

Kinderwunsch der Frau ab 40 Jahren

Der Anteil der Frauen ab 40 Jahren in der Kinderwunschsprechstunde steigt seit Jahren. Der Zeitdruck, die abnehmende Ovarreserve und die oft fehlende Kostenübernahme durch die Krankenkasse erfordern oft ein anderes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen als bei jüngeren Frauen. Da die Behandlungen individualisiert erfolgen müssen, sind allgemeine therapeutische Empfehlungen nur begrenzt möglich. Aufgrund dessen wird im Folgenden versucht, eine Antwort auf konkrete Fragen zu finden und diese versuchsweise zu einer therapeutischen Gesamtempfehlung zusammenzuführen.

Ursachen der reduzierten Fertilität ab einem Alter von 40 Jahren

Folgende potenzielle Sterilitätsfaktoren spielen insbesondere im höheren Alter eine Rolle:

- Sinkende Oozyten- und Embryoqualität
- Zunahme endokriner Faktoren, z. B. eine Follikelreifungsstörung, eine Störung der Ovulation, eine Follikelpersistenz und eine Lutealphaseninsuffizienz
- Zunahme organischer Faktoren, z. B. eine zunehmende Häufigkeit von fertilitätseinschränkenden Myomen und Endometriose
- Zunahme tubarer Faktoren wie chlamydien- und endometrioseinduzierte Störungen der Tubenfunktion

- Akkumulation von Toxinen wie Nikotin und Umweltgiften
- Andrologische Faktoren wie Erektionsstörungen (Die Inzidenz zeitweise auftretender Erektionsstörungen beträgt im Alter von 30 Jahren etwa 30% und steigt pro Lebensjahrzehnt um ungefähr 10% an.)
- Zunehmende Abortrate:
 - Mit 30 Jahren etwa 15%
 - Mit 40 Jahren etwa 30%
 - Mit 45 Jahren etwa 50%

Fazit

Sterilitätsfaktoren sind vielfältig. Liegen anders als bei einer idiopathischen Sterilität klar definierte Faktoren vor, die mit einem Verfahren der assistierten Reproduktion überbrückt werden können, z. B. bei einem Tubenfaktor die In-vitro-Fertilisation (IVF) oder bei einem andrologischen Faktor die intrauterine Insemination (IUI) bzw. intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), ist die Erfolgchance einer Sterilitätstherapie höher und eine individuelle Verschiebung der oberen Altersgrenze für eine Therapie ggf. gerechtfertigt (▣ Abb. 1).

Chancen einer Spontankonzeption ab 40 Jahren

Die Datenlage ist uneindeutig, da die Erfolgchancen erheblich von der individuellen Situation abhängen. Liegen zusätzliche organische Sterilitätsfaktoren vor (s. oben) oder wurde in jüngeren Jahren schon einmal erfolglos eine Schwanger-

schaft angestrebt, sind die Chancen deutlich geringer, als wenn kein anderweitiger Sterilitätsfaktor vorliegt oder sogar schon einmal eine Schwangerschaft erzielt wurde.

Eine grobe Orientierung geben die Daten der Hutterer, einer Kirche, deren Anhänger überwiegend in den USA leben und bei denen eine Kontrazeption nicht erlaubt ist. Die Daten zeigen, dass auch noch im Alter von 40–45 Jahren eine Schwangerschaft mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit eintreten kann (▣ Abb. 2, [13]). Ein Trend für die Chance einer Spontankonzeption lässt sich auch aus der Studie von Dunson et al. [5] ableiten. Hatten gesunde Paare ohne Sterilitätsanamnese zum idealen Zeitpunkt Geschlechtsverkehr, d. h. gemäß dieser Studie 2 Tage vor der Ovulation, betrug die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei Frauen im Alter von 30–34 Jahren maximal etwa 35%, im Alter von 35–39 Jahren maximal 30%. Frauen >39 Jahre wurden nicht untersucht. Die Zahlen lassen aber erwarten, dass zu Beginn des fünften Lebensjahrzehnts noch eine relevante Schwangerschaftschance besteht.

Fazit

Die Chancen einer Spontankonzeption sinken zwar bei Frauen ≥40 Jahre deutlich, sind aber für den Versuch einer Spontankonzeption noch hinreichend hoch, soweit keine Pathologie des Genitaltrakts vorliegt und das Spermogramm normal ist.

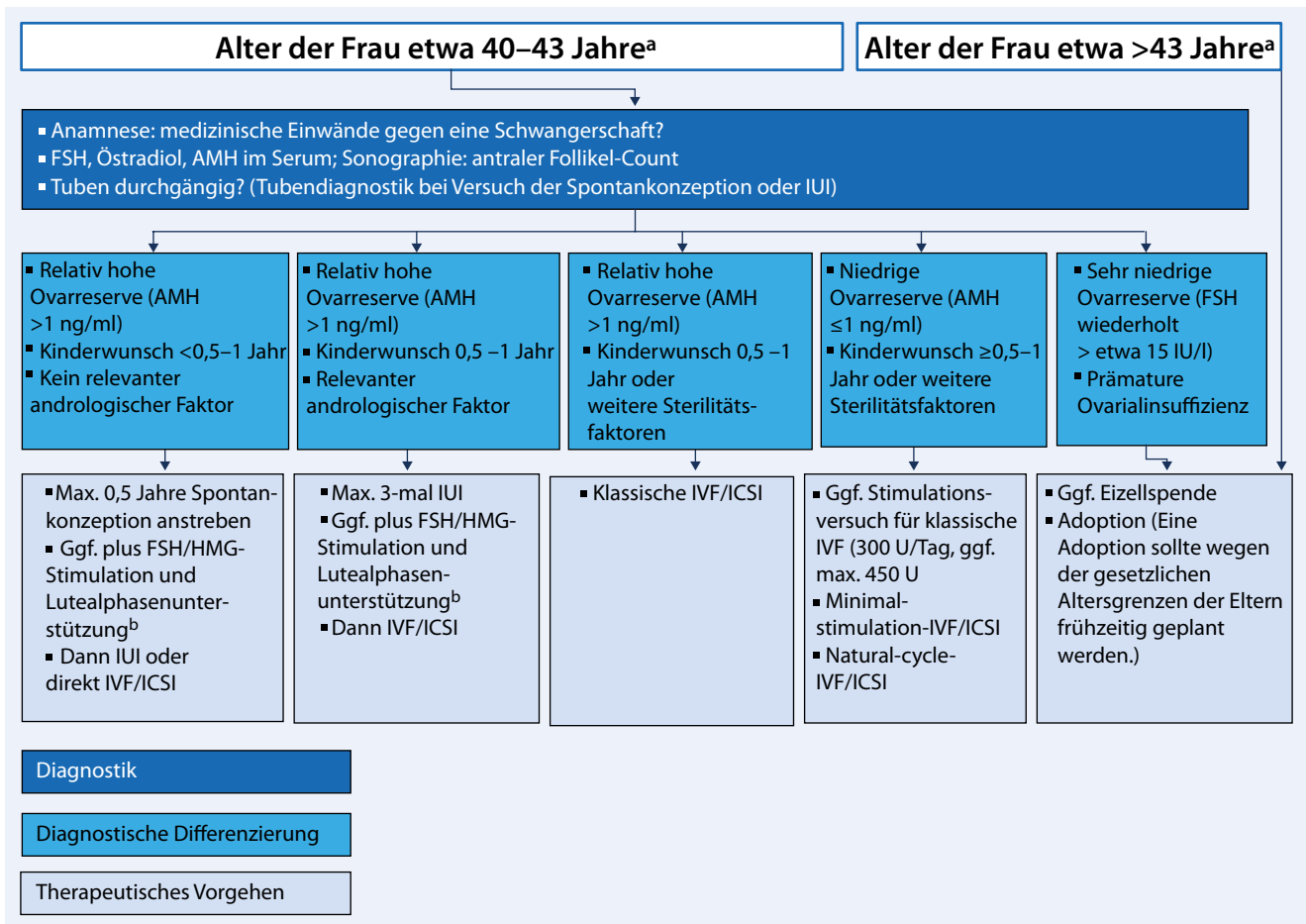


Abb. 1 ▲ Versuch einer diagnostischen und therapeutischen Gesamtempfehlung. ^a Altersangaben dienen der groben Orientierung, da individuell andere Grenzen gelten können. Beim Mann ist das Alter aus rein reproduktionsbiologischer Sicht weitgehend vernachlässigbar. ^b Bei unregelmäßigen Zyklen, Verdacht auf Follikelreifungsstörung und Verdacht auf Lutealphaseninsuffizienz. AMH Anti-Müller-Hormon; FSH follikelstimulierendes Hormon; HMG humanes Menopausen gonadotropin; ICSI intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IUI intrauterine Insemination; IVF In-vitro-Fertilisation. (Adaptiert nach [18])

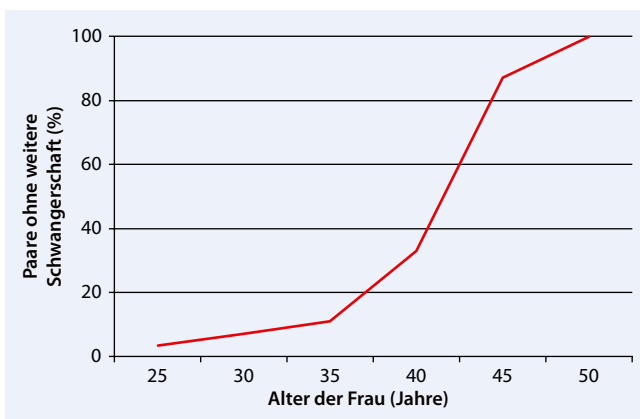


Abb. 2 ◀ Spontankonzeption bei Paaren, die der Kirche der Hutterer angehören, in Relation zum Alter. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit in der jeweils angegebenen Altersgruppe, nicht mehr schwanger zu werden. (Adaptiert nach [13])

Erfolgschancen der Spontankonzeption im Vergleich zu Verfahren der assistierten Reproduktion

Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus und ungeschützten Geschlechtsverkehr liegt bei einer gesunden Frau im Alter von 35–39 Jahren bei etwa 30% [5]. Die Schwangerschaftsrate bei einer klassischen IVF beträgt in der gleichen Altersgruppe pro Frischtransfer mit einem Embryo ungefähr 15%, bei 2 übertragenen Embryonen sind es ca. 30% [3]. Allerdings ist bei einer klassischen IVF ein monatlicher Frischtransfer in der Regel kaum möglich.

» Jedem Paar sollte zunächst die Chance auf eine Spontankonzeption gegeben werden

Da somit eine Spontankonzeption ohne eine relevante Pathologie des Reproduktionstrakts immer noch der effektivste und letztlich auch der preisgünstigste und risikoärmste Weg zu einer Schwangerschaft ist, sollte jedem Paar – auch im Alter von ≥ 40 Jahren – zunächst die Chance auf eine Spontankonzeption gegeben werden. Allerdings sind eine gute Beratung hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts des Geschlechtsverkehrs und ggf. bei einem unregelmäßigen Zyklus ein Zyklusmonitoring oder gar eine milde Stimulation zu erwägen. Auch sollte im Unterschied zu jüngeren Paaren die Diagnostik einschließlich Abklärung der Tubenfunktion und Spermogramm frühzeitig durchgeführt werden. Erste Schritte in Richtung einer assistierten Reproduktion können erwogen werden, wenn der Kinderwunsch länger als 0,5–1 Jahr besteht und die Erfolgswahrscheinlichkeit der angestrebten Techniken hoch ist (■ Abb. 1).

Fazit

Liegen kein länger bestehender Kinderwunsch und keine relevanten Sterilitätsfaktoren wie ein andrologischer oder ein Tubenfaktor vor, ist der Versuch einer Spontankonzeption oft erfolgversprechender als ein Verfahren der assistierten Reproduktion. Ein solcher Versuch sollte allerdings zeitlich limitiert werden.

Nutzen und Durchführung der intrauterinen Insemination

Eine IUI ist nur bei einer auf diese Weise therapierbaren Subfertilität des Mannes oder bei einer Erektions- und/oder Ejakulationsschwäche sinnvoll, wenn das Verfahren mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit zu einer Schwangerschaft führt. Somit ist eine IUI bei idiopathischer Sterilität oder bei einem Spermogramm, das eine Gesamtzahl von < 1 Mio. gut motiler Spermien pro Insemination erwarten lässt, nicht sinnvoll. Auch wenn unter diesen Bedingungen Schwanger-

Gynäkologische Endokrinologie 2014 · 12:9–15 DOI 10.1007/s10304-013-0578-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. von Wolff
Kinderwunsch der Frau ab 40 Jahren

Zusammenfassung

Spontankonzeption. Kinderwunschtherapien bei Frauen ab 40 Jahren haben eine begrenzte Erfolgchance. Die schnell abnehmende Fertilität erfordert eine Behandlung, die schnellstmöglich zu einer Schwangerschaft führt. Konkret bedeutet dies, dass bei einem erst seit 0,5–1 Jahr bestehenden Kinderwunsch und Fehlen relevanter Sterilitätsfaktoren eine Spontankonzeption anzustreben ist.

Intrauterine Insemination und In-vitro-Fertilisation. Eine intrauterine Insemination sollte nur bei einem eindeutigen andrologischen Sterilitätsfaktor und auch nur über wenige Monate bis zu einem maximalen Al-

ter von etwa 42 Jahren durchgeführt werden. Eine klassische In-vitro-Fertilisation (IVF) ist bei einer guten Ovarreserve einer Natural-cycle-IVF vorzuziehen. Eine Natural-cycle-IVF kann bei einer erwarteten „poor response“ erwogen werden. Eine klassische IVF sollte nur erfolgen, wenn die Geburtenchance pro Stimulationszyklus mindestens 5% beträgt. Damit liegt die Altersobergrenze bei etwa 43–44 Jahren.

Schlüsselwörter

Unfruchtbarkeit · Alter · Ovarreserve · Intrauterine Insemination · In-vitro-Fertilisation

Infertility treatment for women over 40 years old

Abstract

Spontaneous conception. Infertility treatment for women over 40 years of age has a limited chance of success. The rapidly decreasing fertility requires a treatment with the highest chance of pregnancy per treatment time. If a woman has been trying to become pregnant for less than 0.5–1 year and if infertility factors such as tubal blockage or low sperm count have been excluded, spontaneous conception should be envisaged.

Intrauterine insemination and In vitro fertilization. Intrauterine insemination (IUI) should only be performed if an andrological infertility factor has definitely been diagnosed and should be limited to only a few

treatment cycles and to a maximum female age of approximately 42 years. Conventional in vitro fertilization (IVF) should be preferred over a natural cycle IVF in cases where there is a high ovarian reserve. A natural cycle IVF can be considered in expectation of a poor response. A conventional IVF should only be performed if the expected chance of fertilization per stimulation cycle is at least 5%. In this case the female age limit for a conventional IVF is around 43–44 years.

Keywords

Infertility · Age · Ovarian reserve · Intrauterine insemination · Fertilization in vitro

schaften generiert werden können, ist die Chance doch zu gering, als dass bei dem gegebenen Zeitdruck eine solche Therapie vertretbar wäre. Entsprechend sollte, wenn die o. g. Indikationen nicht gegeben sind, unverzüglich eine IVF/ICSI angestrebt werden – dies auch vor dem Hintergrund, dass bei einem Alter der Frau von 40 Jahren die Kosten einer IUI oft nicht mehr von den Krankenkassen übernommen werden.

» Bei idiopathischer Sterilität ist eine intrauterine Insemination nicht sinnvoll

Da bei Frauen im höheren Alter häufiger Follikelreifungs- und Ovulationsstörungen auftreten können, sind eine begleitende Gonadotropinstimulation und eine Ovulationsinduktion zu erwägen. Allerdings müssen hier die Kosten der Medikamente, die mehrere 100 € pro Zyklus betragen können, in den Entscheidungsprozess einbezogen werden.

In ■ Abb. 3 sind die Schwangerschafts- und Geburtenraten nach 469 IUI bei 168 Frauen mit einer heterogenen Sterilitätsanamnese unter einer begleitenden Clomifencitrat- oder Gonadotropinstimulation dargestellt. Die Daten belegen nachdrücklich, dass eine IUI im Alter von > 40 Jahren wenig effektiv ist. Es können zwar noch Schwangerschaften

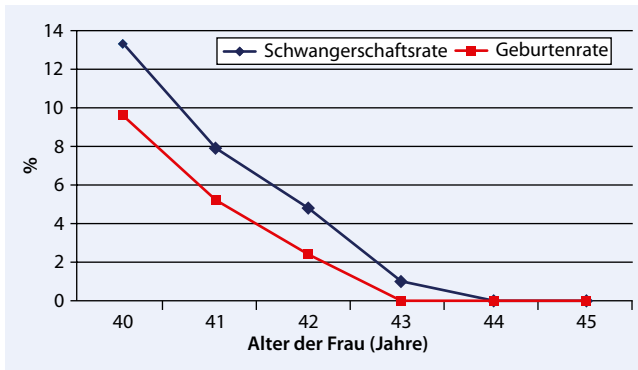


Abb. 3 ▲ Schwangerschafts- und Geburtenrate nach 469 IUI bei 168 Frauen unterschiedlichen Alters. Die Indikationen für die IUI waren u. a. ein andrologischer Faktor (38%), eine geringgradige Endometriose (35%), eine Oligo- bzw. Anovulation (20%) und eine unerklärte Sterilität (21%). IUI Intrauterine Insemination. (Adaptiert nach [4])

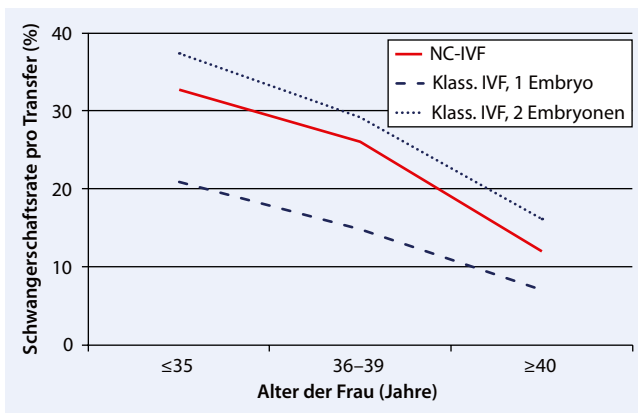


Abb. 4 ◀ Schwangerschaftsraten pro Transfer in Abhängigkeit vom Alter der Frau bei einer modifizierten NC-IVF [16] und bei einer klassischen IVF mit 1–2 Embryonen. IVF In-vitro-Fertilisation; NC „natural cycle“. (Adaptiert nach [3])

generiert werden, die Geburtenrate aber ist aufgrund der im Alter zunehmenden Abortrate nur noch minimal.

Fazit

Eine IUI sollte nur durchgeführt werden, wenn eindeutig ein andrologischer Faktor vorliegt, aufgrund dessen das Verfahren eine relevante Verbesserung der Schwangerschaftschancen erwarten lässt.

Natural-cycle-IVF vs. klassische IVF/ICSI

Das Ziel einer jeden IVF/ICSI-Therapie bei Frauen ≥ 40 Jahre sollte sein, mit einem vertretbaren Kostenaufwand und geringen Risiko schnellstmöglich eine Schwangerschaft zu erreichen. Hierbei ist nicht nur die Zahl der gewonnen Eizellen und Embryonen pro Therapiedauer, sondern auch deren Implantationspotenzial von Bedeutung. Es gilt inzwischen als ge-

sichert, dass das Implantationspotenzial von Oozyten aus natürlich gereiften Follikeln höher ist als nach einer Gonadotropinstimulation im Rahmen der klassischen IVF (■ **Abb. 4**). Dieses Potenzial kann allerdings nur effektiv genutzt werden, wenn die Transferwahrscheinlichkeit sehr hoch ist, was bedingt durch Modifikationen der Natural-cycle(NC)-IVF möglich ist [16]. Ohne diese Modifikationen sind die Erfolgsraten eher niedrig [9]. Auch ist zu beachten, dass selbst mit Oozyten aus natürlich gereiften Follikeln die Schwangerschaftsrate bei Frauen ab 40 Jahren deutlich abfällt (■ **Abb. 4**).

Somit muss die Therapieform individuell gewählt werden. Ist die Ovarreserve der Patientin so hoch, dass eine ausreichende Zahl an Oozyten für bis zu 2 Embryotransfers gewonnen werden kann, ist die klassische IVF der NC-IVF deutlich überlegen, da die durchschnittliche Zeitdauer bis zum Eintritt einer Schwangerschaft etwa 30% geringer ist ([17], im

Druck). Liegt jedoch bei einer niedrigen Ovarreserve eine „poor response“ vor, kann eine NC-IVF vergleichbar effektiv oder sogar effektiver sein als eine klassische IVF. Die Kosten pro erzielte Schwangerschaft sind bei einer modifizierten NC-IVF geringer als bei einer klassischen IVF mit 2 Embryotransfers ([17], im Druck). Im Falle einer „poor response“ nimmt dieser Kostenvorteil noch zu, was für das Paar ein weiterer Vorteil sein kann. Letztlich ist in eine Therapieentscheidung auch immer die Expertise des Zentrums einzu beziehen, da die o. g. Erfolgszahlen auch für die jeweilige Klinik gelten müssen.

Unabhängig davon stellt sich die Frage, ob bei einer klassischen IVF eine Erhöhung der Stimulationsdosis zu einer höheren Schwangerschaftsrate führen kann. Studien lieferten uneinheitliche Ergebnisse [1], sodass der Sinn einer Erhöhung über die in vielen Zentren favorisierte Gonadotropindosis von 300 IE/Tag als fraglich gelten muss, zumal dies mit höheren Kosten einhergeht.

Fazit

Eine klassische IVF führt bei einer guten Ovarreserve schneller als eine NC-IVF zu einer Schwangerschaft und sollte unter diesen Umständen den Vorzug erhalten. Bei einer niedrigen Ovarreserve und/oder einer „poor response“ kann die NC-IVF mit diversen Modifikationen zur Effektivitätssteigerung eine Alternative sein, zumal die Kosten einer solchen Therapie geringer sind.

Zweifelhafter Nutzen komplementärer Techniken zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate

Eine Vielzahl an Techniken wurde in den letzten Jahren eingeführt, um die Erfolgsrate der IVF-Therapien zu erhöhen (■ **Tab. 1**). Die Wirksamkeit der meisten Verfahren konnte jedoch nicht schlüssig bestätigt werden oder liegt lediglich in einer verbesserten Embryoselektion. Da bei Frauen ≥ 40 Jahre die Anzahl der generierten Embryonen für eine Embryoselektion meist zu gering ist, bieten die komplementären Techniken in der Regel keinen Vorteil. Lediglich ein „assisted

Tab. 1 Zusammenstellung und Interpretation der Wertigkeit diverser Techniken, die die Erfolgswahrscheinlichkeit von IVF-Therapien bei Frauen ab einem Alter von 40 Jahren erhöhen könnten

Technik	Relevanz bei Frauen ≥ 40 Jahre
Embryoselektion	Von Vorteil, wenn genügend Eizellen vorhanden sind. Aufgrund der begrenzten Anzahl fertilisierter Oozyten ist die Durchführung einer Embryoselektion jedoch oft nicht möglich.
Blastozystenkultur	Relevanz fraglich. Eine Blastozystenkultur als solche vermag nicht die Schwangerschaftsrate zu erhöhen. Ob sie dazu genutzt werden kann, das Entwicklungspotenzial der Embryonen und damit den Behandlungserfolg mehrerer IVF-Zyklen bei Frauen ≥ 40 Jahre abzuschätzen, ist fraglich.
Polarisationsmikroskopie der Oozyte zur Darstellung der Metaphase-II-Spindel	Relevanz fraglich. Ob eine Beurteilung der meiotischen Reife ein Vorteil darstellt, ist noch unklar.
„Assisted hatching“	Relevanz möglich. Bei älteren Frauen wurde in einigen Studien eine Erhöhung der Implantationsraten durch ein „assisted hatching“ festgestellt [8].
Genetisches Präimplantationscreening	Relevanz fraglich. Eine Metaanalyse von Mastenbroek et al. [11] zeigte, dass ein genetisches Präimplantationscreening unter Verwendung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung bei Frauen höheren Alters die Geburtenrate senkt. Ob neue Techniken wie die Trophektodermbiopsie in Kombination mit einem systematischen genetischen Screening [“comparative genomic hybridization“ (CGH)] eine Erhöhung der Erfolgsrate ermöglichen, ist noch unklar.
Verbesserung der endometrialen Funktion	Wahrscheinlich nicht relevant. Verfahren wie die Applikation von Aspirin, Heparin und Immunglobulinen zeigten keinen verbessernden Effekt auf die Implantation. Einen Trend zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch die Anwendung von Seminalplasma [18] wurde auch in zwei anderen randomisierten Studien gezeigt. Eine Aufschlüsselung nach Altersgruppen erfolgte in den Studien aber nicht.

Wichtig ist, dass der überwiegende Teil der Techniken der Embryoselektion dient. Die Anzahl der gewonnenen Oozyten ist für eine Embryoselektion bei Frauen ≥ 40 Jahre allerdings oft unzureichend. Des Weiteren erlauben die neuen Kryokonservierungsprotokolle inzwischen hohe Schwangerschaftsraten und stellen die Embryoselektion per se infrage.

hatching“ scheint die Schwangerschaftsrate aufgrund einer häufiger auftretenden Verhärtung der Zona pellucida positiv zu beeinflussen. In **Tab. 1** werden die komplementären Techniken dargestellt und deren Nutzen bei Frauen ≥ 40 Jahre bewertet.

Fazit

Komplementäre Techniken erhöhen die IVF-Erfolgsrate bei Frauen ≥ 40 Jahre in

der Regel nicht. Lediglich das „assisted hatching“ könnte von Vorteil sein.

Relevanz des Alters und der Ovarreserve

Bei einer Frau im Alter von 40 Jahren beträgt die durchschnittliche Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) etwa 1 ng/ml ([14], verwendeter „enzyme-linked immunosorbent assay“ von Diagnostic Systems Laboratories), in einem Alter von 43 Jahren noch ungefähr 0,5 ng/ml. Somit

steigt das Risiko für eine „poor response“ deutlich an. Eine „poor response“ ist gemäß den Bologna-Kriterien [7] gegeben, wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Alter der Frau ≥ 40 Jahre oder ein anderer Risikofaktor für eine „poor response“
- Niedrige Eizellgewinnungsrate von ≤ 3 Oozyten im Rahmen einer IVF
- Abnorme ovarielle Reserve [z. B. antraler Follikel-Count (AFC) < 7 Follikel oder AMH $< 1,1$ ng/ml]

Eine wesentliche Frage ist dabei, ob eine Ovarreserve auch mit der Qualität der Oozyten korreliert bzw. was relevanter für die Schwangerschaftschancen der Frau ist, das Alter der Frau oder die Ovarreserve. Dem sind van Rooij et al. [15] nachgegangen, indem sie Frauen < 41 Jahren mit sehr niedriger Ovarreserve und Frauen ≥ 41 Jahren mit einer höheren Ovarreserve bezüglich der Anzahl gewonnener Oozyten und der Implantationsrate verglichen haben (**Abb. 5**). Das Ergebnis zeigt, dass für eine gute Schwangerschaftsprognose das Alter relevanter ist.

Fazit

Eine hohe Ovarreserve verbessert bei Frauen ab 40 Jahren zwar die Schwangerschaftschancen, kann aber kaum die altersbedingte Reduzierung der Oozytenqualität kompensieren. Daher gilt: Eine IVF-Therapie sollte – falls indiziert – nicht verzögert werden.

Bis zu welchem Alter ist eine assistierte Reproduktion sinnvoll?

Die Ethikkommission der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) hat sich mit diesem Thema beschäftigt [6]. Die Ausführungen sind auf die klassische IVF bezogen. Definiert wurden Therapien, die als „futile“ gelten, was frei übersetzt „zwecklos, sinnlos“ bedeutet, und Therapien mit einer sehr schlechten Prognose. Als „sinnlose“ Therapien gelten demnach Behandlungen mit einer Chance von $\leq 1\%$ für eine Lebendgeburt pro Behandlungszyklus, als Therapien mit einer sehr schlechten Prognose

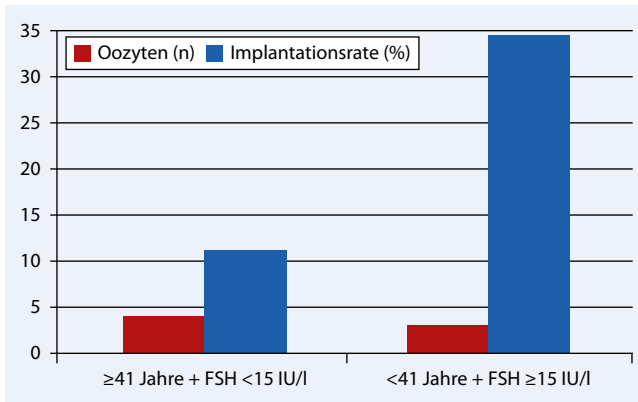


Abb. 5 ▲ Anzahl gewonnener Oozyten pro IVF-Zyklus und Implantationsraten pro Transfer. Vergleich von Frauen im höheren Alter bei allerdings noch relativ guter Ovarreserve mit Frauen im niedrigeren Alter, deren Ovarreserve aber sehr gering ist. FSH Follikelstimulierendes Hormon; IVF In-vitro-Fertilisation. (Adaptiert nach [15])

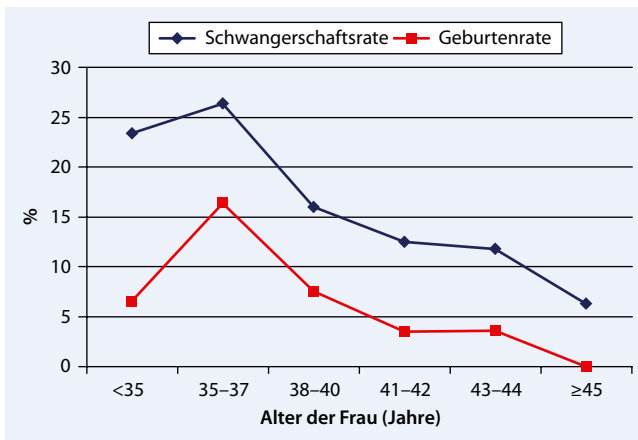


Abb. 6 ◀ Schwangerschafts- und Geburtenrate pro Transfer in Abhängigkeit vom Alter bei Frauen mit einer FSH-Konzentration ≤15 IE/l. FSH Follikelstimulierendes Hormon. (Adaptiert nach [19])

solche mit einer Geburtenchance von >1% und ≤5%. Wesentlich ist, dass sich diese Zahlen auf die Geburtenrate beziehen.

Da die Abortraten pro Transfer im Alter von 40–44 Jahren bei etwa 35% liegen [3], dürfte jeder Therapiezyklus mit einer Schwangerschaftsrate pro Transfer von etwa <5–10% als ein Therapiezyklus mit sehr schlechter Prognose gelten. Gemäß dem Deutschen IVF-Register wird diese Grenze im Alter von ungefähr 43 Jahren erreicht und mit >43 Jahren unterschritten.

Diese Berechnungen decken sich auch mit der IUI-Studie von Dunson et al. (▣ **Abb. 3**; [5]) und der IVF-Studie von Zhang et al. (▣ **Abb. 6**, [19]). Nach diesen Studien dürfte bei guten Prognosefaktoren das maximale Alter für eine IUI bei 42 Jahren und für eine IVF bei 43–44 Jahren liegen.

Wesentlich an der Stellungnahme der Ethikkommission der ASRM ist, dass Ärzte eine Behandlung aus ethischer Sicht ablehnen dürfen, wenn die Prognose der Therapie als sehr schlecht anzusehen ist. Sie dürfen aber auch eine Behandlung durchführen, wenn eine Risikoabschätzung und eine ausführliche Information hinsichtlich der geringen Chancen erfolgt sind [6].

Fazit

Eine klassische IVF-Therapie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Geburtenchance pro Therapiezyklus >5% beträgt. Das absolute Altersmaximum dürfte somit bei etwa 43–44 Jahren liegen.

Versuch einer generellen Diagnostik- und Therapieempfehlung

Die individuellen Unterschiede erlauben gemäß den obigen Ausführungen keine strikte Festlegung von Empfehlungen. Da sich dennoch einige grundsätzliche Feststellungen ableiten lassen, wird im Folgenden ein Algorithmus für die Diagnostik und Therapie bei Frauen mit einem Kinderwunsch im Alter von ≥40 Jahren entworfen (▣ **Abb. 1**, [18]).

Diagnostik

Diagnostisch sollte die Ovarreserve durch eine AMH-Messung und durch eine Sonographie der Ovarien (AFC) bestimmt werden. Sprechen beide Parameter für eine sehr niedrige Ovarreserve, kann zusätzlich FSH (bei niedrigem Östradiol) bestimmt werden, um eine beginnende Prämenopause zu diagnostizieren [10].

Ein AMH-Wert <1 ng/ml (<7,1 pmol/l) ist ein Prädiktor für eine „poor response“ bei einer ovariellen Hyperstimulation, d. h., das eine Punktion etwa <5 Oozyten erbringt [2]. Zu beachten ist aber, dass etwa 10–20% der Patientinnen unterhalb der genannten Grenzwerte trotzdem gut auf eine Stimulation bei einer IVF/IC-SI-Behandlung ansprechen. Ungefähr 10 Jahre vor der Menopause sinkt AMH auf <1 ng/ml, ca. 5 Jahre vor der Menopause beginnt der FSH-Anstieg [12]. Ein FSH-Spiegel ≥12–15 IU/l führt meist zu einer „poor response“ bei einer ovariellen Hyperstimulation.

Die Quantifizierung des AFC ist oft nicht einfach. Der fehlende Nachweis antraler Follikel wird in der Praxis daher eher als Bestätigung eines sehr niedrigen AMH-Werts angesehen.

Therapie

Besteht ein Kinderwunsch erst seit etwa einem halben Jahr, kann eine Spontankonzeption oder – bei einem leicht reduzierten Spermogramm – eine IUI angestrebt werden. Allerdings sollte aus Zeitgründen der Versuch einer Spontankonzeption auf ungefähr ein halbes Jahr und die Zahl der IUI auf ca. 3 begrenzt werden. Da zunehmend Follikelreifungsstörungen

auftreten, ist auch eine zusätzliche Gonadotropinstimulation zu erwägen.

» Bei länger als 0,5–1 Jahr bestehendem Kinderwunsch ist frühzeitig eine IVF/ICSI zu erwägen

Liegen zusätzlich weitere Sterilitätsfaktoren vor und/oder besteht der unerfüllte Kinderwunsch schon länger als 0,5–1 Jahr, ist frühzeitig eine IVF/ICSI zu erwägen. Ein ideales IVF-Stimulationsprotokoll für „low responder“ gibt es aufgrund der individuellen Unterschiede zwischen den Patienten nicht. Behandlungen zur Erhöhung der Ansprechbarkeit auf FSH wie die Gabe von Ethinylöstradiol 2 Wochen vor und während der Stimulation zur Senkung eines erhöhten FSH-Werts und eine Vorbehandlung mit Testosteron sind interessant, aber noch unzureichend validiert.

Ist zusätzlich die Ovarreserve sehr niedrig, kann ein Stimulationsversuch erwogen werden. Liegt eine „poor response“ vor, ist eine Minimal-stimulation-IVF oder modifizierte NC-IVF zu empfehlen. Diese Techniken sind auch bei leicht erhöhten FSH-Werten von 10–15 IU/l mit begrenztem Erfolg durchführbar.

Erst bei Eintritt der Menopause oder bei einer kompletten Ausschöpfung aller individuellen therapeutischen Möglichkeiten ist eine Eizellspende zu erwägen. Da eine Adoption nur bis zu einem begrenzten Alter der Eltern möglich ist, ist diese frühzeitig zu planen.

Fazit für die Praxis

- Die Erfolgchancen einer Kinderwunschtherapie bei Frauen ab 40 Jahren sind begrenzt. Ab einem Alter von 42–43 Jahren sind sie fast immer frustan.
- Die Therapie erfordert ein individuelles Vorgehen. Es sollte ein Vorgehen gewählt werden, das mit dem geringsten Aufwand am schnellsten zu einer Schwangerschaft führt.
- Eine IUI sollte auf wenige Versuche begrenzt und bis zu einem Alter von maximal 42 Jahren angeboten werden.

- Eine klassische IVF kann bei einer guten Ovarreserve bis zu einem Alter von 43–44 Jahren erwogen werden. Eine NC-IVF, die insbesondere bei einer sehr niedrigen Ovarreserve interessant erscheint, ist hingegen bei über 42-Jährigen nur noch in begründeten Ausnahmen zu empfehlen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
michael.vonwolff@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Wolff gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen und Tieren

Literatur

1. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ et al (2007) Mild ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 22:980–988
2. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ (2009) The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 91:705–714
3. Deutsches IVF-Register (DIR). <http://www.deutsches-ivf-register.de>
4. Corsan G, Trias A, Trout S, Kemmann E (1996) Ovulation induction combined with intrauterine insemination in women 40 years of age and older: is it worthwhile? *Hum Reprod* 11:1109–1112
5. Dunson DB, Colombo B, Baird DD (2002) Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 17:1399–1403
6. Ethics committee of American Society for Reproductive Medicine (2012) Fertility treatment when the prognosis is very poor or futile: a committee opinion. *Fertil Steril* 98:e6–e9
7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC et al (2011) ESHRE consensus on the definition of „poor response“ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 26:1616–1624
8. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR (2011) Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. *J Assist Reprod Genet* 28:119–128
9. Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U (2001) A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 16:696–702
10. Lambalk CB, Disseldorp J van, Koning CH de, Broekmans FJ (2009) Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 63:280–291

11. Mastenbroek S, Twisk M, Veen F van der, Repping S (2011) Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 17:454–466
12. Sowers M, McConnell D, Gast K et al (2010) Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 94:1482–1486
13. Tietze C (1957) Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 8:89–97
14. Disseldorp J van, Faddy MJ, Themmen AP et al (2008) Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2129–2134
15. Rooij IA van, Bancsi LF, Broekmans FJ et al (2003) 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* 79:482–488
16. Wolff M von, Nitzschke M, Stute P et al (2013) Clomiphene citrate at low dosages reduces the rate of premature ovulation and increases the transfer rate per cycle in Natural Cycle IVF. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 10:310
17. Wolff M von, Rohner S, Santi A et al (o J) Modified natural cycle in-vitro fertilization – an alternative IVF treatment with lower costs per achieved pregnancy but longer treatment time. *J Reprod Med (im Druck)*
18. Wolff M von, Stute P (2013) Kinderwunsch der Frau ab 40 Jahren. In: Wolff M von, Stute P (Hrsg) *Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – Das Praxisbuch*, 1. Aufl. Schattauer, Stuttgart
19. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S (2010) Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 21:485–495