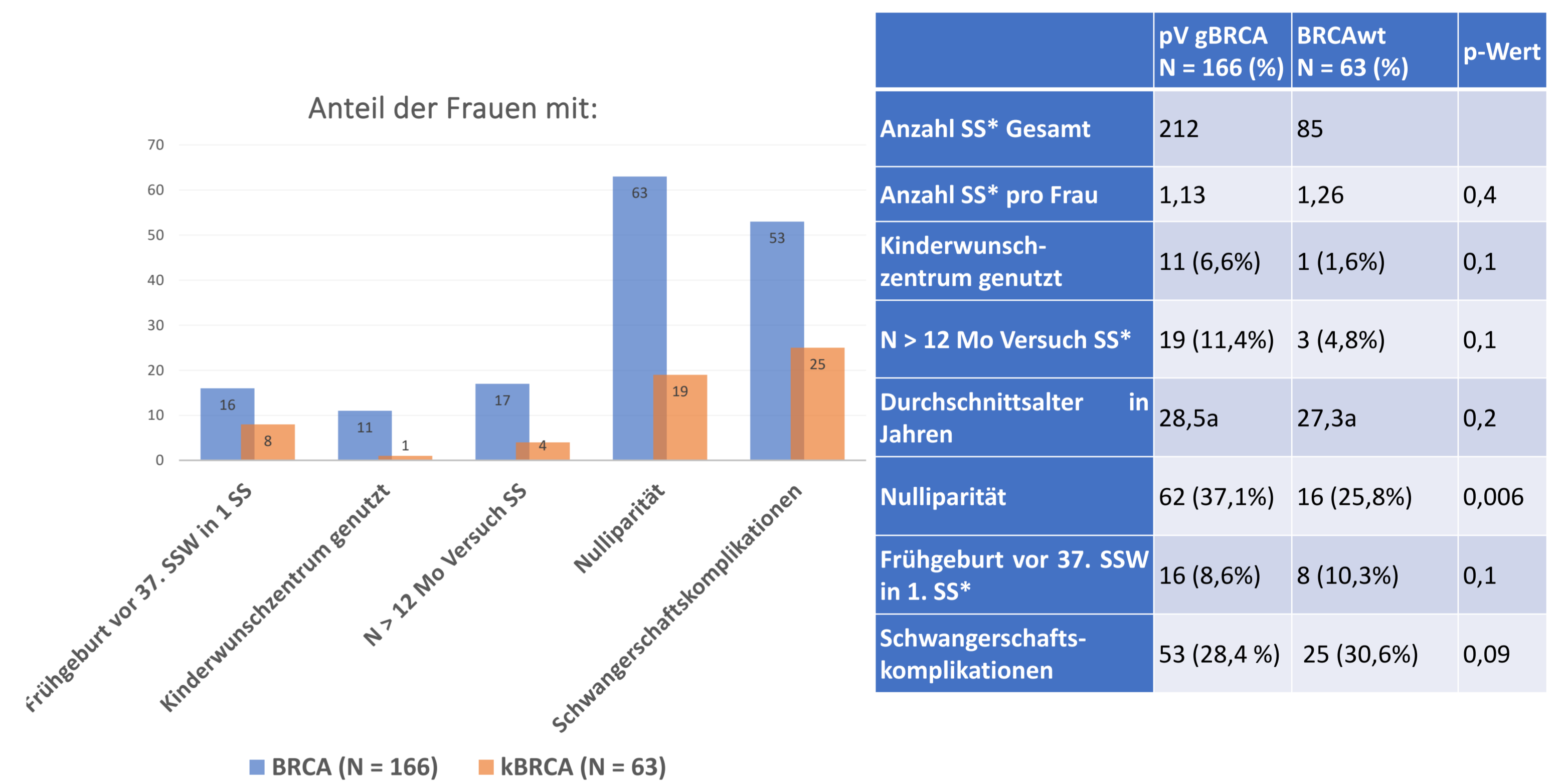


Abb.2: Unterscheidung Anzahl der Frauen mit und ohne pathogener Variante in BRCA verschiedener Endpunkte

Tabelle 3: Darstellung der Rate verschiedener Endpunkte im Vergleich beider Populationen
*SS: Schwangerschaft, SSW: Schwangerschaftswoche

Der Anteil Nullipara Frauen beträgt bei Mutationsträgerinnen 38% und bei Frauen ohne pathogene Veränderung 30,2% (p=0,1). **Mit pathogener Variante nahmen 6,6% der Frauen die Hilfe eines Kinderwunschzentrums** im Vergleich zu **1,6% der Frauen ohne pathogene Variante** in Anspruch. Über einen **unerfüllten Kinderwunsch über 12 Monate** berichten **11,4% der Frauen mit pathogener Variante in BRCA im Vergleich zu 6,3% der Frauen ohne pathogener Variante in BRCA (p=0,1)**. Das Durchschnittsalter für das 1. Kind unterscheidet sich im Durchschnitt um 1,2 Jahre (p=0,2).

Der Einfluss der pathogenen Variante auf die Rate an **Schwangerschaftskomplikationen** (p=0,09; 95% KI: 0,2-1,2) und **Frühgeburtlichkeit** (p=0,94; 95% KI: 0,3-3,2) ist nach Adjustierung mittels logistischer Regression **statistisch nicht signifikant**.

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie liefert Hinweise darauf, dass Frauen mit pathogener Variante in BRCA **häufiger reproduktionsmedizinische Unterstützung benötigen** und **eher kinderlos sind**. **Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtlichkeit treten nicht häufiger** bei Frauen mit BRCA-Mutation im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen auf.

Diese Tatsache sollte in größeren Kohortenstudien (z.B. im Gesamten DK-FBREK) vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen umstrittenen Fertilitätsunterschiede und des geringeren AMH-Levels bei Frauen mit pathogener Variante in BRCA^{2,4,5} weiter untersucht werden. Es wurde außerdem Unterschiede zwischen beiden pathogenen Varianten (BRCA1 und BRCA2) beschrieben, auf die in folgenden Studien ein Augenmerk gelegt werden sollte.