

Reproduktions- Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Weltkongresse **2019**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Prof. Dr. Michael
von Wolff***

u^b

***UNIVERSITÄT
BERN***



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-
Frauenklinik*

Agenda

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



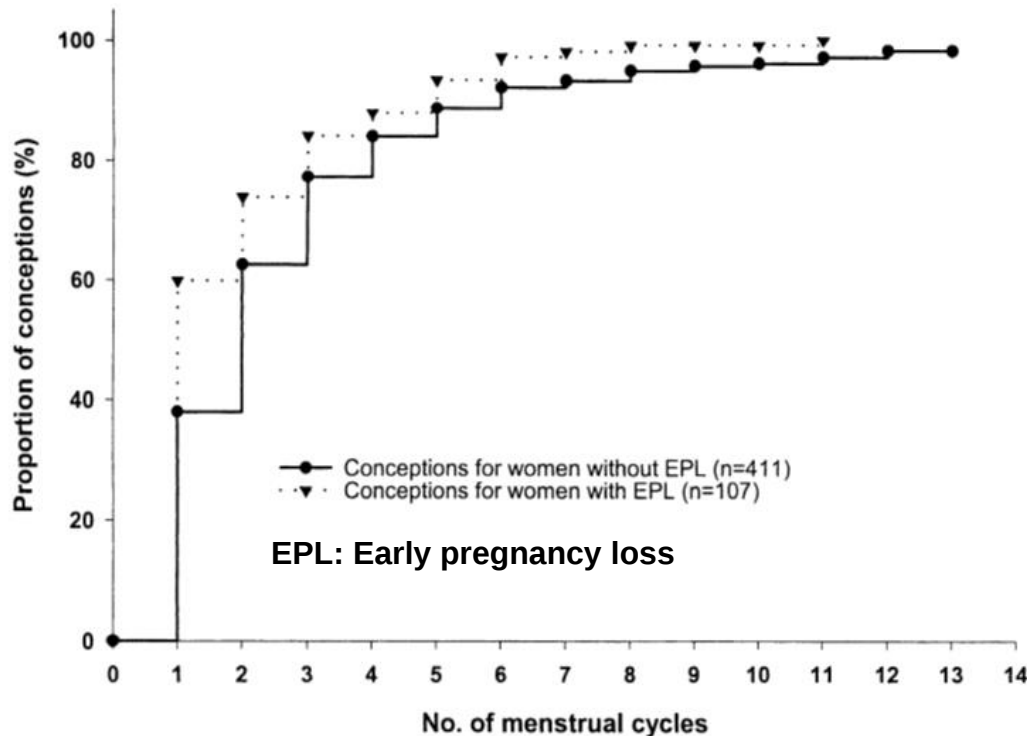
- **Abort – ist dies ein positiver Prognosefaktor für eine folgende IVF?**
- **Sectio – Reduziert diese den Erfolg einer Schwangerschaft?**
- **Spermienqualität als Indikator der Männer-Gesundheit**
- **TABLET-Studie – Neues von Schilddrüse und Infertilität**
- **(Neues) Basiswissen zum Zyklus – hätten Sie dies gewusst?**
- ***Schwangerschaft nach einem Mammakarzinom – Ist das Rezidivrisiko erhöht?***
- ***Oozyten von Jugendlichen – haben diese eine schlechtere Qualität?***



Abort – ist dies ein positiver Prognosefaktor für eine folgende Schwangerschaft?

Frage: Sind die Erfolgsraten einer Spontangeburt nach einem Abort erhöht?

Spontan-Konzeptionsrate nach einem Abort (incl. biochemische SS):



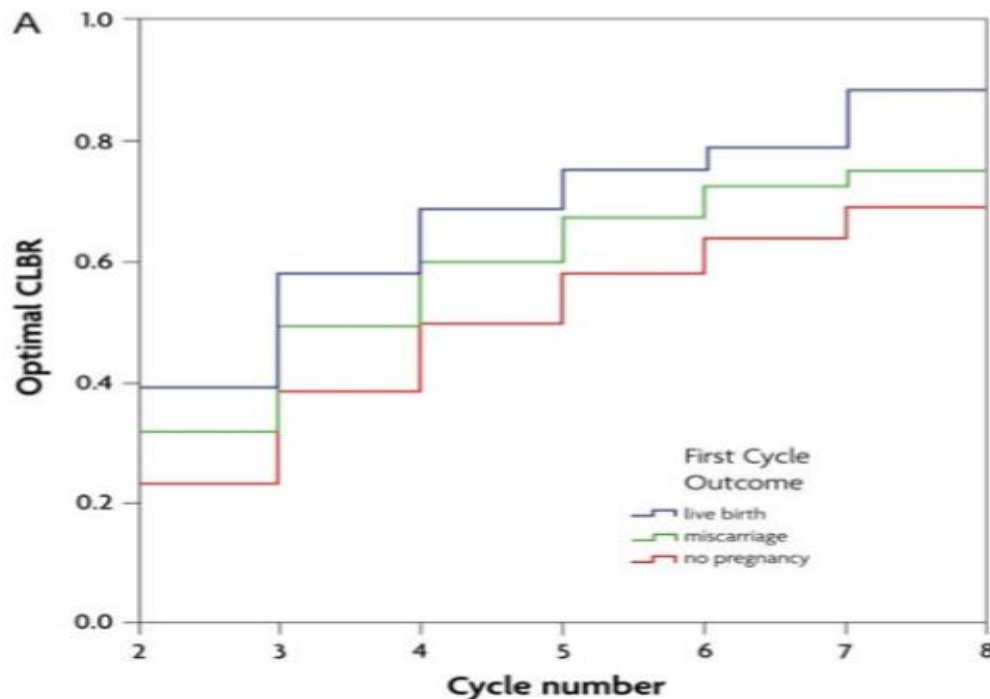
Antworten:

Ja.

Nach einem Abort sind die Erfolgchancen pro Menstruationszyklus ca. 50% höher im Vergleich zu Frauen, die keinen Abort hatten (z.B. 30% statt 20%)

Frage: Sind die Erfolgsraten einer IVF nach einem Abort erhöht?

Kumulative Lebendgeburtenrate (CLBR) in den 7 IVF-Zyklen, die nach der ersten IVF-Behandlung durchgeführt werden, die entweder zu keiner SS, zu einem Abort (klin. SS) oder zu einer Lebendgeburt führte.



Antworten:

Ja.

Nach einem Abort sind die Erfolgschancen in dem folgenden IVF-Zyklus 40% höher, nach einer Geburt 70% höher im Vgl. zu Frauen, die im ersten Zyklus nicht schwanger wurden.

Daten zu der Tabelle auf der vorherigen Folie:

Table V Live birth rates by first cycle outcome.

Cohort (first cycle outcome)	Cycle	Live births	n. From cohort	Optimal CLBR
No pregnancy	2	8993	39 413	22.8 (22.39, 23.21)
	3	2888	15 503	38.4 (37.83, 38.97)
	4	892	5701	49.7 (48.97, 50.43)
	5	265	2073	57.8 (56.87, 58.73)
	6	88	797	64.1 (62.92, 65.28)
	7	30	317	69.0 (67.50, 70.50)
Miscarriage	2	1704	5369	31.7 (30.45, 32.95)
	3	494	2123	49.5 (48.00, 51.00)
	4	123	739	59.8 (58.04, 61.56)
	5	40	286	67.1 (64.99, 69.21)
	6	13	109	72.4 (69.80, 75.00)
Live birth	2	1524	3931	38.8 (37.28, 40.32)
	3	403	1341	57.9 (56.09, 59.71)
	4	107	454	68.5 (66.40, 70.60)
	5	35	166	75.5 (72.97, 78.03)

CLBR, cumulative live birth rate.

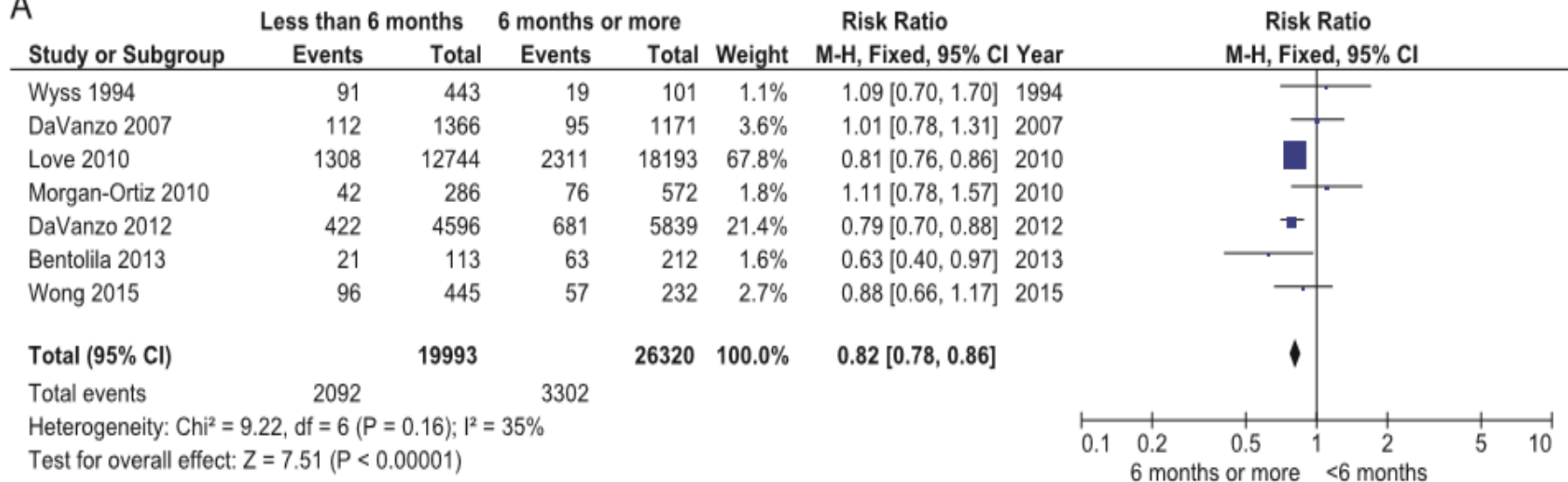
Cameron et al.
Hum Reprod
2017, 11:2287-97

Frage: Muss nach einem Abort länger gewartet werden?

Wahrscheinlichkeit eines nochmaligen Aborts nach einem Abort ist reduziert (RR 0.82), falls die Folgeschwangerschaft innerhalb der ersten 6 Monate eintritt.

Warum: Niedrigeres Alter? Abort als immunologisches Korrektiv?

A



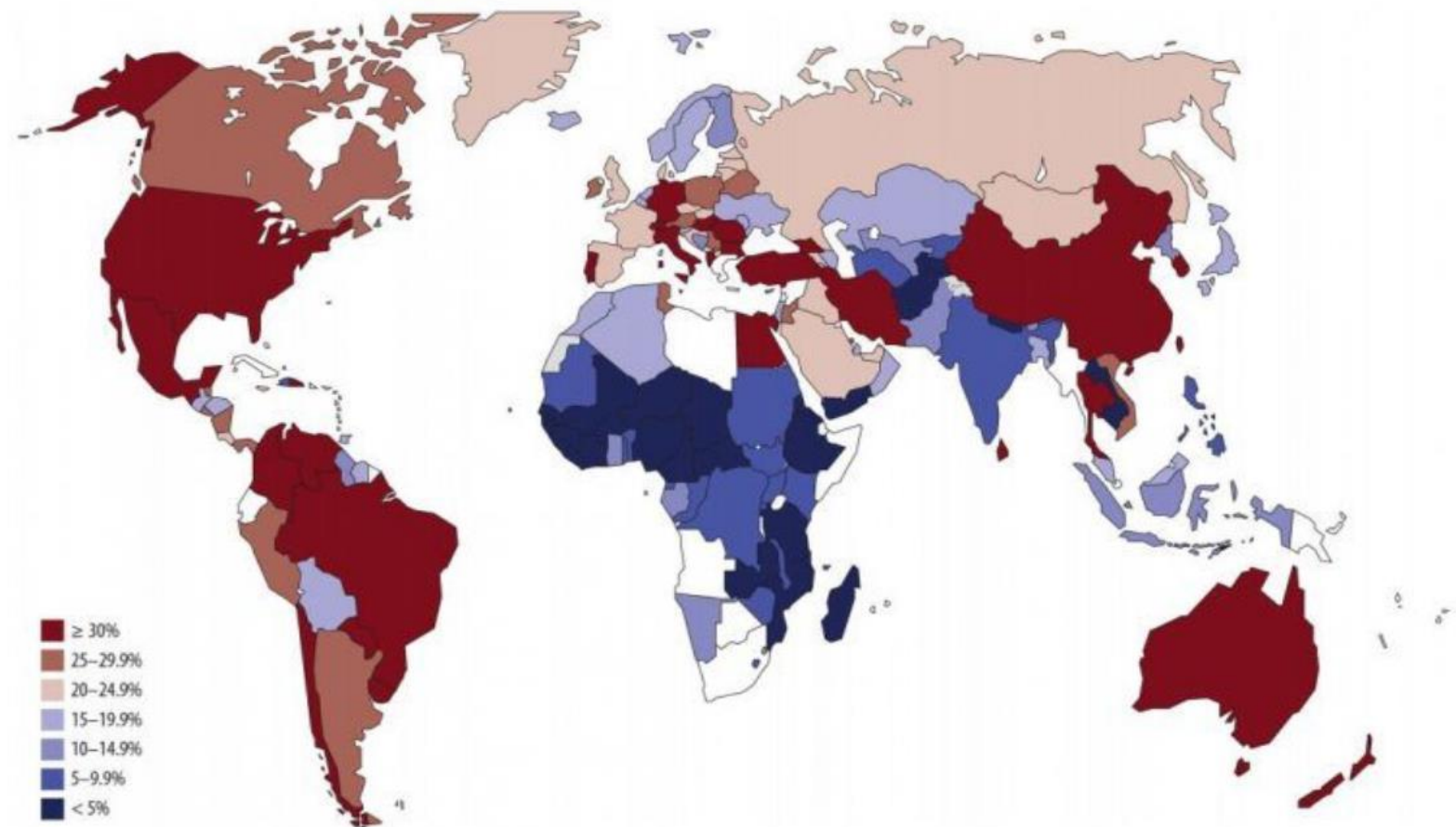
Antwort: Nein. Wie lange sollen wir warten?



Sectio - Reduziert diese den Erfolg einer späteren Schwangerschaft/IVF- Behandlung?

**Adverse reproductive outcomes of reduced pregnancy
and live birth rates after in Vitro fertilization in women
with previous caesarean section: a retrospective study
J. Vissers, Niederlande, O-301**

Sectionrate weltweit (WHO)



- **Die Sectionrate nimmt weltweit zu.**
- **In Deutschland (und in der Schweiz) erfolgen knapp 1/3 der Geburten per Sectio. Es wird geschätzt, dass 10% der Sectiones Wunschkaiserschnitte sind. Dtsch Arztebl Int 2015: 112.**
- **Nach einer IVF-Therapie erfolgen bei Einlingsschwangerschaften 50.1% der Geburten per Sectio im Vergleich zu 30.8% bei fertilen Frauen (Massachusetts, U.S.). Luke et al., AJOG, 2017, 217: 327**

- **Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt nach einer Sectio ist gemäss einer Metaanalyse bei allen Frauen um ca. 10% reduziert (RR=0.89, 95% CI 0.87-0.92). Gurol-Uganci et al., 2013; 28: 1943-1952.**
- **Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt nach einer Wunschsectio (ohne BEL) von low risk Einlings-Primiparae (ca. 16.142 Frauen, 15-40J) ist innerhalb der folgenden 10J um ca. 20% reduziert im Vergleich zu Frauen ohne eine Sectio (adj. HR 0.81, 95% CI 0.78-0.83). (Gurol-Uganci et al., Hum Reprod 2014, 29: 1320-1326)**

- **Retrospektive Analyse aller IVF-Therapien eines universitären IVF-Zentrums in Amsterdam 2006-2016.**
- **334 Frauen mit einer vorherigen Sectio, 983 Frauen ohne eine Sectio.**
- **Untersucht wurde der 1. IVF-Zyklus nach der Sectio.**
- **Adjustiert nach Alter, BMI, Nikotinkonsum, IVF-Indikation, Uterine Pathologien, Endometriose, Infertilitätsdauer.**
- **Beide Gruppen waren nicht relevant verschieden.**
- **Alter: 36.6 ± 3.6 J nach Sectio, 36.1 ± 3.9 J ohne Sectio.**

Schwangerschaftsparameter, Intention to treat-Analyse

	Nach Sectio n=334	Ohne Sectio n=983	Adjustierte OR, CI 95%
Klinische Schwangerschaften	25.7%	33.8%	0.76 (0.56-1.03)
Aborte	22.1%	16.9%	1.40 (0.78-2.51)
Extrauterin- Schwangerschaften	0	0.2%	
Lebendgeburten	15.9%	23.3%	0.63 (0.45-0.87)

Per Protokoll-Analyse

Frauen mit einem Transfer

(Nach Sectio: n=290, ohne Sectio: n=902):

Klinische Schwangerschaftsrate: OR 0.66 (95% CI, 0.66-0.47-0.39)

Lebendgeburtenrate: OR 0.72 (95% CI, 0.54-0.96)

Frauen mit einem Single Embryo Transfer

(Nach Sectio: n=253, ohne Sectio: n=765):

Klinische Schwangerschaftsrate: OR 0.60 (95% CI, 0.41-0.87)

Lebendgeburtenrate: OR 0.67 (95% CI, 0.49-0.91)

Schwierigkeiten beim Transfer:

Nach Sectio: 9.3%

Ohne Sectio: 1.0%



- 1. Sectiones reduzieren signifikant und klinisch relevant die Schwangerschaftsrate bei folgenden IVF-Therapien.**
- 2. Embryotransfers bei Sectio-Frauen sollten nur von erfahrenen Reproduktionsmedizинern durchgeführt werden.**
- 3. Sollten sich die Daten in Zukunft bestätigen, könnte eine fehlende Aufklärung bei einer folgenden Infertilität rechtliche Konsequenzen für den Geburtshelfer haben.**
- 4. Sollten Paare sollten über dieses Risiko aufgeklärt werden? (durch wen?).**

Operative Korrektur einer Narbendehiszenz oder im Fall einer Sero-/Hämatometra?



Spermienqualität als Indikator der Männer-Gesundheit

**Oder:
Kinderwunsch & Eltern Glück?**



120 Frauen in Pakistan mit und ohne Fertilitätsproblemen im Alter von 20-35 Jahren (IPAT Anxiety und IPAT Depression Scale)

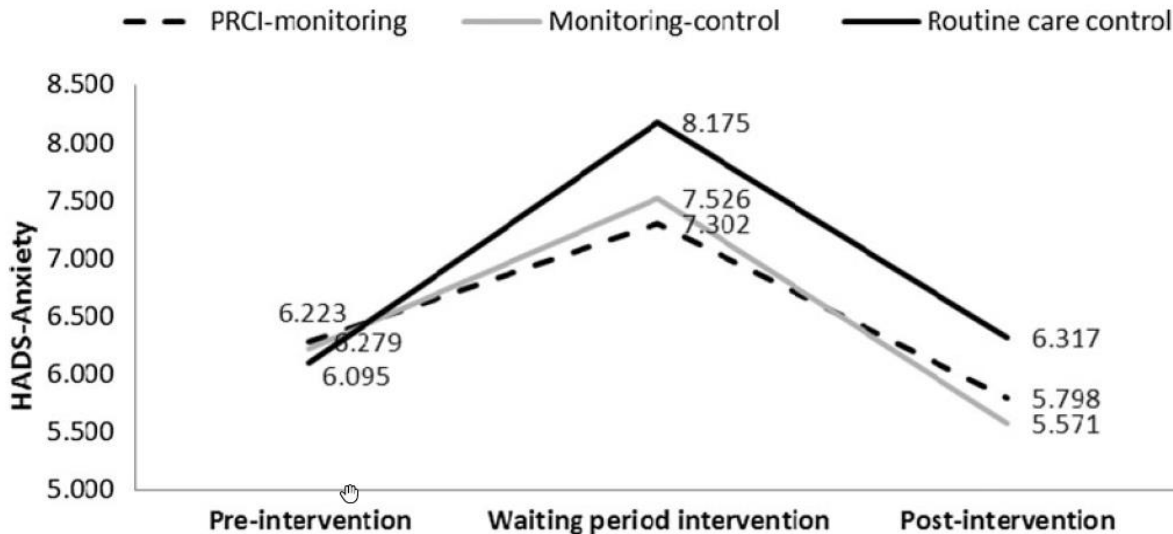
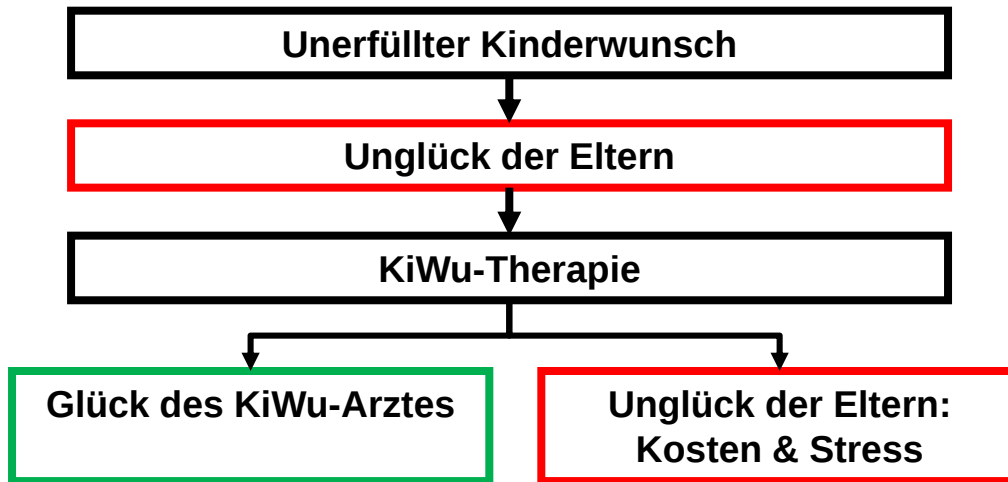
	Anxiety («Stress»)- Niveau	Depressions-Niveau
Fertile Frauen	24.4 ±9.6	21.8 ±10.9
Infertile Frauen	36.2 ±12.5	32.0 ±12.4

Begum & Hasan, J Pak med Assoc, 2014

Glück & Unglück

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



IVF: Anxiety («Stress») vor der IVF-Therapie, während der Wartezeit nach dem Embryotransfer und nach der Therapie

Ockhuijsen et al., Hum Reprod, 2014

Glück & Unglück

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

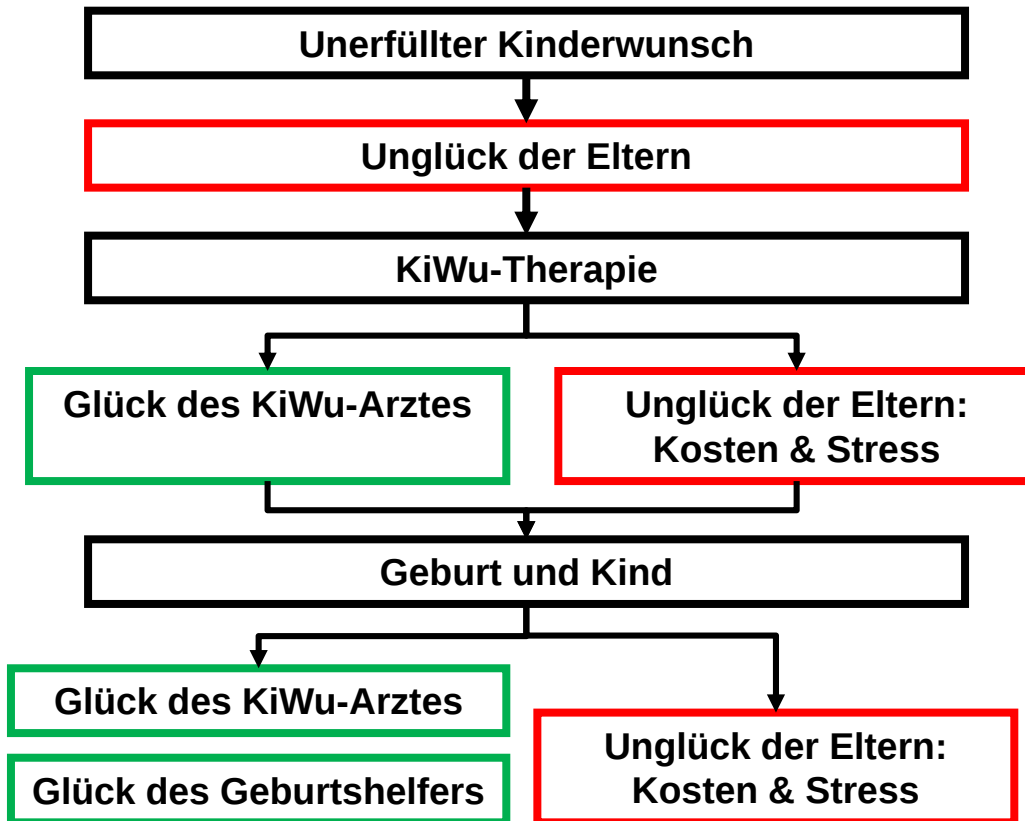
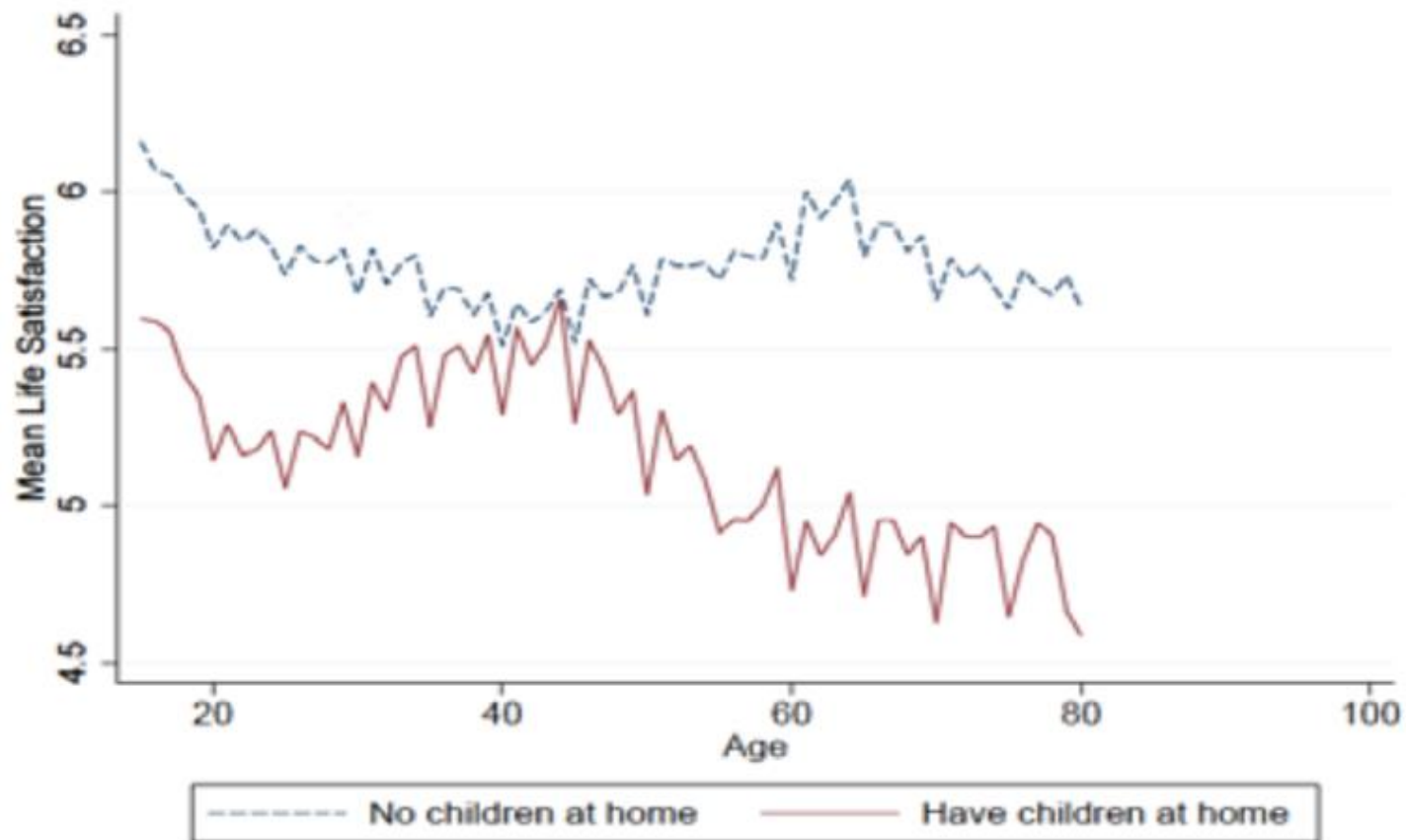


Figure 1: The Cantril ladder by age and children at home. Gallup data.



Sample: Gallup (2006-2013), 163 countries. Individuals under 80 years old.

Wer ist einfacher grosszuziehen, ein Junge oder ein Mädchen?

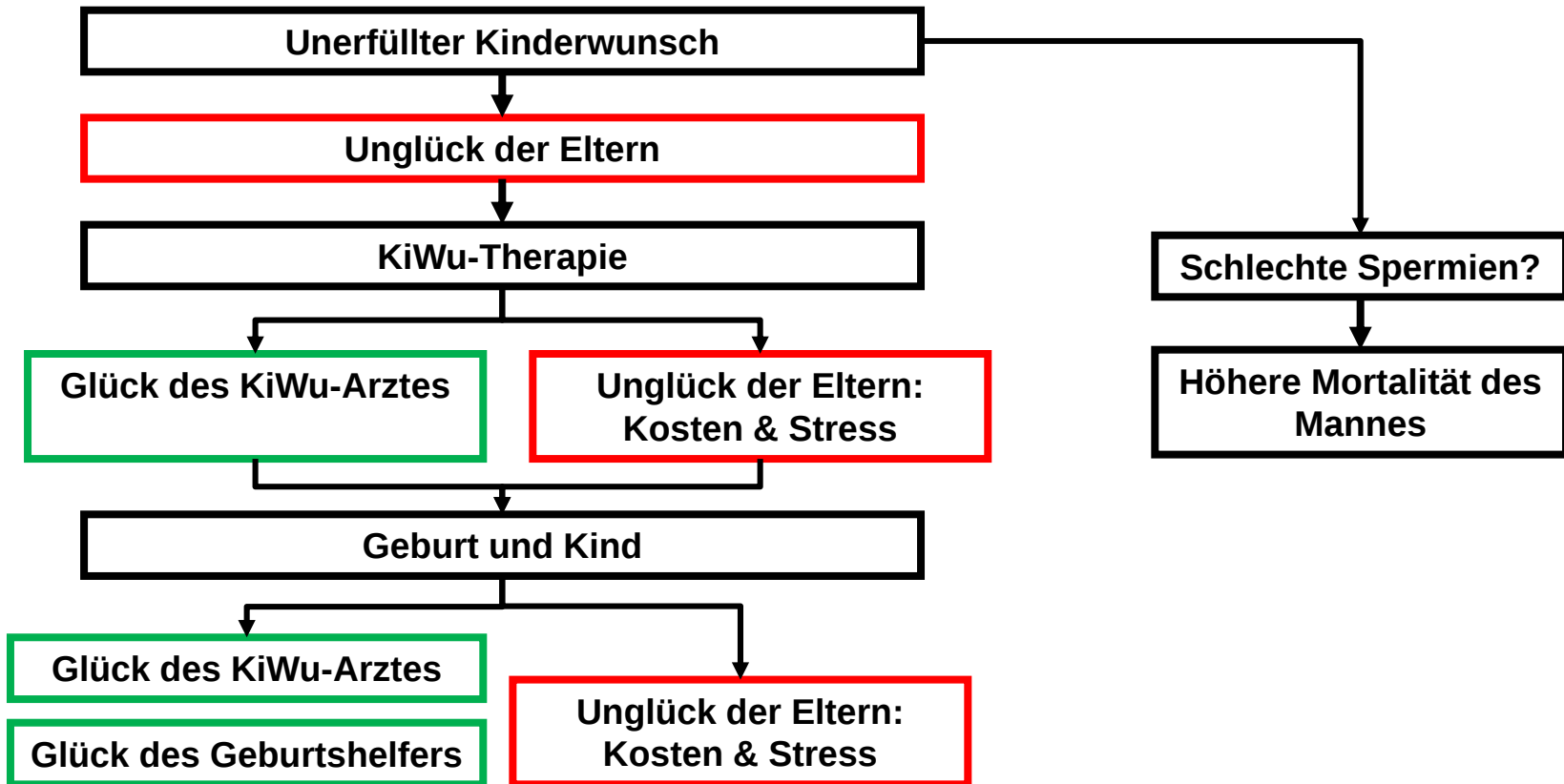
	Junge, %	Mädchen, %	Gleich, %	Keine Meinung, %
2018	54	27	14	5
2000	53	28	14	5
1997	49	30	14	7
1990	43	27	23	7
1947	42	24	24	10

GALLUP®

Glück & Unglück

Weltkongresse 2019

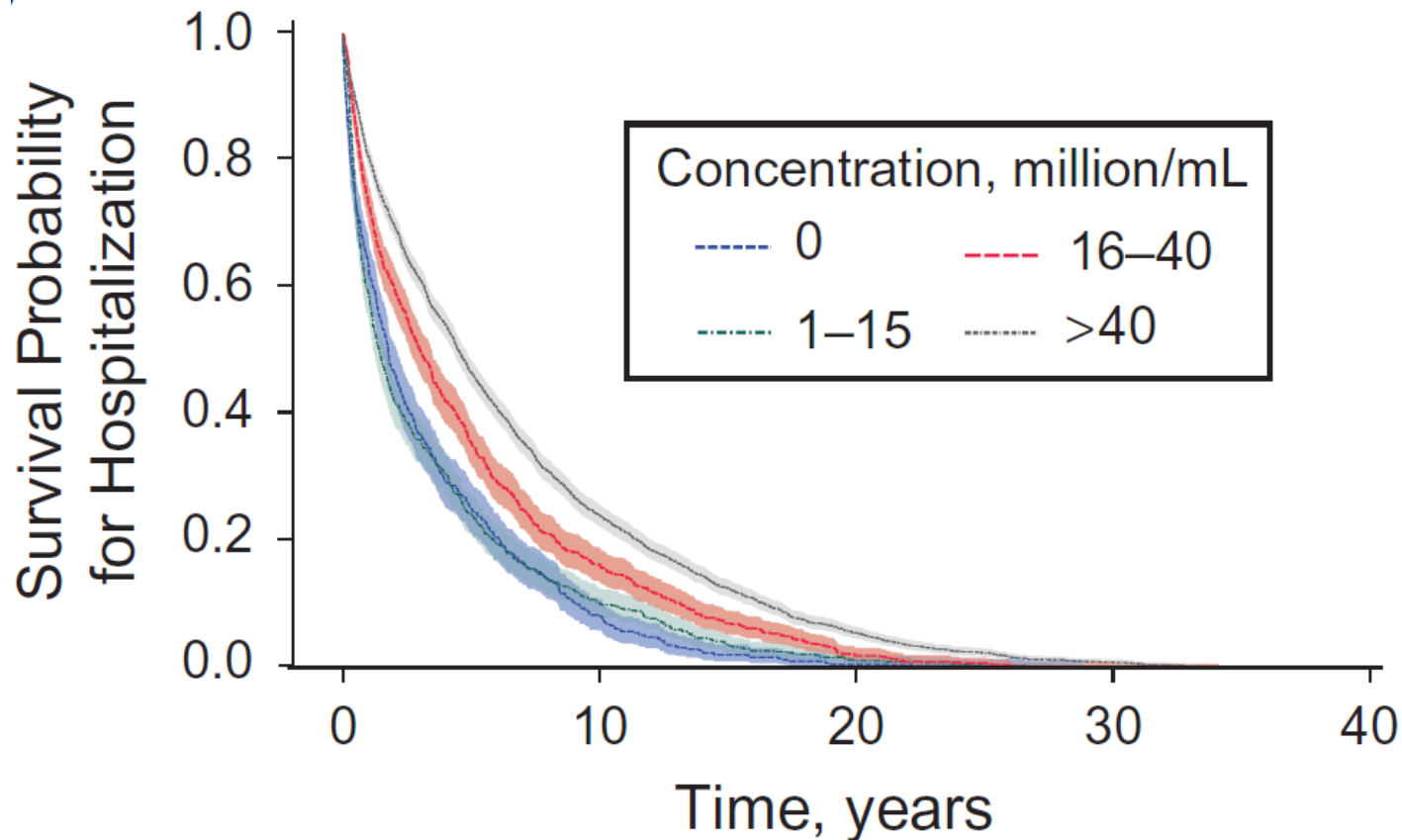
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Monozentrische Registerstudie

- **4.712 Patienten der Fertility Clinic Frederiksberg, Dänemark.**
- **Nachverfolgung von der Anfertigung des Spermioграмms über max. 38 Jahre bis zur 1. Krankenhauseinweisung**
- **Abgleich mit dem dänischen Patientenregister: alle erstmaligen Krankenhauseinweisungen**
- **Evaluierung des Einweisungsgrundes**

Latif et al., Am J Epidemiol, 2017, 186: 910-917

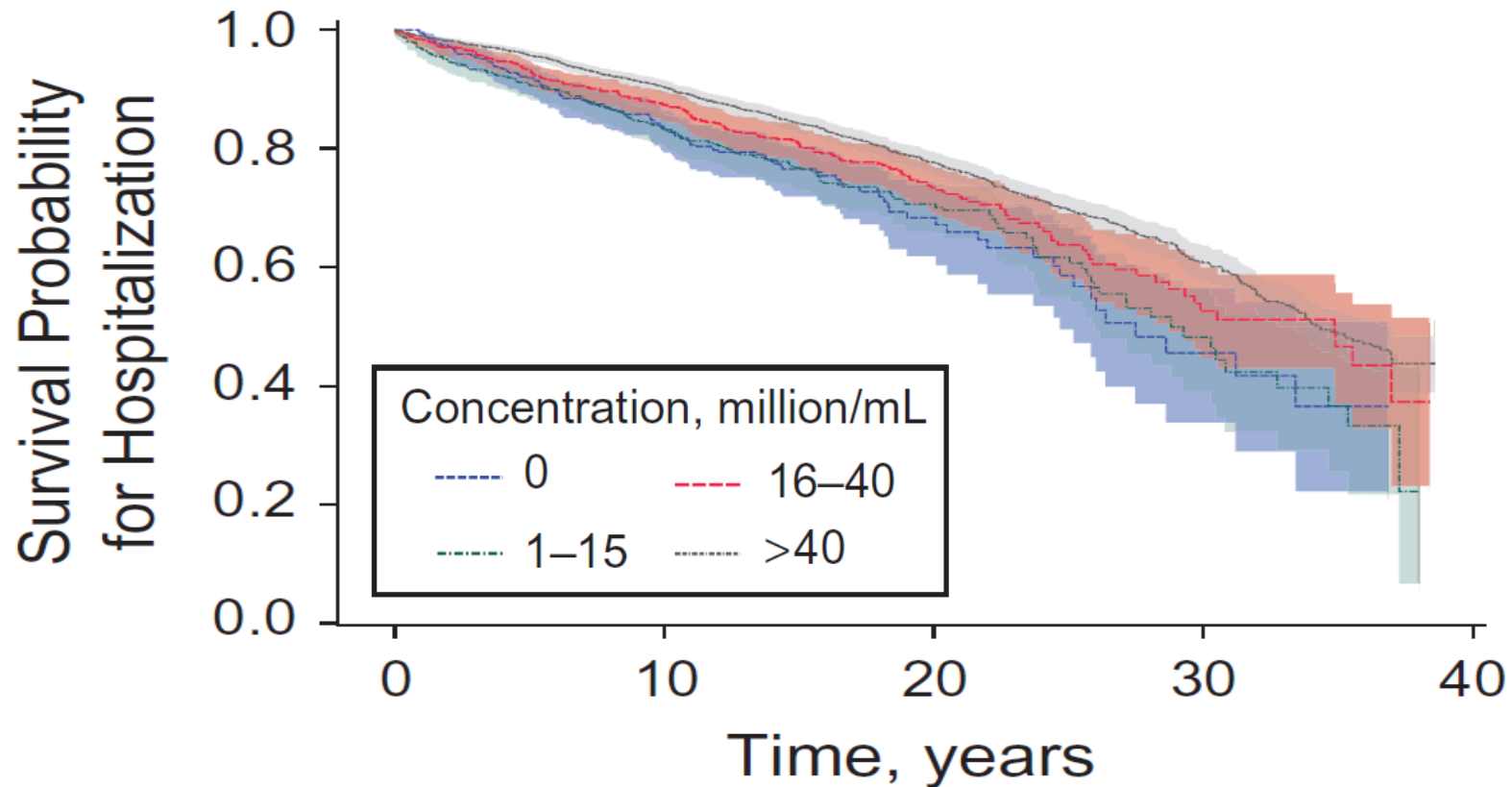


Die Überlebenswahrscheinlichkeit pro Hospitalisation sinkt mit der Abnahme der Spermienqualität.

Ergebnisse

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die Überlebenswahrscheinlichkeit pro Hospitalisation wegen einer kardio-vaskulären Erkrankung sinkt mit der Abnahme der Spermienqualität.

Table 2 Semen parameters by sperm banking diagnosis^a

Median (1st, 3rd quartile)	Future use (<i>N</i> = 287)	Benign disease (<i>N</i> = 69)	Infertility (<i>N</i> = 380)	Malignancy	
				Testicular (<i>N</i> = 284)	Other GU (<i>N</i> = 98)
(A) Univariate analysis (Mann–Whitney <i>U</i> test)					
Concentration (million/mL)	65.0 (38.6, 94.0)	57.2 (27.5, 86.3) (<i>p</i> = 0.119)	2.3 (0.4, 52.0) (<i>p</i> < 0.001)	28.3 (9.8, 54.0) (<i>p</i> < 0.001)	68.0 (41.5, 104.4) (<i>p</i> = 0.409)
Motility (%)	65.0 (54.0, 73.0)	59.0 (44.0, 67.0) (<i>p</i> = 0.002)	53.3 (29.0, 70.0) (<i>p</i> < 0.001)	63.0 (50.0, 72.6) (<i>p</i> = 0.096)	56.5 (45.0, 65.8) (<i>p</i> < 0.001)

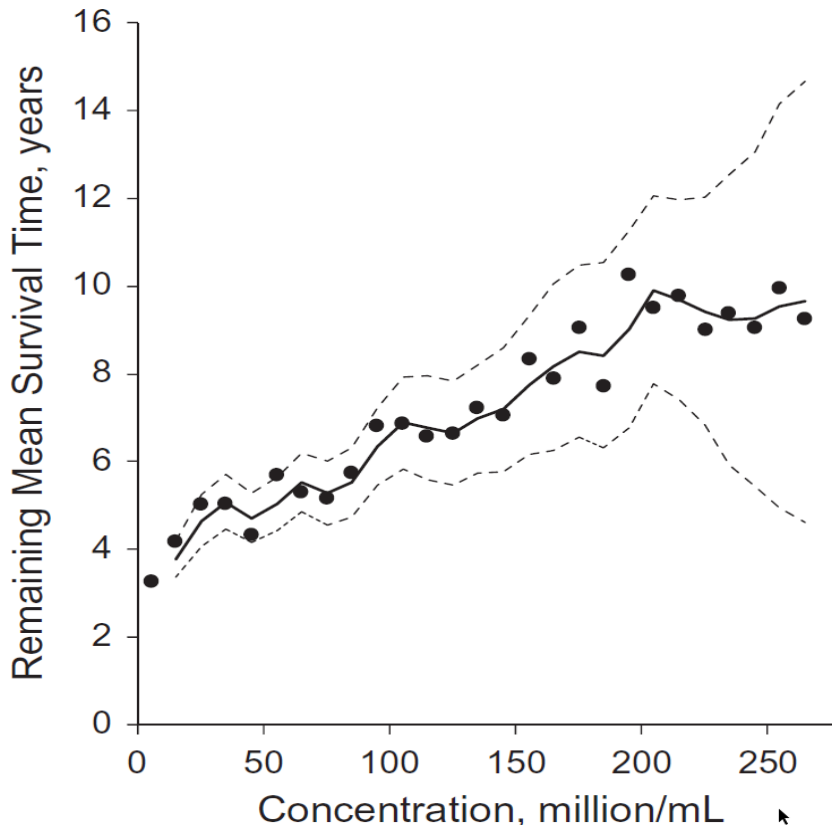
Future use: Abwesenheit wegen Militär,
Transgender etc.

Und bitte nicht vergessen:

Die Ursache eines schlechten Spermogramm könnte eine Hodenkarzinom sein.

Deswegen urologische Abklärung bei einer Oligozoospermie

Jahre bis zur 1. Einweisung («Mean Survival time») in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration



Linearer Zusammenhang zwischen der Zeit bis zur 1. Hospitalisation und der Spermienkonzentration.

Männer mit einer Konzentration von 0-5 Mio/ml werden 7 J früher eingewiesen als Männer mit 195-200 Mio/ml.



Eltern mit einem unerfüllten Kinderwunsch haben es sehr schwer.

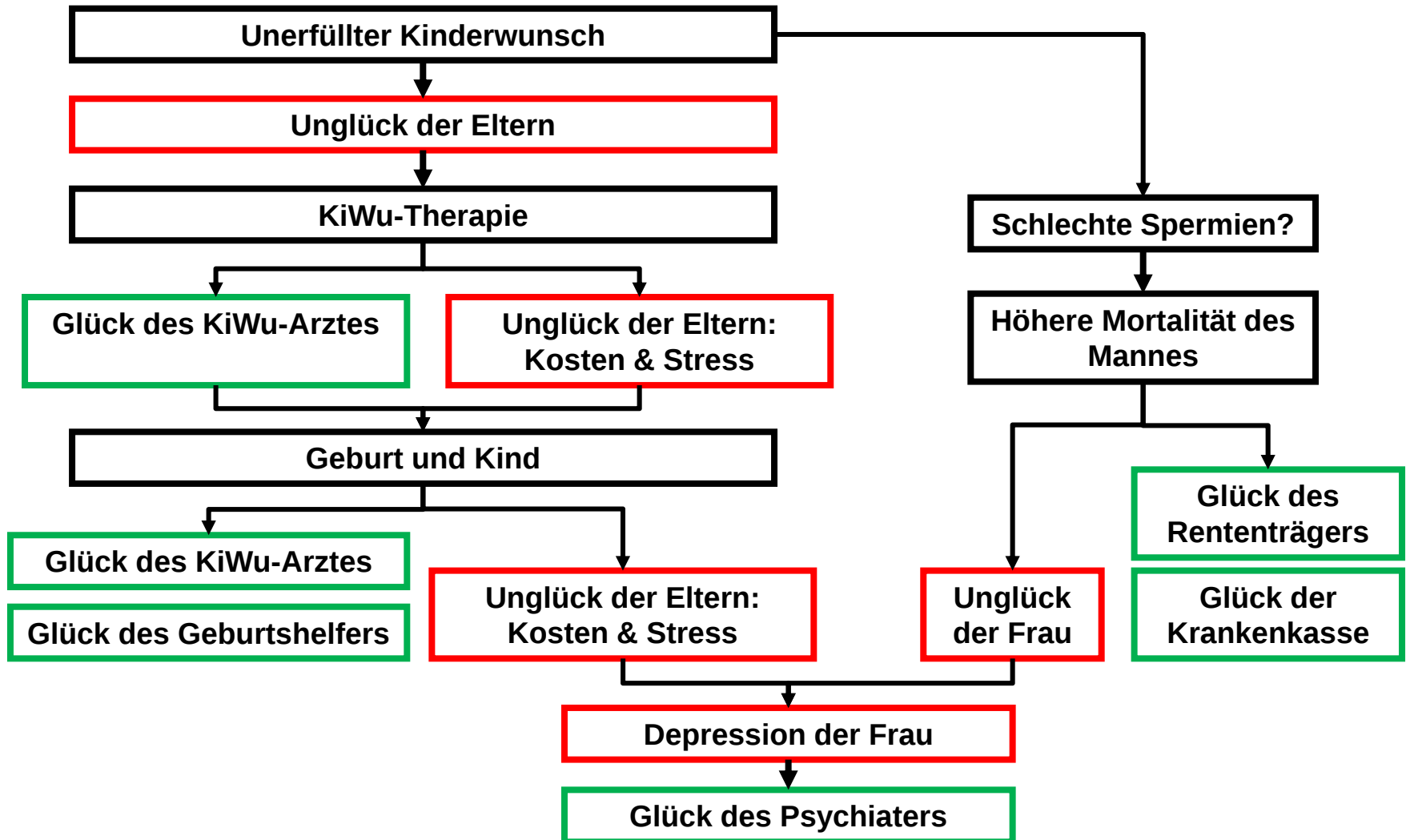
Männer mit einer Oligo-/Azoospermie haben es besonders schwer.

Ein schlechtes Spermogramm ist ein Indikator für die Gesamtgesundheit (kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Hodenkarzinom, Prostatakarzinom).

Glück & Unglück

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert





TABLET-Studie

Neues von Schilddrüse und Infertilität

Abortrate ist ca. 3-fach erhöht bei euthyreoten (TSH im Normbereich) Schilddrüsen-AK-positiven Frauen

Thangaratinam et al. BMJ, 2011,342,: d2616

Lässt sich dieses Risiko durch eine Schilddrüsen substitution erniedrigen?

- 1. 2006, RCT, keine Patientenselektion:
sign. Reduktion der Abortrate von 13.8 auf 3.5%**

Negro et al., J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:2587-91

- 2. 2017, RCT, Nur IVF-Patienten:
keine Reduktion der Abortrate**

Wang et al., JAMA 2017, 318:2190-8

Was stimmt denn nun?

TABLET-trial (Dhillon-Smith et al., NEJM,2019,380:1316-1325)

Prospektiv randomisierte multizentrische Doppelblind-Studie.

- **19.585 Frauen, 49 Krankenhäuser in U.K., 2011-2016**
- **16-40J**
- **positive SD-Anti-Peroxidase-AK (Anti-TPO)**
- **Infertilität (mit und ohne Aborte)**

Intervention: 50µg Levothyroxine versus Plazebo

Outcome: Lebendgeburtenrate ≥ 34 SSW

Ergebnisse I

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	T4-Gruppe	Plazebo-Gruppe
0 Aborte	34.9%	34.7%
1-2 Aborte	46.0%	45.0%
> 2 Aborte	19.1%	20.0%
TSH $\leq$ 2.5mU/L	69.1%	69.3%
TSH >2.5mU/L	30.9%	30.7%

Dhillon-Smith et al., NEJM,2019,380:1316-1325

Ergebnisse II

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



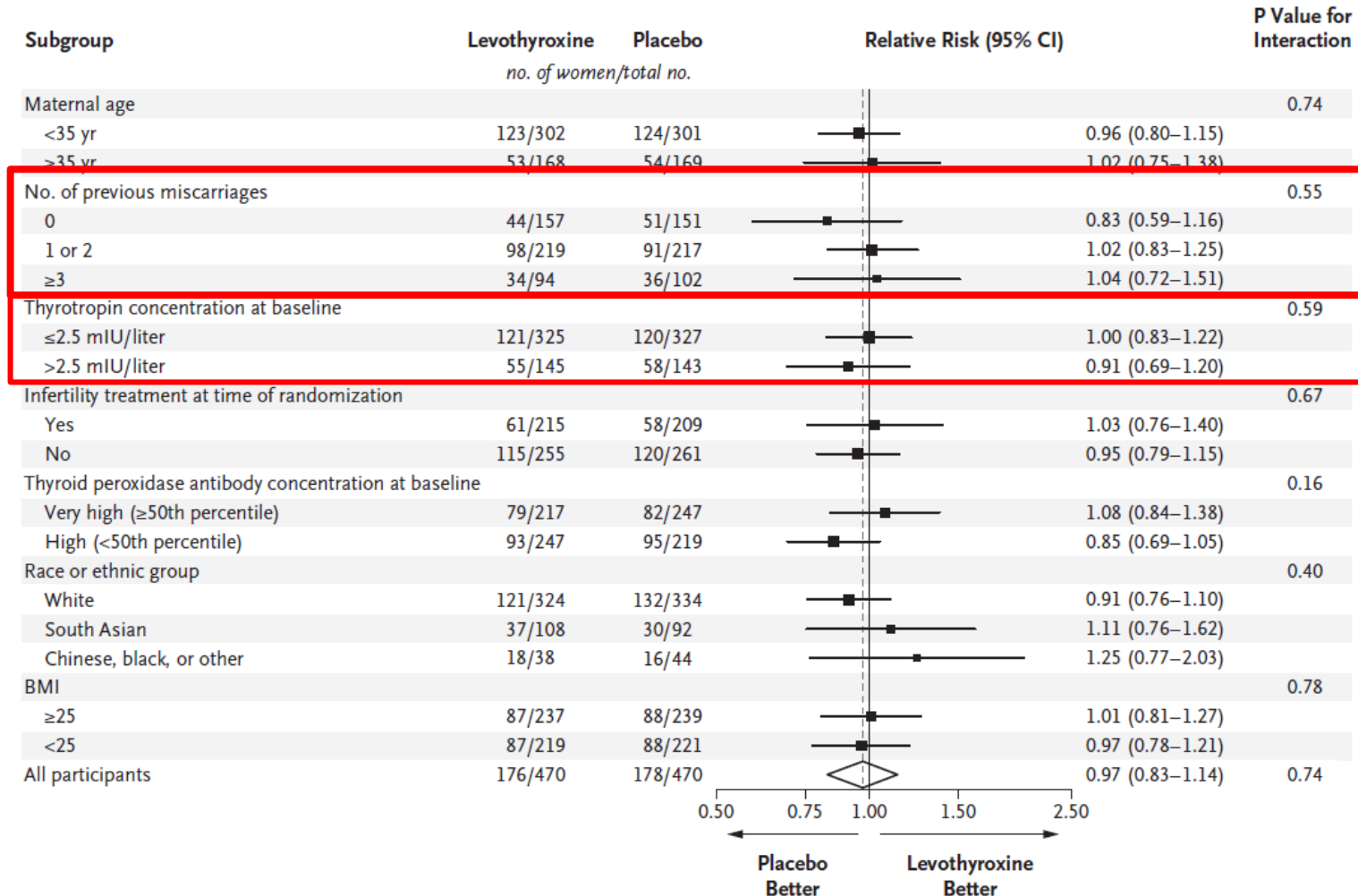
	T4-Gruppe	Plazebo-Gruppe
Klin. SS-Rate	89.1%	90.5%
Abortrate	28.2%	29.6%
Geburtenrate	66.2%	65.0%

Dhillon-Smith et al., NEJM,2019,380:1316-1325

Ergebnisse III

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die SD-Substitution bei euthyreoten Frauen (=TSH im Normbereich, d.h. bis ca. 4.0mU/L) erhöhte weder die SS-Rate noch reduzierte die Abortrate bei:

- **<35J versus $\geq 35J$**
- **BMI ≥ 25 versus < 25**
- **bei Frauen mit versus ohne vorgängige Aborte**
- **Bei Frauen mit TSH ≤ 2.5 versus > 2.5 mU/L**

Können wir somit die ganze SD-Substitution bei euthyreoten Frauen sein lassen?.....



.....Jein!

Denn: 10% der Frauen entwickelten irgendwann eine substituationspflichtige Hypothyreose und s. Negro et al., 2006

Deswegen folgendes pragmatisches Vorgehen in Bern bei KiWu-Frauen:

- **Substitution bei Frauen mit einem TSH >3.5 , da TSH-Konzentrationen schwanken und somit das Risiko verringert wird, dass doch temporär pathologische TSH-Konzentrationen vorliegen.**
- **Anti-TPO und Anti-TG-Bestimmung falls TSH >3.5 .**
- **Substitution falls AK pos. und TSH >2.5 .**
- **TSH-Bestimmung in der Frühgravidität falls >3.5 .**



(Neues) Basiswissen zum Zyklus Hätten Sie dies gewusst?

Die Fragen

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frage			
1. Wie lange dauert ein durchschnittlicher Zyklus (Tage)	27	28	29
2. Wie lange dauert die Follikelphase (Tage)	14	15	16
3. Wie lange dauert die Lutealphase (Tage)	13	14	15
4. Auf welcher Seite findet häufiger die Ovulation statt	rechts	gleich häufig	links
5. Welches Ovar ist grösser	rechts	gleich gross	links
6. Welches Ovar hat die grössere Ovarreserve	rechts	gleich gross	links
7. Welches Ovar lässt sich besser stimulieren?	rechts	gleich gut	links

669.338 Zyklen wurden mithilfe einer Natural Cycle App ausgewertet (Fertility awareness based mobile application)

	Tage (Mittelwert)	Standard- abweichung
Zykluslänge	29.4	± 5.7
Follikelphase	16.2	± 3.7
Lutealphase	12.9	± 2.0

Die Lutealphasenlänge ist am stabilsten

Bull et al., Schweden, P-705, ESHRE 2019

Seite der Ovulation

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



199 Zyklen wurden bei 80 Frauen (Alter 18-45J, Zykluslänge 24-34 Tage, fertil, ohne relevante Pathologien) ausgewertet.

Side of ovulation				Number	Percentage
First cycle	Second cycle	Third cycle	Fourth cycle		
Left	Right			10	12.5
Left	Left			11	13.8
Right	Left			9	11.3
Right	Right			13	16.3
Left	Left	Left		4	5.0
Left	Left	Right		5	6.3
Left	Right	Left		4	5.0
Left	Right	Right		5	6.3
Right	Left	Left		3	3.8
Right	Left	Right		8	10.0
Right	Right	Left		1	1.3
Right	Right	Right		5	6.3
Right	Left	Left	Right	1	1.3
Left	Right	Right	Left	1	1.3
Total				80	100.0

**Ovulation rechts:
52.3%, nicht sign.**

**Alternierende
Seiten: 51.3%,
nicht sign.**

**Volumen (cm³) von 140 Ovarien von 70 Leichen
wurde bei einer Obduktion ausgemessen.
A=10-13J, B=14-45J, C=46-52J**

Altersgruppe	Rechtes Ovar	Linkes Ovar	P
A, n=7	2.7 ±0.23	1.8 ±0.20	<0.001
B, n=50	6.0 ±1.37	4.2 ±1.05	<0.001
C, n=13	0.8 ±0.20	0.5 ±0.08	<0.001

Perven et al., Bangladesh Med Res Counc Bull. 2014;40:15-7

Der antrale Follikelcount wurde bei 1.423 Frauen (1.014 fertil, 409 infertil) (Alter ca. 34.0 ± 4.4 J) sonographisch bestimmt.

AFC total, median (10%, 90%)	All				
	Left	Right	Ratio ^a	95%CI (%)	<i>p</i>
	9 (3,25)	10 (3, 26)	1.081	[1.03;1.14]	0.002

Total no. of ovaries with AFC >12, *n* (%)

Left ovary	Right ovary	<i>p</i> Values
516 (66.2)	580 (73.4)	<0.001

**Das rechte
Ovar hat eine
grössere
Ovarreserve**

789 führten eine IVF-Stimulation durch, Alter 20-45J.

	Right ovary	Left ovary	P value
Mean number of oocytes collected	3.62 ± 2.47 (0–13)	3.08 ± 2.12 (0–21)	< .001
Mean number of mature oocytes	2.31 ± 1.62 (0–10)	1.80 ± 1.30 (0–8)	< .001
Follicles ≥ 10 mm in diameter on hCG day	6.50 ± 4.05 (1–21)	6.13 ± 3.82 (1–23)	.005
Follicles ≥ 16 mm in diameter on hCG day	2.50 ± 1.97 (0–12)	2.23 ± 1.98 (0–15)	< .001
Normal fertilization rate	79.9%	74.6%	< .001
Mean number of Z1 zygotes	1.79 ± 1.41 (0–11)	0.93 ± 1.03 (0–7)	< .001
Embryo arrest-free rate	66.3%	52.5%	< .001
Mean available number of top-quality embryos on transferred day	1.39 ± 1.04 (0–8)	0.73 ± 0.85 (0–4)	< .001

	Embryos from right ovary only (n = 316)	Embryos from left ovary only (n = 124)	P value
Mean numbers of embryos transfer	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.7	.187
Implantation rates	25.3% (178/704)	20.1% (51/254)	.103
Pregnancy rates	40.8% (129/316)	37% (46/124)	.157

Die Antworten

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frage			
1. Wie lange dauert ein durchschnittlicher Zyklus (Tage)	27	28	29
2. Wie lange dauert die Follikelphase (Tage)	14	15	16
3. Wie lange dauert die Lutealphase (Tage)	13	14	15
4. Auf welcher Seite findet häufiger die Ovulation statt	rechts	gleich häufig	links
5. Welches Ovar ist grösser	rechts	gleich gross	links
6. Welches Ovar hat die grössere Ovarreserve	rechts	gleich gross	links
7. Welches Ovar lässt sich besser stimulieren?	rechts	gleich gut	links

Schwangerschaft nach einem Mammakarzinom – Chancen und Risiken

Retrospektive Analyse von ca. 1.000 Frauen 18-40J, ausgewählt über ein kalifornisches Krebsregister hinsichtlich ihres Kinderwunsches.

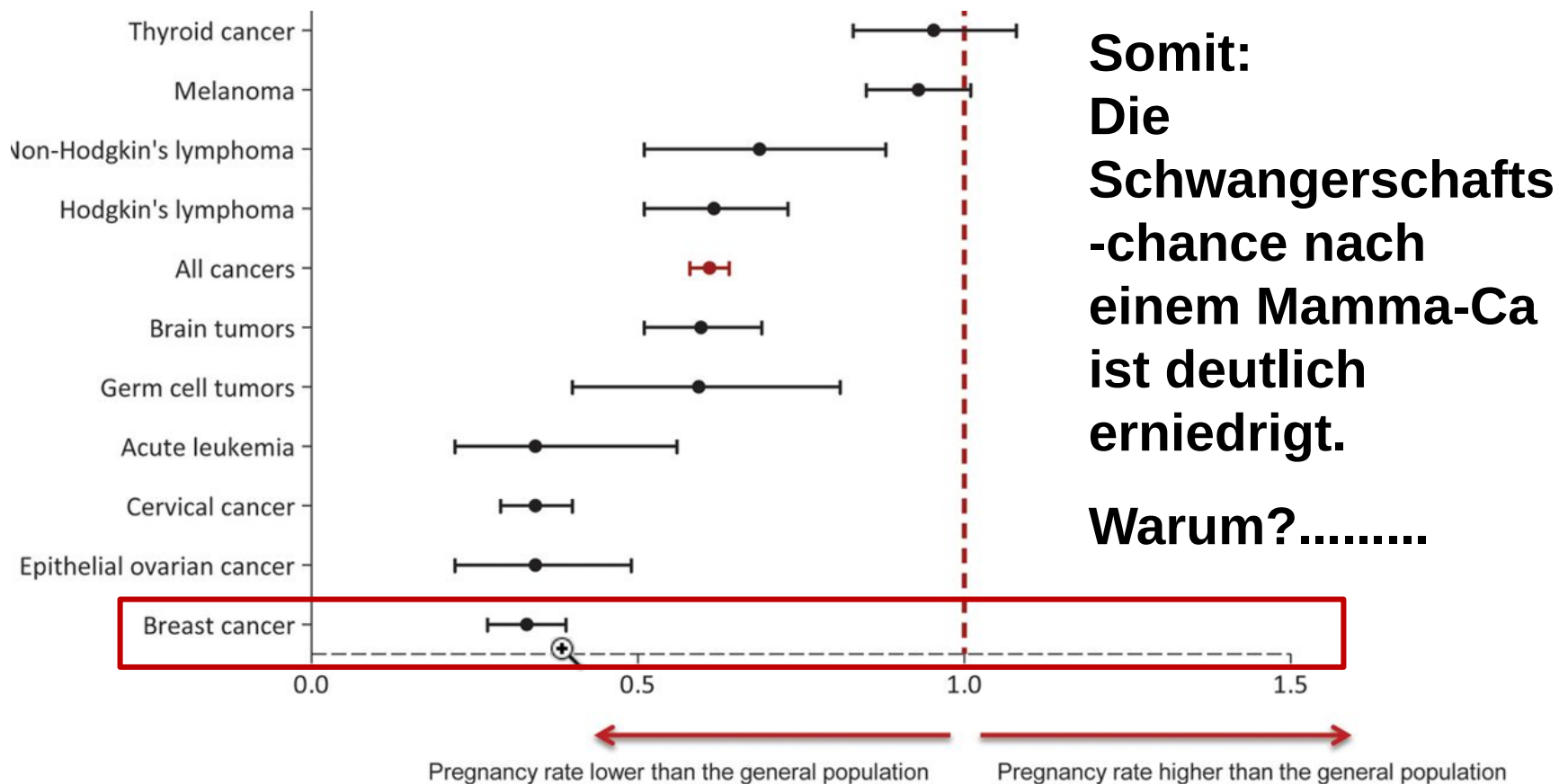
Characteristics of women reporting treatment with potential to impact fertility

	Total sample (n=918)	Type of cancer				
		Leukemia (n=121)	Hodgkin's (n=286)*	Non-Hodgkin's (n=169)*	Breast (n=223)	Gastrointestinal (n=108)
Age at diagnosis, years, mean (SD)	31.5 (6.7)	28.3 (7.2)	27.9 (6.2)	31.6 (6.0)	36.3 (4.0)	34.9 (4.6)
Age at survey, years, mean (SD)	40.9 (8.4)	37.0 (8.3)	36.5 (8.0)	40.5 (7.1)	47.1 (5.9)	44.6 (6.2)
Years since diagnosis, mean (SD)	9.6 (4.4)	8.7 (4.3)	8.6 (4.4)	8.9 (3.9)	10.8 (4.5)	9.7 (4.0)
Children before treatment, (%)	476 (52%)	46 (38%)	105 (37%)	88 (52%)	163 (73%)	76 (70%)
Kinderwunsch nach der Therapie, %	504 (54%)	71 (59%)	181 (63%)	82 (49%)	104 (47%)	61 (56%)

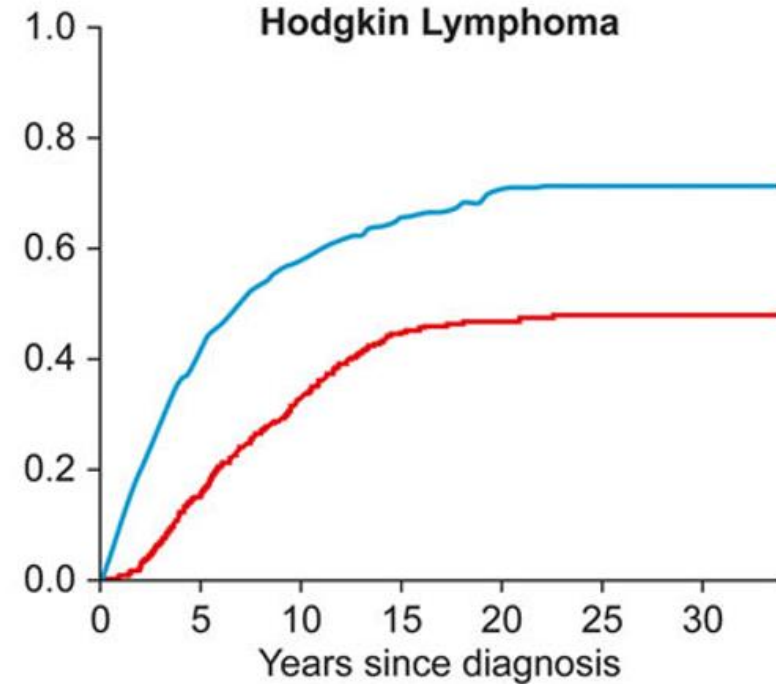
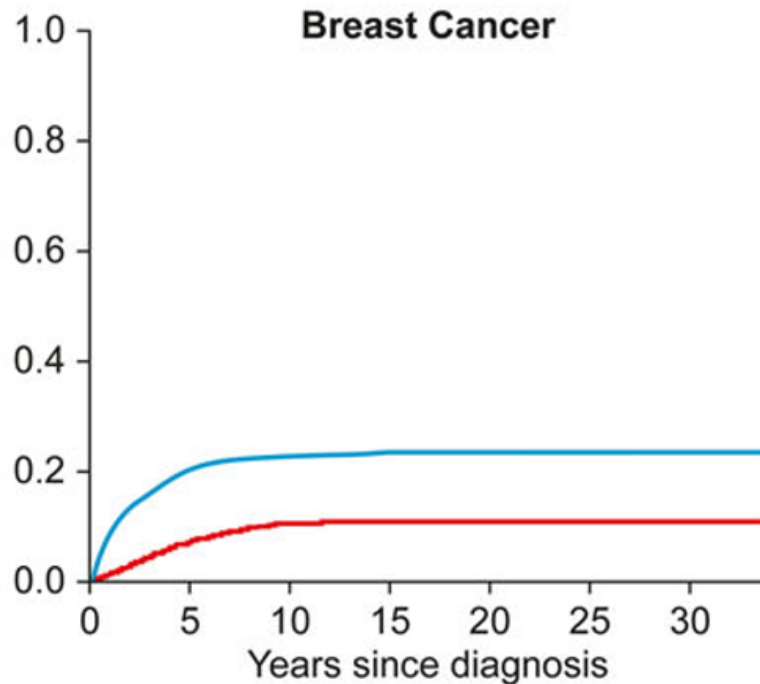
* Data missing from 11 patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin lymphoma

**Somit:
Kinder-
wunsch
ist bei
jeder 2.
Frau nach
einem
Mamma-
Ca (bis
40J) ein
Thema.**

Schwangerschaftschance von Frauen nach einer malignen Erkrankung, adjustiert für Alter, Parität und Ausbildung.



Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft **nach einer Krebserkrankung (rot) im Vgl. zu einer **nicht erkrankten Population (blau)**.**



.....das Zeitfenster für eine SS nach einem Mamma-Ca ist relativ kurz.

162 italienische Onkologen aus allen Regionen des Landes, die auch in die Behandlung des Mamma-Ca eingebunden waren, wurden ca. 2012 u.a. folgendes gefragt:

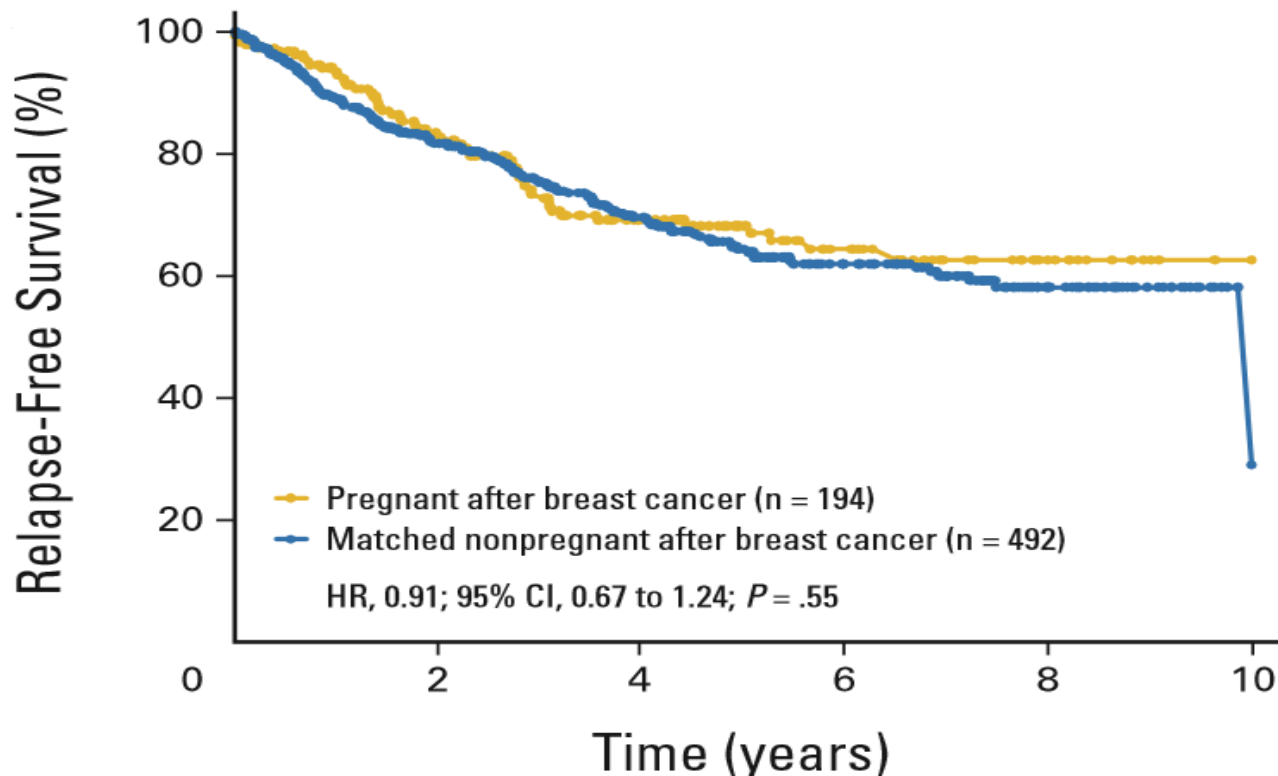
May a pregnancy in women previously affected by BCa increase the risk of recurrence?

Bestätigt von x% der Onkologen:

- 49%** • Yes, because the elevated circulating estrogen levels during pregnancy may induce cellular growth in hidden cancer cells
- 40%** • Yes, but only if pregnancy occurs within 2 years after surgical intervention
- 54%** • No, it doesn't influence the prognosis
- 60%** • No, the pregnancy is not dangerous for the mother, but it presents an increased incidence of malformation and abortion as a consequence of pharmacologic treatments previously used

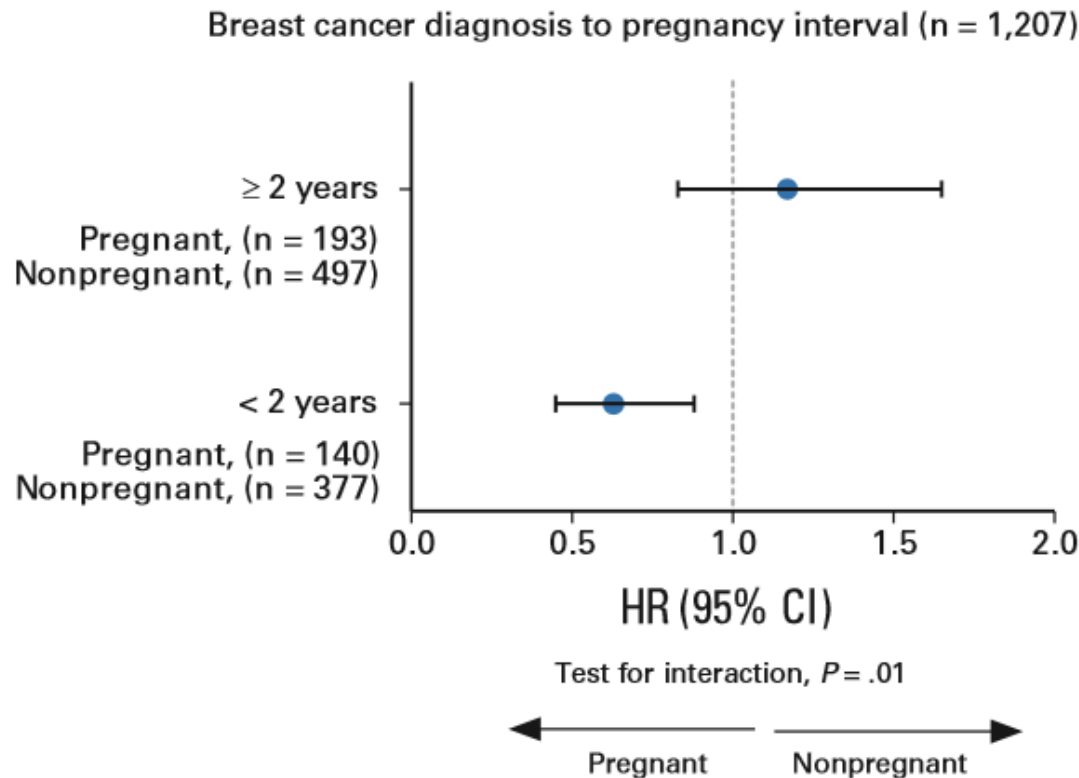
**Somit:
Die Hälfte
der
Onkologen
hat keine
Ahnung!**

Rezidiv-freies Überleben bei Östrogenrezeptor-positiven Frauen (5 Spitäler in Europa) mit einem Mamma-Ca, die irgendwann nach der Diagnose **schwanger (orange) wurden, gematcht mit solchen, die **nicht schwanger (blau)** wurden.**



**Somit:
Eine SS
verschlechtert
nicht die
Prognose bei
einem
Östrogen-
sensitivem
Mamma-Ca.**

Rezidiv-freies Überleben bei Frauen mit einem Mamma-Ca, die ≥ 2 J oder < 2 J nach der Diagnose schwanger wurden.



Somit:
Frauen mit einer SS haben keine schlechtere Überlebenschance. Ist bei einer SS < 2 J nach der Diagnose die Chance sogar besser?

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Eintritt einer Schwangerschaft (HR <1 & $p < 0.05$ = besseres Überleben) im Vergleich zu Nicht-Schwangeren.

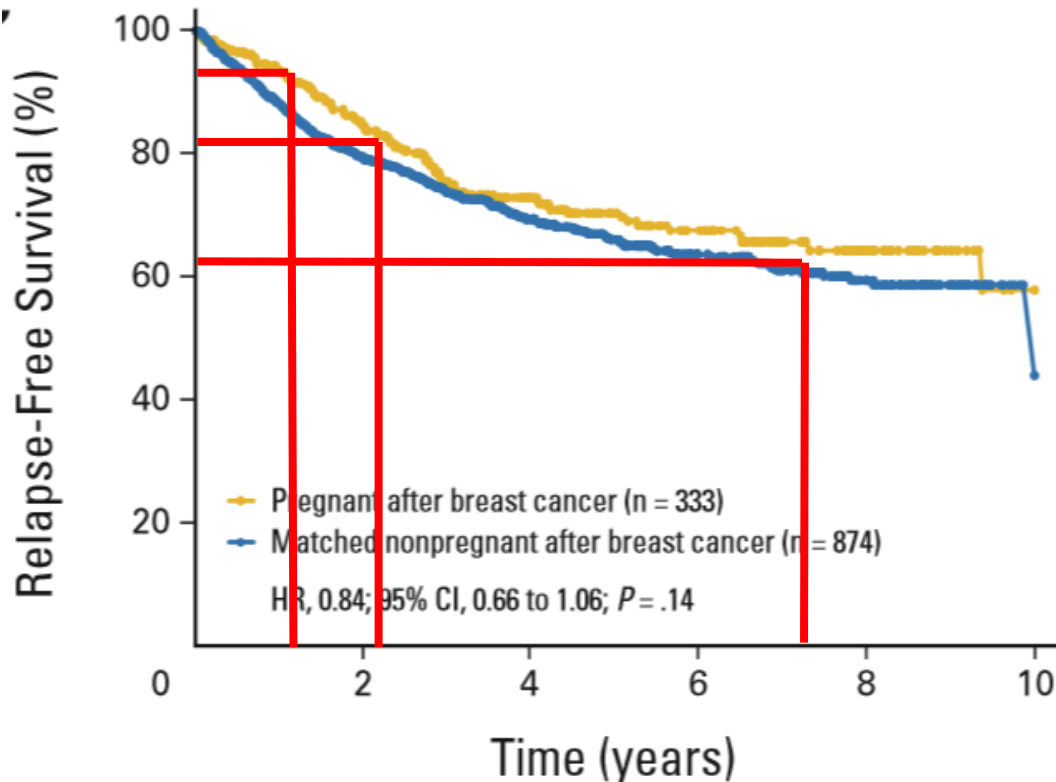
Table 6 Cox's proportional hazards model* for survival in women with breast cancer with time dependent variable stratified by time from diagnosis

Time to subsequent pregnancy (months)	β coefficient	P value	Hazard ratio (95% CI)
<6	0.79	0.579	2.20 (0.14 to 35.42)
6-24	-0.80	0.135	0.45 (0.16 to 1.28)
>24	-0.74	0.009	0.48 (0.27 to 0.83)

*Each stratified model adjusted for age, lymph node status, and tumour size.

Somit: Frauen mit einer SS nach der Ca-Diagnose haben eine höhere Überlebenschance (sign. aber nur bei SS >24 Monate).

Rezidiv-freies Überleben bei allen Frauen mit einem Mamma-Ca, die irgendwann nach der Diagnose **schwanger (orange)** wurden, gematcht mit solchen, die **nicht schwanger (blau)** wurden.



Rezidivrisiko:

- Nach 1 J: 10%
- Nach 2 J: 20%
- Nach 7 J: 40%

Somit: Bei einer SS nach 1 Jahr beträgt das Risiko

- für ein Rezidiv während der SS ca. 10%,
- für ein Rezidiv, wenn das Kind noch in den Kindergarten geht ca. 30%.

Fertilitätsprotektion per Kryokonservierung von Oozyten und Ovargewebe

Bezahlt von den Krankenkassen falls Alter ~15-39J und Risiko einer Amenorrhoe >20%

	Oozyten	Ovargewebe
Möglich bei Rezeptorpos. Karzinom	Ja	Ja
Zeitdauer	2 Wochen	1½-1 Woche
Alter der Pat.	≤ ca. 35J	bis 39J
Geburtenrate*	Ca. 31%*	Ca. 24%*

* Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen, Hrsg.: M. von Wolff & F. Nawroth, in press



1. Kinderwunsch ist ein relevantes Thema bei jeder 2. Frau nach einem Mamma-Ca.
2. Eine SS beeinflusst nicht die Prognose, auch nicht bei Östrogen-sensitiven Tumoren.
3. Eine SS beeinflusst *scheinbar* auch nicht die Prognose, falls die SS $<2J$ nach Diagnose eintritt.
4. Ist somit eine SS kurz nach der Diagnose vertretbar?
5. Sollen wir forciert Oozyten oder Ovargewebe konservieren?

POSITIVE-Studie:

Frauen bis 42J, hormonsensitives Mamma-Ca, endokrine Therapie seit 18-30 Monaten, Kinderwunsch: Unterbrechung der endokrinen Therapie um 2J, um den Kinderwunsch zu realisieren.

**Oozyten von Jugendlichen –
haben diese eine schlechtere
Qualität?**

**Und: sollen wir vor einer
Chemotherapie eher Oozyten
kryokonservieren**

Evidenz von ethnologischen Studien:

Postpubertär traten Schwangerschaften in verschiedenen Völkern seltener auf, als es zu erwarten gewesen war.

Allerdings wurde damals auch darüber spekuliert, dass das postpubertär niedrigere Körpergewicht ursächlich sein kann.

Science. 1931 Aug 28;74(1913):226-7.

ON THE RELATIVE STERILITY OF THE ADOLESCENT ORGANISM.

Hartman CG.

Hum Fertil. 1946 Jun;11(2):33-41.

Adolescent sterility in the human female.

ASHLEY-MONTAGU MF.

Und: Inzwischen wissen wir: in den ersten postmenarchalen Jahren sind die Zyklen unregelmässig und häufiger auch anovulatorisch.

Evidenz von anderen Species (Schweine)

Koenig & Stormshak, Biol Reprod 1993, 49:1158–62:

(Gilt=Ferkel, Sau=erwachsenes Schwein)

TABLE 1. Ovum characteristics in gilts at puberty and third estrus.

Item	First estrus ^a				Third estrus ^a			
	No.	% of total	% of mature	% of countable	No.	% of total	% of mature	% of countable
Total ova recovered	159	33.3*			203	24.1		
Immature	53				49			
Mature	106	66.7*			154	75.9		
Uncountable	32	20.1	30.2		53	26.1	34.4	
Normal	39	24.5	36.8	52.7	48	23.6	31.2	47.5
Indeterminate	27	17.0	25.5	36.5	47	23.2	30.5	46.5
Hyperploid	8	5.0	7.5	10.8	6	2.9	3.9	5.9

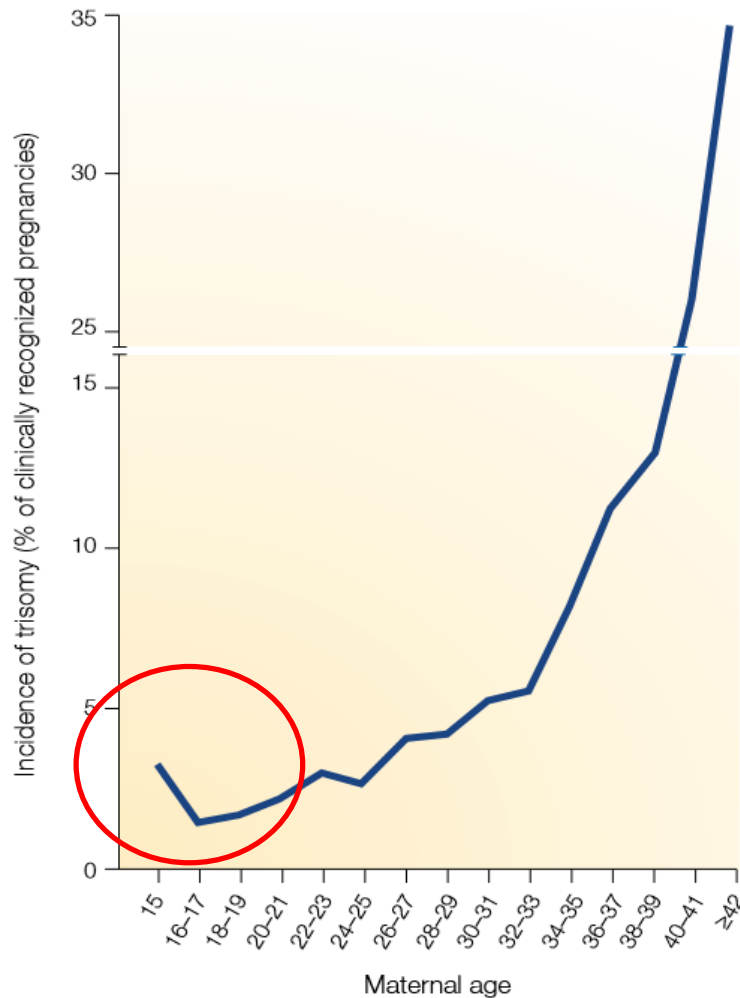
^aOva were collected from 19 first- and 24 third-estrous gilts 45.1 ± 0.7 h after detection of estrous.

*First- vs. third-estrous gilts ($p < 0.06$).

Lechniak et al., Theriogenology, 2007, 68:755-61:

430 in vitro maturierte Oozyten von 41 Ferkeln und 31 Sauen:

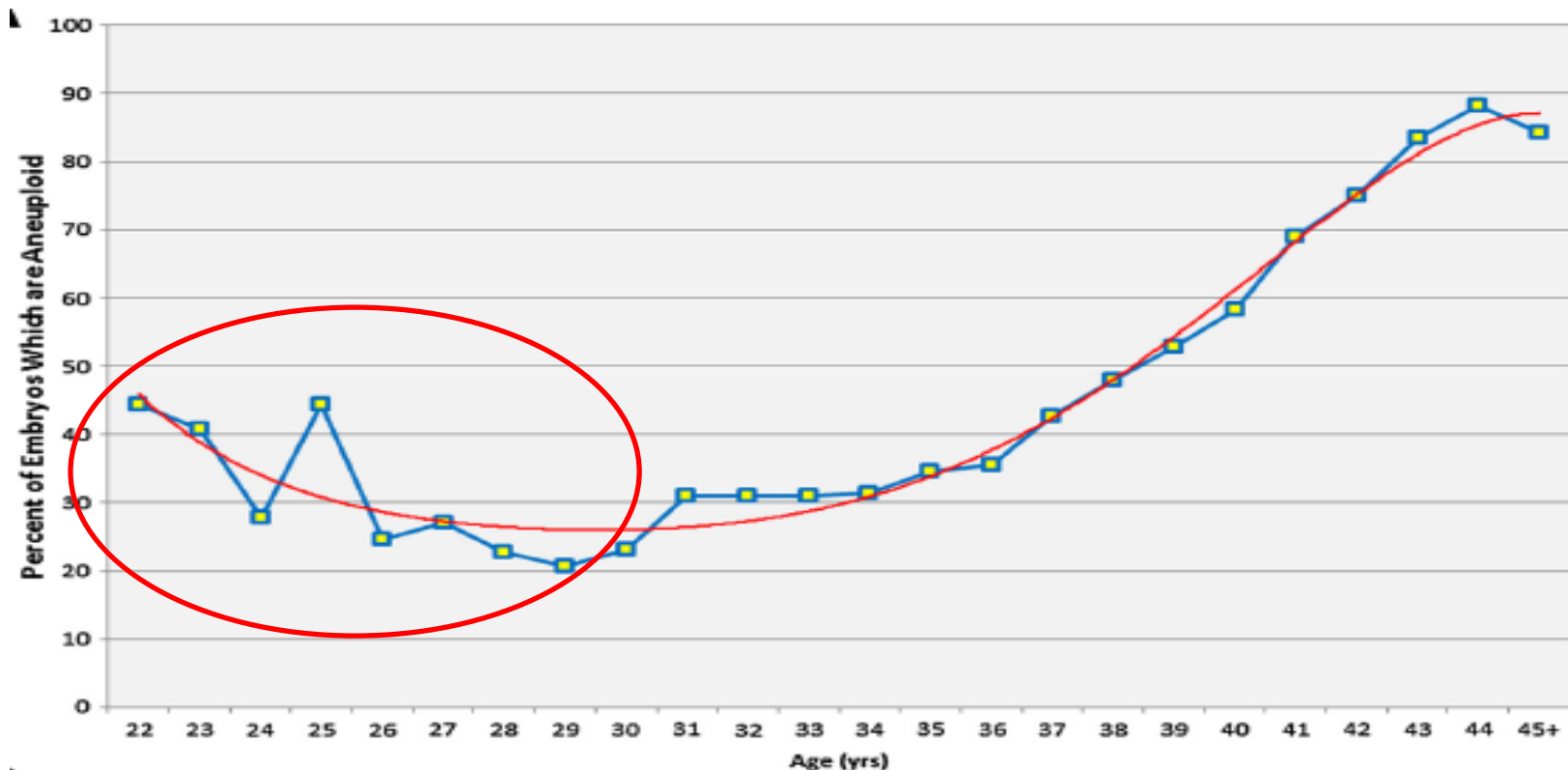
Aneuploidieraten: Ferkel: 10.8%
Sauen: 1.3%



Evidenz von der Prävalenz von Trisomien

Hassold & Hand, Nat Rev Genet 2001, 2:280-91

Evidenz von der Prävalenz embryonaler Aneuploidien



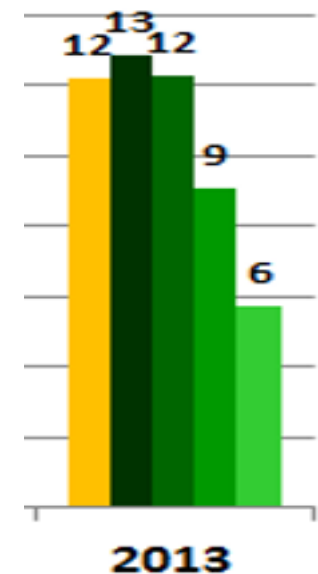
Aneuploide Embryonen in 15.169 Trophektoderm-Biopsien

Evidenz von fertilitätsprotektiven Massnahmen bei postpubertären Mädchen

FertiPROTEKT-Register:

Alter der Mädchen/ Frauen	Anzahl	Minimale Eizellzahl	Maximale Eizellzahl	Durchschnitt
12	1	19	19	18
14	3	10	27	8
15	4	2	15	17
16	5	0	35	10
17	5	0	32	15
18	20	0	32	14

Ø Oozytenzahl
FertiPROTEKT 2013 (gelb:
alle Gruppen, rechts: <30,
31-35, 36-40, >40J)



von Wolff et al., RBM
online 2015

Evidenz von fertilitätsprotektiven Massnahmen bei postpubertären Mädchen

Anzahl reifer und damit kryokonservierter Oozyten bei Frauen <20J im Vgl. zu älteren Frauen in einigen Zentren der USA

Years of Age	Younger than 20 (n = 301)		20-29 (n = 1816)		30-34 (n = 4040)		35 or Older (n = 14,314)		P*
Oocytes retrieved, n (%)									<.0001
5 or fewer	31	10.3	193	10.6	416	10.3	3655	25.5	
6-10	53	17.6	305	16.8	946	23.4	3950	27.6	
11-20	105	34.9	652	35.9	1577	39.0	4634	32.4	
21-30	68	22.6	415	22.9	760	18.8	1521	10.6	
More than 30	44	14.6	251	13.8	341	8.4	554	3.9	
Oocytes cryopreserved, n (%)									<.0001
5 or fewer	45	15.0	283	15.6	700	17.3	4911	34.3	
36-10	67	22.3	421	23.2	1142	28.3	4438	31.0	
11-20	116	38.5	712	39.2	1555	38.5	3891	27.2	
21-30	52	17.3	293	16.1	502	12.4	856	6.0	
More than 30	21	7.0	107	5.9	141	3.5	218	1.5	

OC, oocyte cryopreservation.

* P value calculated using χ^2 test.

Hipp et al., J Pediatr Adolesc Gynecol, 2019



- 1. Postmenarchal ist die Fertilität reduziert.**
- 2. Die Ursachen sind anovulatorische Zyklen, aber wohl auch eine leicht eingeschränkte oozytäre Kompetenz.**
- 3. Die Ovarien lassen sich aber gut stimulieren.**
- 4. Spielt die geringere oozytäre Kompetenz bei der Wahl der fertilitätsprotektiven Massnahme (Oozyte versus Ovargewebe) eine Rolle?**
- 5. Ist es ethisch vertretbar, Jugendliche zu stimulieren und vaginal zu punktieren?**