

# Die ovarielle Reserve – wie berate ich meine Patientinnen

Simone Kobler KWZ



# (Reduzierte) ovarielle Reserve

- Definition
- Aetiologie
- Klinik
- Diagnostik
- Therapie
- Beratung



# Prädiktoren der ovariellen Reserve

- Alter, FSH, AMH
- Antrale Follikelmessung <4 Follikel (beide Ovarien)  
-> reduzierte Schwangerschaftschance



# Basales FSH

- Sehr später Prädiktor
- $>8$  mU/ml kontinuierliche Reduktion Spontankonzeption
- $>11-25$  mU/ml Spontankonzeptionschance deutlich erniedrigt
- Abnahme am 2.-4. ZT, E2 sollte tief sein
- Schwankungen!

# AMH

- 1.27-7 ug/L
- „Sinkende Chance für Lebendgeburt“ bei Werten von 1,0 ug/L und tiefer
-  Endometriose
- PCO-Patientinnen:  bis auf das 2-10 fache

# AMH

Indikationen für AMH Messung:

- < 35 J. mit Zyklusstörungen und oder FSH >8
- > 35 J.
- Verdacht auf reduzierte ovarielle Reserve (z.B nach Chemotherapie oder Endometriose-Operation)
- vor ART (Prädiktor der quantitativen ovariellen Antwort, poor response vs OHSS)

# Definition POI

- Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) = hypergonadotroper Hypogonadismus
- Prävalenz: 1:250 <35j, 1:100 <40j
- „Diagnostische Trias“ für Menopause:  
Amenorrhoe für mindestens 4 Monate  
E2 <30pg/ml und 2 x FSH >40 IU/l,  
(AMH unter Nachweisgrenze)

# Aetiologie POI

- 75%-90% unklar
- Genetische Defekte (z.B. Turner-Mosaik)
- Ovarielle Toxine (CT, RT, Nikotin, Viren)
- Autoimmunerkrankungen (POI als Teil des polyglandulären Autoimmunsyndroms)
- Follikeldysfunktion (Enzymdefekte, Gonadotropinrezeptormutationen)
- Postoperativ (Zystenentfernung, Adnexektomie, Endometriose)

## Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none?

Edgardo Somigliana<sup>1,\*</sup>, Paola Viganò<sup>2</sup>, Francesca Filippi<sup>1</sup>, Enrico Papaleo<sup>2</sup>, Laura Benaglia<sup>1</sup>, Massimo Candiani<sup>2</sup>, and Paolo Vercellini<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Obstet-Gynecol Dept, Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy <sup>2</sup>Obstet-Gynecol Dept, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy <sup>3</sup>Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

\*Correspondence address. Infertility Unit, Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Via M. Fanti, 6, 20122, Milan, Italy. Tel: +39-02-55034304; Fax: +39-02-55034302; E-mail: dadosomigliana@yahoo.it

Submitted on November 29, 2014; resubmitted on February 7, 2015; accepted on March 17, 2015

**ABSTRACT:** The increasing confidence with the techniques of oocyte and ovarian cortex freezing has prompted their potential use for patient categories other than those at risk of early menopause due to cancer treatments. Women affected by every iatrogenic or pathologic condition known to compromise ovarian function severely have been considered as potential candidates for fertility preservation. Among them, women with endometriosis may represent a particularly suitable group since they are at increased risk of premature ovarian exhaustion and about half of them will experience infertility. Based on the currently available notions on the intricate relationships between endometriosis, infertility and damage to the ovarian reserve, we speculate that fertility preservation may be of interest for women with endometriosis, in particular for those with bilateral unoperated endometriomas and for those who previously had excision of unilateral endometriomas and require surgery for a contralateral recurrence. Young age at diagnosis may be an independent but pivotal additional factor to be taken into consideration in the balance of the pros and cons of fertility preservation. On the other hand, we argue against the introduction of fertility preservation for endometriosis in routine clinical practice. To date, only few cases have been reported and there are insufficient data for robust cost-utility analyses. It is noteworthy that endometriosis is a relatively common disease and systematically including affected women in a fertility preservation program would have profound clinical, logistic and financial effects. More clinical data and in-depth economic analysis are imperative prior to recommending its routine use.

**Key words:** endometriosis / fertility preservation / endometrioma

# POI und Endometriose

- Hintergrund: wachsendes Wissen Fertilitätserhalt bei Tumorpatienten
- Toxine in «benignen Situationen» -> Ovar-Schädigung
- Endometriose: erhöhtes Risiko für POI, 50% Sterilität
- Fertilitätserhalt eventuell sinnvoll?



# POI und Endometriose

- Oozyten **Vitrifikation** zunehmend besser
- Vergleichbare Zahlen bei vitrifizierten und frischen Oozyten bezüglich Fertilisation und klinischer SS-Rate
- Endometriose = chronische Erkrankung, grosses Rezidivrisiko (20-50% nach 2-5 Jahren nach OP)

# POI und Endometriose

- Fakt ist: Die «klassische» Endometriomenukleation schädigt dem Ovar -> AMH sinkt nachweislich nach Chirurgie
- Frauen mit beidseitig operierten Endometriomen -> frühere Menopause
- KWZ: 3-Stufen-Therapie (nach Donnez)
- Aber wahrscheinlich schädigt die Endometriose das Ovar per se! (Toxic agents)



# POI und Endometriose

- Bei fehlendem Kinderwunsch: orale Antikonzeption -> Rezidivrisiko 
- Gemäss Übersichtsartikel:

V.a. bei bilateralen Endometriomen oder Rezidiv-Endometriom sollte in Zukunft an Fertilitätserhalt gedacht werden.
- Oozyten-Vitrifikation!
- CAVE: falsche Sicherheit

# Klinik POI



- Amenorrhoe
- Sterilität
- Ggf klimakterische Beschwerden (75%)
- Aber: in 5-10% Spontankonzeption möglich!!!

# Diagnostik POI

- Anamnese: Start plötzlich mit sekundärer Amenorrhoe, Oligomenorrhoe oder abnormer uteriner Blutung
- Familiär?
- Körperliche Untersuchung: Turner?, Struma?, vermehrte Hautpigmentierung? (M. Addison), atrophische Kolpitis?
- TVUS: AFC <4, niedrige Ovarreserve
- Labor: SST, Prolaktin, TSH, FSH, E2, AMH (oft kleiner 0.5ng/ml oder nicht nachweisbar)

# Ggf. weiterführende Diagnostik

- Ausschluss assoziierter Autoimmunerkrankungen (NNR-Insuffizienz, Diabetes mellitus,)
- Schilddrüsen-Autoantikörper: Hashimoto?
- DEXA
- Karyotyp

# Therapie

- Psychologische Beratung
- Hormontherapie

HET zyklisch (E2 und Gestagene)

bei Sterilität: ggf Versuch Hormonstimulation (abhängig vom Spermogramm) ABER: Schwangerschaftsrate wahrscheinlich nicht höher als ohne Therapie (kein bewiesener Benefit)

Eizellspende

## **Kontrazeption:**

Bei POI besteht Möglichkeit einer passageren Follikulogenese ->

bei fehlendem Kinderwunsch an AK denken!

# Beratung in der Praxis



Selma Hayek und Halle Berry  
Mutter mit 41



# Wann ist zu spät zu spät?



- Gianna Nannini, Mutter mit 54

# Problem:

- Zeitspanne, die zur Familienplanung tatsächlich bleibt, wird stark überschätzt
- Durch Medienberichte gefördert
- Viele Frauen unterliegen dem Irrtum, die Fortpflanzungsmedizin könne «alles korrigieren».



# Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age?

Helene W. Hvidman<sup>1,\*</sup>, Kathrine Birch Petersen<sup>1</sup>, Elisabeth C. Larsen<sup>1</sup>, Kirsten Tryde Macklon<sup>1</sup>, Anja Pinborg<sup>2</sup>, and Anders Nyboe Andersen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Fertility Clinic, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark <sup>2</sup>The Fertility Clinic, Copenhagen University Hospital, Hvidovre, Copenhagen, Denmark

\*Correspondence address. E-mail: helene.westring.hvidman@regionh.dk

*Submitted on September 19, 2014; resubmitted on October 7, 2014; accepted on October 16, 2014*

**ABSTRACT:** During the 1970s new contraceptive options developed and legal abortions became accessible. Family planning clinics targeting young women and men provided advice and assistance on contraception. Today, delayed childbearing, low total fertility rates and increasing use of social oocyte freezing create a need for pro-fertility initiatives. Three years ago we established a new separate unit: The Fertility Assessment and Counselling (FAC) clinic. The FAC clinic offers free individual counselling based on a clinical assessment including measurement of serum anti-Müllerian hormone and ovarian and pelvic sonography in women, sperm analysis in men, and a review of reproductive risk factors in both sexes. The FAC clinic includes a research programme with the goal to improve prediction and protection of fertility. Our first proposition is that clinics for individual assessment and counselling need to be established, as there is a strong unmet demand among women and men to obtain: (i) knowledge of fertility status, (ii) knowledge of reproductive lifespan (women) and (iii) pro-fertility advice. Addressing these issues is

# Beratung

- In Kopenhagen: Fertility Assessment and Counselling Clinic (FAC)
- Ziel: Sterilitäts-Prävention
- Durchschnittsalter der Pat, die sich meldeten: 33j, eher hoher Ausbildungsstatus und gutes Einkommen
- Paare wollten ihre Chancen wissen, bzw. wie lange sie das Schwangerwerden «aufschieben» können

**Table 1 Risk evaluation form used for structured risk evaluation of female clients attending the Fertility Assessment and Counselling Clinic (FAC) at Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Denmark.**

Name:		Personal ID:		
Risk factors	Parameter	Low risk	Medium risk	High risk
Female age				
Age	Age, years	Under 35	35–39	40 or above
Ovarian reserve and cycle length				
Cycle length	Days	23–35	More than 35	Less than 23
Antral follicle count (Sum of both ovaries)	N	11–30	5–10 or more than 30	Less than 5
Anti-Müllerian hormone	pmol/l	10–50	5–9 or higher than 50	Lower than 5
Gynaecological history and general health				
Months of trying to conceive	Months	Less than 6	6–12	Longer than 12
Pelvic inflammatory disease	N	0	1–2	3 or more
Ectopic pregnancy	N	0	1	2 or more
Endometriosis	Yes/no	No	Yes	Endometriomas
Pelvic surgery	Yes/no	No	Intestinal surgery	Surgery in ovaries/tubes
Uterine fibroids (submucosal/intramural fibroids)	Major diameter	0	Less than 3 cm	More than 3 cm
Intraperitoneal fluid/uterine malformation/hydrosalpinx	Yes/no	No		Yes
Previous chemotherapy	Yes/no	No		Yes
Genetic dispositions and intrauterine exposure				
Maternal age at menopause	Age, years	Above 50	45–50	Less than 45
Mother smoked during pregnancy	Yes/no	No		Yes
Lifestyle factors				
BMI	Kg/m <sup>2</sup>	20–30	Lower than 20 or 31–35	More than 35
Waist/hip ratio		0.8 or lower	Higher than 0.80	
Smoking	Number per day	0	1–10	More than 10
Alcohol	Drinks per week	0	1–6	7 or more
Caffeinated beverage	Cups per day	Less than 6	More than 6	
Physical activity		Mild/moderate	Excessive	
Work environment factors				
Stress		None/moderate	Highly	



**Suddenly, to Herbert's horror, Jane's biological clock started ticking...**

# Beratung

- Nach der Konsultation meinten 35% der Frauen und 19% der Männer, dass sie früher versuchen werden, schwanger zu werden.
- Konklusion: es braucht Beratung, va. der Frauen über 30
- Frauen sind grundsätzlich bereit, sich über Fertilität und auch «social freezing» zu informieren
- Ovulationshemmer können Zyklusstörungen «verschleiern»

# Beratung

- durch erfahrene Frauenärzte
- Ein individualisierter Ratschlag ist oft schwierig zu erteilen
- Man kann nicht in die Zukunft blicken 😊
- Problem: wenn jemand als «high risk» identifiziert wird, ist sie plötzlich ein Patientin, obwohl Schwangerschaft eventuell auch ohne Hilfe eingetreten wäre.
- Als «low risk» bezeichnet, wartet man evtl. zu lange...

# Ovarielle Reserve unter oraler Antikonzeption

- AMH und AFC erniedrigt (20%)
- Ovarielles Volumen 50%
- Effekt reversibel innert 3-6 Monaten
- Cave: Ovulationshemmer können POI maskieren!

Ovarian reserve assesment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan (Human reproduction 05/2015, K. Birch Petersen et al.)



©2006 MARK PARISI DIST. BY UFS INC.

offthemark.com

MARK  
PARISI

Permission granted to [veterinaryteam.dvm350.com](http://veterinaryteam.dvm350.com) to post online permanently

# Take home 1

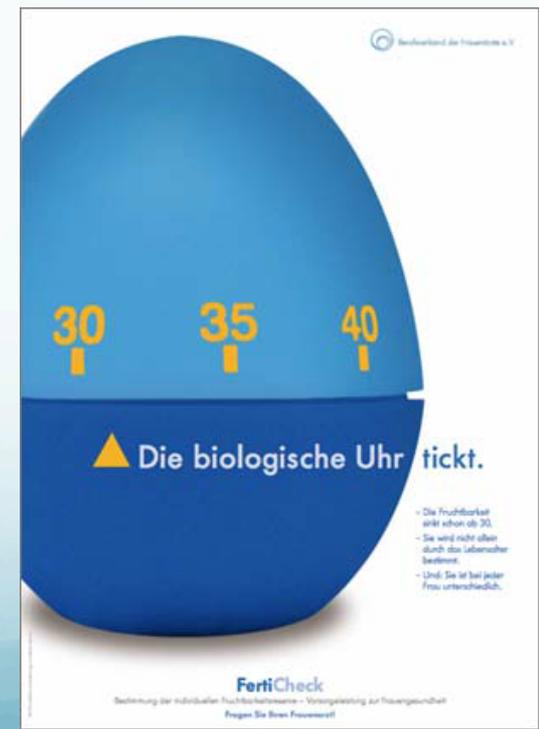
- POI und fehlender Kinderwunsch: Antikonzeption!
- POI = Indikation für eine HET
- Vor Chemotherapie an Ovarfreezeing oder Oozyten-Vitrifikation denken!
- Bei Endometriose und anderen gonadotoxischen Zuständen an Vitrifikation denken!

# Take home 2

- Wenn eine Frau über 30j in der Praxis die Pille will  
-> Kinderwunsch einmal andiskutieren. Ggf.

Risikoabschätzung für spätere Sterilität durchführen

- Bei Singles: Social freezing eine Option  
(Wird im KWZ angeboten)



DANKE

