

Kinderwunsch bei prämaturner Ovarialinsuffizienz

Krankheitsbild und individuelle Behandlungsansätze

Die prämaturne Ovarialinsuffizienz bedeutet für die Patientin einen frühzeitigen Verlust der ovariellen Funktion mit der Klinik des Östrogenmangels und ferner geringe Chancen auf eine Schwangerschaft. Bei Kinderwunsch bietet die Eizellspende beste Chancen, sie ist bei uns aber nicht erlaubt, wodurch die Paare zusätzlich in eine psychisch schwierige Situation geraten. In diesem Artikel werden Behandlungsansätze vorgestellt, die eventuell Erfolg haben.

CHRISTIANE WACHTER, ALEXANDRA KOHL SCHWARTZ



Christiane Wachter

Die Prävalenz der prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POI) liegt bei etwa 1% in der Bevölkerung. In der Kinderwunschsprechstunde sind diese Frauen daher gehäuft anzutreffen.

Für die POI ursächlich sind *seitens der Patientin*

- chromosomale Auffälligkeiten wie das Turner-Syndrom oder das Fragile-X-Syndrom
- immunologische Ursachen, die eine Destruktion des Follikelpools bewirken und andere endokrine Organe (wie Schilddrüse oder Nebennierenrinde) betreffen können, sowie
- eine Karzinomerkkrankung mit Chemotherapie oder Radiatio.

iatrogene Ursachen sind

- die radikale Sanierung einer Endometriose, vor allem bei Endometriomen mit Destruktion des Restovars, oder
- eine Ovarektomie im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen wie zum Beispiel ein Ovarialkarzinom oder Tuboovarialabszess.

Diagnostik und Klinik

Die POI ist als Verlust der ovariellen Funktion vor dem 40. Lebensjahr definiert. Als Diagnosekriterien zählen

niedrige Östradiol- und erhöhte Gonadotropinpiegel entsprechend einem hypergonadotropen Hypogonadismus nach WHO-III-Schema. Laborchemisch muss

- das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) zweimalig im Abstand von 4 Wochen > 25 IU/l liegen und
- zusammen mit einer Zyklusstörung in Form einer Amenorrhö oder Oligomenorrhö über mindestens 4 Monate auftreten (1).

Im Rahmen der Diagnostik wird empfohlen, eine Chromosomenanalyse, den Ausschluss einer fragilen X-Prämutation und die Beurteilung des endokrinen Systems durch Abnahme der 21-Hydroxylase-Autoantikörper bzw. der Thyreoperoxidase-Antikörper zum Ausschluss eines Morbus Addison oder einer immunologischen Schilddrüsendiffunktion vorzunehmen, welche mit einer endokrinen POI vergesellschaftet sein können (1).

Klinisch zeigt sich das Bild einer Östrogenmangelsituation mit den typischen menopausalen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Konzentrationsstörungen, Libidoverlust, vaginaler Atrophie sowie deren Langzeitfolgen auf die kardiovaskuläre Gesundheit und die Knochengesundheit. Frauen mit Menstruationsstörungen sollten deshalb nach derartigen Symptomen gefragt werden; die Beschwerden können auch nur intermittierend auftreten, entsprechend den Schwankungen der ovariellen Aktivität (1).

Genauere Ausführungen zur Definition, zu den Ursachen und zur Diagnostik sowie zur Klinik der POI finden Sie im Artikel von Susanna Weidinger (Seite 8–13).

Die typische Situation bei POI und Kinderwunsch

Die Rate der spontanen Schwangerschaften bei Frauen mit POI liegt aufgrund der restlichen Ovar-

Merkmale

- Bei menopausalen Beschwerden und Zyklusstörungen an die prämaturne Ovarialinsuffizienz (POI) denken.
- Spontane Schwangerschaftsrate zirka 5%, vor allem vor dem 40. Lebensjahr
- Wenn das Vollbild der POI noch nicht erreicht ist, Behandlungsoptionen mit niedrigen Chancen individuell besprechen (z. B. IVF-Naturelle®).
- Die Therapie mit Eizellspende bietet eine gute Chancen auf Verwirklichung des Kinderwunsches; dazu ist die Therapie im Ausland notwendig.
- Behandlungsversuche können helfen, im Rahmen des psychologischen Prozesses die Erkrankung zu akzeptieren.

funktion bei zirka 5% und ist damit sehr niedrig. Gleichzeitig gibt es keine Therapieansätze, die eine bewiesene Verbesserung der ovariellen Aktivität, der Ovulationsrate oder der natürlichen Konzeptionsrate bewirken (1).

Abwägungen in der Kinderwunschsprechstunde

Eine realistische Chance auf eine Schwangerschaft kann deshalb nur die Eizellspende bieten, welche in der Schweiz und in einigen Nachbarländern nicht erlaubt ist. Die psychische Belastung durch die Diagnose ist meist sehr gross. Sowohl die Diagnose als auch die Östrogenmangelsituation machen die Patientinnen vulnerabel für depressive Verstimmungen. Das Verhältnis zwischen Gesetzeslage bei uns bezüglich der Eizellspende und dem Wunsch nach einem eigenen Kind erschwert die psychische Situation der betroffenen Paare weiter. Der Grossteil der Betroffenen hat zudem den sehr grossen Wunsch nach einem genetisch eigenen Kind.

Der Übergang in die postmenopausale Situation ist als Kontinuum zu verstehen. Deshalb trifft man in der Kinderwunschsprechstunde gehäuft Patientinnen, welche die Diagnosekriterien für eine POI erfüllen und intermittierend noch Zyklen mit Follikelreifung durchlaufen. Andere Frauen weisen eine stark reduzierte ovarielle Reserve entsprechend einem hypergonadotropen Hypogonadismus auf, ohne bereits für die POI-Diagnose zu qualifizieren. Besteht eine Amenorrhö < 3 Monate, treten Ovulationen noch gehäuft auf (1). Solange es noch zu Ovulationen kommt, gibt es eine, wenn auch geringe Chance auf eine Schwangerschaft.

Wer sind die «poor responder»?

In der Kinderwunschbehandlung werden die Patientinnen, die sehr schlecht auf eine ovarielle Hyperstimulation mittels Gonadotropinen ansprechen, als «poor responder» bezeichnet. Nach den Bologna-Kriterien des Konsensus der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) sind «poor responder» definiert durch mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- erhöhtes mütterliches Alter von mindestens 40 Jahren und alle bekannten genetischen und erworbenen Ursachen, die mit einem reduzierten Follikelpool zusammenhängen
- vorangegangene schlechte Reaktion im Sinne von 3 oder weniger Oozyten bei konventioneller Stimulation oder
- niedrige ovarielle Reserve mit einem antralen Follikelcount von < 5 bis 7 oder einem Anti-Müller-Hormon-(AMH-)Wert von < 0,5 bis 1,1 ng/ml.

Somit ist für die Diagnostik mindestens ein voll stimulierter Zyklus notwendig (2).

Die «poor response» wird als Frühzeichen ovariellen Alterns respektive reduzierter ovarieller Reserve ge-

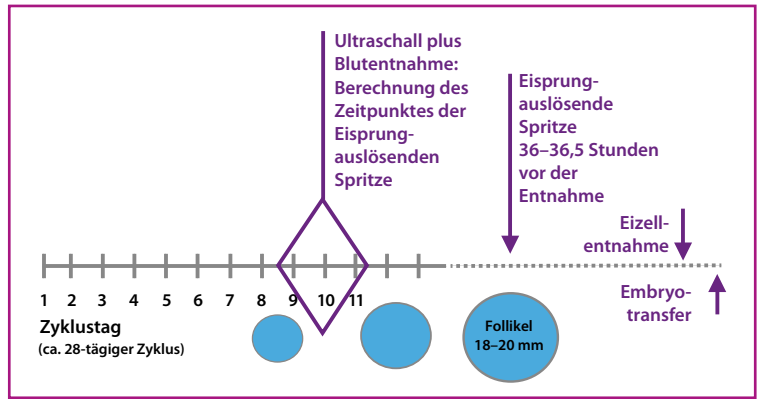


Abbildung: Ablauf einer IVF-Naturrelle (adaptiert nach [17]).

sehen (3). Somit handelt es sich bei den POI-Patientinnen und den «poor responder» um ein Kollektiv, das sich zum Teil in beiden Definitionen wiederfindet bzw. das durch eine reduzierte bis fast erloschene Ovarreserve gekennzeichnet ist.

Eine ausreichende Follikelreifung ist aufgrund des stark reduzierten Follikelpools nicht oder nur eingeschränkt möglich.

Individuelle Therapieansätze

Als individuelle Therapieansätze mit dem Wissen um die niedrigen Schwangerschaftschancen können zum Beispiel eine *FSH-Suppression durch eine Vorbehandlung mit Östrogenen* oder die *In-vitro-Fertilisation (IVF) im natürlichen Zyklus bei noch sporadisch erfolgreicher Follikelreifung* versucht werden.

Stimulation nach östrogenen Vorbehandlung

Aufgrund erhöhter FSH-Level bei erschöpfter ovarieller Reserve ist eine konventionelle Stimulation oft nicht Erfolg versprechend, da die Hypophyse durch Ausschüttung von vermehrtem FSH bereits versucht, die Ovarien zu stimulieren. Diese können jedoch aufgrund des geringen Follikelpools nicht mehr reagieren.

Stimulationen mit Gonadotropinen im Rahmen einer IVF-Behandlung sind nur bei einem FSH-Wert von < 15 IU/l empfohlen, bei darüber liegenden FSH-Spiegeln liegen die Schwangerschaftschancen pro Behandlungszyklus unter 5% (4). Bei erhöhten FSH-Werten und somit bereits zunehmend eingeschränktem Follikelpool mit reaktiv hypergonadotroper Situation bewirkt eine exogene Zufuhr von FSH kaum eine bessere Reaktion der Ovarien. Im Patientinnenkollektiv der «poor responder» erzielte eine Dosissteigerung bis 450 IU im Vergleich zu niedrig dosierter Stimulation mit 150 IU FSH keinen Benefit (5).

Zu beachten: Für die Chance auf Schwangerschaft ist die Eizellqualität und erst sekundär die Eizellanzahl entscheidend. Denn jüngere Frauen mit höheren FSH-Spiegeln haben bessere Chancen auf eine Schwangerschaft als Frauen über 40 Jahre mit niedrigeren FSH-Werten (6).

Ein Therapieansatz ist die *Vorbehandlung mit Sexualsteroiden, insbesondere mit Östradiol oder Ethinyl-östradiol*. Zum Beispiel wird hierbei eine Pille oder orales Östradiol ($3 \times 2 \text{ g/Tag}$) im Vorzyklus oder luteal verabreicht nach Evaluation und Aufklärung über das Thromboserisiko. Es wird davon ausgegangen, dass dadurch die FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse durch negative Rückkopplung supprimiert wird und die Ovarien anschliessend empfindlicher auf endogenes oder auch exogenes FSH reagieren und somit letzte Follikelreserven rekrutiert werden. Ein weiterer Effekt der Vorbehandlung mit Östrogen ist, dass die Follikulogenese synchronisiert wird und ein vorzeitiger LH-Anstieg möglichst verhindert wird (7). Bei Patientinnen mit erschöpfter ovarieller Reserve treten gehäuft Ovulationsstörungen durch frühzeitige Follikelrekrutierung und frühzeitigen LH-Anstieg auf. Die Vorbehandlung mit Östrogenen bei «poor responder» kann einen Benefit vor einer Stimulation bringen (8, 9), die Studienlage dazu ist jedoch uneinheitlich, und Studien sind rar.

IVF-Naturelle

Ist die ovarielle Reserve fast erloschen, kann durch eine Gonadotropin-Stimulation kein multifollikuläres Wachstum mehr erzielt werden, womit als einzige bleibende Option das Monitoring des natürlichen Zyklus bleibt. Finden noch Menstruationen statt, kann den Paaren ein Zyklusmonitoring angeboten werden. Im Falle einer Follikelreifung kann eine Behandlung mittels IVF im natürlichen Zyklus im Sinne einer IVF-Naturelle® angeboten werden.

Bei der sogenannten IVF-Naturelle®, welche eine Sonderform der IVF darstellt, wird weitgehend auf eine Hormonstimulation verzichtet. Dieser Behandlungsform liegt die Hypothese zugrunde, dass der natürliche Zyklus bessere Embryonen hervorbringt und diese Form der Behandlung sowohl für die Gesundheit der Frau als auch der Kinder vorteilhafter ist (14). Hierbei wird der eine im natürlichen Zyklus wachsende Follikel meist ohne Narkose abpunktiert, die Oozyte fertilisiert und schliesslich der Embryotransfer durchgeführt. Der Ablauf ist in der *Abbildung* dargestellt.

Häufig auftretendes Problem in diesem Patientinnenkollektiv ist die vorzeitige Ovulation durch frühzeitigen LH-Anstieg auch bei noch kleinem Follikel. Die Modifikation mit Clomiphen 25 mg/Tag ab dem 7. Zyklustag (16) oder die Gabe von nicht steroidal Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen) ab einer Leitfollikelgrösse von $> 14 \text{ mm}$ kann die Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Ovulation minimieren (10, 11), ohne grosse Nebenwirkungen zu verursachen. Durch die Anwendung von Clomiphen wird die Anzahl vorzeitiger Ovulationen reduziert, und somit ist häufiger ein Embryotransfer möglich (12). Die Gabe von nicht steroidal Antiphlogistika hat keinen negativen Ein-

fluss auf die Reife der Eizellen, die Implantationsrate oder die Embryoqualität (11).

Es gibt die Hypothese, dass die IVF-Naturelle® generell bessere Chancen bietet aufgrund der natürlichen Follikulogenese sowie eines Endometriums, dessen Rezeptivität nicht durch eine hormonelle Überstimulation beeinflusst ist. Im Kollektiv der «poor responder» oder bei beginnender POI sind die Chancen auf eine Schwangerschaft gering. Im Falle einer Eizellgewinnung kann mit dieser Technik jedoch eine verbesserte Chance auf eine Schwangerschaft im Vergleich zur Spontankonzeption geboten werden (13).

Als Parameter zur Beurteilung des Outcomes eignet sich die Höhe des basalen FSH-Levels bei der *Natural-Cycle-IVF*. Jedoch gibt es eine grosse Variabilität zwischen den Zyklen, sodass die Chancen im nächsten Zyklus wieder anders aussehen können. «Poor responder» können von IVF-Naturelle® profitieren (14). Vor allem bei jüngeren Patientinnen mit «poor response» ist die unstimulierte IVF eine effektive Behandlungsmöglichkeit (13, 15). Es konnte gezeigt werden, dass Frauen in jüngerem Alter sowie mit kürzerer Sterilitätsdauer von der IVF-Naturelle® profitieren, während der AMH-Wert und andere Sterilitätsfaktoren sich nicht auf die Erfolgsrate auswirken (15).

Die Kommunikation mit dem Paar

Bei allen Therapieversuchen muss dem Paar offen kommuniziert werden, dass die Chancen bei POI per se suboptimal sind, um Enttäuschungen aufgrund falscher Erwartungen vorzubeugen. Möglicherweise findet eine vorzeitige Ovulation statt, es kann keine Oozyte gefunden werden, oder es erfolgt keine Befruchtung. Oft schätzen Kinderwunschpaare aber den Versuch einer Behandlung, auch wenn diese nicht zum gewünschten Erfolg führt. Erfahrungsgemäss kann ein Therapieversuch ihnen bei der Verarbeitung und der Akzeptanz der Erkrankung helfen, und sie können nach dem Ausschöpfen der Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin über Alternativen nachdenken.

Eizellspende?

Die beste Chance auf ein Kind wird den Patientinnen mit POI mit der Eizellspende geboten. Dabei werden einer jungen Spenderin nach ovarieller Stimulation Oozyten durch eine Follikelpunktion entnommen und mit den Spermien des Partners der Empfängerin fertilisiert. Anschliessend erfolgt der Embryotransfer meist nach künstlichem Aufbau des Endometriums der Empfängerin mit Östrogenen und anschliessender Transformation durch Gestagene.

Die Eizellspende ist in der Schweiz gesetzlich verboten, weshalb betroffene Paare das Ausland für die Behandlung aufsuchen.

Schwangerschaften bei Patientinnen mit POI nach

Eizellspende gelten als Hochrisikoschwangerschaften und sollten in einer speziellen pränatalmedizinischen Abteilung betreut werden. Vor Eintreten einer Schwangerschaft sollte die Ursachendiagnostik der POI abgeschlossen sein, um eventuelle Auswirkungen auf die Schwangerschaft besser behandeln zu können.

Bei Frauen mit Turner-Syndrom oder nach Anthrazyklin- oder Cyclophosphamid-haltiger Chemotherapie oder mediastinaler Radiatio ist besonders die kardiale Situation zu beachten, denn endokrinologische Ursachen erfordern eine Mitbehandlung weiterer entgleister endokriner Systeme (1).

Aufgrund der rechtlichen Situation sowie der ethischen Überlegungen befinden sich viele Paare im Dilemma zwischen Kinderwunsch, Gesetz und ethischen Einstellungen.

Weitere Hinweise

Wenn aufgrund der POI-Symptomatik mit einer Hormonersatztherapie begonnen wird und die Patientin die Möglichkeit für eine Spontankonzeption weiterhin haben möchte, sollten Gestagene, die keine Ovulationshemmung verursachen, bevorzugt verordnet werden. Gleiches gilt für Präparate, die ein östrogenfreies Intervall erlauben, denn die ovarielle Rückkopplung auf die Hypophyse sollte möglichst gering gehalten werden (16).

Dr. med. Christiane Wachter
E-Mail: christiane.wachter@luks.ch

und
PD Dr. med. Alexandra Kohl Schwartz

Luzerner Kantonsspital
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Webber L, Davies M, Anderson R et al.: Management of women with premature ovarian insufficiency. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. *N. Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-937. doi: 10.1093/humrep/dev027.
2. Ferraretti AP, La Marca A, et al. (ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition): ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1616-1624. doi: 10.1093/humrep/der092.
3. De Boer EJ, den Tonkelaar I, et al. (OMEGA-project group): A low number of retrieved oocytes at in vitro fertilization treatment is predictive of early menopause. *Fertil Steril.* 2002 May;77(5):978-985. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02972-2.PMID: 12009354
4. Bancsi LF, Huijs AM, den Ouden CT et al.: Basal follicle-stimulating hormone levels are of limited value in predicting ongoing pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000 Mar;73(3):552-557. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00552-x.PMID: 10689012
5. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC et al. (OPTIMIST study group): Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2496-2505. doi: 10.1093/humrep/dex318.PMID: 29121326
6. Van Rooij JA, Laszlo F et al.: Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003 Mar;79(3):482-488. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04839-2.
7. Farquhar C et al.: Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. PMID: 28540977.
8. Kim CH, You RM, Kang HJ, Ahn JW, et al.: GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pretreatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. *Clin Exp Reprod Med.* 2011 Dec;38(4):228-233. doi: 10.5653/ceerm.2011.38.4.228. Epub 2011 Dec 31.PMID: 22384447
9. Fisch B, Royburt M, Pinkas H et al.: Augmentation of low ovarian response to superovulation before in vitro fertilization following priming with contraceptive pills. *Isr J Med Sci.* 1996 Dec;32(12):1172-1176.
10. Kawachiya S, Matsumoto T, Bodri D et al.: Short-term, low-dose, non-steroidal anti-inflammatory drug application diminishes premature ovulation in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online.* 2012 Mar;24(3):308-313. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.12.002.
11. Kohl Schwartz AS, Burkard S, Mitter VR, Leichtle AB, Fink A, Von Wolff M.: Short-term application of ibuprofen before ovulation. *Facts Views Vis Obgyn.* 2020 Oct 8;12(3):179-184.
12. von Wolff M, Nitzschke M, Stute P, Bitterlich N, Rohner S.: Low-dosage clomiphene reduces premature ovulation rates and increases transfer rates in natural-cycle IVF. *Reprod Biomed Online.* 2014 Aug;29(2):209-215. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.04.013.
13. Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J et al.: Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles. *Fertil Steril.* 2009 Oct;92(4):1297-1301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1765.
14. Feldman B et al.: In vitro fertilization following natural cycles in poor responders. *Gynecol Endocrinol* 2001 Oct;15(5):328-334.
15. von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fäh M.: Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Mar;299(3):883-889. doi: 10.1007/s00404-018-5034-8.
16. Ludwig M.: Gynäkologische Endokrinologie. Ein Handbuch für die Praxis. 3. Auflage 2019.
17. <https://ivf-naturelle.de/>