

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) zum Thema Anti-Müller-Hormon (AMH)

F. Nawroth¹, C. Gnoth², J.-S. Krüssel³, T. Rabe⁴

¹Hormon- und Pränatalzentrum Hamburg; ²Kinderwunschzentrum Grevenbroich green-ivf; ³Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf; ⁴Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

■ Grundlagen

Das zur TGFβ-Familie gehörende Glykoprotein Anti-Müller-Hormon (AMH) wird bei der Frau in den primären bis frühen antralen Follikeln gebildet [1]. AMH korreliert positiv mit dem histologischen Primordialfollikelpool [2], welcher wiederum den Eizellvorrat abbildet. Durch verschiedene Mechanismen unterstützt das AMH die monofollikuläre Follikelselektion und -reifung [3]: es bewirkt eine Inhibition der initialen Follikelreifung aus dem Primordialfollikelpool und beeinflusst die Sensitivität der antralen Follikel für FSH sowie ihre Fähigkeit zur Entwicklung eines präovulatorischen Follikels.

Bis auf einen klinisch in aller Regel nicht relevanten postovulatorischen Abfall zeigt das AMH keine zyklusabhängigen Veränderungen [4]. Je niedriger die AMH-Werte, desto geringer bzw. nicht nachweisbar ist ihr postovulatorischer Abfall [5]. AMH korreliert negativ mit dem Alter [6] und dem BMI [7]. Es wird weder durch eine orale noch eine vaginale kombinierte hormonelle Kontrazeption beeinflusst [8, 9] und zeigt auch im Schwangerschaftsverlauf keine signifikanten Veränderungen [10].

AMH stellt derzeit den validesten Laborparameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve dar [11, 12], weil es im Vergleich mit Östradiol, FSH und Inhibin B die stärkste Korrelation mit der Zahl antraler Follikel („antral follicle count“, AFC) aufweist [13].

Valide Referenzwerte für die verschiedenen Altersgruppen in einem Kinderwunschkollektiv wurden aktuell veröffentlicht [14]. Diese erlauben eine individuelle Einordnung einer Patientin, um

eine frühe, überproportionale Abnahme des Follikelpools zu erkennen. Auch AMH-Perzentilenkurven werden dazu bald vorliegen, welche die individuelle Positionierung weiter vereinfachen und verbessern [15]. Das AMH hat sich bereits früher als überaus sensitiver, Screening-tauglicher Parameter erwiesen und ermöglicht eine Erfassung der reduzierten ovariellen Funktionsreserve in über 95 % [16]. Die niedrige Spezifität kann durch die zusätzliche Messung des AFC deutlich erhöht werden [15, 17].

■ Kinderwunschtherapie

Als wichtiger Parameter bei bestehendem Kinderwunsch erlaubt das AMH altersunabhängig eine individuelle Einschätzung der ovariellen Reserve und ermöglicht – in Kombination mit dem Alter – eine wichtige Unterstützung der individuellen Therapieplanung. Es hat das Potenzial zum Screening-Test und sollte bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ab 35 Jahren generell bestimmt werden.

AMH ist (neben dem AFC) der beste Prädiktor einer eingeschränkten ovariellen Reaktion im Rahmen einer Stimulationstherapie [18] und hilft, die Dosierung bei Stimulationstherapien individueller zu justieren [19].

Das AMH bleibt nach einer einmaligen Gonadotropinapplikation unverändert [20], fällt aber nach wiederholter Gonadotropingabe kontinuierlich bis zur Ovulationsinduktion mit HCG ab, um danach wieder anzusteigen [21]. Bei AMH-Werten $\geq 0,5$ ng/ml korreliert es nicht mit der klinischen Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion [16]. Passend dazu findet sich keine Korrelation mit der Qualität der Embryonen [22].

■ Konzeptionswahrscheinlichkeit

Das AMH erlaubt keinen Rückschluss auf die natürliche Konzeptionschance/Zyklus.

Aus der Höhe des Wertes lässt sich nicht eindeutig ableiten, wie lange die Ovarialfunktion noch aufrecht erhalten bleibt und ovulatorische Zyklen resultieren. Auch bei einem nicht mehr nachweisbaren AMH, aber noch vorhandenen ovulatorischen Zyklen, sind grundsätzlich Konzeptionen möglich, solange Menstruationen als Zeichen der Ovarialfunktion eintreten.

Nach der aktuellen Datenlage kann davon ausgegangen werden, dass bei einem nicht nachweisbaren AMH-Wert innerhalb von 5 Jahren die Menopause eintritt [6, 23]. Es wurden bereits Normogramme zur Vorhersage des Menopauseneintritts in Abhängigkeit von Alter und AMH-Wert [24] sowie dem prognostizierten AMH-Abfall in verschiedenen Lebensphasen [25] publiziert, die derzeit aber eine noch zu ungenaue individuelle Vorhersage erlauben. Hier ist bald mit einer wesentlich besseren Datenlage zu rechnen.

Die Beratung über die Wahrscheinlichkeit einer noch möglichen Spontankonzeption in der Prämenopause oder unter der Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums kann sich daher nicht allein am AMH-Wert orientieren.

■ Zytotoxische Therapien

Das AMH erlaubt eine subtile Beurteilung der Auswirkungen zytotoxischer Therapien auf die ovarielle Reserve, auch wenn posttherapeutisch eine Eumenorrhoe bestehen sollte [26].

Momentan ist unklar, ob der mit bestimmten Therapien einhergehende Abfall von AMH mit den Veränderungen im Rahmen des physiologischen Alterns vergleichbar ist. Möglicherweise gibt es hier Differenzen, da – im Unterschied zum Alterungsprozess – nach zytotoxischen Behandlungen Subkollektive beobachtet werden, die eine gewisse Restitution der ovariellen Reserve aufweisen [27].

■ Zusammenfassung

- Das AMH ist der valideste und sensitivste Laborparameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve und erlaubt bei bestehendem Kinderwunsch altersunabhängig eine individuelle Einschätzung des damit verbundenen reproduktiven Potenzials.
- Das AMH ist bei Kinderwunsch der beste Prädiktor einer eingeschränkten ovariellen Reaktion auf eine Stimulationstherapie und erlaubt eine verbesserte Dosisadjustierung.
- Das AMH korreliert bei einer Kinderwunschtherapie nicht mit der klinischen Schwangerschaftsrate pro Therapiezyklus.
- Die Höhe des AMH-Wertes erlaubt keine Rückschlüsse auf die generelle Konzeptionswahrscheinlichkeit und damit auch keine Aussage zur Notwendigkeit einer Kontrazeption. Auch ein nicht mehr messbares AMH schließt bei noch vorhandenen Menstruationen (als Ausdruck einer Ovarialfunktion) eine Konzeption nicht sicher aus.

- Die Höhe des AMH-Wertes erlaubt eine grobe Prognose des Menopauseneintritts.
- Die Veränderung des AMH-Wertes stellt den validesten Outcome-Parameter zur Beurteilung der Auswirkungen einer zytotoxischen Therapie auf die ovarielle Reserve dar.

Literatur:

1. La Marca A et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 2009; 24: 2264–75.
2. Hansen KR et al. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011; 95: 170–5.
3. Broekmans FJ et al. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 340–7.
4. La Marca A et al. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103–7.
5. Sowers M et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 1482–6.
6. van Rooij JA et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83: 979–87.
7. Freeman EW et al. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007; 87: 101–6.
8. Somunkiran A et al. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 196–201.
9. Streuli I et al. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; 90: 395–400.
10. La Marca A et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 20: 1569–72.
11. Feyerherzen E et al. Anti-Müllerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 695–703.
12. Broekmans FJ et al. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 465–493.
13. Fanchin R et al. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323–7.
14. Seifer DB et al. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95: 747–50.
15. Almog B et al. Age-related nomogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril* 2011; 95: 663–6.
16. Gnath C et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23: 1359–65.
17. Muttukrishna S et al. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005; 112: 1384–90.
18. Jayaprakasan K et al. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 93: 855–64.
19. La Marca A et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–30.
20. Wachs DS et al. Serum anti-müllerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1871–4.
21. Lee JR et al. Anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation and optimal timing of measurement for outcome prediction. *Hum Reprod* 2010; 25: 2597–604.
22. Riggs R et al. Anti-Müllerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertil Steril* 2011; 95: 410–2.
23. Sowers MR et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3478–83.
24. van Disseldorp J et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2129–34.
25. Nelson SM et al. Nomogram for the decline in serum anti-müllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* 2011; 95: 736–41.
26. Partridge AH et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2010; 94: 638–44.
27. Su HI et al. Ovarian aging after chemotherapy: a game of chutes and ladders. *Fertil Steril* 2009 (Suppl 3): 92: S1.

Korrespondenzadresse für die Autoren:

Prof. Dr. med. Frank Nawroth
 MVZ Hormon- und Pränatalzentrum
 Hamburg
 D-20095 Hamburg
 Mönckebergstraße 10 (Barkhof)
 E-Mail:
 Frank.Nawroth@amedes-group.com