

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

News-Screen Assistierte Reproduktion

Walch K

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (1)

(Ausgabe für Österreich), 13-14

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 13-14

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072007636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Testing and Interpreting Measures of Ovarian Reserve: A Committee Opinion

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Currently there is no uniformly accepted definition of decreased ovarian reserve (DOR), as the term may refer to three related but distinctly different outcomes: oocyte quality, oocyte quantity, or reproductive potential. Available evidence concerning the performance of ovarian reserve tests is limited by small sample sizes, heterogeneity among study design, analyses and outcomes, and the lack of validated outcome measures.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Die sog. „ovarielle Reserve“ gibt das reproduktive Potenzial gemäß der vorhandenen Eizellen und deren Qualität an, wobei Frauen mit „diminished ovarian reserve“ (DOR) jene sind, welche sich im reproduktiven Alter befinden und einen regelmäßigen Zyklus haben, jedoch deutlich schlechter auf ovarielle Stimulationstherapie (COH) ansprechen und niedrigere Befruchtungs- und Schwangerschaftsraten haben als ihre „Altersgenossinnen“.

Ziel der Bestimmung der ovariellen Reserve ist, dem Kinderwunschpaar durch diese zusätzliche prognostische Information eine bessere Beratung bezüglich der Erfolgchancen der verschiedenen Kinderwunschtherapien geben zu können. Durch das Wissen um die ovarielle Reserve kann ggf. besser zwischen den einzelnen Behandlungsoptionen gewählt werden. Die Autoren der Übersichtsarbeit weisen jedoch dezidiert darauf hin, dass alle Tests nicht als „absolut“ anzusehen sind und auch eine DOR nicht zwingend Unfruchtbarkeit und Misserfolg der Methoden der assistierten Reproduktion bedeutet, zumal es derzeit keine einheitlich akzeptierte und klare Definition für DOR gibt.

Es existieren verschiedene Screeningtests zur Evaluierung der ovariellen Reserve:

- Biochemische Tests:
 - Basale Blutabnahme: FSH, Östradiol, Inhibin B und AMH
 - Stimulationstest: Clomiphen-Citrat-Challenge-Test (CCCT)
- Ultrasonographische Bestimmung des antralen Follikelpools (AFC) und des ovariellen Volumens

Der Sinn dieser Tests ist, jene Patientinnen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für DOR aufweisen und bei denen daher ein schlechteres Ansprechen auf COH und eine niedrigere Schwangerschaftsrate zu erwarten sind.

In dieser sehr lesenswerten Arbeit werden sämtliche derzeit gängigen Tests auf die Merkmale „Sensitivität“, „Spezifität“, „positive predictive value“ (PPV) und „negative predictive value“

(NPV) hin in Abhängigkeit des gewählten Cut-off-Wertes evaluiert und jeweils Zuverlässigkeit, Vorteile und Grenzen angegeben.

Zusammenfassend weisen die Autoren darauf hin, dass

- alle diskutierten Tests eine große Anzahl falsch-positiver Ergebnisse zeigen, wenn sie in einer „Low-risk“-Population angewendet werden (z. B. bei jungen Patientinnen ohne Kinderwunsch!),
- basales Inhibin B, ovarielles Volumen und basales Östradiol als singular angewandte Screeningtests für DOR ungeeignet sind,
- FSH der weitest verbreitete Screeningtest ist, jedoch eine große Variabilität von Zyklus zu Zyklus und innerhalb eines Zyklus aufweist – im Gegensatz zu AMH und AFC, welche diesbezüglich „stabiler“ und dadurch vielversprechender erscheinen,
- ovarielle Ansprech- und Schwangerschaftsraten jedoch besser sind, wenn das basale FSH in diesem Zyklus im Normbereich ist (wenn es in den Vorzyklen erhöht war),
- ein CCCT eine leicht höhere Sensitivität zur Detektion einer DOR aufweist als der basale FSH-Wert und
- AMH und AFC die höchste Spezifität hinsichtlich Detektion von DOR und Vorhersage des ovariellen Ansprechens auf COH aufweisen, es jedoch bisher wenig hochqualitative Daten betreffend die Korrelation zwischen AMH/AFC und Schwangerschaftsraten gibt.

■ A Retrospective Evaluation of Prognosis and Cost-Effectiveness of IVF in Poor Responders According to the Bologna Criteria

Busnelli A, et al. *Hum Reprod* 2015; 30: 315–22.

Abstract

Study Question: Do the Bologna criteria for poor responders successfully identify women with poor IVF outcome? **Summary Answer:** The Bologna criteria effectively identify a population with a uniformly low chance of success. **What Is Already Known:** Women undergoing IVF who respond poorly to ovarian hyper-stimulation have a low chance of success. Even if improving IVF outcome in this population represents a main priority, the lack of a unique definition of the condition has hampered research in this area. To overcome this impediment, a recent expert meeting in Bologna proposed a new definition of poor responders ('Bologna criteria'). However, data supporting the relevance of this definition in clinical practice are scanty. **Study Design, Size, Duration:** Retrospective study of women undergoing IVF-ICSI between January 2010 and December 2012 in two independent infertility units. Women could be included if they fulfilled the definition of poor ovarian response (POR) according to Bologna criteria prior to initiation of the cycle.

Women were included only for one cycle. The main outcome was the live birth rate per started cycle. The perspective of the cost analysis was the one of the health provider. Participants/Materials, Setting, Methods: Three-hundred sixty-two women from two independent Infertility Units were selected. A binomial distribution model was used to calculate the 95 % CI of the rate of success. Characteristics of women who did and did not obtain a live birth were compared. A logistic regression model was used to adjust for confounders. The economic analysis included costs for pharmacological compounds and for the IVF procedure. The benefits were estimated on quality-adjusted life years (QALY). To develop the model, we used the local life-expectancy tables, we applied a 3 % discount of life years gained and we used a 0.07 improvement in quality of life associated with parenthood. Sensitivity analyses were performed varying the improvement of the quality of life and including/excluding the male partner. The reference values for cost-effectiveness were the Italian and the local (Lombardy) gross domestic product (GDP) pro capita per year in the studied period and the upper and lower limits suggested by NICE. Main Results and the Role of Chance: Overall, 23 women had a live birth (6 %, 95 % CI: 4–9 %), in line with the previous evidence. This proportion did not significantly differ in the different subgroups of poor responders. Positive predictive factors of success were previous deliveries (adjusted OR = 3.0, 95 % CI: 1.1–8.7, P = 0.039) and previous chemotherapy (adjusted OR = 13.9, 95 % CI: 2.5–77.2, P = 0.003). Age, serum AMH, serum FSH and antral follicle count were not significantly associated with live birth. The total cost per live birth was 87 748 Euros, corresponding to 49 919 Euros per QALY. This is above both the limits suggested by NICE for cost-effectiveness and the Italian and local GDP pro capita. Sensitivity analyses mainly support the robustness of the conclusion. Limitations, Reasons for Caution: We lack a control group and we cannot thus exclude that an alternative definition of poor responders may be equally if not more valid. Moreover, independent validations are warranted prior to concluding that IVF is not cost-effective. Women should thus not be denied treatment based on our findings. Noteworthy, there is also not yet a consensus on the most appropriate economic model to be used. Wider Implications of the Findings: We recommend the use of the Bologna criteria when designing future studies on poor responders. Large multi-centred international studies are now required to draw definite conclusions on the economic profile of IVF in this situation. Study Funding/Competing Interests: None. Trial Registration Number: Not applicable.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

„Poor ovarian response“ (POR) ist sowohl für die Patientin als auch für den behandelnden Arzt eine frustrierende Situation, deren Management unklar ist und kontrovers diskutiert wird. Die exakte Prognose dieser Patientinnengruppe ist im Wesentlichen ungewiss, was auch durch den Umstand verstärkt wird, dass > 40 verschiedene Definitionen für POR existieren und daher sämtliche Studien durch große Heterogenität charakterisiert sind.

Die im Jahr 2011 publizierten sog. „Bologna-Kriterien“ sollen nun zur einheitlichen Definition beitragen, wobei die vorlie-

gende Studie zum Ziel hat, ebendiese Kriterien in der klinischen Praxis an Patientinnen zu evaluieren, bei denen vor Beginn des IVF-Zyklus ein POR diagnostiziert war. Dabei wurden an 2 italienischen IVF-Zentren retrospektiv die Daten von insgesamt 362 Frauen evaluiert, welche die Bologna-Kriterien für POR erfüllten (2 von 3 Kriterien):

- Anamnestiche Risikofaktoren: Alter ≥ 40 Jahre, ovarielles Endometriom oder vorangegangene Operation am Ovar, St. p. Chemotherapie, genetische Auffälligkeiten/chromosomale Aberrationen, Verkürzung des Menstruationszyklus
- Vorangegangener IVF-Zyklus, bei dem ≤ 3 Eizellen gewonnen werden konnten, oder vorangegangener IVF-Zyklus, welcher vorzeitig abgebrochen werden musste (weil sich auf eine Standardstimulationsdosis von zumindest 150 IE FSH/d ≤ 3 Follikel entwickelt haben)
- Verringerte ovarielle Reserve: AFC < 5 oder AMH $\leq 0,5$ ng/ml

40 % der Frauen wurden im „Short“- , 38 % im Antagonisten- und 22 % im „Long“-Protokoll stimuliert, wobei die mittlere FSH-Startdosis bei 450 IE lag. Bei 27 % konnten keine oder lediglich pathologische Eizellen aufgefunden werden; insgesamt 44 % der Frauen hatten keinen Embryotransfer. In lediglich 9 % der Fälle kam es zum Eintreten einer klinischen Schwangerschaft, die LBR lag bei 6 %. Positiv prädiktive Faktoren waren vorangegangene Lebendgeburten (OR 3,0), welche 10 % der Frauen hatten, und St. p. Chemotherapie (OR 13,9) bei 6 Frauen (3 davon hatten im Rahmen der Studie eine Lebendgeburt). Weder Alter noch AMH-, FSH-Spiegel oder AFC waren signifikant mit der LBR assoziiert.

Aufgrund der niedrigen Erfolgchance der Subgruppe an IVF-Patientinnen, welche von POR betroffen sind, stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Behandlung auch vor gesundheitsökonomischem Hintergrund, wobei die vorliegende Studie klar zeigen konnte, dass IVF bei POR nicht kosteneffektiv ist: Die durchschnittlichen Kosten pro Lebendgeburt wurden mit 87.748 EUR berechnet, wohingegen die „quality-adjusted life years“ (QALY), in welche der Zugewinn an Lebensqualität durch Elternschaft mit einbezogen wird, mit 49.919 EUR angegeben wurden.

Generell halte ich diese Studie für sehr interessant und äußerst wichtig in der Aufklärung betroffener Paare, bei welchen die zu erwartende niedrige Erfolgsrate ehrlich und individuell unter Einbeziehung der Behandlungsrisiken und -kosten diskutiert werden muss. Es konnte zudem durch die italienische Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die Bologna-Kriterien in der klinischen Praxis valide angewendet werden können, und es ist zu hoffen, dass künftige Studien in diesem prognostisch schlechten Kollektiv nach dieser einheitlichen Definition durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: katharina.walch@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)