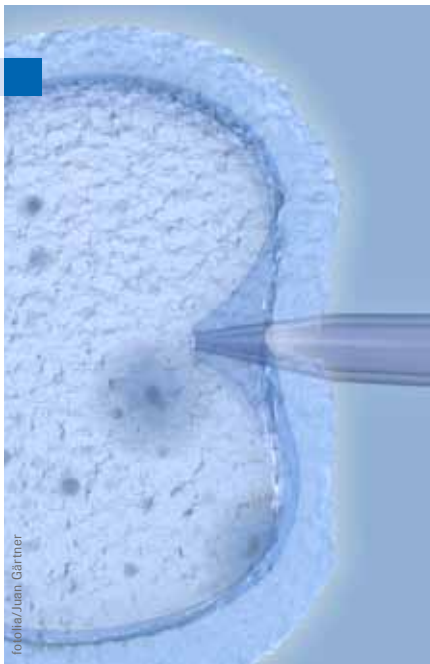


Literaturreview

AMH in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin

Antwort auf diverse klinische Fragestellungen

Dr. Reiner Schmedemann, Schleswig



Das Anti-Müller-Hormon (AMH) – zuverlässig bestimmt mit vollautomatisierten Assays – hat sich zu einem attraktiven Biomarker im Bereich der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin entwickelt. Das folgende Review fasst wesentliche Studienergebnisse der letzten Jahre zum diagnostischen Spektrum des AMH zusammen.

AMH ist für die sexuelle Differenzierung während der Embryonalentwicklung von Bedeutung.¹ Gebildet in den Sertoli-Zellen des embryonalen Hodens bewirkt es die Rückbildung der Müllerschen-Gänge (embryonale Genitalanlage), so dass diese nur noch als Appendix testis zwischen Nebenhodenanlage und Hoden erhalten bleiben. Da weibliche Feten kein AMH bilden, entwickeln sich bei ihnen aus den Müllerschen-Gängen die Gebärmutter, die Eileiter und das Scheidengewölbe.²

Geschlechtsreife Frauen produzieren AMH in den Granulosazellen heranwachsender Follikel (Primär-, Sekundär- und kleine

Tertiärfollikel). Mit zunehmender Luteinisierung des Follikels sinkt die AMH-Produktion und ist im atretischen Stadium nicht mehr nachweisbar.³ Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der Anzahl reifungsfähiger Eizellen (Ovarreserve) sowie der Follikelqualität, d. h. deren Fähigkeit, AMH zu produzieren.⁴ Mit zunehmendem Alter der Frau sinkt der AMH-Serumspiegel kontinuierlich – als Zeichen für den abnehmenden Follikelpool.⁵ Dieser Zusammenhang ermöglicht es, AMH zur Fertilitätsdiagnostik zu verwenden.

Der Marker lässt sich heute vollautomatisch bestimmen. Ergebnisse weisen nicht länger manuell bedingte Schwankungen auf,⁶ sie stehen schneller und mit besserer Reproduzierbarkeit zur Verfügung.⁷

Abschätzung der Ovarreserve

Das AMH eignet sich aus verschiedenen Gründen gut zur Bestimmung der Ovarreserve. Da es in den Primär- und Sekundärfollikeln gebildet wird und die Reifung ab dem Primordialfollikel-Stadium etwa 12 Monate dauert, ermöglicht dieser Parameter einen verlässlichen Blick über 6–9 Monate in die Zukunft.⁸ Dies wird begünstigt durch die im Mittel vergleichsweise geringeren Schwankungen des AMH-Serumspiegels innerhalb des Menstruationszyklus^{5,9} (Abb. 1a). Ab dem 35. Lebensjahr sind die AMH-Serumwerte über den gesamten Menstruationszyklus nahezu konstant⁵ (Abb. 1b).

Zu beachten ist allerdings, dass v. a. bei Frauen < 25 Jahren – bedingt durch intrinsische und/oder extrinsische Faktoren – auch überdurchschnittlich hohe bzw. schwankende AMH-Serumspiegel gemessen werden können, die nicht Ausdruck der antralen Follikelzahl (AFC) sind. Das macht klinische Rückschlüsse auf die ovarielle Reserve in

diesen Fällen unsicher.¹⁰ Im Kontext mit den deutlichen hormonellen Veränderungen fallen beispielsweise die maternalen AMH-Serumwerte mit Dauer einer Schwangerschaft stetig ab, um nach der Geburt wieder anzusteigen. Daher ist der AMH-Wert zur Abschätzung der ovariellen Reserve in den späten Schwangerschaftswochen nicht sinnvoll.¹¹ Auch hormonelle Kontrazeptiva können deutliche AMH-Reduktionen induzieren.⁹

Erfolgsprognose einer IVF

Im Rahmen einer IVF-Behandlung ist die prätherapeutische Erfolgsabschätzung von großer Bedeutung. Ein wichtiges Kriterium dafür ist die ovarielle Reserve der jeweiligen Frau. In zahlreichen Studien^{12–14} wurden diverse diesbezügliche Surrogatparameter (z. B. AFC, Alter bzw. Body Mass Index der Frau, FSH und AMH) evaluiert. Derzeit ist die kombinierte Bestimmung von AMH und AFC eine bevorzugte Vorgehensweise. Studien zeigten jedoch, dass AMH als alleiniger Marker für die Beurteilung der ovariellen Reserve ausreicht.¹⁰

In der Stimulationsphase sagt AMH zuverlässig die Anzahl gewinnbarer Oozyten und die Notwendigkeit eines Stimulationsabbruchs vorher. In kontrollierten ovariellen Stimulationszyklen erwies sich AMH als exzellenter Prädiktor für „Poor Response“.¹⁵

Dagegen ist die Prognose eines Schwangerschaftserfolges durch AMH allein unzureichend.¹⁶ Weitere sinnvolle Parameter sind z. B. Alter und Körpergröße der Frau, Dicke des Endometriums, Anzahl der Oozyten oder der Embryo-Score.¹⁷ Der prädiktive Wert von AMH im Serum hinsichtlich erfolgreicher „klinischer Schwangerschaft“ (d. h. durch Ultraschall nachweisbar) steigt bei (reproduktionsmedizinisch betrachtet) älteren Frauen an. Frauen gleichen Alters mit höherem AMH kompensieren in die-

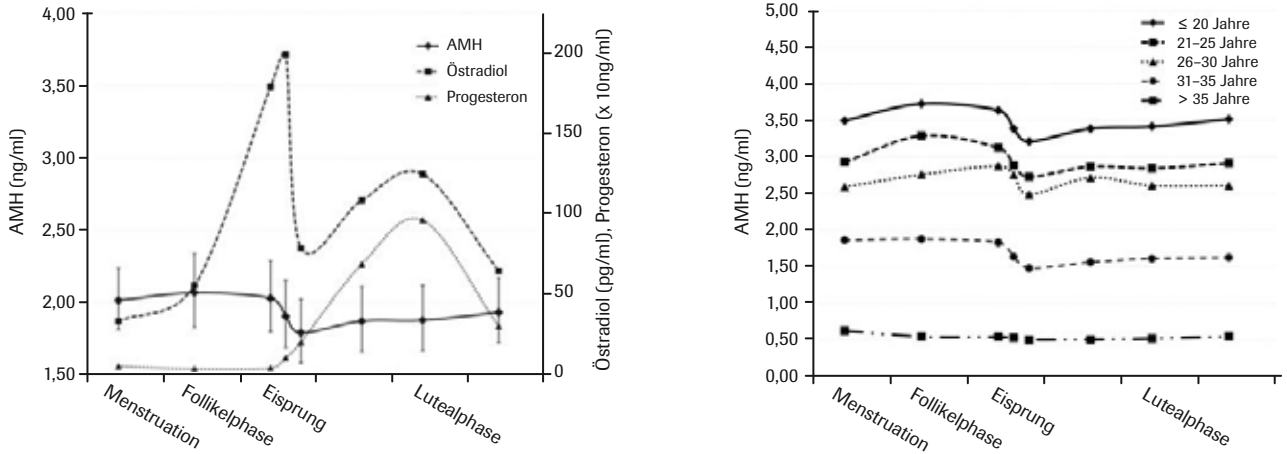


Abb. 1: AMH-Spiegel während des Menstruationszyklus (nach 5)

sem Fall die altersbedingte Reduktion der Oozyten mit proportional besserer Qualität des verbleibenden Pools. Dies resultiert in höheren Schwangerschaftsraten nach Fertilitätsbehandlung, im Vergleich zu Frauen mit schlechterer ovarieller Reserve (d. h. niedrigerem AMH).¹⁸

Diagnose eines PCOS

5–8 % aller Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sind von einem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) betroffen, was sich durch pathologisch hohe Spiegel männlicher Geschlechtshormone, Zyklusstörungen

gen und beeinträchtigte Fertilität äußern kann.

Das AMH ist beim PCOS erhöht und korreliert mit den reproduktiven, metabolischen und endokrinen Symptomen. Alle wachsenden Follikel sezernieren AMH, der Serumspiegel reflektiert die Summe aller Follikel, die mit dem Gefäßsystem in Verbindung stehen⁹ (Abb. 2). PCOS-Frauen weisen auf Grund der Vielzahl kleiner, wachsender Follikel deutlich erhöhte Serumkonzentrationen auf. AMH im Serum ist ein sensiblerer Marker des PCOS als die mittels

Ultraschall bestimmte AFC, da AMH mehr Follikelklassen erfasst^{9,19} (Abb. 2).

AMH bremst die Follikelentwicklung durch Hemmung der FSH-abhängigen Aromataseproduktion. Beim PCOS mit den hohen AMH-Konzentrationen ist die Biosynthese der Östrogene aus den Androgenen deutlich gedrosselt – Ursache für den Hyperandrogenismus und eine häufig auftretende Insulinresistenz. Bei PCOS-Patientinnen mit hohen AMH-Werten sind Versuche zur Gewichtsreduktion oder zur Ovulationsinduktion (medikamentöse Auslösung des Eisprungs) oft erfolglos.²⁰

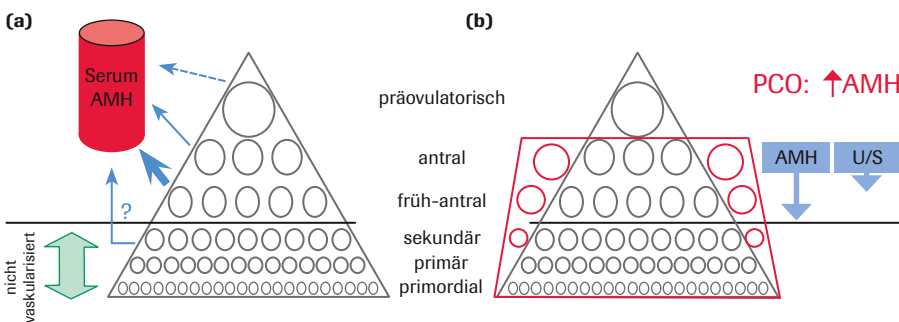


Abb. 2: AMH vs. AFC im Rahmen einer PCOS-Diagnose (mod. nach 9)

- a) Alle wachsenden (außer den primordially) Follikel sekretieren AMH. Im Serum wird der AMH-Anteil aller Follikel gemessen, die Kontakt mit dem vaskulären Gefäßsystem haben.
- b) Bei PCO-Patientinnen ist die Gesamtzahl wachsender Follikel erhöht, verbunden mit einem Anstieg der AMH-Serumspiegel. AMH ist sensibler für das PCOS als der mittels Ultraschall (U/S) bestimmte AFC, da AMH mehr Follikelklassen repräsentiert (blaue Pfeile).

In einer Studie sagte der basale AMH-Wert mit einer Sensitivität von 90,5 % und einer Spezifität von 81,3 % das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) bei IVF-Behandlung besser vorher als die Parameter „Alter“ und „BMI“ der Frau.²¹

Für die Behandlung des PCOS und dessen verschiedene Symptome könnte die Hemmung des AMH mit spezifischen Antikörpern oder Antagonisten in Zukunft Bedeutung erlangen.²⁰ Antikörper gegen AMH oder seinen Rezeptor (AMHRII) könnten demnach im Ovar zu gleichen Resultaten führen, wie das Fehlen des AMH-Gens oder Rezeptors in entsprechenden Knockout-Mäusen.^{22,23}



Prädiktion der Menopause

Der praktische Stellenwert von AMH-Bestimmungen zur Vorhersage der Menopause ist nach derzeitiger Studienlage unsicher. Aus Alter und AMH-Wert von Frauen lassen sich Altersbereiche erstellen und daraus der Menopausen-Eintritt einer individuellen Frau abschätzen,^{24,25} allerdings existieren große Konfidenzintervalle insbesondere für jüngere Frauen.²⁶ Fünf Jahre vor der endgültig letzten Menstruation fällt der AMH-Serumspiegel auf ein nicht mehr nachweisbares Niveau ab.²⁶

Der Vorhersagewert des AMHs zum Eintritt der Menopause sinkt mit zunehmendem Alter der Frau, es wurden größere individuelle Abweichungen zwischen der Menopausen-Terminierung mittels AMH und dem tatsächlichen Eintritt festgestellt.²⁷ Nach Ansicht dieser Autoren eignet sich daher das AMH derzeit in der allgemeinen klinischen Praxis nicht für die Prädiktion der Menopause.

Tumornachsorge

Granulosazellen sind Epithel-Zellen in Ovarialfollikeln. Die niedrig-malignen Granulosazelltumoren repräsentieren etwa 3–5 % aller Eierstocktumore.²⁸

AMH und Inhibin B gelten als die derzeit besten Serummarker zur postoperativen Überwachung von Patientinnen mit Granulosazelltumor. Sie zeigen ein Rezidiv mit vergleichbarer Sensitivität und Spezifität an.^{28–30}

Granulosazelltumoren und andere epitheliale Ovarientumore exprimieren große Mengen des AMH-Rezeptors Typ II (AMHR II oder analog MISRII). Daher könnte AMHR II/MISRII ein vielversprechendes therapeutisches Ziel für die Kontrolle dieser Tumore sein. In einem Xenograft-Nacktmaus-Modell mit humanen ovariellen Krebszellen bewirkte der monoklonale Antikörper 12G4 gegen AMHR II/MISRII eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums und eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit.³¹ Die aktuelle Entwicklung des humanen Anti-AMHR II Antikörpers 3C23K könnte daher einen wichtigen Schritt für die zielgerichtete Therapie AMHR II-produzierender Tumore bedeuten.³¹

Im Zusammenhang mit Brustkrebs ist AMH ein guter Prädiktor für die Amenorrhoe nach Chemotherapie.³² Während der Chemotherapie sinken die AMH-Spiegel bis unter die Nachweisgrenze und persistieren posttherapeutisch in den meisten Fällen auf diesem Level. Prospektive Studien sollten überprüfen, ob sich AMH für die posttherapeutische Abschätzung der verbliebenen Fertilität bzw. im Rahmen einer prätherapeutischen Beratung hinsichtlich Fertilitäts-erhalt eignet.³²

Fazit

Der Stellenwert von AMH-Bestimmungen im Kontext zielgerichteter neuer Therapien mit AMH- oder AMHR II-spezifischen Antikörpern ist derzeit unbekannt, ein diagnostisches Potential aber vorstellbar. Im Rahmen der IVF-Behandlung, der Diagnose eines polyzystischen Ovarsyndroms sowie dem postoperativen Monitoring von Granulosazelltumoren dagegen, hat sich AMH als relevanter Biomarker etabliert. Weitere Indikationen liegen im Bereich der pädiatrischen Endokrinologie und betreffen

Störungen der Sexualentwicklung bei Kindern. Die aktuellen Forschungsergebnisse dazu werden zu einem späteren Zeitpunkt in „Diagnostik im Dialog“ vorgestellt.

Literatur

- 1 McLennan IS et al: J Endocrinol. (2015); 226(3): 45–57
- 2 Hutson JM et al: Nat Rev Endocrinol. (2014); 10(8): 476–487
- 3 Visser JA et al: Reproduction (2006); 131(1): 1–9
- 4 La Marca A et al: Hum Reprod. (2009); 24(9): 2264–2275
- 5 Kissell KA et al: Hum Reprod. (2014); 29(8): 1764–1772
- 6 Pastuszek E et al: Gynecol Endocrinol. (2017); 1: 1–6
- 7 Liss J et al: Gynecol Endocrinol. (2017); 27: 1–6
- 8 Thode C, Ludwig M: Diagnostik im Dialog (2014); 44: 14–17
- 9 Dewailly D et al: Hum Reprod Update (2014); 20(3): 370–385
- 10 Leader B, Baker VL: Curr Opin Obstet Gynecol. (2014); 26(4): 226–236
- 11 McCredie S et al: Reprod Biomed Online (2017); S1472–6483(17)30079–2
- 12 Fatima SS et al: J Res Med Sci. (2016); 21: 100
- 13 Keane K et al: Reprod Biol. (2017); 17(1): 51–59
- 14 Ashrafi M et al: J Obstet Gynaecol. (2017); 37(1): 82–88
- 15 Grisendi V, La Marca A: Minerva Ginecol. (2017); 69: 3250–3258
- 16 Reichman DE et al: Fertil Steril. (2014); 101(4): 1012–1018
- 17 Vaegter KK et al: Fertil Steril. 2017; 107(3): 641–648
- 18 Meczekalski B et al: J Endocrinol Invest. (2016); 39(11): 1259–1265
- 19 Iliodromiti S et al: J Clin Endocrinol Metab. (2013); 98(8): 3332–3340
- 20 Garg D, Tal R: Reprod Biomed Online. (2016); 33(1): 15–28
- 21 Lee TH et al: Hum Reprod. (2008); 23(1): 160–167
- 22 Durlinger AL et al: Endocrinology. (1999); 140(12): 5789–5796
- 23 Durlinger AL et al: Endocrinology. (2001); 142(11): 4891–4899
- 24 Tehrani FR et al: J Clin Endocrinol Metab. (2013); 98(2): 729–735
- 25 Ramezani Tehrani F et al: Climacteric. (2014); 17(5): 583–590
- 26 Broer SL et al: Hum Reprod Update. (2014); 20(5): 688–701
- 27 Depmann M et al: Hum Reprod. (2016); 31(7): 1579–1587
- 28 Färkkilä A et al: Ann Med. (2017); 6: 1–13
- 29 La Marca A, Volpe A: Hum Reprod Update (2007); 13(3): 265–273
- 30 Geerts J et al: Int J Gynecol Cancer (2009); 19(5): 847–855
- 31 Kersual N et al: MAbs (2014); 6(5): 1314–1326
- 32 Férou T et al: Eur J Cancer (2017); 74: 1–8

Korrespondenzadresse



Dr. rer. nat. Reiner Schmedemann
Medical Consultant
Mozartstr. 50
24837 Schleswig
Dr.Reiner.Schmedemann@t-online.de