

Oocytfryst som fertilitetsbevaring på benign og social indikation

Forfattere:

Elisabeth Larsen (RH), Heidi Christiansen (PPgyn), Kathrine Birch Petersen (PPgyn), Kirstine Kirkegaard (Horsens/AUH), Kirsten Tryde Macklon (RH), Kåre Rygaard (Trianglen), Lotte Berdiin Colmorn (RH), Nathalie Bülow (RH), Susanne Lund Kristensen (Horsens), Dorthe Hartwell (RH gyn), Abalone Sakse (RH gyn), Stine Gry Kristensen (Reproduktionsbiologisk lab, RH)

Korrespondance:

Lotte B Colmorn, Rigshospitalet. mail: lotte.berdiin.colmorn@regionh.dk

Status

Første udkast: 1.12.2023

Diskuteret på DFS dato: 8.3.2024

Korrigeret udkast dato: 9.3.2024

Endelig guideline dato: 12.3.2024

Guideline skal revideres seneste dato: marts 2027

Indholdsfortegnelse:

Indledning.....	2
Samfundsøkonomiske overvejelser	3
Hvorfor er denne guideline vigtig?	3
Definitioner og forkortelser:	4
Litteratursøgningsmetode:	5
Resumé af kliniske rekommandationer	6
1. Alder og antallet af oocytters betydning for sandsynligheden for live birth efter OV	8
2. Rådgivning ved oocyt vitrifikation i forhold til forventninger om familiedannelse og forventet antal behandlinger.....	13
Hvad er det forventede antal behandlinger?.....	14
Sammenhængen mellem AMH og AFC og antal æg efter COS.....	14
Estimering af forventet succesrate ud fra antal behandlinger, kvindens alder og AMH.....	14
Risici forbundet med OV	15
Oocytvitrifikation på benign, medicinsk indikation.....	17
3. Idiopatisk lav Anti Müllersk Hormon (AMH) for alder	17
Har kvinder med idiopatisk lav AMH for alder risiko for tidligere menopause?.....	18
Har kvinder med lav AMH nedsat fertilitet sammenlignet med kvinder med normal AMH?	19
4. Benigne lidelser i ovariet, herunder borderline ovariecyster, dermoid og endometriose	21
4.A Borderline ovarietumor	21
4.B Dermoidcyster.....	22

Risiko for tidligere menopause efter unilateral ooforektomi	24
Betydning for outcome af fertilitetsbehandling efter unilateral ooforektomi	25
4.C Endometriose	26
5. Kendt genetisk disposition for POI.....	30
5.A Turner Syndrom.....	30
5.B Fragilt X	32
6. Raske kvinder med BRCA-mutation	34
7. Oocytfrøs på social indikation	39
Hvorfor kvinder vælger oocyt vitrifikation på social indikation.....	40
Hvor mange kvinder, som fryser deres oocytter på social indikation, kommer tilbage for at bruge dem?	40
Referencer.....	43
Appendix A.....	51

Indledning

Ansvarlig: *Lotte Berdiin Colmorn*

Nedfrysning af oocytter er en metode til at reducere risikoen for infertilitet eller forsøg på at bevare fertiliteten. Metoden bruges ved risiko for præmatur ovarieinsufficiens (POI) af medicinske årsager eller ved social indikation, hvis kvinden ønsker at udskyde graviditet til senere i livet. Den første fødsel efter brug af nedfrosne og optøede oocytter blev rapporteret af C. Chen i Australien i 1986 (1). Tanken var, at man ved nedfrysning af ubefrugtede oocytter kunne undgå at fertilisere flere oocytter end nødvendigt. Dermed kunne man forhindre, at overskydende embryoner skulle kasseres, med deraf følgende komplekse etiske, moralske og religiøse dilemmaer. Oocyt survival-rate og graviditetsraterne var dog lave ved de første slow-freeze metoder (hhv. 66% og 2% pr oocyt). Metoden blev derfor først udbredt med udviklingen af oocyt vitrifikation (OV) i løbet af 00'erne, hvor resultaterne efter OV på de erfarne klinikker blev sammenlignelige med de friske IVF behandlinger (2–5). I dag er indikationerne for OV typisk fertilitetsbevaring hos kvinder med truet ovariefunktion pga. planlagt gonadotoksisk behandling ved cancer og alvorlig benign sygdom, arvelige tilstande med risiko for accelereret tab af ovariefunktion som Fragilt X eller Turner syndrom (TS), stærk familiær disposition til POI uden kendt genetisk årsag eller gentagen kirurgi på ovarierne (recidiverende ovariecyster). OV rapporteres desuden brugt som fertilitetsbevaring hos transkønnede (female to male), ved manglende sædprøve efter ægudtagning eller i forbindelse med oocyte banking som led i ægdonations-programmer. Indtil 2012 blev OV betragtet som eksperimentel behandling af ASRM og ESHRE, men blev anerkendt som ikke-eksperimentel behandling på medicinsk indikation. Herefter steg antallet af OV drastisk både i USA, Australien, New Zealand og UK (5–7). Det var dog først i 2017, at ASRM anerkendte OV som fertilitetsbevaring til kvinder, der ønskede at sikre sig mod aldersrelateret fertilitetstab (social freezing) uden anden medicinsk indikation (8). Hvor OV på medicinsk indikation i USA og Europa oftest dækkes af offentlige sundhedssystemer eller sundhedsforsikringer, er OV for aldersrelateret fertilitetstab ofte privat finansieret (9). I Danmark bliver OV som led i fertilitetsbevarende behandling på medicinsk indikation tilbudt i offentligt regi, mens OV for aldersrelateret fertilitetstab udelukkende tilbydes i privat regi. Der ydes dog generelt medicintilskud til alle via den offentlige sygesikring. I

Danmark har nedfrysning af oocytter på ikke-medicinsk indikation hidtil været begrænset af lovgivningen til maksimalt at kunne opbevares i 5 år, men loven er nyligt ændret så ubefrugtede æg må nu opbevares til kvinden fylder 46 år.

Samfundsøkonomiske overvejelser

Nedfrysning af oocytter kan både have omkostninger og fordele for samfundet. På den ene side kan det hjælpe kvinder med at opnå økonomisk og personlig stabilitet, før de starter en familie, samt spare samfundet for udgifter til langvarig behandling for infertilitet senere i livet. På den anden side kan det medføre sundhedsmæssige og ressourceforbrug i forbindelse med behandlings- og medicinudgifter, der ikke var nødvendige i lyset af de fortsat lave return rates. Guidelinegruppen finder det derfor ikke hensigtsmæssigt at lade en kvinde undergå multiple behandlinger mhp at akkumulere så mange oocytter som muligt, hverken for kvinden eller ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv.

Antallet af behandlinger, der kan tilbydes, kan variere afhængig af, om der behandles i offentligt eller privat regi. Hvor det i privat regi i højere grad kan være op til kvinden selv og hendes økonomiske råderum, hvor mange behandlinger hun vil gennemgå, må man i offentligt regi stille mod en ligelig fordeling af de tilgængelige ressourcer på hele patientpopulationen.

Ud fra aktuelle succesrater for almindelig fertilitetsbehandling i offentligt regi, hvor ca. $\frac{3}{4}$ af populationen opnår live birth efter 3-6 behandlinger, er det på baggrund af den gennemgåede litteratur om alder, antal oocytter og fødselschancer, guidelinegruppens betragtning, at OV i offentligt regi kun bør tilbydes på medicinsk indikation til kvinder <38 år, hvor man forventeligt kan vitrificere et sufficient antal oocytter over 3 behandlinger til at opnå en forventet live birth chance på over 50%. Man kan også overveje om antallet af behandlinger med OV skal medregnes i det totale antal behandlinger, en kvinde kan tilbydes i offentligt regi og om der skal være krav til, at de vitrificerede oocytter skal bruges før kvinden starter ny stimulation i forbindelse med graviditetsønske.

Hvorfor er denne guideline vigtig?

Trods stigningen internationalt i antallet af kvinder, der får frosset oocytter på medicinsk eller social indikation for at øge deres chancer for fremtidig graviditet, er andelen af kvinder, der vender tilbage for at gøre brug af deres nedfrosne oocytter (return-rate) lav (5-15%) (2,7,10,11). Det er derfor vigtigt nøje at overveje på hvilke medicinske indikationer OV tilbydes for at undgå unødige samfundsmæssige udgifter til behandling af kvinder, hvor risikoen for ovarieinsufficiens er begrænset samt, at kvinder, der ønsker OV på social indikation går til behandlingen på et informeret, velovervejet grundlag.

Prævalensen af POI i befolkningen skønnes til at være ca. 1-4% og tidlig menopause < 45 år 8% (12-15). Årsagerne til POI kan være enten spontane (idiopatiske, genetiske, metaboliske eller immunologiske) eller erhvervede (gonadotoxisk eller kirurgisk behandling)(13,16).

Vi vil i denne guideline gennemgå:

- Betydningen af alder og antallet af vitrificerede oocytter for chancen for levende født barn ved brug af vitrificerede oocytter,
- AMH og AFC som prædiktorer for antal MII oocytter ved COS, samt den estimerede LBR efter OV

- Evt risici forbundet med OV
- Benigne medicinske tilstande, hvor der kan være indikation for oocytvitrifikation pga truet ovariefunktion.
- Erfaringer fra oocytfrys på social indikation i udlandet, herunder return rate
- Samfundsøkonomiske overvejelser

Vi har i guideline forsøgt at belyse de medicinske tilstande, hvor vi hyppigst oplever forespørgsel på OV i klinikken. Listen skal derfor ikke opfattes som udtømmende, og der vil sandsynligvis være en række andre medicinske og kirurgiske tilstande i gråzonen mellem medicinske og ikke-medicinske indikationer, hvor kvinden har ønske om fertilitetsbevaring.

Denne guideline omhandler **ikke** vejledning i kryopræservingsteknikker eller vejledning til oocytvitrifikation på malign indikation eller hos transkønnede. For fertilitetsbevaring på malign indikation henvises til DFS guideline om dette (<https://fertilitetselskab.dk/wp-content/uploads/2021/04/Fertilitetsbevaring-22FEB2021.pdf>).

Vi håber, at vores overvejelser og anbefalinger i denne guideline kan fungere som hjælp til vejledning og rådgivning i de individuelle tilfælde.

Definitioner og forkortelser:

Definitioner

Præmatur ovarieinsufficiens (POI):

POI defineres iht ESHRE som > 4 måneders varende amenoré eller oligomenoré samt FSH > 25 IU/L ved to prøvetagninger med > 4 ugers interval hos en kvinde < 40 år (17).

Tidlig menopause:

Defineres som POI men hos kvinder < 45 år.

Forkortelser:

AFC Antral Follicle Count

AMH Anti-Müllersk Hormon

ART Assisted Reproductive Treatment (Fertilitetsbehandling)

BOT Borderline Ovarie Tumor

CC Cystektomi

CLBR cummuleret live birth rate

COS Controlled Ovarian Stimulation

eLBR estimeret live birth rate

FSH Follikel Stimulerende Hormon

FXPOI Fragilt X associeret primær ovariel insufficiens

MII metafase II oocytter

OV oocyt vitrifikation

POI præmatur ovarieinsufficiens

TS Turner Syndrom

USO Unilateral ooforektomi

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 15.11.2023

Vi har søgt i PubMed og EMBASE fra 1.6.2023 og frem til 15.11.2023

Søgeord/MESH terms:

Oocyte vitrification, oocyte cryopreservation, social freezing, fertility preservation, age

Turner syndrome, oocyte, oocyte vitrification, embryo, embryo vitrification, pregnancy, birth, fertility preservation.

FMR1, FXPOI, Fragile-X, Pregnancy, Birth, Fertility Preservation, Oocyte, Oocyte vitrification, embryo, embryo vitrification, IVF, COS, controlled ovarian stimulation

BRCA, BRCA carriers, hereditary breast cancer, breastcancer, breastcancer survivors, fertility preservation, oocyte cryopreservation, IVF, salpingo oophorectomy, surgery, preimplantation genetic testing

Ovarian Reserve, Anti-Mullerian Hormone, Menopause, Premature Ovarian failure, Primary Ovarian Insufficiency, fertility, infertility

Dermoid cyst, Ovarian reserve, surgical Procedures, Operative, oocyte preservation, dermoid, pregnancy

Borderline, ovarian, ovary, surgery, conservative surgery, fertility-sparing, laparoscopy, prognosis, pregnancy, fertility, infertility, assisted reproductive technique, *in vitro* fertilization

Endometriosis, AFC, AMH, endometrioma og operation, endometrioma, operation og fertility, endometriosis, endometrioma, fertility og oocytvitrification

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Resumé af kliniske rekommandationer

	Klinisk rekommandation	Styrke
<i>Succesrater og rådgivning</i>	Hvis der skal opnås en rimelig chance for fødsel af levende barn, bør oocytvitrifikation som udgangspunkt ikke foretages efter 38 års alderen	↑ svag
	Kvinder, der får foretaget oocytvitrifikation før 38 år skal informeres om en forventet estimeret LBR på maksimalt 70-90% ved nedfrysning af mere end 20-25 oocytter eller flere	↑ svag
	Kvinder, der får foretaget oocytvitrifikation efter 38 år skal informeres om forventet estimeret LBR på maksimalt 50-60% ved nedfrysning af mere end 15-20 oocytter eller flere	↑ svag
	Kvinder skal informeres om den forventede chance for fødsel ud fra alder og antal nedfrosne oocytter	GCP
	Kvinder bør informeres om, at der ofte er brug for mere end en stimulationsbehandling for at opnå mere end 50% chance for fødsel	↑ svag
	Kvinder skal informeres om at der ikke er garanti for fødsel efter oocytvitrifikation	↑ svag
	Både AMH og AFC kan anvendes som markører for antal høstede oocytter ved kontrolleret ovariel stimulation	↑↑ Stærk anbefaling for
<i>Idiopatisk lav AMH</i>	Lav AMH for alder bør ikke bruges som enkeltstående indikation for at tilbyde oocytvitrifikation	↑↑ Stærk anbefaling for
<i>Ovariecyster-BOT</i>	Kvinder med histologisk verificeret ovariel borderline tumor og høj risiko for recidiv, som ikke har et aktuelt graviditetsønske, kan tilbydes oocytvitrifikation	↑ Svag anbefaling for
<i>Ovariecyster-Dermoid</i>	Ved større bilaterale dermoidcyster, recidiverende cyster og/eller lav AMH for alderen kan oocytvitrifikation overvejes på indikationen potentielt truet ovariefunktion med baggrund i større risiko for skade ved operation (er) eller risiko for torsion	↑ Svag anbefaling for

<i>Ovariecyster-Endometriose</i>	Individualiseret information og rådgivning vedrørende fertilitet og reproduktion bør tage hensyn til patientens alder, tilstedeværelse af endometriomer, sygdommens udbredelse og behov for (eller evt. tidligere) ekstensiv kirurgi på bla. ovarier i betragtning og bør være en inkorporeret del af den præoperative information eller postoperative follow-up for endometriosepatienter.	↑↑ Stærk anbefaling for
	Oocytvitrifikation kan overvejes for udvalgte patienter med udbredt sygdom, bilaterale endometriomer og høj risiko for recidiv	↑ svag anbefaling for
	Ægudtagning før evt. endometrioseoperation synes at give flest udhentede oocytter og antal nedfrosne æg.	↑ svag anbefaling for
<i>Unilateral ooforektomi</i>	Unilateral ooforektomi er ikke indikation for oocytvitrifikation. I tilfælde med truet ovariefunktion bør der laves en individuel vurdering.	↑ Svag anbefaling for
<i>Turner Syndrom</i>	Kvinder med TS, der har bevaret ovariefunktion, kan tilbydes oocytvitrifikation på medicinsk indikation	↑ Svag anbefaling for
	Kvinder med TS skal være vurderet i kardiologisk regi inden stillingtagen til oocytvitrifikation	↑↑ Stærk anbefaling for
<i>Fragilt X</i>	Ifm rådgivning af kvinder med præmutation i FRM1 genot bør man være bekendt med i hvilket repeatinterval hun befinder sig	↑ Svag anbefaling for
	Man kan overveje at tilbyde oocytvitrifikation i repeatintervallet 60-100	↑ Svag anbefaling for/Hverken for og imod
<i>BRCA</i>	Kvinder med BRCA mutation skal ikke tilbydes oocytvitrifikation på medicinsk indikation pga afkortet fertil periode	↑ svag anbefaling imod
	Kvinder med BRCA mutation skal ikke tilbydes oocytvitrifikation på medicinsk indikation pga øget risiko for nedsat ovariereserve eller ovariefunktion	↑ svag anbefaling imod

Social freeze	I et samfundsøkonomisk perspektiv og på individuelt plan giver det mening at tilbyde kvinder nedfrysning af oocytter med henblik på senere anvendelse til graviditet.	↑↑ stærk anbefaling imod
	Ved ønske om OV på social indikation bør kvinden være <38 år og indenfor et rimeligt antal stimulationer opnå 15 fryseegnede oocytter.	↑↑ stærk anbefaling for
	Ønsker man at opnå 70% chance for at få et levendefødt barn, bør man i en alder af: <ul style="list-style-type: none"> - 30-34 år fryse 13 oocytter - 35-37 år fryse 15 oocytter - 38-40 år fryse 25 oocytter 	↑↑ stærk anbefaling for

1. Alder og antallet af oocytters betydning for sandsynligheden for live birth efter OV

Ansvarlig: Lotte Berdiin Colmorn

Problemstilling

Det er kendt, at chancen for graviditet og fødsel i høj grad afhænger af kvindens alder (18). Baggrunden for dette er en aftagende ovariereserve og et nedsat antal duelige æg i takt med øget alder, hvor bl.a. risikoen for kromosomfejl er stigende (19,20). Vi vil derfor i det følgende gennemgå hvad kvindens alder og antallet af vitrificerede oocytter betyder for chancen for fødsel efter OV.

Resumé af evidens

	Evidensgrad
Chancen for live birth er negativt korreleret til stigende alder på tidspunkt for oocytvitrifikation	Lav ⊕⊕⊖⊖
Chancen for live birth er størst ved OV før 38 år	Lav ⊕⊕⊖⊖
Chancen for live birth afhænger af antallet af vitrificerede oocytter	Lav ⊕⊕⊖⊖
Nedfrysning af oocytter giver ingen garanti for senere fødsel af levende barn uanset antallet af nedfrosne oocytter og alder på nedfrysningstidspunktet	Lav ⊕⊕⊖⊖

Rekommandationer

	Styrke
Hvis der skal opnås en rimelig chance for fødsel af levende barn, bør oocytvitrifikation som udgangspunkt ikke foretages efter 38 års alderen	↑ svag
Kvinder, der får foretaget oocytvitrifikation før 38 år skal informeres om en forventet estimeret LBR på maksimalt 70-90% ved nedfrysning af mere end 20-25 oocytter eller flere	↑ svag
Kvinder, der får foretaget oocytvitrifikation efter 38 år skal informeres om forventet estimeret LBR på maksimalt 50-60% ved nedfrysning af mere end 15-20 oocytter eller flere	↑ svag

Gennemgang af evidens

Der er i litteraturgennemgangen inkluderet studier, der udelukkende eller overvejende rapporterer fertilitetsoutcome efter oocyt vitrifikation, da denne metode aktuelt anbefales som overlegen i forhold til slow freezing (3). Studier med OV udelukkende på malign indikation er ekskluderet og de inkluderede studier opgør resultater for OV enten på social indikation eller blandet social og medicinsk indikation.

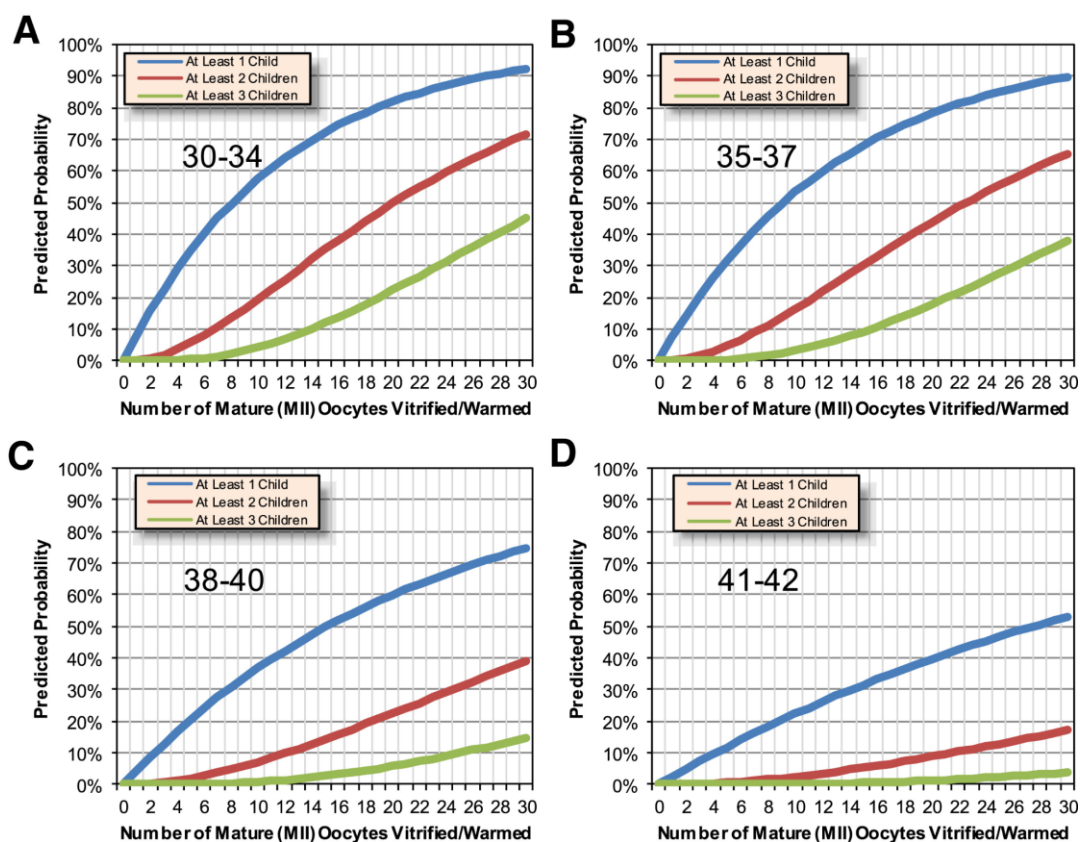
Der er ikke fundet studier, der udelukkende ser på live birth rate (LBR) eller kummuleret fødselsrate (cumulative live birth rate, CLBR) efter OV på benign medicinsk indikation, fraset manglende sædprøve ved aspiration eller ønske om begrænset injektion af oocytter.

Der er efter gennemgang af litteraturen inkluderet syv relevante retrospektive kohortestudier, to narrative reviews og et matematisk modellerings studie med extrapolerede data, der opgør chancen for fødsel af levende barn ved brug af optøede frosne oocytter hos kvinder på medicinsk og/eller social indikation. Evidensen vurderes dog fortsat som sparsom pga de lave return rates (5-15%).

Et studie af Doyle et al (2016) inkluderede 875 kvinder, hvoraf 117 vendte tilbage mhp brug af vitrificerede oocytter (21). De rapporterede en oocyt survival rate for Metafase II (MII) oocytter på ca 86%, og en fertiliseringsrate på knap 70%, med en gennemsnitlig sandsynlighed for live birth pr oocyt på 6.7%, med en variation fra 7.4% hos kvinder < 30 år til 5.2% hos kvinder >38 år. Indikationerne for OV var primært mangel på sædceller på aspirationsdagen, ønske om at begrænse antallet af injicerede oocytter, samt social freezing. Baseret på deres resultater anbefalede de vitrifikation af 15-20 oocytter hos kvinder <38 år med 70-80% chance for live birth og 25-30 oocytter for kvinder mellem 38 og 40 år med en 65-75% chance for live birth. Sandsynligheden for at få mindst et, to eller flere børn afhængig af alder og antal oocytter på baggrund af deres resultater ses i figur 1 (21).

Cobo et al (2018), opgjorde oocyte survival og live birth rate blandt kvinder, der fik OV på hhv social (n=5289) og malign indikation (n=1073) (4). Return rate var hhv 12.1% ved social indikation og 7,4%

ved malign indikation. Gennemsnitsalderen ved social freezing var 37,2±4.9 år og 32±3,5 år hos kvinder med malign indikation. Kvinderne gennemgik gennemsnitligt 1,4±0,8 OV cykli, med nedfrysning af gennemsnitligt 9,8±6,4 oocytter pr kvinde. For kvinder med OV på social indikation var oocyte survival rate ca 91% hos kvinder ≤35 år og ca 82% hos kvinder > 35 år, med en CLBR ved nedfrysning af 15 oocytter på ca 70% hos kvinder ≤ 35år og ca 39% hos kvinder >35år (4). For kvinder ≤35år vedblev CLBR at stige med øget antal oocytter mod et max på ca 95% fra ca 25 oocytter, mens CLBR hos kvinder >35 år synes at nå et plateau omkring 50% fra ca 20 oocytter. Der kunne ikke påvises signifikant forskel i CLBR mellem kvinder, der frøs oocytter på hhv social eller malign indikation (p=0,835) (4).



Figur 1. Predicted probabilities of having at least one, two, and three live-born children according to the number of mature oocytes cryopreserved for elective fertility preservation, according to age at oocyte retrieval and the associated oocyte to live-born child efficiency estimates: (A) 30–34 years, 8.2% efficiency; (B) 35–37 years, 7.3% efficiency; (C) 38–40 years, 4.5% efficiency; (D) 41–42 years, 2.5% efficiency.(21)

I et amerikansk studie af Cascante et al (2022) inkluderede de 543 kvinder med OV på social indikation, der vendte tilbage for at bruge deres nedfrosne oocytter (22). Gennemsnitsalderen ved OV var 38.3 år (IQR: 36-39år) og 68% af kvinderne havde gennemgået én, 22% to og 9% tre OV cykli. Den gennemsnitlige oocyte survival rate var 79%, med en befrugtningssrate på 66%. Blandt kvinderne var der 1.7% hvor ingen af oocytterne overlevede. Kvinder ≥41 år havde lavere sandsynlighed for transferering end kvinder < 38 år (p≤0.02) og kvinder < 38 år havde højere chance for fødsel af levende barn (ca 51%) end kvinder på hhv. 38-40 år (34%) og >41år (23%). Live birth rate steg med et øget

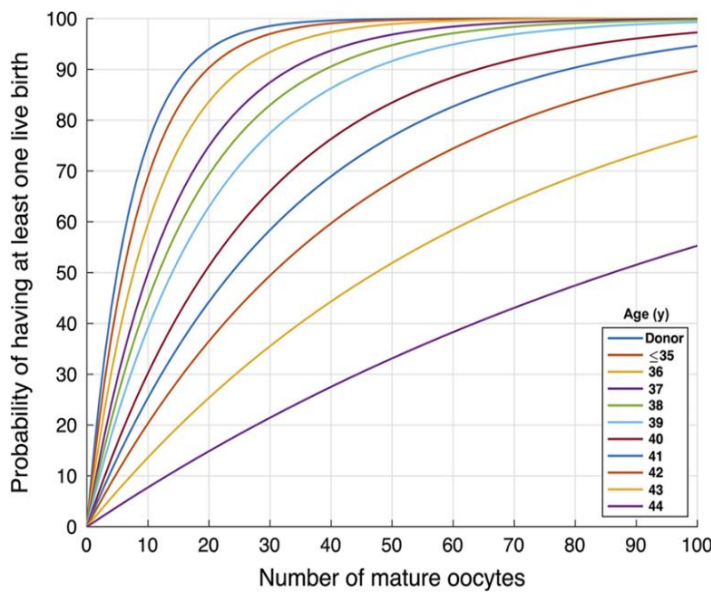
antal oocytter til 70% hos kvinder <38 år fra 20 oocytter, til omkring 50% hos kvinder på 38-40 år fra 15 oocytter og til 33% hos kvinder \geq 41 år fra 10 oocytter. Kvinder der gennemgik hhv 1 eller \geq 3 OV cykli, havde lavere LBR end kvinder der gennemgik 2 OV cykli. Kvinder, der gennemgik tre eller flere cykli var i gennemsnit ældre og havde færre oocytter pr cyklus end kvinder, der gennemgik en eller to OV cykli og repræsenterede dermed en gruppe af poor responders (22).

I et israelsk single center studie af Leung et al (2021) med 921 kvinder med OV på social indikation, vendte 68 kvinder (7,4%) tilbage for at bruge deres nedfrosne oocytter (7). Gennemsnitsalderen på tidspunkt for OV var 36.6 år. Kvinderne fik i gennemsnit frosset $17,2 \pm 8.6$ oocytter over $1,4 \pm 0,6$ cykli. Oocyte survival rate var 84,9%, med en fertiliseringsrate på 74% og en blastuleringsrate på ca 50%. CLBR var 40% hos kvinder <38 år og 25% hos kvinder \geq 38 år, men forskellen var ikke signifikant, angiveligt pga den lille sample size (7).

Wennberg et al (2019) opgjorde outcome efter OV hos 254 kvinder med en return rate på 15% (n=38) i et single center studie (11). Kvinderne fik gennemsnitligt frosset 7.6 (range: 1-37) oocytter over 1,5 (range: 1-9) cykli. Gennemsnitsalderen var 36,9 år (range: 23-43). Oocyt survival rate var 78%, med en fertiliseringsrate på 62%. CLBR var hhv 63%, 26% og 0 % i aldersgrupperne 36-37 år, 38-39 år og \geq 40 år (11).

Blakemore et al (2021) analyserede outcome blandt 231 kvinder, der gennemgik \geq 1 cyklus med OV, hvoraf 88 (38%) vendte tilbage (23). Gennemsnitsalderen ved OV var 38.2 år (range 23–45), og der blev gennemsnitligt frosset 10 MII oocytter pr aspiration. Oocyt survival rate var 74.2% med en fertilisering rate på 68,8%. Hos 22,7% af kvinderne var der ingen embryoner til trans efter optøning og fertilisering. Hos patienter med embryoner til trans var CLBR 33,8%. Der kunne ikke påvises sammenhæng mellem LBR og alder eller antallet af oocytter, hvilket angiveligt var pga den lille sample size. Der sås dog i resultaterne en tendens mod at kvinder med \leq 9 oocytter havde lavere chance for live birth efter OV (17%) sammenlignet med kvinder med \geq 10 oocytter (LBR 40%) (p=0.07) (23).

I et studie af Lee et al (2023) så de på muligheden for at øge CLBR ved at akkumulere oocytter over gentagne COS med målet om vitrifikation af 10-15 oocytter hos 211 kvinder med nedsat ovariereserve svarende til Poseidon gruppe 3 og 4 (AMH<8,6pmol/L og AFC<5) sammenlignet med frisk transferering (n=229). Gennemsnitsalderen hos kvinder der akkumulerede oocytter ved OV var 39 ± 4 år med en gennemsnitlig AMH på $3,8 \pm 2,5$. Kvinder gennemgik gennemsnitligt $5,4 \pm 2,6$ cykli med nedfrysning af i alt gennemsnitligt $9,9 \pm 4,8$ MII oocytter med en CLBR på ca 20%. Studiet fandt ingen fordel i at akkumulere vitrificerede oocytter hos kvinder med nedsat ovariereserve sammenligne med frisk transferering (24).



Figur 2 Live birth predictions by age and number of mature oocytes retrieved. (25)

I en undersøgelse af Goldman et al (2017) lavede de ud fra retrospektive opgørelser en matematisk model til at forudsige sandsynligheden for mindst en live birth på baggrund af kvindens alder og antal udtagne oocytter (25). Modellen viser, at en 40 årig kvinde skal bruge omkring 20 oocytter for at opnå en sandsynlighed for en live birth på 50%, mens kvinder under 35 år kun skal bruge omkring 6 oocytter. Ved høst af 10 oocytter vil chancen for live birth for hhv 40 årige og kvinder under 35 år være hhv 20% og 70% (figur 2). Man skal være opmærksom på, at modellen fra Goldman er baseret på resultater efter frisk IVF behandling og at outcome efter OV ikke nødvendigvis er sammenligneligt med disse resultater i ens egen klinik, afhængig af klinikkens erfaring med OV (25).

Konklusion

Der er i litteraturen generelt enighed om, at chancen for fødsel efter OV afhænger af antallet af nedfrosne oocytter og kvindens alder på nedfrysningstidspunktet. Da hovedparten af kvinder der søger oocytvitrifikation i de gennemgåede studier er i midt-slut trediveerne foreligger der ikke studier, der direkte belyser sandsynligheden for fødsel ud fra alder på frysetidspunktet med en aldersstratificering i yngre aldersgrupper, for eksempel i aldersintervaller under 30 år.

Generelt er der ingen garanti for graviditet og fødsel efter OV. Guidelinegruppen konkluderer på basis af ovenstående litteraturgennemgang at chancen for live birth er højest hos kvinder under 35-38år, hvor CLBR synes at nå et plateau på omkring 90% efter indsamling af mere end ca 25 oocytter, mens den synes at nå et plateau på omkring 50% ved mere end 15-20 oocytter hos kvinder >35-38 år. Hos kvinder over 40 år ses yderligere reduktion i CLBR med en variation på 0-33% mellem studierne. Der gives ingen anbefaling om nedfrysning af et nedre antal æg, da forventningerne til estimeret live birth rate (eLBR) må drøftes med kvinden ud fra indikationen for OV, risikoen for POI og hendes senere forventninger til familiedannelse som følge af OV.

2. Rådgivning ved oocyt vitrifikation i forhold til forventninger om familiedannelse og forventet antal behandlinger

Ansvarlige: Kirsten Tryde Macklon, Lotte Colmorn og Nathalie Bülow

Problemstilling

I henhold til anbefalinger fra ESHRE og ASRM skal alle kvinder, der ønsker OV informeres om deres forventede graviditetschancer ved OV ud fra individuelle faktorer som alder og æg reserve ((8,26). Kvinden bør også informeres om eventuelle risici relateret til COS og ægudtagning, samt hvor mange behandlinger, man forventer hun skal gennemgå for at indhente et rimeligt/aftalt antal oocytter. Undersøgelser viser nemlig, at kvinder, der har modtaget individualiseret rådgivning om OV sjældent fortryder, at de har fået frosset æg, selvom de ikke vender tilbage for at bruge dem.

Resumé af evidens

	Evidensgrad
AMH og eller AFC kan bruges til at prædikere antal MII oocytter ved COS	Lav ⊕⊕⊕⊖
Der er ofte brug for mere end en COS for at opnå en estimeret LBR på > 50%	Lav ⊕⊕⊖⊖
Risikoen for komplikation efter COS er <1%	Lav/moderat ⊕⊕⊖⊖

Rekommandationer

	Styrke
Kvinder skal informeres om den forventede chance for fødsel ud fra alder og antal nedfrosne oocytter	GCP
Kvinder bør informeres om, at der ofte er brug for mere end en stimulationsbehandling for at opnå mere end 50% chance for fødsel	↑ svag
Kvinder skal informeres om, at der ikke er garanti for fødsel efter OV	↑ svag
Både AMH og AFC kan anvendes som markører for antal høstede oocytter ved COS	↑↑ Stærk anbefaling for

Hvad er det forventede antal behandlinger?

Hos kvinder, der gennemgår OV på benign medicinsk indikation eller for aldersbetinget fertilitetstab er man ikke, som ved malign sygdom, begrænset af tid med henblik på at kunne gennemføre gentagne stimulationer for at optimere antallet af indsamlede oocytter. Det er rimeligt at kvinden forud for COS og OV informeres om hendes forventede succesrate efter en eller flere behandlinger baseret på skøn ud fra alder og ovariereserve.

Sammenhængen mellem AMH og AFC og antal æg efter COS.

I en meta-analyse publiceret i juni 2023 (med sidste søgning 1. maj 2022) undersøgte Liu et al, AMH og AFC's diagnostiske værdi i forhold til at prædiktere hhv dårlig og god ovarierespons ved COS (27). De inkluderede 42 artikler, hvor der i alt var 7190 individer med. Alle studierne var prospektive, og de blev publiceret mellem 2002 og 2021. De sammenlignede AFC og AMH's sensitivitet og specificitet i en ROC- kurve. Her fandt de ingen forskel på AMH's og AFC's evne til at prædiktere outcome ved COS. De valgte at lave en subgruppe analyse for lav ovarierespons defineret som < 4 oocytter ved COS, da de fandt en statistisk forskel i deres summary estimator for prædiktion af lav og høj respons trods ingen forskel i ROC kurven. Her fandt de, at AFC performer bedre på både sensitivitet (0,81 vs. 0,78, $P < 0,001$) og specificitet (0,8 vs. 0,77, $P < 0,001$). Så selvom at der i ROC kurven ikke findes en forskel i prædiktiv værdi, ser det ud til, at AFC performer lidt bedre end AMH med hensyn til at prædiktere lavt ovarierespons (0,87 vs. 0,84). Vi har lavet en opdateret søgning fra maj 2022 til nu, hvor vi fik 11 hits, hvor der ikke blev fundet nye relevante studier.

Det er undersøgt, om AMH kan bruges som prædiktor for antallet af metafase to (MII) oocytter hos fertile donorer. Flere mindre studier finder, at AMH ikke øger den prædiktive værdi for ovarierespons i forhold til AFC (28,29). Et studie beregner den positive prædiktive værdi (PPV) til 57% for at få ≥ 6 MII oocytter ved $AMH \geq 5$ percentilen for alder og den negative prædiktive værdi til 76% af kvinder med $AMH < 5$ percentilen for alder får < 6 MII oocytter (30). Desuden er det vist i et større studie af 494 fertile donorer (18-35 år), at antallet af MII oocytter stiger med AMH fra 15 pmol/L (ca 10 MII oocytter) til 30 pmol/L (18 MII oocytter) men ikke stiger med yderligere øget AMH. Antallet af MII oocytter var signifikant lavere i den ældre gruppe fra 30-35 år (31). Gleicher et al. har undersøgt 1554 infertile kvinder og vist at sandsynlighed for at få > 6 oocytter pr aspiration stiger med AMH og at alderen især har en negativ indflydelse ved $AMH < 15$ pmol/L(32)

Estimering af forventet succesrate ud fra antal behandlinger, kvindens alder og AMH

Et enkelt studie af Maslow et al (2020) har set på muligheden for at estimere LBR ud fra ovariereserven målt ved alder og AMH (33). De opgjorde i et retrospektivt single center studie sandsynligheden for at indsamle nok oocytter til at opnå en eLBR på hhv 50%, 60% og 40% efter hhv 1 eller 2 OV cykli stratificeret på alder og AMH. Sandsynligheden for live birth ud fra alder og antal oocytter var baseret på de ekstrapolerede modeller fra Doyle et al og Goldman et al (fig 1 og 2) (21,25,33). I Maslows population kunne 66% af kvinderne opnå en 50% eLBR, og 51% en 70% eLBR efter én OV cyklus, mens 79% ville kunne opnå en 50% eLBR og 66% en 70% eLBR efter to OV cykli. Chansen for at indsamle et sufficient antal oocytter var afhængig af alder og AMH, således at kvinder < 35 år havde højere chance for at få nok oocytter sammenlignet med ældre kvinder. Baseret på

deres resultater og de ekstrapolerede modeller, udarbejdede de en tabel til hjælp for rådgivning om eLBR ud fra alder og AMH efter én behandling (Tabel 1)(33). Konklusionen var, at kvinder med en AMH > 14 pmol/L havde en 60% eLBR uafhængig af alder og at kvinder < 37,5 år havde større sandsynlighed for at opnå mindst 60% chance for live birth efter én cyklus uafhængig af AMH.

I de gennemgåede studier om betydningen af alder og antal oocytter gennemgik kvinderne i gennemsnit 1,5 OV cykli (4,7,11,22–24). Kun få kvinder har gennemgået tre eller flere cykli for at akkumulere æg. Et studie angiver at CLBR var lavere hos kvinder, der måtte gennemgå tre cykli med OV for at akkumulere 15-20 oocytter, men at disse kvinder også i højere grad var ældre og kvinder med nedsat ovariereserve (22). Et andet studie viser at kvinder med nedsat ovariereserve, svarende til poseidongruppe 3 og 4, i gennemsnit skulle gennemgå 5-6 cykli for at indsamle 10-15 oocytter svarende til maksimalt 50-60% estimeret LBR ud fra den gennemgåede litteratur (24).

		AMH pmol/L							
		<3,6	3,6-7,1	7,2-10,7	10,8-14,3	14,4-21,4	21,5-28,6	28,7-42,8	>42,8
Age	<35	5,2±3,6 (12)	8,2±6,8 (41)	9,3±5,4 (42)	10,5±5,7 (55)	14,2±7,7 (76)	17,7±7,2 (56)	18,1±8,6 (59)	26,3±9,6 (57)
	35-37	2,8±2,1 (28)	6,0±3,1 (54)	8,9±4,9 (90)	10,5±6,3 (69)	11,4±6,3 (106)	15,2±6,7 (59)	17,0±7,9 (50)	24,0±9,7 (43)
	38-40	2,6±1,7 (21)	4,2±2,7 (34)	6,6±3,8 (32)	9,0±5,2 (37)	11,0±6,2 (38)	15,0±8,9 (28)	17,9±9,1 (22)	16,4±8,9 (15)
	41-42	2,3±2,0 (13)	2,5±1,3 (6)	7,0±5,3 (7)	6,8±2,7 (5)	11,8±4,5 (9)	16 (1)	19,5±0,7 (2)	14,8±11,1 (5)
	>42	1,7±1,5 (3)	4,6±1,8 (5)	5,3±4,0 (3)	8,0 (1)	11,7±4,6 (3)	* (1)	15,0 (1)	* (1)

Tabel 1 Antal MII oocytter efter én aspiration afhængig af alder og AMH præsenteret som *mean*±*SD* (n). Gradering angiver hhv 50%, 60%, 70%, 80% og 90% estimeret live birth ud fra antal oocytter i den givne gruppe. Modificeret fra Maslow et al 2020 med omregning af AMH fra ng/ml til pmol/L. (33)

Risici forbundet med OV

Med hensyn til bivirkninger til behandlingen må kvinden informeres om, at der ikke synes at være nogen øget risiko for alvorlige bivirkninger eller komplikationer i relation til hormonstimulation og ægudtagning. Et stort dansk registerstudie har ikke fundet øget risiko for senere at udvikle ovariekræft hos kvinder, der gennemgår ART (34). Det samme gælder for brystkræft, i hvert fald for kvinder < 40 år (35). Data fra det tyske IVF-register har angivet en overordnet komplikationsrate på 0,8% hos kvinder, der har været i fertilitetsbehandling og en OHSS risiko så lav som 0,25% (36). Men dette er tal for den generelle, infertile population. For kvinder, der gennemgår OV behandling, forventes en meget lav risiko for OHSS, da de fleste vil kunne gennemføre ovulationsinduktion med en GnRH-analog, og da der i alle tilfælde vil foretages totalfrys. Et systematisk review omhandlende ægdonorer viser en komplikationsrate på ml. 0,4-0,7% for alvorlige komplikationer, inkl. OHSS (37).

Som udgangspunkt bør alle kvinder, der behandles med COS, informeres om risiko for ovarietorsion, blodprop, blødning, infektion og læsion af hulorganer, uanset årsag til fertilitetsbehandling.

Andre risici kan være at man ikke opnår graviditet ved brug af de nedfrosne oocytter eller at man ikke senere vender tilbage for at bruge æggene og dermed har gennemgået og eventuelt haft udgifter til behandlinger og opbevaring uden grund.

Konklusion

Generelt vurderes risikoen for komplikationer efter COS at være lav. Største risiko må være behandlingssvigt, hvor det ikke lykkes at opnå graviditet.

Det er guidelinegruppens anbefaling, at kvinder, der ønsker OV, bør informeres om graviditetschancer ud fra alder og forventet antal æg, samt hvor mange behandlinger, der skønnes nødvendigt for at opnå en given fødselschance. Kvinden bør oplyses om at det ofte kræver mere end en behandling at opnå fødselschancer på over 50%. Det forventede antal æg per behandling kan estimeres ud fra AMH/AFC. Det er guidelinegruppens konklusion, at AMH overordnet set har samme prædiktive værdi for ovarierespons (antal MII oocytter) ved COS, som AFC. Dog ser det ud til, at AFC performer lidt bedre end AMH hos kvinder med lavt ovarierespons - defineret som < 4 oocytter ved OPU.

Oocytvitrifikation på benign, medicinsk indikation

I det følgende gennemgås en række benigne, medicinske tilstande, ved hvilke der kan opstå bekymring om truet ovariefunktion.

3. Idiopatisk lav Anti Müllersk Hormon (AMH) for alder

Ansvarlige: Heidi Christiansen og Nathalie Bülow

Problemstilling:

Det forsøges besvaret, om kvinder med idiopatisk lav AMH for alder er i risiko for præmatur ovarieinsufficiens (POI, <40år) eller tidlig menopause (<45 år) (14,15). Menopause /POI defineres som 4 måneders varende amenoré eller oligomenoré samt FSH > 25 IU/L ved to prøvetagninger med > 4 ugers interval. Det undersøges, om kvinder med idiopatisk lav AMH for alder har nedsat spontan fertilitet.

AMH

AMH produceres i overvejende grad af primordial follikler 5-8 mm (38) og er den bedst korrelerede markør til den tilbageværende mængde af follikler i ovarierne (39). Såfremt ovariefunktionen er hæmmet iatrogenet med f.eks. p-piller kan ses 32%-53% lavere AMH niveauer, især ved lave værdier og forventes normaliseret på 2 måneder (op til 6 måneder) (40-42): En yderligere reversibel hæmning af AMH produktionen ses ved hypothalamisk hypofunktion af ovariet ved lavt BMI eller orthoreksi (43).

Ved vurdering af en enkeltstående AMH værdi anbefales det, at bruge de laboratorie specifikke referencer for alder. Et studie fra 2014 sammenligner forskellige ELISA assays hos over 10.000 infertile kvinder og finder, at disse er klinisk sammenlignelige for kvinder over 25 år (44). Der er dog fortsat væsentlige forskelle i de mange assays, hvilket kan have betydning i forhold til diagnosen af menopause, da nederste cut-off varierer betragteligt (0.04 -1.2pmol/L)(40).

AMH bliver i litteraturen angivet i forskellige enheder og denne guideline bruger SI enheden pmol/L. Omregningsværktøj for AMH kan findes online på www.unitlab.com.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Aldersspecifik lav AMH har en lav prædiktiv værdi for tidlig menopause	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Jo ældre kvinden er, jo højere er den prædiktive værdi af en lav AMH værdi for tidlig menopause	Lav ⊕⊕⊖⊖
Gentagne AMH-målinger øger ikke den prædiktive værdi hos kvinder > 25 år	Lav ⊕⊕⊖⊖

AMH har en lav prædiktiv værdi for LBR, både ved spontan konception, IUI-D og COS.	Moderat ⊕⊕⊕⊖
--	--------------

Klinisk rekommandation

	Styrke
Lav AMH for alder bør ikke bruges som enkeltstående indikation for at tilbyde OV	↑↑ Stærk anbefaling for

Har kvinder med idiopatisk lav AMH for alder risiko for tidligere menopause?

Population: Kvinder 18-40 år

Observation: AMH lav for alder

Control: AMH normal for alder

Outcome: +/-POI (ESHRE definition 40 år)

Gennemgang af evidens

Et nyligt publiceret systematisk review i Human Reproduction Update behandler dette emne (40). En supplerende søgning indtil september 2023 fandt ikke yderligere relevante studier. Reviewet finder, at lav AMH (uafhængigt af alder) er associeret med tidlig menopause (defineret før 45 år) eller begyndende symptomer på menopause. AMH er dog upræcis, da prædiktionens konfidensinterval er meget bredt (2-12 år). Jo ældre kvinden er, jo mere præcis er AMH's prædiktionsværdi.

I ovenstående review er der inkluderet 11 studier, der specifikt omhandler idiopatisk POI. For tidlig menopause < 45 år findes der et prospektivt studie, der viser, at odds ratio (OR) stiger med faldende AMH. Sammenlignet med normal AMH på 14,7 pmol/ medfører AMH niveauer på 10,7; 7,1 and 3,6 pmol/L en OR for tidlig menopause < 45år på henholdsvis 2,6, 7,5 og 23 (P < 0.001) (45).

Et longitudinelt tværsnitsstudie inkluderede 47 kvinder < 36 år med en AMH < 8 pmol/L med en opfølgning 5-10 år efter. De fandt, at 17% havde udviklet POI, og at AMH (n=21) var faldet signifikant hurtigere i denne gruppe (46).

Mere præcist er det prospektive studie af Broer et al. 2011, der inkluderer AMH målinger med 11 års mellemrum og sammenligner med menopause alder for 257 ovulatoriske kvinder uden kendt infertilitet (47). Broer et al. har lavet en tabel med prædikeret menopause alder ud fra én AMH værdi ved en given alder. Der er vist et uddrag af tabellen nedenfor med 20-percentilen af AMH for alder, hvor menopause alderen prædikeres som 5% før 43 år, 50% før 50 år, og 5% efter 54 år. Eksempel: Hvis en 27 årig kvinde får målt en enkeltstående AMH på 3 pmol/L vil hun gå i menopause før 43 år med 5% sandsynlighed (Tabel 2). Diagram over AMH percentiler i forhold til alder kan findes i appendix 1 fig A1 og fig A2.

Idiopatisk lav AMH for alder (20 percentilen) og prædikeret menopausealder: før 43 år for 5% , før 50 år for 50% og efter 54 år for 5%											
Aldersinterval i år	20-22	22-24	24-26	26-28	28-30	30-32	32-34	34-36	36-38	38-40	40-42
AMH, 20 percentil / (ng/ml)	0.75	0.64	0.53	0.44	0.38	0.34	0.31	0.29	0.25	0.2	0.13
AMH, 20 percentil / (pmol/L)	5.36	4.57	3.79	3.14	2.71	2.43	2.21	2.07	1.79	1.43	0.93

Tabel 2. AMH værdier svarende til 20 percentilen for alder der prædikerer menopause med alder der prædikerer menopause med 5% sandsynlighed før 43 års alderen, 50% sandsynlighed for 50 års alderen og 5% sandsynlighed efter 54 års alderen (Modificeret fra Broer et al)

Desuden har et nyligt prospektivt longitudinelt studie med 421 kvinder <45 år har beregnet den prædiktive værdi af en AMH måling for menopause efter 1,2 og 3 år hos en kvinde < 45 år. En AMH <0,07 pmol/L forudsiger den sidste menstruationsblødning med 47% sandsynlighed inden for 1 år, 55% sandsynlighed inden for 2 år og 64% sandsynlighed inden for 3 år, mens en AMH > 0,7 pmol/L prædikerer, at man **ikke** har sidste menstruation blødning med 95% sandsynlighed inden for 1 år, med 93% sandsynlighed inden for 2 år og 86% sandsynlighed inden for 3 år (48).

Der er enighed om, at AMH falder med alderen, men der er modstridende resultater om gentagne AMH-målinger kan øge den prædiktive værdi for menopausealder. Der findes flere studier, men de inkluderer få kvinder og kvinder > 40 år, desuden sammenligner de ikke deres model med gentagne målinger med en enkelt måling. Det bedst udførte og største studie er de Kat et al 2019, der prospektivt undersøger 1401 kvinder < 40 år hvert 5.år i alt 4 gange. AMH-værdierne er analyseret fra biobank materiale med en detektionsgrænse på 0,0129 pmol/L. Her findes, at hverken gentagne AMH målinger eller det procentvise fald i AMH øger den prædiktive værdi for menopausealder <45 år i gruppen af kvinder over 25 år, men en gentagen måling efter 5 år muligvis har værdi i gruppen af yngre kvinder < 25 år (49,50).

Konklusion: På baggrund af den gennemgåede litteratur findes der en positiv sammenhæng mellem lav aldersspecifikt AMH og alder for menopause- omend variationen på menopause alder er stor og størst jo yngre kvinden er. På baggrund af litteraturen finder guidelinegruppen, at AMH er for upræcis en parameter til at prædikere den nøjagtige menopause-alder for den enkelte kvinde. og derfor ikke kan bruges som enkeltstående indikation for at tilbyde OV. Dette er i overensstemmelse med konklusionen i flere internationale guidelines (ESHRE 2016 og NICE 2019) (17,51).

Har kvinder med lav AMH nedsat fertilitet sammenlignet med kvinder med normal AMH?

Population: Kvinder 18-45 år

Observation: AMH lav for alder

Control: AMH normal for alder

Outcome: Time to pregnancy /behov for behandling /fekunditet

Gennemgang af evidens

I ASRM's committee opinion, Testing and interpreting measures of ovarian reserve gennemgås bl.a. AMH og AFC's prædiktive værdi ift. antal oocytter ved OPU, men de kigger også på deres prædiktive evne i forhold til fekunditet og LBR ved COS, IUID og spontan konception (28).

Prospektive kohortestudier viser, at AMH er en dårlig prædikator for reproduktionspotentiale målt ved fekunditet, kumulativ sandsynlighed for graviditet eller forekomst af infertilitet.

EAGER (Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction) studiet inkluderede kvinder i alderen 18-40 år med en anamnese med et eller flere graviditetstab (N = 1.202). Kvinder med lave AMH-niveauer (<7,2 pmol/L) havde samme kumulative graviditetsrater, som kvinder med normale værdier (7,2-25 pmol/L) (29). Time to Conceive (TTC)-studiet, inkluderede en prospektiv kohorte på 750 kvinder i alderen 30-44 år uden kendt anamnese med eller risikofaktorer for infertilitet, og fandt, at kvinder med lave AMH-niveauer (5 pmol/L) eller høje FSH-værdier (>10 IE) /L) havde lignende kumulative graviditetsrater efter 6 og 12 cykli med forsøg på graviditet sammenlignet med kvinder med normale niveauer (30). Tilsvarende sås ingen association mellem AMH/AFC og opnåelse af graviditet ved IUID i spontan cyklus (31).

Ser man på AMH som en prædikator for kliniske graviditeter og fødselsrater ved COS, er litteraturen modstridende. Metaanalyser og undersøgelser med større datasæt viser at AMH, som en uafhængig variabel, i bedste fald kun er en svag prædikator for graviditet (52). Dette ses både ved frisk transferering og ved FET (52). I et nyere systematisk review og meta-analyse af Lin et al (2021), inkluderes 11 studier med n= 4311 kvinder med lav AMH defineret ved 5-8 pmol/L i 9 studier og 12-14 pmol/L i 2 studier for kvinder under 35 år (53). De finder, at den prædiktive værdi er lav hos både de yngre (<35 år) og ældre kvinder (> 35 år). Det bekræftes yderligere i et nyt studie af Harris et al. (2023), hvor man inkluderede kvinder i alderen 30-44 år uden en anamnese med infertilitet, som deltog i TTC studiet (54). Kvinder med nedsat ovariereserve, defineret som dem med AMH niveau <5 pmol/L eller FSH niveau ≥ 10 mIU/mL, havde ikke nedsat LBR ved spontan konception (relativ risiko [RR], 1,32; 95 % [CI], 0,95-1,83 og RR, 1,28; 95 % CI, 0,97-1,70, hhv) sammenlignet med kvinder med normal ovariereserve efter justering for alder ved blodprøvetagning, race, fedme, brug af hormonel prævention, og de var ikke i øget risiko for at få diagnosen infertilitet.

Konklusion

AMH er i bedste fald en dårlig prædikator for LBR, både ved spontan konception, IUID og COS. Man bør undgå unødigt bekymring for infertilitet blandt kvinder i den reproduktive alder, især unge nullipara, med nedsat serum-AMH-niveau.

4. Benigne lidelser i ovariet, herunder borderline ovariecyster, dermoid og endometriose

Ansvarlige: Kathrine Birch Petersen, Kirstine Kirkegaard, Dorthe Hartwell og Abelone Sakse

4.A Borderline ovarietumor

Problemstilling: Er ovariefunktionen truet ved hhv. en unilateral og en bilateral borderlinetumor?

Resumé af evidens

	Evidensgrad
Kvinder med histologisk verificeret borderline ovarietumor har gode chancer for graviditet efter fertilitetsbevarende operation	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation

	Styrke
Kvinder med histologisk verificeret borderline ovarietumor og høj risiko for recidiv, som ikke har et aktuelt graviditetsønske, kan tilbydes oocytvitrifikation.	↑ Svag anbefaling for

Baggrund

Ovarielle borderline tumorer (BOT) defineres som en selvstændig gruppe ovarietumorer med lavt malignt potentiale. I Danmark diagnosticeres ca. 150 årligt. En tredjedel af patienter med borderline er i fertil alder. BOT diagnosticeres oftest i stadie I (80%), vokser generelt langsomt og risiko for malign transformation er lav (~2%), men ses dog hos 30% ved recidiv. På grund af sygdommens gode prognose kan man tillade sig at foretage konservativ kirurgi hos kvinder med fremtidigt fertilitetsønske. Baggrunden for de kirurgiske anbefalinger er gennemgået i Dansk Gynækologisk Cancer gruppes (DGCG) kliniske retningslinje fra 2019 (Ovariecancer-epitheliale borderline tumorer: http://www.dgcg.dk/images/Grupper/Ovariecancergruppen/Retningslinier_2019/Kap_4_Epitheliale_borderline_ovarietumorer.pdf). Ved kvinder i tidligt stadie med fremtidigt fertilitetsønske vælges -hvis muligt -fertilitetsbevarende kirurgi i form af unilateral oophorectomi (USO) eller cystektomi (CC). I det der ikke ses forskel i graviditetsrater, men øget risiko for recidiv tilbydes cystektomi kun efter grundig information om øget risiko for recidiv (DGCG guideline). Der gives ikke adjuverende behandling (kemoterapi). Kvinder, der får lavet fertilitetsbevarende kirurgi, er i risiko for recidiv og transformation inden de opnår deres ønskede børn. Overordnet er recidiv-hyppigheden på hhv. 25,3 % ved cystektomi, 12,5 % ved USO, og 26% ved både bilateral cystektomi og USO + CC (mean follow up på 21-134 mdr.) (4) Recidivraten er højere hos de serøse (43 % hos cystektomerede, 32 % for pt med USO og 15 % for USO + CC) end hos de mucinøse (cystektomerede 29 %, USO 7,5 %). De mucinøse er næsten aldrig dobbeltsidige (DGCG). Samlet er fertilitetsbevarende kirurgi, avanceret sygdomsstadie, ung alder, laparoskopi og inkomplet staging fundet at være af prognostisk betydning for øget hyppighed af recidiv (DGCG). Gentagne operationer kan kurere små recidiver, og derfor kan

konservativ behandling af recidiv foretages, såfremt der fortsat er fertilitetsønske og efter grundig information af patienten om den øgede recidivrisiko. Prognosen for tidlige stadier er god med 5 og 10 års overlevelse på hhv 99 og 97%. Hvis patienten ikke har aktuelt graviditetsønske eller fast partner, er det derfor relevant at overveje fertilitetsbevaring med oocytvitrifikation før eller efter kirurgi.

Gennemgang af evidens

Der er adskillige retrospektive studier, herunder flere systematiske reviews og metaanalyser (55–58), omhandlende graviditetsrater og risiko for recidiv efter operation for ovarielle borderlinetumorer, men kun et enkelt randomiseret studie med kun 32 patienter med bilateral BOT randomiseret til USO+CC vs. CC (59). Der er ikke fundet studier, der evaluerer AMH efter kirurgisk behandling for BOT. Studierne er begrænset af, at mange rapporterer graviditetsrater efter kirurgi, men kun få rapporterer hvor mange, der forsøger at opnå graviditet. I et systematisk review indgik 17 mindre retrospektive studier (n=205), hvor man fandt spontane graviditetsrater på 54 %, dog for de avancerede stadier kun 34 % (55). I en nyere metaanalyse (n=338) var den kumulative graviditetsrate 55.7%. Der er yderst sparsomme data for bilateral BOT. Det må dog antages at ovariefunktionen ved operation for bilaterale tumorer (adneksfjernelse og cystektomi) eller ved gentagne operationer i højere grad er kompromitteret. Der er sparsomme data på, hvorvidt ovariestimulation og oocyt aspiration skal foretages før eller efter kirurgi (56) i. Traditionelt anbefales operation før oocyt/embryo vitrification, dels pga risiko for spredning af tumorceller, dels pga mulig øget risiko for vækst af BOT (57).

Konklusion

Kvinder med BOT har gode chancer for at opnå graviditet efter fertilitetsbevarende operation. Ved graviditetsønske bør primære anbefaling derfor være opfordring til at forsøge graviditet enten naturligt eller ved IVF. Ved kvinder med høj risiko for recidiv som ikke har aktuelt graviditetsønske kan tilbydes fertilitetsbevaring med oocyt/embryo vitrification.

4.B Dermoidcyster

Problemstilling:

Er ovariefunktionen truet ved dermoidcyster og operation for dermoidcyster?

Baggrund

Dermoidcyster udgør den hyppigste germinalcelletumor hos fertile kvinder, med en prævalens, der estimeres til at være omkring 0.5% (60). Hovedparten af kvinderne er asymptomatiske og cysten er ofte et tilfældigt fund. Dermoidcyster har et karakteristisk ultrasonisk billede, og diagnosen kan derfor stilles med stor præcision ved transvaginal ultralyd. De vokser langsomt og bliver sjældent maligne. Derudover er de ikke associeret med infertilitet, hvorfor man ikke anbefaler operation i fertilitetsfremmende øjemed. I nogle situationer vil man dog alligevel vælge at operere dermoidcyster, oftest ved risiko for torsion eller tryksymptomer pga. størrelse. Det er derfor relevant at undersøge om ovariefunktionen er truet ved operation for dermoidcyster (uni/bilateralt) i en grad, så man bør overveje OV forud for operation.

Som primært endepunkt er valgt live birth/graviditeter efter operation for dermoidcyster, hvor muligt. Som surrogat parameter er valgt ovariefunktion i form af AFC/AMH/antal udtagne æg ved IVF.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Operation for unilaterale dermoid cyster nedsætter formentlig ikke graviditetschancen.	Lav ⊕⊕⊖⊖
Der er muligvis et mindre fald i AMH efter operation for benigne cyster (non-endometriomer)	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation

	Styrke
Ved større bilaterale dermoidcyster, recidiverende cyster og/eller lav AMH for alderen kan OV overvejes på indikationen potentielt truet ovariefunktion med baggrund i større risiko for skade ved operation (er) eller risiko for torsion	↑ Svag anbefaling for

Gennemgang af evidens

Overordnet er evidensen baseret på få, mindre, retrospektive, heterogene studier, og må derfor klassificeres som af lav kvalitet. Der er fundet enkelte narrative reviews og en enkelt systematisk meta-analyse af operation for benigne cyster generelt (non-endometriomer) (61,62). Der er ikke fundet studier, der sammenligner spontane graviditeter hos opererede og ikke opererede. I et systematisk review fra 2016 (n=10, n=365 patienter) fandt man et signifikant fald i AMH efter cystektomi på -1.14 ng/mL (-8.1 pmol/ml); (95%CI -1.36 til -0.92 ng/mL) (-9.7 til -6.6 pmol/ml). Follow-up tid var fra 1 til 6 måneder (62). Faldet var ikke større ved cyster >5 cm. Som subanalyse fandt man ikke nogen forskel ved operation for bilaterale cyster (n=5, 23 patienter), og specifikt for dermoid cyster (n=6, 158 patienter) var faldet tilsvarende (-1.27 ; 95% CI -1.93 til -0.62) (-9 pmol/ml; 95% CI -13.8 til -4.4). Tilsvarende fandt man i et retrospektivt studie af patienter opereret for dermoid cyster (n=35) et signifikant fald i AMH såvel 3 som 12 mdr. postoperativt (AMH t0= 5.58 ± 4.44 ng/ml (39.8 ±31.7 pmol/ml); t3= 4.75 ± 3.91 ng/ml (33.9± 27.9 pmol/ml), t12= 4.34 ± 4.56 ng/ml (34.4± 32.6 pmol/ml), men ingen forskel i AFC. Et større retrospektivt propensity matched studie fra 2020 (n=119 kvinder med dermoid, 352 matchede kvinder) fandt man ingen forskel i graviditetsrater eller AMH/AFC ved intakt, opereret eller ingen dermoid cyste (n=54, 65 og 352, propensity matched) (63). Tilsvarende fandt man i et retrospektivt studie ingen forskel i AMH efter operation for non-endometriose benigne cyster (n=41)(64)

Konklusion

Overordnet set synes der ikke at være forskel i kliniske outcomes hos IVF patienter opereret for unilaterale dermoid cyster. Der er muligvis et mindre fald i AMH efter operation for benigne cyster (non-endometriomer). Med forbehold for at patientgruppen i studierne ikke er generaliserbare, er det guidelinegruppens vurdering, at der ved et normalt fungerende kontralateralt ovarie ikke er basis for at tilbyde OV. Ved (større) bilaterale dermoidcyster, recidiverende cyster og/eller lav AMH for alderen kan OV overvejes på indikationen potentielt truet ovariefunktion med baggrund i større risiko for skade ved operation (er) eller risiko for torsion.

Risiko for tidligere menopause efter unilateral ooforektomi

Problemstilling

Medfører USO øget risiko for POI?

Resume af evidens

	Evidensgrad
Unilateral oofrektomi giver ikke større risiko for tidlig menopause	Lav ⊕⊕⊖⊖
Unilateral oofrektomi giver nedsat PR og LBR ved fertilitetsbehandling	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation

	Styrke
Unilateral oofrektomi er ikke indikation for oocyt vitrifikation. I tilfælde med truet ovariefunktion bør der laves en individuel vurdering.	↑ Svag anbefaling for

Gennemgang af evidens

Der er flere studier, der har undersøgt, om unilateral ooforektomi giver risiko for tidlig menopause. Studierne er typisk matchede retrospektive kohortestudier, da tiden fra operation til menopause ofte strækker sig flere år. Tre studier finder alle, at menopausen er fremrykket med omkring et år. Bjelland et al undersøgte 25.380 norske kvinder, Rosendahl 28.731 danske kvinder og Yasui 24.152 japanske kvinder (65–67). At menopausetidspunktet kun fremrykkes med et enkelt år kunne tyde på, at der sker en kompensatorisk hypertrofi af det blivende ovarie, samt en ændring af det follikulære tab og øget sensitivitet (68–72). Det ses bl.a. ved et lidt øget eller uændret niveau af AMH efter unilateral ooforektomi hos ældre kvinder. Et nyere fransk studie sammenligner dog AMH og AFC samt AMH/AFC per ovarie hos 41 kvinder i alderen 19-42 år mod 205 alders-matchede infertile efter unilateral ooforektomi (73). Som forventet er både AMH og AFC lavere hos kvinder med et ovarie

(AMH 10,4 pmol/l vs. 19,8 pmol/l, $p < 0.001$, AFC 7,3 vs. 15,1, $p < 0.0001$) sammenlignet med kontrolgruppen, men ratioen af begge parametre per ovarie er ens. Dvs, der ikke var forskel på niveauet af AMH og AFC per ovarie mellem de to grupper; AMH 10,4 pmol/l vs. 9,9 pmol/l, NS og AFC 7,3 vs. 7,5, NS. Der er således ikke entydig evidens for, at det resterende ovarie kan kompensere for tab af follikler ved unilateral ooforektomi.

Betydning for outcome af fertilitetsbehandling efter unilateral ooforektomi

Det er velkendt, at unilateral ooforektomi har negativ betydning for mængden af gonadotropin ift COS samt antallet af aspirerede oocytter sammenlignet med kvinder, der har to ovarier (74–77). Et nyere svensk systematisk review og meta-analyse har set på sammenhængen ml. unilateral ooforektomi og betydningen ift LBR og PR hos kvinder i IVF/ICSI behandling (78). I alt 18 studier indgik, herunder 1.057 IVF/ICSI cykli hos kvinder med kun et ovarie og 45.813 IVF/ICSI cykli hos kvinder med to ovarier. Alle studier var observationelle og heterogeniteten var høj. Der var signifikant lavere graviditetsrate hos kvinder med et ovarie pr startet cyklus sammenlignet med kontrolgruppen (OR = 0,70, 95% CI 0,57-0,86). Ligeledes var LBR reduceret (OR=0,72, 95% CI 0,57-0,91). Mængden af anvendt gonadotropin var højere i gruppen med et ovarie og antal oocytter var lavere end kontrolgruppen.

Konklusion

Baseret på den eksisterende litteratur er der således ikke evidens for at tilbyde alle kvinder oocyt vitrifikation ved unilateral ooforektomi, da der ikke er stor risiko for tidlig menopause eller markant dårligere resultat ved fertilitetsbehandling. Generelt er studierne dog små og heterogene. I tilfælde med truet ovariefunktion, må der foretages en individuel vurdering.

4.C Endometriose

Problemstilling:

Er ovariefunktionen truet ved endometriose?

P: Kvinder med endometriose

I: operation

C: dem, der ikke fået lavet operation

O: antal børn/spontan graviditet/AMH+AFC

Baggrund

Endometriose er en kronisk østrogen afhængig sygdom der rammer 5-10% af kvinder i den fødedygtige alder. Den skyldes tilstedeværelse af endometrielignende væv uden for livmoderhulen, som skaber en kronisk inflammatorisk tilstand. Symptomerne er oftest smerter i underlivet (særligt under menstruation), ved samleje og ved afføring men tilstanden kan også medføre nedsat fertilitet (79,80).

Endometriose er fundet hos 40-50 % af infertile kvinder (81).

Adhærener i det lille bækken og deraf ændret anatomi, specielt hos patienter med dyb infiltrerende endometriose, kan hæmme oocytfrigørelsen og påvirke transporten af oocytten til og gennem salpinx. Derudover kan den kroniske inflammation medføre et ugunstigt miljø. Der er bl.a. fundet høje værdier af cytokiner, vækstfaktorer, prostaglandiner og reaktive oxygenforbindelser som kan påvirke ovariefunktion, spermfunktion, oocytoptagelse og befrugtning (82–84).

Endometriose kan også skade selve ovarierne, specielt ved tilstedeværelse af endometriomer. Reaktive oxygenforbindelser trænger ud i vævet omkring endometriomet og protolytiske stoffer fører til nedbrydning af det omkringliggende væv som så kan medføre fibrosedannelse og tab af ovarievæv (82,85).

Internationalt er der de senere år kommet fokus på eventuelle indikationer for oocytvitrifikation hos endometriosepatienter. Det er derfor relevant at undersøge evidensen for evt. tab af ovariefunktion hos denne patientgruppe samt om man kan identificere patienter som vil have gavn af et tilbud om oocytvitrifikation.

Outcome – spørgsmål

1. Påvirker tilstedeværelse af endometriose/endometriomer ovariefunktionen ?
2. Påvirker operation for endometriose/endometriomer ovariefunktionen?
3. Hvad er graviditetschancen efter oocytfrøs på endometriosepatienter?

Resume af evidens

	Evidensgrad
Patienter med endometriose og endometriomer har øget risiko for tab af ovariefunktion og infertilitet. Størst risiko for patienter med bilaterale eller store endometriomer.	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Operativ fjernelse af endometriomer nedsætter AMH og AFC.	Høj ⊕⊕⊕⊕
Operativ fjernelse af bilaterale endometriomer, endometriomer > 7 cm eller recidiverende endometriomer er associeret med størst fald i AMH.	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Første gangs operation for endometriomer er forbundet med øget FSH forbrug men påvirker ikke sikkert LBR ved ART	Moderat ⊕⊕⊕⊖
Antal udhentede oocytter og vitrificerede oocytter per cyklus synes højere hos endometriosepatienter der ikke har gennemgået ovariekirurgi	Lav ⊕⊕⊖⊖
Den sande værdi af oocytvitrifikation hos patienter med endometriose samt cost-benefit kendes endnu ikke	Høj ⊕⊕⊕⊕

Klinisk rekommendation

	Styrke
Individualiseret information og rådgivning vedrørende fertilitet og reproduktion bør tage hensyn til patientens alder, tilstedeværelse af endometriomer, sygdommens udbredelse og behov for (eller evt. tidligere) ekstensiv kirurgi på bla. ovarier i betragtning og bør være en inkorporeret del af den præoperative information eller postoperative follow-up for endometriosepatienter.	↑↑
Oocytvitrifikation kan overvejes for udvalgte patienter med udbredt sygdom, bilaterale endometriomer og høj risiko for recidiv	↑
Ægudtagning før evt. endometrioseoperation synes at give flest udhentede oocytter og antal nedfrosne æg.	↑

Ovariefunktionen hos ikke opererede kvinder med endometriose/endometriomer

Ovariefunktionen blandt endometriose patienter med eller uden endometriomer er vurderet i talrige studier. Der er dog kun få og mindre studier der har fulgt patienter med endometriomer over længere tid og sammenlignet med relevant kontrolgruppe.

Et nyt review fra 2023 vurderede konservativ behandling af endometriomer og ovariefunktion (86). I studiet indgik en metaanalyse fra 2018 med 17 studier og i alt 968 patienter (87). AMH var signifikant lavere hos endometriosepatienter med endometriomer sammenlignet med patienter med andre benigne cyster og raske kvinder. Bilaterale endometriomer og store endometriomer synes at føre til større negativ påvirkning af ovariereserven. Dog kunne et nyere studie ikke genfinde den negative effekt af store endometriomer (88).

Et prospektivt observationelt studie fra 2018 fulgte AMH hos 40 patienter med endometriomer i 6 mdr. og sammenlignede med en aldersmatchet kontrolgruppe (89). Gennemsnitsalderen var 32 år og endometriomerne havde en gennemsnitlig diameter på 4,6 cm. Patienterne havde lavere AMH end kontrolgruppen ved studiestart og deres AMH niveau faldt signifikant hurtigere på 6 mdr. (26,4% vs. 7,4%) mest for patienter med bilaterale endometriomer (34,6%). Studiet var dog meget lille.

Flere studier har vist at ART behandling hos patienter med endometriomer leder til lavere antal udhentede æg, færre egnede embryoner, lavere oocyt fertiliseringsrate og blastocyst rate og signifikant højere aflyningsrate (90,91). I begge studier var LBR upåvirket.

En stor metaanalyse fra 2019 fandt at endometriosepatienter – blandede grupper vedrørende type og grad – havde lavere CPR (OR 0,85, CI 0,74-0,98) (92). Overordnet var der ikke forskel i LBR men i gruppen med stadium III-IV endometriose fandt man nedsat LBR. Studiet er efterfølgende blevet kritiseret for stor heterogenicitet i særligt subpopulationerne og derfor skal resultaterne nedgraderes (93).

Der foreligger ingen større studier der vurderer en evt. beskyttende effekt af medicinsk behandling på ovariefunktionen hos patienter med endometriose over tid.

Ovariefunktion hos patienter der gennemgår operation for endometriomer

En lang række reviews og metaanalyser, som baserer sig på prospektive og retrospektive case-kontrol og kohorte studier har undersøgt effekten af operation for endometriomer på ovariefunktionen. Derudover findes få små randomiserede studier.

Effekt af operation på AMH

Den seneste metaanalyse fra 2022 er baseret på 36 studier hhv. 29 prospektive kohorte studier og 7 randomiserede kontrollerede studier (94). Studiet viser et signifikant fald i AMH 6-12 måneder efter operation for endometriomer. Faldet er størst ved bilaterale endometriomer og endometriomer > 7cm. En ældre metanalyse på i alt 237 patienter viste et procentvist fald i AMH på hhv 30% ved ensidige og 44% ved bilaterale endometriomer (95).

Effekt af operation på fertilitetsforløb og graviditetsrater

Der er publiceret flere metaanalyser og reviews på området. Konklusionerne er udfordret af stor heterogenicitet studierne imellem.

De 2 største metaanalyser har stort overlap (90,92). I disse studier fandt man, at patienter opereret for endometriomer ikke havde lavere CPR, LBR eller abortrate sammenlignet med uopererede patienter med endometriomer, patienter opereret for peritoneal endometriose og patienter uden endometriose. Patienter opereret for endometriomer sammenlignet med patienter med endometriom in situ eller

peritoneal endometriose havde signifikant lavere AFC og krævede højere FSH dosering ved ART. Et nyere retrospektivt kohorte studie fra 2022 med 833 patienter var i overensstemmelse med dette og viste, at den negative effekt på AFC efter operation var forstærket hos patienter > 40 år (96).

I et retrospektivt kohorte studie med 121 patienter sammenlignede man patienter med recidiv af endometriom +/- operation og fandt, at kirurgi var forbundet med større FSH forbrug og lavere graviditetsrate per cyklus (24,5% sammenlignet med kontroller 48%) (97). Risiko for recidiv af endometriom synes koblet til graden af sygdom (98).

Et review fra 2021 baseret på i alt 4 kohorte studier undersøgte effekten af operation for dyb infiltrerende endometriose på fertiliteten (99). Her fandt man en signifikant forbedring af CPR (OR 1,84) og LBR (OR 2,22) hos patienter der havde gennemgået operation. Resultaterne baserer sig dog på få patienter og er efterfølgende blevet kritiseret for mulig bias (93).

Oocytvitrifikation på endometriosepatienter

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen sammenlignende undersøgelser af resultaterne ved oocytvitrifikation blandt endometriosepatienter i forhold til en matchet kontrolgruppe.

Et review fra 2022 gennemgik litteraturen om OV og endometriose (100). I alt 8 artikler blev fundet egnet til reviewet (1 case report, 2 retrospektive kohorte studier og 5 retrospektive observationsstudier). Antallet af udhentede oocytter varierede fra 4,8 til 7,2 per cyklus. Det største af studierne gennemgik 485 endometriosepatienter (101). Gennemsnitsalderen for OV var 35,7 +/- 3,7 år, med return rate på 46,5% og i alt blev der født 225 børn. CLBR for kvinder under 35 år var 52,8 % blandt kvinder opereret før OV og 72,5 % ved OV før operation. Størstedelen af de inkluderede patienter havde st. III-IV sygdom.

I et retrospektivt studie opgjorde man data på 49 endometriose patienter med en gennemsnitsalder på 33,9 +/- 4,5 år (102). Her var antal modne og vitrificerede oocytter signifikant lavere hos patienter der tidligere var opereret for endometriomer.

Henry et al beregnede Number Needed to Treat (NNT) for at opnå en ekstra levende fødsel hos endometriosepatienter under 35 år (100). Beregningerne baseredes på to kohortestudier og resulterede i et NNT på 16, dvs at 16 patienter under 35 år skulle undergå oocytvitrifikation for at en af dem ville få et barn som hun ellers ikke ville have fået (100,103,104).

5.Kendt genetisk disposition for POI

Ansvarlige: Susanne Kristensen og Elisabeth Larsen

Problemstilling og afgrænsning

Ca. 10% af alle POI-tilfælde skyldes genetisk sygdom. Det er derfor nødvendigt med retningslinjer for kvinder med kendt genetisk sygdom som erfaringsmæssigt medfører nedsat ovariereserve for alderen og på sigt POI med tab af både hormonproduktion og reproduktionsevne.

Paradigmet består i på en og samme tid ikke at sygeliggøre disse kvinder, men samtidig udføre regelmæssige kontroller af ovariereserven, således at evt. fertilitetsbevaring giver biologisk mening og ikke blot falsk tryghed.

I dette PICO spørgsmål fokuseres der på fertilitetsbevaring ved Fragilt-X associeret primær ovariel insufficiens (FXPOI), og ved kromosomforandringen Turners syndrom (TS).

Spørgsmål om æg sortering mhp. risikoreducering berøres ikke i dette PICO spørgsmål.

5.A Turner Syndrom

Problemstilling: Har kvinder i fertil alder med Turner Syndrom en større sandsynlighed for graviditet og fødsel hvis de får nedfrosset oocytter?

P: Kvinder med kendt Turner Syndrom

I: Fertilitetsbevarende behandling med oocyt vitrificering

C: Ingen fertilitetsbevarende behandling

O: Graviditet/fødsel

Det har ikke været muligt at finde studier som sammenligner kvinder, der har opnået en spontan graviditet med kvinder, der er blevet gravide efter fertilitetsbevarende behandling i form af hormonstimulation og OV.

Turners syndrom (TS) skyldes et helt (45, X0) eller delvist (dvs. mosaik) manglende X-kromosom og forekommer hos 25-50 per 100.000 kvinder (105). Der er diagnosticeret ca. 1000 piger og kvinder med TS i Danmark (Sundhed.dk).

Resumé af evidens

	Evidensgrad
Kvinder med TS har et accelereret tab af oocytter og en lav chance for opnåelse af spontan graviditet.	Høj ⊕⊕⊕⊕
For størstedelen af unge TS-kvinder med bevaret ovariefunktion vil det være muligt at gennemføre OV	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
Kvinder med TS har en øget risiko for abort og kromosomafvigelse.	Lav ⊕⊕⊖⊖
Kvinder med TS har en øget risiko for kardiovaskulære lidelser	Høj ⊕⊕⊕⊕

Klinisk rekommandation

	Styrke
Kvinder med TS, der har bevaret ovariefunktion, kan tilbydes OV på medicinsk indikation	↑ Svag anbefaling for
Kvinder med kendt TS skal være vurderet i kardiologisk regi inden stillingtagen til OV	↑↑ Stærk anbefaling for

Gennemgang af evidens

TS er associeret med hypergonadotrop hypogonadisme og ovarie dysgenesi som oftest resulterer i infertilitet. Hos piger med TS ses et accelereret tab af oocytter sammenlignet med kvinder uden TS. De fleste piger og kvinder får præmatur ovarieinsufficiens i løbet af barndommen eller de tidlige ungdomsår. Spontan menarche ses hos 28-45% af piger med mosaiktilstand, men kun hos 4-12% med 45, X0. Der er rapporteret spontant opnået graviditet hos kvinder med TS med en incidens på 2-7%, højest hos kvinder med mosaik-tilstand (106).

Eftersom kvinder med TS har en hurtigt faldende ovariereserve og dermed hurtigt dalende chance for at opnå graviditet med egne æg er det vigtigt at rådgive dem så tidligt i forløbet som muligt om deres chancer for at opnå graviditet og om eventuel fertilitetsbevarende behandling (105).

Unge kvinder der har bevaret ovariefunktion bør rådgives angående OV som en mulig metode for fertilitetsbevaring (105). For kvinder der har bevaret ovariefunktion, vil tidsvinduet for at udføre OV være kort pga. det accelererede fald i antallet af oocytter. Tilstedeværelsen af follikler vil være relateret til karyotype, alder, tegn til spontan pubertet, og niveau af AMH og gonadotropiner (106).

I et svensk studie (2009-2021) på en kohorte af patienter med TS gennemførte 10 piger/kvinder hormonstimulation og ægudtagning mhp. OV (107). De havde alle haft menarche spontant. Den gennemsnitlige alder på stimulationstidspunktet var 17,2 (SD $\pm 2,6$ og range 14-22) år. For 7 af patienterne forelå der en AMH-måling og den gennemsnitlige værdi var 1,1 ug/L (sv.t. 7,9 pmol/L). De 10 patienter gennemførte i alt 15 cykli og heraf fik 8 af dem kryopræservede oocytter. De fik gennemsnitligt frosset 5,1 MII oocytter (SD $\pm 5,4$ og range 0-19) per stimulation og 7,4 (SD $\pm 7,0$ og range 0-19) per patient. Ingen af kvinderne havde på artiklens publikationstidspunkt henvendt sig mhp brug af deres oocytter (107).

I et fransk studie på 14 kvinder med TS blev der kryopræservede 4,0 $\pm 3,7$ modne oocytter i den første stimulation. 7 af kvinderne gennemførte yderligere 1-2 stimulationer og for disse kvinder førte det til totalt 10,9 $\pm 7,2$ MII per patient. Der var en gennemsnitsalder på 21,1 år (SD $\pm 5,8$, range 15-35) og mean AMH på 1,12 $\pm 1,01$ ng/ml (sv.t. 8,0 $\pm 7,2$ pmol/L) (108). Samme forfattergruppe har udover ovennævnte undersøgelse foretaget en litteraturgennemgang og analyse på data fra i alt 48 kvinder med TS. De konkluderer at lav FSH, høj AMH og høj procentandel af 46XX celler i karyotypen (perifært blod) var signifikant associeret med et højere antal modne oocytter til OV i den første stimulation.

Forud for fertilitetsbevarende behandling mhp. graviditet med biologisk egne æg bør kvinden informeres om en øget risiko for abort og for kromosomafvigelser (106). Den øgede risiko for at abortere er bl.a. vurderet i et retrospektivt studie. Blandt 18 kvinder med TS som havde født et barn efter en spontant opnået graviditet, fandt man at 48 % af kvinderne tidligere havde oplevet en eller flere spontane aborter. Denne høje risiko for abort kan delvist skyldes en øget sandsynlighed for kromosom-abnormaliteter, men det kan muligvis også forklares af et dårligt fungerende endometrium eller af komorbiditet som f.eks. forhøjet BMI (109). I forhold til en øget risiko for kromosomafvigelser har man i et studie på 56 kvinder med TS undersøgt 256 embryoner i forbindelse med PGT. Man fandt at 28,9 % af blastocysterne var euploide. Kvindernes alder var 38,1 (range 37,3 -39) år (110). Inden man iværksætter fertilitetsbevarende behandling, bør patienten være vurderet i kardiologisk regi i forhold til den kardiovaskulære risiko i forbindelse med graviditet som følge af hypertension, bicuspid aortaklap og aorta aneurisme/-dissektion (105,109). I nogle tilfælde vil en graviditet være kontraindiceret og i så fald skal fertilitetsbehandling ikke iværksættes.

Generelt vil en graviditet med æg fra donor være forbundet med en større risiko for hypertensive komplikationer i forhold til graviditet med biologisk egne æg. Og op mod 35% af TS kvinder, der er gravide med donoræg vil udvikle hypertensiv lidelse i graviditeten (106).

Konklusion

Kvinder med TS har et accelereret tab af oocytter og en lav chance for opnåelse af spontan graviditet. Der foreligger aktuelt endnu ikke evidens for at TS-kvindes chance for at føde et barn øges ved at gennemføre OV. Hvis der gennemføres OV, må der forventes et lavere antal modne oocytter hos kvinder med TS i forhold til raske kvinder pga den nedsatte ovariereserve. Det er endnu ukendt hvad der er det optimale antal oocytter ved OV i forhold til en realistisk forventning om fødsel af et levende barn. Set i lyset af en øget risiko for aneuploidi og spontan abort, må det formodes at der kræves et større antal oocytter hos en kvinde med TS end hos en rask kvinde. Dette kan dog være en udfordring eftersom en kvinde med TS typisk vil have nedsat ovariereserve.

Kvinder med TS har en øget risiko for kardiovaskulære lidelser og graviditet kan derfor være kontraindiceret.

5.B Fragilt X

Problemstilling: Har kvinder i fertil alder med kendt Fragilt X en større sandsynlighed for graviditet og fødsel hvis de får nedfrosset oocytter?

P: Kvinder med kendt Fragilt X

I: Fertilitetsbevarende behandling med oocyt vitrificering

C: Ingen fertilitetsbevarende behandling

O: Graviditet/fødsel

Det har ikke været muligt at finde studier som sammenligner kvinder, der har opnået en spontan graviditet med kvinder, der er blevet gravide efter fertilitetsbevarende behandling i form af hormonstimulation og OV.

Resume af evidens

	Evidensgrad
FRM1 præmutationen (CGG repeat interval 60-100) er associeret med nedsat ovariereserve	Lav ⊕⊕⊖⊖
Ved FRM1 præmutationstilstande er risiko for lav AMH, AFC og antal udtagne oocytter størst i CGG repeat-intervallet 70-90	Lav ⊕⊕⊖⊖
Risiko for tidlig menopause er størst i repeat-intervallet 85-89	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation

	Styrke
Ifm rådgivning af kvinder med præmutation i FRM1 genotyper bør man være bekendt med i hvilket repeatinterval hun befinder sig	↑ Svag anbefaling for
Man kan overveje at tilbyde oocytvitrifikation i repeatintervallet 60-100.	↑ Svag anbefaling for/Hverken for og imod

Gennemgang af evidens

Mutationer i det X-bundne gen FMR1 er associeret med flere forskellige kliniske tilstande blandt andet FXPOI. Prævalensen i Danmark blandt kvinder er 1:10.000.

FXPOI ses hos præmutationsbærere, og skyldes et øget antal CGG-repeats i FRM1 genotyper. Et normalt antal repeats er under 45, mens 200 repeats eller derover er associeret med regelret Fragilt X syndrom (1). Præmutationsbærere ligger i intervallet mellem disse to yderpunkter, og for FXPOI's vedkommende ligger intervallet mellem 60-100 CGG-repeats. Kun omkring 15-20% af kvinder med FMR1 præmutationen udvikler regelret POI med menopause før 40-års alderen (111,112).

I et studie af Lekovic *et al* har man inddelt 96 præmutationsbærere i tre grupper og sammenlignet med en rask kontrolgruppe på 86. De fandt at kvindelige præmutationsbærere i CGG-repeat intervallet 70-90 havde signifikant lavere AMH, AFC og antal udtagne oocytter sammenlignet med kontrolgruppen og præmutationsbærere med under 70 og over 90 repeats (113). Således lå både mean AFC og antal udtagne oocytter på 5 i gruppen 70-90 repeats, mens værdierne lå på hhv. 12 og 10 i gruppen <70 & >90 repeats. For så vidt angår den raske kontrolgruppe lå værdierne på 16 i AFC og 21 i antal udtagne oocytter. Mean AMH-værdien lå på 2.9 pmol/L i FXPOI gruppen med 70-90 repeats, 18.6 pmol/L i gruppen 70-90 repeats og endelig 26.8 pmol/L i kontrolgruppen. De tre grupper var sammenlignelige i alder og BMI. I et lidt ældre studie blev ovarie respons undersøgt hos 51 præmutationsbærere og 21 kvinder med den fulde mutation, som var sammenlignelige i alder (33 år). De skulle alle have foretaget præimplantationsdiagnostik (PGT), og der er data fra 309 cykli (114). De fandt at præmutationsbærere fik taget signifikant færre æg ud end kvinder med den fulde mutation hhv. 8.4

(+/- 1.1) og 14.1 (+/- 1.7). De kunne ikke påvise forskelle når præmutationsbærerne blev inddelt i grupper afhængig af antal repeats, men dette skyldtes formentlig et spørgsmål om power. Meget betryggende var der ikke forskel i fertiliserings-, delings - eller biopsirater mellem præmutationsbærere og kvinder med den fulde mutation.

I en stor spørgeskemaundersøgelse hvor i alt 1668 præmutationsbærere deltog, blev bl.a. selvrapporert alder ved menopause registreret (115). I alt 529 var gået i menopause. Kvinderne blev inddelt i CGG repeat intervaller på blot 5 og regressionsanalyse viste overordnet, at kvinderne i repeat intervallet 70-120 gik 5 år tidligere i menopause end kvinder uden FMR1 præmutationen. Yderligere subanalyse viste, at kvinderne i intervallet 85-89 repeats gik 10 år tidligere i menopause end kvinderne uden præmutation (mean alder ved menopause 38.7 år (95% CI: 36.9-40.5)). Tallet hedder 7 år i intervallerne omkring (80-84 og 90-94 repeats). I analyserne er der korrigeret for alder ved interview, race, rygning og BMI. Denne viden kan være nyttig i potentiel rådgivning omkring fertilitetsbevaring.

Den store udfordring ved FMRI præmutationer er, at de ofte diagnosticeres sent enten i forbindelse med infertilitet eller ved et uventet fund af en lav AMH. I et studie af 79 kvinder med præmutationen fandt man, at gennemsnitsalderen var 33 år da POI-diagnosen blev stillet og symptomdebut godt et år tidligere (116). I selvsamme spørgeskemaundersøgelse blev der spurgt ind til obstetrisk historik og evt. fertilitetsbehandling. Knap 75% havde mindst et genetisk eget barn og gennemsnitsalder var 28 år ved fødsel af første barn og 30 år ved sidste barn. Knap halvdelen havde været i fertilitetsbehandling eller havde forsøgt at opnå graviditet i mere end 1 år. Højst interessant blev der også spurgt ind til mere bløde værdier. I alt 49 af de 79 deltagende kvinder anførte, at viden om præmutationen ændrede deres reproduktive ønsker. I alt 40 valgte bevidst ikke at få flere børn, 5 anvendte oocyttdonation, 2 lod sig hysterektomere og 2 afsluttede en graviditet af frygt for at give genet videre i form af en fuld mutation.

Konklusion og anbefaling

Når en kvinde får konstateret en præmutationstilstand i FRM1 genet, er det vigtigt at bide mærke i hvilket repeatinterval hun befinder sig i. FXPOI ligger i intervallet 60-100 repeats, men indenfor dette ses stor variation i ovariereserven. Således er ovariereserven mest påvirket i intervallet 70-90, og kvinder der befinder sig i intervallet 85-89, har størst risiko for at gå i menopause før 40-års alderen.

Såfremt der er et ønske om fertilitetsbevaring kan man tilbyde dette hos kvinder under eller lig 30 år, som ligger i repeatintervallet 70-90.

6. Raske kvinder med BRCA-mutation

Ansvarlige: Lotte Berdiin Colmorn og Susanne Kristensen

Problemstilling

Har raske kvinder med BRCA-mutation reduceret fertilitet sammenlignet med baggrundspopulationen? Vi vil i dette spørgsmål udelukkende beskæftige os med anbefalinger om fertilitetsbevaring i form af oocytvitrifikation til raske kvinder med BRCA-mutation ud fra overvejelser om

1. risiko for afkortet fertil periode pga øget livstidsrisiko for cancer og kirurgisk induceret POI ved bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)
2. mulig BRCA associeret risiko for accelereret ovariel aldring

Vedrørende fertilitetsbevaring til kvinder med ny diagnosticeret brystkræft henvises til DFS guideline om fertilitetsbevaring ved gonadotoxisk behandling.

Spørgsmål om æg sortering mhp. risikoreduktion berøres ikke i dette PICO spørgsmål.

Resumé af evidens

	Evidensgrad
Kvinder med BRCA har øget risiko for cancer i fertil periode (18-45 år)?	Høj ⊕⊕⊕⊕
Kvinder med BRCA har ikke øget risiko for nedsat ovariereserve	Lav ⊕⊕⊖⊖

Rekommandationer

		anbefaling
1	Kvinder med BRCA mutation skal ikke tilbydes oocytvitrifikation på medicinsk indikation pga afkortet fertil periode	↑ svag anbefaling for
2	Kvinder med BRCA mutation skal ikke tilbydes oocytvitrifikation på medicinsk indikation pga øget risiko for nedsat ovariereserve eller ovariefunktion	↑ svag anbefaling for

Har kvinder med BRCA mutation afkortet fertil periode sammenlignet med baggrundspopulationen?

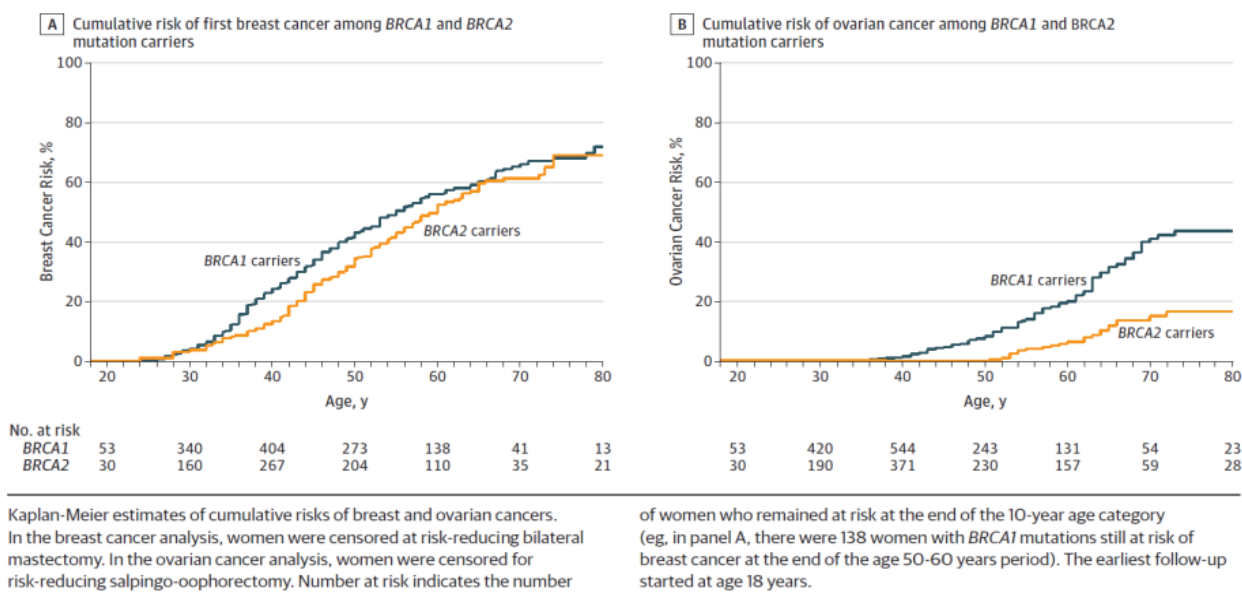
BRCA står for ‘BRCA Cancer gene’ og er et tumorsuppressor-gen, der forebygger brystkræft gennem DNA repair mekanismer. Mutationer i BRCA1/2 ses ved 5-10% af alle brystkræfttilfælde og 5-6% af alle ovariecancer tilfælde (DBGC 2022 (117), DGCD 2022 (118)). Mutationer i BRCA 1/2 findes hos 0.2-0.3% af befolkningen (ca én ud af 400) (www.cancer.gov). Kvinder med BRCA1/2 mutationer har en øget livstidsrisiko for at udvikle kræft i tidlig alder (117,119). Især er risikoen for brystkræft og ovariecancer før 50-års alderen øget i forhold til baggrundsbefolkningen (Tabel 3) (117,118).

Tabel 3, Kumuleret livstidsrisiko ved 70 år for udvikling af bryst- og ovariecancer som følge af mutationer i BRCA 1 el 2 (DBCG guideline 2022)

BRCA 1	BRCA2
Mamma cancer: 60%	Mamma cancer: 55%
Ovariecancer: 59%	Ovariecancer: 17%

Gennemsnitsalderen for brystkræft er 42 år hos BRCA1 bærere og 47 år hos BRCA2 bærere, på hvilket tidspunkt de fleste kvinder vil have etableret deres familie (ref:DSMG,dk 2019). Et studie af Kuchenbaecker et al (2017) ser på den kumulative risiko for brystkræft som følge af alder, hvor risikoen for brystkræft er under 25% hos BRCA bærere før 40-års alderen (figur 3) (120). Behandling med kemoterapi i tilfælde af brystkræft medfører 15-55% risiko for præmatur ovarieinsufficiens (POI) og nedsat fertilitet afhængig af alder, mens bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) og hysterektomi i tilfælde af ovariecancer medfører sterilitet (121). Et skotsk populationsstudie har vist, at kvinder med brystkræft har færre graviditeter fem år efter deres diagnose sammenlignet med en rask matchet baggrundspopulation (Standardiseret incidence ratio 0,39; 95% CI 0,36-0,42) (122). Behandling af brystkræft udskyder oftest muligheden for graviditet i to år eller mere med risiko for yderligere aldersbetinget tab af fertilitet. Præmenopausale kvinder med BRCA mutationer anbefales desuden at få foretaget BSO i profylaktisk øjemed, hhv ved 35-40 års alderen for BRCA1 og 40-45 års alderen for BRCA2, da operationen nedsætter risikoen for ovariecancer med over 90% og for brystkræft op mod 50% (119). Anbefalingen er dog vejledende og kan udsættes til 45-årsalderen af hensyn til ønske om familiedannelse (DSOG guideline 2017: 'Profylaktisk kirurgi ved BRCA 1-2 og høj risiko for arvelig ovariecancer. Salpingectomi, bilateral salpingo-oophorectomi og hysterektomi' (123).

Figure 2. Estimated Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer in Mutation Carriers



Kuchenbaecker et al
JAMA 2017

Figur 3 Kummuleret risiko for bryst- og ovariecancer afhængig af alder (120)

Konklusion

Kvinder med BRCA1/2 mutation har øget risiko for afkortet fertil periode sammenlignet med baggrundsbefolkningen primært pga en øget livstidsrisiko for cancer med nedsat fertilitet som følge af gonadotoxisk behandling. Men også på baggrund af anbefaling om profylaktisk BSO fra 35-årsalderen hos BRCA1 bærere og 40-årsalderen hos BRCA2 bærere. Risikoen for cancer før 40-årsalderen er dog under 25% og anbefalingen om BSO fra midt trediveerne er ikke absolut og kan udsættes under hensyn til fertilitetsønske. Det er derfor guidelinegruppens vurdering at størsteparten af kvinder med BRCA har gode muligheder for familiedannelse uden klinisk relevant påvirkning af den fertile periode og at kvinder med BRCA 1/2 mutation derfor ikke rutinemæssigt bør tilbydes oocytvitrifikation på medicinsk indikation på baggrund af anbefaling om BSO eller deres øgede livstidsrisiko for cancer.

Har kvinder med BRCA nedsat ovariereserve?

Ud over en øget risiko for cancer, er det i litteraturen diskuteret, om BRCA mutationer er relateret til accelereret ovariel aldring som følge af ødelagte DNA repair mekanismer (124). Resultaterne er opsummeret i en række reviews og er ikke entydige (124–127).

Vedrørende tidspunkt for naturlig menopause fandt to retrospektive studier med i alt 1190 kvinder med BRCA, en øget risiko for tidligere menopause blandt BRCA bærere, særlig hos BRCA 1 bærere, sammenlignet med ikke-BRCA bærere (128,129), mens to nationale tværsnitsstudier, med i alt ca 2000 kvinder med BRCA, ikke kunne påvise nogen forskel (130,131) (Tabel 4).

Studie	Population	Alder ved naturlig menopause i år		p-værdi
		BRCA bærere	Ikke BRCA bærere	
Lin et al 2013 (Retrospektiv)	BRCA, n=282 Kontrol, n=765	50	53	<0,001
Finch et al 2013 (Retrospektiv kohorte)	BRCA, n=908 Kontrol, n=908	BRCA1 48,8 (30-57) BRCA2 49.2 (36-62)	49.9 (39-65) 50.8 (38-59)	0.06 0.006
Collins et al 2013 (Retrospektiv)	BRCA1, n=445 BRCA2, n=374 kontrol, n=1021	BRCA1 51 BRCA2 51	52 51	0,9 0,9
van Tilborg 2016 (tværsnits kohorte study)	BRCA, n= 1208 Kontrol, n=2211	53 (28-59)	53 (35-62)	HR 1.06 (95%CI 0.87-1.30)

Tabel 4. Rapporteret menopausealder blandt BRCA og ikke BRCA bærere.

I et review af Buonomo et al (2021) gennemgås sammenhængen mellem lav AMH hos BRCA bærere sammenlignet med ikke BRCA bærere ud fra ni studier med modsatrettede resultater (126). Nogle studier rapporterer 25% lavere AMH hos BRCA 1 bærere, andre finder lav AMH hos BRCA 2 bærere eller alle BRCA bærere, og andre igen ikke finder nogen forskel. De konkluderer at en potentiel negativ effekt af BRCA mutation på ovariereserven ikke kan udelukkes, men at der ikke kan drages sikre konklusioner på baggrund af den eksisterende litteratur.

Konklusion

Der er i litteraturen uenighed om, hvorvidt BRCA mutation medfører risiko for tidligere menopause eller reduceret ovariereserve vurderet ud fra AMH og AFC. Da forskellen i median naturlig menopausealder i de studier, hvor den er påvist, ikke er under 45 år, og forskellen mellem bærere og ikke-bærere er under 3 år, er det guidelinegruppens konklusion, at der på nuværende tidspunkt ikke kan påvises en klinisk betydende forskel i menopausealder, der giver anledning til at anbefale vitrifikation af oocytter hos BRCA bærere som følge af bekymring om accelereret ovariel aldring.

7. Oocytfryst på social indikation

Ansvarlige: Kåre Rygaard, Stine Gry Kristensen, Kirsten Tryde Macklon

Baggrund

Siden ESHRE og ASRM i 10'erne blåstemplede OV som fertilitetsbevaring for aldersrelateret fertilitetstab er andelen af kvinder, der har valgt at fryse oocytter steget drastisk (132–134). Nogle store firmaer som fx Google, Facebook, Apple og Ferring tilbyder OV til deres unge kvindelige medarbejdere med begrundelsen, at det fremmer kvindens selvbestemmelse og frihed. Vi vil i de følgende afsnit belyse, hvad vi ved fra litteraturen om kvinders årsager til at fryse æg på social indikation, hvor hyppigt kvinder vender tilbage for at bruge de nedfrosne æg (return rate) og de socioøkonomiske overvejelser der kan være i forbindelse med oocytfryst. Succesraten for OV er detaljeret gennemgået i starten af guideline.

Resume af evidens:

	Evidensgrad
Returraten for brug af nedfrosne oocytter er i gennemsnit 12%	Høj ⊕⊕⊕⊕
LBR per kvinde på internationale klinikker med stor ekspertise er: <ul style="list-style-type: none"> • <29 år = 6/6 (100%) • 30-34 år = 9/20 (45%) • 35-39 år = 24/84 (28,5%) • >40 år = 1/27 (3,7%) 	Lav ⊕⊕⊖⊖
Ved alder op til 37-38 år kan man ved frysning af 15 oocytter opnå mere end 50% chance for én levende fødsel.	Moderat ⊕⊕⊕⊖

Rekommandation

	styrke
I et samfundsøkonomisk perspektiv og på individuelt plan giver det ikke mening at tilbyde kvinder nedfrysning af oocytter med henblik på senere anvendelse til graviditet.	↑↑ stærk anbefaling for
Ved ønske om OV på social indikation bør kvinden være <38 år og indenfor et rimeligt antal stimulationer opnå 15 fryseegnede oocytter.	↑↑ stærk anbefaling for
Ønsker man at opnå 70% chance for at få et levendefødt barn, bør man i en alder af: <ul style="list-style-type: none"> • 30-34 år fryse 13 oocytter • 35-37 år fryse 15 oocytter • 38-40 år fryse 25 oocytter 	↑↑ stærk anbefaling for

Hvorfor kvinder vælger oocyt vitrifikation på social indikation

Der er sparsom dokumenteret viden om baggrunden for, at kvinder vælger af at fryse oocytter på social indikation. Et studie fra 2016 præsenterer en opgørelse af 1468 kvinder, der har gennemført 2137 cykli med elektiv kryopræserving af oocytter (135). Hovedparten (94,2%) frøs oocytter af ikke nærmere specificerede aldersrelaterede årsager. Endometriose var årsagen hos 2,1%, lav ovariereserve hos 1,7%, planlagt ovariekirurgi hos 1,6% og andre årsager hos 0,5%. Aldersgennemsnittet ved oocytfrøs var 37,2 år. Andre studier har vist, at den hyppigste årsag til at fryse oocytter på social indikation er manglende partner (136,137). Af andre, men mindre hyppige, årsager nævnes pludseligt ophør af langvarigt forhold, ønske om at gøre karriere, arbejdssituation og økonomiske forhold (5). Det skal dog nævnes, at dette sidste studie stammer fra en stor amerikansk klinik, og måske ikke direkte kan overføres til danske forhold.

Hvor mange kvinder, som fryser deres oocytter på social indikation, kommer tilbage for at bruge dem?

Andelen af kvinder, der kommer tilbage for at bruge deres oocytter kryopræservede på et tidligere tidspunkt, forbliver lav. Studier har angivet returrater på mellem 7 og 20%, og kun et enkelt studie har angivet en returrate så høj som 38% (Tabel 5). Dette var et retrospektivt kohorte studie af 231 kvinder, hvoraf 88 kvinder kom tilbage for at bruge deres oocytter (23). En mindre australsk spørgeskemaundersøgelse sendt til 183 kvinder, der havde frosset oocytter på social indikation fandt en returrate på 3,1% (138), mens et noget større retrospektivt studie af Yang inkluderende 645 kvinder beskrev en returrate på 8,4% (139). Som et interessant bifund fandt de, at det især var gruppen af kvinder, der frøs deres oocytter som 36-39-årige, der kom tilbage for at bruge dem. Det hidtil største studie af kvinder, der havde frosset oocytter på social indikation, inkluderede i alt 5289 kvinder, hvoraf 12,1% kom tilbage for at bruge oocytterne. Dette var et retrospektivt multicenter studie fra Spanien, hvor man har mange års erfaring med OV (4). Gennemsnitsalderen for anvendelse af oocytterne var 39,2 år.

Årsagerne til de lave returrater kan være mange. I studiet fra Hammarberg et al. (2017) har kvinderne flere valgmuligheder til at indikere årsagerne til, hvorfor de aldrig har ønsket at gøre brug af deres oocytter (138). De tre hyppigste årsager er: 1. De ønsker ikke at være enlige forældre, 2. de foretrækker at blive spontant gravide, 3. de ønsker ikke at anvende donorsæd (138).

Et review af Kakkar et al. fra 2023 gennemgår returrater og outcomes efter OV på social indikation (140). Tabel 5 viser en oversigt over alle disse studier med gennemsnitsalder, 'return rates' og outcomes efter OV. Data fra de 11 studier viser, at 1033 kvinder ud af 8375 vendte tilbage for at bruge deres nedfrosne oocytter, med en gennemsnitlig return rate på 12%. Otte af studierne opgør LBR per transferering, der varierede mellem 20-65%, mens tre af studierne rapporterede LBR per kvinde varierende mellem 17-27% (Tabel 5). I de tre mest sammenlignelige studier opnåede 24 ud af 50 (48%) kvinder en fødsel i aldersgruppen under 38 år, og 20 ud af 94 (21%) i aldersgruppen 38 år eller ældre ved OV (23,137,139).

Studier har også vist, at blandt kvinder, der kommer tilbage og bruger deres nedfrosne oocytter vælger mere end en tredjedel (37,5-41,7%) sæddonation (23,135). Det vil sige, at over en tredjedel af kvinderne alligevel ender med at få barn alene, hvilket er værd at tage med i overvejelserne omkring OV.

Tabel 5: Worldwide data på publicerede studier med gennemsnitsalder, 'return rates' og outcomes på kvinder der bruger oocytter nedfrosset på social indikation

Artikler (ref)	Gns. Alder v OV	'Return rate' Antal kvinder (%)	LBR per ET/per kvinde
Kasaven et al., 2022 (141)	38	36/373 (10%)	30% per ET
Harjee et al., 2022 (142)	36,5	50/556 (9%)	65% per ET
Avi Tsafirir et al., 2022 (137)	37,9	57/446 (13%)	27% per kvinde
Yang et al., 2022 (139)	38,1	54/645 (8%)	39% per ET
Blakemore et al., 2021 (23)	38,2	88/231 (38%)	27% per ET
Gurtin et al., 2019 (143)	37,7	46	17% per kvinde
Wafi et al., 2019 (144)	36	28/138 (20%)	21% per kvinde
Cobo et al., 2018 (4)	37,2	641/5289 (12%)	39% per ET
Wennberg et al., 2018 (11)	37	38/254 (15%)	37% per ET
Nagy et al., 2017 (145)	36,9	50	20% per ET
Kakkar et al., 2023 (140)	37,1	27/167 (16%)	35% per ET
Gennemsnit	37,3	1033/8375 (12%)	

Omkostningseffektivitet ved planlagt OV

I overvejelserne om det mest optimale tidspunkt for at fryse oocytter bør også indgå samfundsøkonomiske overvejelser. Adskillige studier har forsøgt at fastslå omkostningseffektiviteten af planlagt OV (146–149). Men indtil videre er de alle baseret på teoretiske modeller, hvilket har adskillige begrænsninger, da flere variable ikke kan indgå i modellerne på grund af deres kompleksitet eller manglende karakterisering. Derudover er modellerne baseret på hypotetiske antagelser og scenarier.

I Mesen et al., blev de teoretiske chancer for levende fødsel modelleret ud fra alderen ved OV, personlige krav til brug af oocytter og det tidspunkt, hvor patienten ville bruge de nedfrosne oocytter (146). Her var en afgørende faktor, der afgjorde de samlede chancer for fødsel, om patienten kun ville bruge sine nedfrosne oocytter (i) hvis de var gift eller (ii) også i tilfælde af et ugift partnerskab eller ved brug af en sæddonor. Ved at sammenligne chancerne for fødsel i scenariet med OV og ingen handling, blev resultaterne stort set forbedret i gruppen, hvor ægteskab ikke var et prærogativ. I denne gruppe blev de højeste fødselsrater opnået, når patienten frøs sine oocytter i en yngre alder. OV-strategien tilbød imidlertid den største sandsynlighedsgevinst i forhold til ingen handling (51,6 % vs. 21,9 %), når patienten frøs sine oocytter i en alder af 37 år med planen om at bruge dem inden for 7 år (146). Kortere tid mellem OV og udnyttelse reducerede gevinsten i chancerne for fødsel efter OV

sammenlignet med ingen handling. Den højeste sandsynlighed for fødsel var, når OV blev udført i alderen <34 år (>74 %), men gevinsten i forhold til ingen handling var lav i aldersgruppen 25-30 år (2,6 %-7,1 % stigning). I alle simuleringer, hvor ægteskab var en nødvendig betingelse for udnyttelse af de nedfrosne oocytter, var gevinsten ved OV i forhold til ingen handling aldrig over 10 %.

I studiet af Devine et al., blev udarbejdet modeller for tre reproduktionsstrategier og en følsomhedsanalyse på fertilitetsrater efter 40-års alderen samt på omkostningerne ved både OV og frisk IVF-behandling for at identificere, hvordan omkostningsfordelen per levende fødsel ændrede sig i forhold til disse variable (147). Deres modeller viste, at den direkte brug af frosne oocytter altid var mere omkostningseffektiv end at gennemgå frisk IVF før brug af opbevarede gameter. Derudover resulterede OV i højere omkostningseffektivitet sammenlignet med frisk IVF ved 40-års alderen uden OV, hvis oocytterne blev frosset inden kvinden fyldte 38 år, og mere end 49% af de kvinder, der ikke opnåede en spontant opnået levendefødsel, vendte tilbage for at tøj deres oocytter. Disse resultater fremhæver dog også en væsentlig begrænsning ved brug af disse teoretiske modeller, da både van Loendersloots og Devines analyser viste, at OV var omkostningseffektivt, hvis henholdsvis mindst 61% og 49% af kvinderne vendte tilbage for at bruge deres nedfrosne oocytter, hvilket er langt fra den gennemsnitlige returrate på 12% (147,148) (Tabel X). Derudover, blev disse modeller udført på data indsamlet fra IVF-klinikkens databaser fra patienter diagnosticeret med infertilitet, som har en lavere prognose sammenlignet med den generelle befolkning. Priserne på fertilitetsbehandling er også meget forskellige landene imellem (både inden og udenfor Europa) og 'performance' på tværs af klinikker (f.eks. i forhold til overlevelse af oocytter, dannelse af blastocyster og euploidirater) påvirker i høj grad de estimer, som disse modeller giver.

Samlet set må vi konkludere, at det ikke giver samfundsøkonomisk mening at foretage OV på social indikation med så lave returrater. Et *cost effectiveness* studie af Ben-Rafael har vist, at først ved returrater $\geq 50\%$ giver det økonomisk mening at nedfryse oocytter på social indikation (150).

På trods af alle begrænsningerne er disse teoretiske modeller stadig nyttige i rådgivningen af patienter vedrørende det estimerede antal oocytter til frys, og for at skabe mere realistiske forventninger til effektiviteten af den overvejede strategi. Disse analyser muliggør også en estimering af antallet af cykli for opsamling af oocytter, der er nødvendige, hvilket forbedrer udsigten til den forventede økonomiske byrde og forventet resultater.

Konklusion

Kvinder, der ønsker OV på social indikation, bør informeres om den faldende succesrate med alderen. Og det bør pointeres, at man ikke for den enkelte kan forudsige kvaliteten og hermed graviditetschancen ud fra antallet af nedfrosne oocytter. Derfor bør alle opfordres til at overveje muligheden for at etablere graviditet her og nu i stedet for at forlade sig på OV. Det anbefales, at kvinden ikke er ældre end 38 år, når hun fryser oocytter.

Fra et økonomisk perspektiv giver det ikke mening at fryse oocytter ved alder under 30 år, idet chancen for at kvinden kommer tilbage for at bruge dem er meget lille.

Der er bred enighed om, at OV på social indikation ikke er en offentlig opgave. Det offentlige bidrager dog indirekte med tilskud til medicinen.

Referencer

1. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986;1(8486):884–6.
2. Walker Z, Lanes A, Ginsburg E. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation. Vol. 20, *Reproductive Biology and Endocrinology*. London : BioMed Central,; 2022. p. 10.
3. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):139–55.
4. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Human reproduction*. 2018;33(12):2222–31.
5. Cascante SD, Berkeley AS, Licciardi F, McCaffrey C, Grifo JA. Planned oocyte cryopreservation: the state of the ART. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(6):103367.
6. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Human reproduction*. 2012;27(5):1231–7.
7. Leung AQ, Baker K, Vaughan D, Shah JS, Korkidakis A, Ryley DA, et al. Clinical outcomes and utilization from over a decade of planned oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(4):671–9.
8. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1022–8.
9. Fritz R, Jindal S. Reproductive aging and elective fertility preservation. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):66.
10. Balkenende EM, Dahhan T, van der Veen F, Repping S, Goddijn M. Reproductive outcomes after oocyte banking for fertility preservation. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(4):425–33.
11. Wennberg AL, Schildauer K, Brännström M. Elective oocyte freezing for nonmedical reasons: a 6-year report on utilization and in vitro fertilization results from a Swedish center. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(11):1429–34.
12. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):175.
13. DSOG. Præmatur ovarieinsufficiens (POI) [Internet]. 2022. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/63b30b17e134f01091f90e1f/1672678168718/POI2022.pdf>
14. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* [Internet]. 2019;22(4):403–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30829083>
15. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod* [Internet]. 2017;32(3):679–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28119483>
16. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12:601752. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33815272>
17. POI ES for HR and E (ESHRE) GG on, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* [Internet]. 2016;31(5):926–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008889>
18. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):29–43.
19. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 Jan 27;5(1).
20. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science (1979)*. 2019;365(6460):1466–9.

21. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*. 2016;105(2):459-466.e2.
22. Cascante SD, Blakemore JK, DeVore S, Hodes-Wertz B, Fino ME, Berkeley AS, et al. Fifteen years of autologous oocyte thaw outcomes from a large university-based fertility center. *Fertil Steril*. 2022;118(1):158–66.
23. Blakemore JK, Grifo JA, DeVore SM, Hodes-Wertz B, Berkeley AS. Planned oocyte cryopreservation-10-15-year follow-up: return rates and cycle outcomes. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1511–20.
24. Lee KS, Lin MH, Hwu YM, Yang JH, Lee RKK. The live birth rate of vitrified oocyte accumulation for managing diminished ovarian reserve: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2023 Dec 1;16(1).
25. Goldman RH, Racowsky C, Farland L V., Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the Likelihood of Live Birth for Elective Oocyte Cryopreservation: A Counseling Tool for Physicians and Patients. Vol. 74, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2019.
26. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
27. Liu Y, Pan Z, Wu Y, Song J, Chen J. Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):117.
28. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151–7.
29. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Antimüllerian hormone and pregnancy loss from the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial. *Fertil Steril*. 2016;105(4):946-952.e2.
30. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;318(14):1367–76.
31. Ripley M, Lanes A, Léveillé MC, Shmorgun D. Does ovarian reserve predict egg quality in unstimulated therapeutic donor insemination cycles? *Fertil Steril*. 2015;103(5):1170-1175.e2.
32. Gleicher N, Darmon SK, Kushnir VA, Weghofer A, Wang Q, Zhang L, et al. How FSH and AMH reflect probabilities of oocyte numbers in poor prognosis patients with small oocyte yields. *Endocrine*. 2016;54(2).
33. Maslow BSL, Guarnaccia MM, Ramirez L, Klein JU. Likelihood of achieving a 50%, 60%, or 70% estimated live birth rate threshold with 1 or 2 cycles of planned oocyte cryopreservation. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(7).
34. Vassard D, Schmidt L, Glazer CH, Forman JL, Kamper-Jørgensen M, Pinborg A. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer - A nationwide population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2019;34(11).
35. Vassard D, Pinborg A, Kamper-Jørgensen M, Lyng Forman J, Glazer CH, Kroman N, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of breast cancer: A population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2021;36(12).
36. von Wolff M, Germeyer A, Nawroth F. Fertility preservation for non-medical reasons: controversial, but increasingly common. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(3):27–32.
37. Martinez F, Racca A, Rodríguez I, Polyzos NP. Ovarian stimulation for oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(4):673–96.
38. Jeppesen J V, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2013;19(8):519–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562944>
39. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(1):170–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522327>
40. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review.

- Hum Reprod Update [Internet]. 2023;29(3):327–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651193>
41. Landersoe SK, Forman JL, Birch Petersen K, Larsen EC, Nøhr B, Hvidman HW, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2020;25(1).
 42. Landersoe SK, Birch Petersen K, Sørensen AL, Larsen EC, Martinussen T, Lunding SA, et al. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(1).
 43. Hager M, Ott J, Marschalek J, Marschalek ML, Kinsky C, Marculescu R, et al. Basal and dynamic relationships between serum anti-Müllerian hormone and gonadotropins in patients with functional hypothalamic amenorrhea, with or without polycystic ovarian morphology. *Reproductive biology and endocrinology : RB & E*. 2022;20(1):98.
 44. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow CM. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;101(2):523-529.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028213031671>
 45. Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, Steiner AZ, Eliassen AH, Hankinson SE, et al. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. *Hum Reprod* [Internet]. 2018;33(6):1175–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659835>
 46. Desongnis S, Robin G, Dewailly D, Pigny P, Catteau-Jonard S. AMH assessment five or more years after an initially low AMH level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021;256:70–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33171420>
 47. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):705–14.
 48. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, Neer RM, Sluss PM, Burnett-Bowie SAM, et al. Antimüllerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women’s Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105(4):e1862-1871. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31965189>
 49. Gohari MR, Ramezani Tehrani F, Chenouri S, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone. *Menopause* [Internet]. 2016;23(8):839–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326817>
 50. de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJC, Broer SL, Verschuren WMM, Broekmans FJM. Can Menopause Prediction Be Improved With Multiple AMH Measurements? Results From the Prospective Doetinchem Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;104(11):5024–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31006802>
 51. NICE. Menopause: diagnosis and management [NG23] (December 2019), 2019. (Maj 2023, date last accessed). 2019; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
 52. Tal R, Seifer DB, Wantman E, Baker V, Tal O. Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertil Steril*. 2018;109(2):258–65.
 53. Lin C, Jing M, Zhu W, Tu X, Chen Q, Wang X, et al. The Value of Anti-Müllerian Hormone in the Prediction of Spontaneous Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:695157.
 54. Harris BS, Jukic AM, Truong T, Nagle CT, Erkanli A, Steiner AZ. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril* [Internet]. 2023;119(1):99–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36460524>
 55. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):151–66.
 56. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, Martinelli F, Filippi F, Petrella MC, et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev*. 2016 Sep;49:13–24.
 57. Santulli P, Blockeel C, Bourdon M, Coticchio G, Campbell A, De Vos M, et al. Fertility preservation in women with benign gynaecological conditions. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(2):hoad012.

58. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(5):620–31.
59. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):578–85.
60. Rodriguez-Purata J, Gonzalez-Foruria I, Montoya-Botero P, Rodriguez I, Hereter L, Polyzos NP, et al. Ultrasonographically diagnosed dermoid cysts do not influence ovarian stimulation response in an in vitro fertilization cycle. *Gynecol Endocrinol [Internet]*. 2019/02/08. 2019;35(7):612–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09513590.2018.1563887>
61. Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoeyille C, BouSSION F, Sentilhes L, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril [Internet]*. 2014/02/25. 2014;101(3):608–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028214000521?via%3Dihub>
62. Mohamed AA, Al-Hussaini TK, Fathalla MM, El Shamy TT, Abdelaal II, Amer SA. The impact of excision of benign nonendometriotic ovarian cysts on ovarian reserve: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2016/04/10. 2016;215(2):169–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937816300047?via%3Dihub>
63. Hernandez-Nieto C, Lee JA, Gonzalez K, Mukherjee T, Copperman AB, Sandler B. Conservative treatment versus surgical excision of ovarian dermoid cysts: Impact on ovarian stimulation and IVF cycle success. *Int J Gynaecol Obstet [Internet]*. 2019/12/13. 2020;148(3):392–8. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijgo.13083?download=true>
64. Rustamov O, Krishnan M, Roberts SA, Fitzgerald CT. Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve. *Gynecol Surg*. 2016/08/02. 2016;13:173–8.
65. Bjelland EK, Wilkosz P, Tanbo TG, Eskild A. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Hum Reprod*. 2014 Apr;29(4):835–41.
66. Rosendahl M, Simonsen MK, Kjer JJ. The influence of unilateral oophorectomy on the age of menopause. *Climacteric*. 2017 Dec;20(6):540–4.
67. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, et al. Factors associated with premature ovarian failure, early menopause and earlier onset of menopause in Japanese women. *Maturitas*. 2012 Jul;72(3):249–55.
68. Dao KA, Tadros S, Chan S, Poremski PM, Squires JH. Pediatric ovarian volumes measured at ultrasound after contralateral unilateral oophorectomy. *Pediatr Radiol*. 2019 May;49(5):632–7.
69. Mayhew AC, Bost J, Linam L, Milla S, Farahzad M, Childress KJ. Compensatory Ovarian Hypertrophy after Unilateral Oophorectomy: Evaluation of Ovarian Volumes in Pediatric and Adolescent Populations. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Dec;33(6):631–8.
70. Gasparri ML, Ruscito I, Braicu EI, Sehouli J, Tramontano L, Costanzi F, et al. Biological Impact of Unilateral Oophorectomy: Does the Number of Ovaries Really Matter? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Mar;81(3):331–8.
71. Khan Z, Gada RP, Tabbaa ZM, Laughlin-Tommaso SK, Jensen JR, Coddington CC 3rd, et al. Unilateral oophorectomy results in compensatory follicular recruitment in the remaining ovary at time of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):722–7.
72. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age. *PLoS One*. 2014;9(10):e108343.
73. Grynberg M, Labrosse J, Bennani Smires B, Sifer C, Peigne M, Sonigo C. Could hormonal and follicular rearrangements explain timely menopause in unilaterally oophorectomized women? *Hum Reprod*. 2021 Jun;36(7):1941–7.
74. Al-Hasani S, Asimakopoulos B, Nikolettos N, Diedrich K. Comparison of the response to ovarian stimulation between women with one ovary and those with two ovaries, in a program of ICSI/ET. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Sep;82(9):845–9.
75. Hendricks MS, Chin H, Loh SF. Treatment outcome of women with a single ovary undergoing in vitro fertilisation cycles. *Singapore Med J*. 2010 Sep;51(9):698–701.
76. Lass A. Is single ovary a detrimental factor for live-birth rate in IVF? Vol. 33, *Human reproduction* (Oxford, England). England; 2018. p. 539–40.

77. Levi R, Ozçakir HT, Alatas E, Göker ENT, Tavmergen E. The outcomes of assisted reproductive technology cycles in patients with one or two ovaries. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003 Oct;29(5):321–5.
78. Rodriguez-Wallberg KA, Nilsson HP, Lind T. Live birth and pregnancy rates after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women with previous unilateral oophorectomy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022 May;117(5):992–1002.
79. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244–56.
80. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389–98.
81. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet.* 1994;343(8912):1539–44.
82. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
83. Coccia ME, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(10).
84. Jeljeli M, Riccio LGC, Chouzenoux S, Moresi F, Toullec L, Doridot L, et al. Macrophage Immune Memory Controls Endometriosis in Mice and Humans. *Cell Rep.* 2020 Nov;33(5).
85. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordigno P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: From pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014 Mar;20(2):217–30.
86. Muzii L, Galati G, Mattei G, Chinè A, Perniola G, Di Donato V, et al. Expectant, Medical, and Surgical Management of Ovarian Endometriomas. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
87. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, Galati G, Di Donato V, Musella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(5):932–940.e1.
88. Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Mircea O, Berby B, Dehan L, Braund S, et al. Large ovarian endometriomas are associated with high pre-operative anti-Müllerian hormone concentrations. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(1):158–64.
89. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, Seyhan A, Orhan A, Yildiz Oguz S, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018 Jul;110(1):122–7.
90. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov;21(6):809–25.
91. Wu Y, Yang R, Lan J, Lin H, Jiao X, Zhang Q. Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:739228.
92. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep;25(5):593–633.
93. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. Vol. 119, *Fertility and Sterility.* Elsevier Inc.; 2023. p. 727–40.
94. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(1):88–104.
95. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(9).
96. Ban Frangež H, Vrtacnik Bokal E, Štimpfel M, Divjak Budihna T, Gulino FA, Garzon S, et al. Reproductive outcomes after laparoscopic surgery in infertile women affected by ovarian endometriomas, with or without in vitro fertilisation: results from the SAFE (surgery and ART for endometriomas) trial. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2022;42(5):1293–300.
97. Park H, Kim CH, Kim EY, Moon JW, Kim SH, Chae HD, et al. Effect of second-line surgery on in vitro fertilization outcome in infertile women with ovarian endometrioma recurrence after primary conservative surgery for moderate to severe endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(6):481–6.

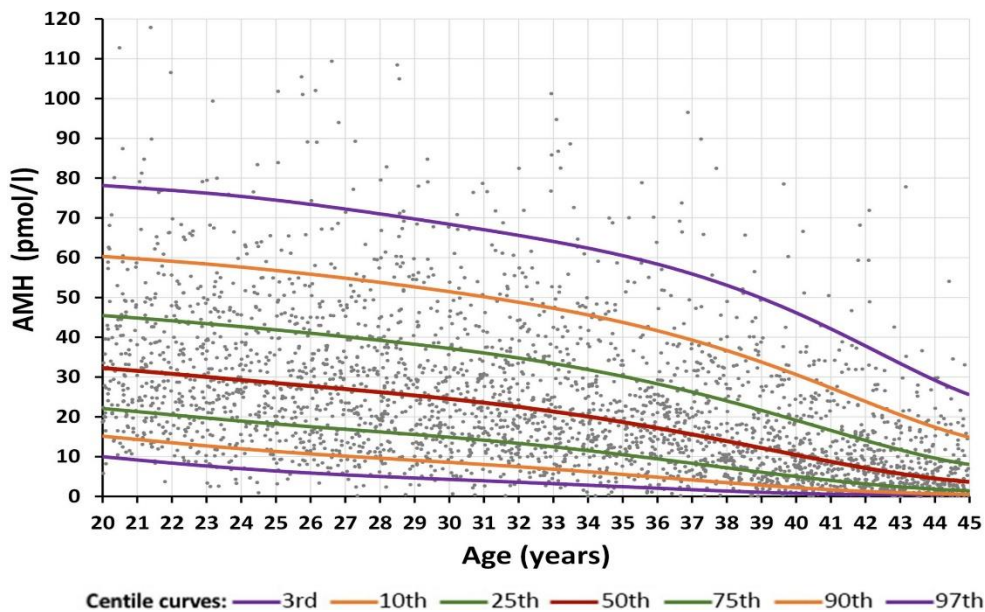
98. Kim ML, Kim JM, Seong SJ, Lee SY, Han M, Cho YJ. Recurrence of ovarian endometrioma after second-line, conservative, laparoscopic cyst enucleation. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):216.e1--216.e6.
99. Casals G, Carrera M, Domínguez JA, Abrão MS, Carmona F. Impact of Surgery for Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(7):1303--1312.e5.
100. Henry L, Vervier J, Boucher A, Brichant G, Gaspard O, Labied S, et al. Oocyte Cryopreservation in Patients with Endometriosis: Current Knowledge and Number Needed to Treat. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine.* MDPI; 2022.
101. Cobo A, Giles J, Paoelli S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):836–44.
102. Raad J, Sonigo C, Tran C, Sifer C, Durnerin IC, Grynberg M. Oocyte vitrification for preserving fertility in patients with endometriosis: first observational cohort study...and many unresolved questions. Letter to the Editor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;220:140–1.
103. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. Vol. 115, *Fertility and Sterility.* Elsevier Inc.; 2021. p. 1091–101.
104. Somigliana E, Daguati R, Vercellini P, Barbara G, Benaglia L, Crosignani PG. The use and effectiveness of in vitro fertilization in women with endometriosis: the surgeon's perspective. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1775–9.
105. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):G1–70.
106. Viuff M, Gravholt CH. Turner Syndrome and Fertility. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022 Aug;83(4):244–9.
107. Rodriguez-Wallberg KA, Sergouniotis F, Nilsson HP, Lundberg FE. Trends and outcomes of fertility preservation for girls, adolescents and young adults with Turner syndrome: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1135249.
108. Brouillet S, Ranisavljevic N, Sonigo C, Haquet E, Bringer-Deutsch S, Loup-Cabaniols V, et al. Should we perform oocyte accumulation to preserve fertility in women with Turner syndrome? A multicenter study and systematic review of the literature. *Hum Reprod.* 2023 Sep;38(9):1733–45.
109. Calanchini M, Aye CYL, Orchard E, Baker K, Child T, Fabbri A, et al. Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2020 Jul;114(1):144–54.
110. Giles J, Meseguer M, Mercader A, Rubio C, Alegre L, Vidal C, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients with partial X monosomy using their own oocytes: is this a suitable indication? *Fertil Steril.* 2020 Aug;114(2):346–53.
111. Jønch AE, Grønsvov K, Carlsen Lunding JM, Nielsen JE, Brøndum-Nielsen K. [Carriers of fragile X syndrome can present with a broad spectrum of clinical disorders]. *Ugeskr Laeger.* 2014 Jun;176(26):V02140099.
112. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):787–808.
113. Lekovich J, Man L, Xu K, Canon C, Lilienthal D, Stewart JD, et al. CGG repeat length and AGG interruptions as indicators of fragile X-associated diminished ovarian reserve. *Genet Med.* 2018 Sep;20(9):957–64.
114. Avraham S, Almog B, Reches A, Zakar L, Malcov M, Sokolov A, et al. The ovarian response in fragile X patients and premutation carriers undergoing IVF-PGD: reappraisal. *Hum Reprod.* 2017 Jul;32(7):1508–11.
115. Allen EG, Charen K, Hipp HS, Shubeck L, Amin A, He W, et al. Refining the risk for fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) by FMR1 CGG repeat size. *Genet Med.* 2021 Sep;23(9):1648–55.
116. Hipp HS, Charen KH, Spencer JB, Allen EG, Sherman SL. Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Menopause.* 2016 Sep;23(9):993–9.
117. DBGK. Arvelig mammacancer- Henvisningskriterier til genetisk rådgivning, indikation for tilbud om surveillance og profylaktisk kirurgi [Internet]. 2022. Available from: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa->

- dmcg/brystcancer/arvelig-mammacancer--henvisningskriterier-til-genetisk-radgivning-indikation-for-tilbud-om-surveillance-og-profylaktisk-kirurgi/
118. DGCG. Ovariecancer Retningslinier [Internet]. Available from: <http://www.dgcg.dk/index.php/guidelines/ovariecancer-guidelines>
 119. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):255–66.
 120. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;317(23):2402–16.
 121. Petrek J. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1045–51.
 122. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human reproduction*. 2018;33(7):1281–90.
 123. DSOG. Profylaktisk kirurgi ved BRCA 1-2 og høj risiko for arvelig ovariecancer. Salpingectomi, bilateral salpingoohoprectomi og hysterektomi [Internet]. 2017. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59ac4d64e5dd5b69d4126ec4/1504464229771/Profylaktisk+kirurgi+ved+brca.pdf>
 124. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *Biol Reprod*. 2015;93(3):67.
 125. Grynberg M, Raad J, Comtet M, Vinolas C, Cédric-Durnerin I, Sonigo C. Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how? *Future Oncol*. 2018 Feb;14(5):483–90.
 126. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, Anserini P, Ferrari A, Campanella M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. *BMC Med*. 2021;19(1):205.
 127. Zhang X, Niu J, Che T, Zhu Y, Zhang H, Qu J. Fertility preservation in BRCA mutation carriers-efficacy and safety issues: a review. *Reproductive biology and endocrinology : RB & E*. 2020;18(1):11.
 128. Lin WT, Beattie M, Chen LM, Oktay K, Crawford SL, Gold EB, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013;119(9):1652–9.
 129. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, Lynch HT, Ghadirian P, Armel S, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1724–8.
 130. Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander M, Hickey M, Weideman PC, et al. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? Results from the Kathleen Cuninghame foundation consortium for research into familial breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Nov;31(31):3920–5.
 131. van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, Schrijver LH, Mooij TM, Oosterwijk JC, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause*. 2016;23(8):903–10.
 132. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37–43.
 133. Johnston M, Richings NM, Leung A, Sakkas D, Catt S. A major increase in oocyte cryopreservation cycles in the USA, Australia and New Zealand since 2010 is highlighted by younger women but a need for standardized data collection. *Human reproduction*. 2021;36(3):624–35.
 134. Peate M, Sandhu S, Braat S, Hart R, Norman R, Parle A, et al. Randomized control trial of a decision aid for women considering elective egg freezing: The Eggsurance study protocol. *Women’s health*. 2022;18:17455057221139672.
 135. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016;105(3).
 136. Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N. What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? *Fertil Steril*. 2013;100(5).

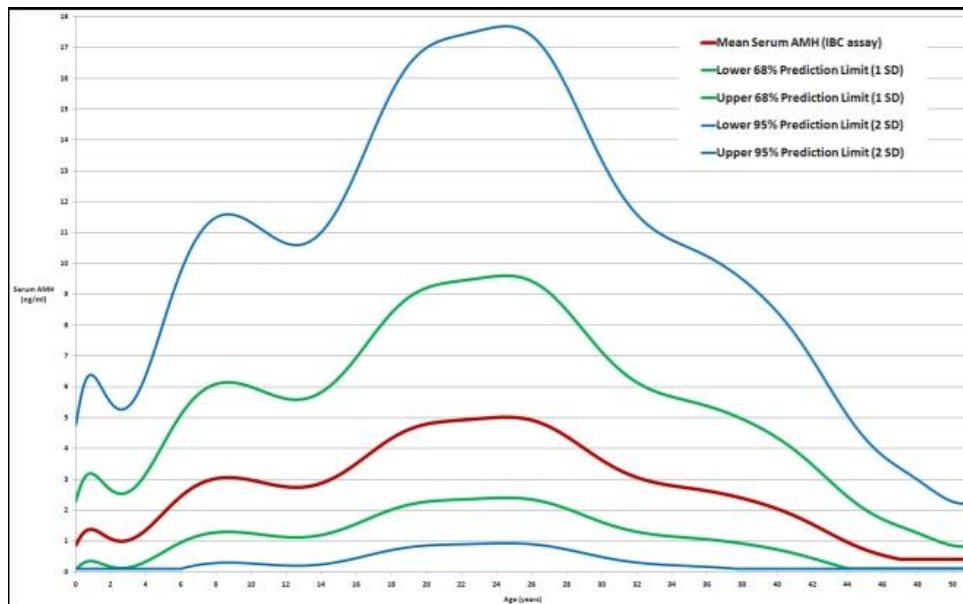
137. Tsafirir A, Ben-Ami I, Eldar-Geva T, Gal M, Dekel N, Levi H, et al. Clinical outcome of planned oocyte cryopreservation at advanced age. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(11).
138. Hammarberg K, Kirkman M, Pritchard N, Hickey M, Peate M, McBain J, et al. Reproductive experiences of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons. *Human Reproduction.* 2017;32(3).
139. Yang IJ, Wu MY, Chao KH, Wei SY, Tsai YY, Huang TC, et al. Usage and cost-effectiveness of elective oocyte freezing: a retrospective observational study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2022;20(1).
140. Kakkar P, Geary J, Stockburger T, Kaffel A, Kopeika J, El-Toukhy T. Outcomes of Social Egg Freezing: A Cohort Study and a Comprehensive Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(13).
141. Kasaven LS, Jones BP, Heath C, Odia R, Green J, Petrie A, et al. Reproductive outcomes from ten years of elective oocyte cryopreservation. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Nov;306(5):1753–60.
142. Harjee R, Chen J, Caudle J, Ouhibi N, Edsall S, Smrz J, et al. Oocyte Cryopreservation: A 9-Year Single-Centre Experience. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022;44(12):1271–8.
143. Gurtin ZB, Morgan L, O'Rourke D, Wang J, Ahuja K. For whom the egg thaws: insights from an analysis of 10 years of frozen egg thaw data from two UK clinics, 2008-2017. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1069–80.
144. Wafi A, Nekkebroeck J, Blockeel C, De Munck N, Tournaye H, De Vos M. A follow-up survey on the reproductive intentions and experiences of women undergoing planned oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(2):207–14.
145. Nagy ZP, Anderson RE, Feinberg EC, Hayward B, Mahony MC. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes. *Reproductive biology and endocrinology : RB & E.* 2017;15(1):10.
146. Mesen TB, Mersereau JE, Kane JB, Steiner AZ. Optimal timing for elective egg freezing. *Fertil Steril.* 2015;103(6):1551-1556.e1.
147. Devine K, Mumford SL, Goldman KN, Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Propst AM, et al. Baby budgeting: oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. *Fertil Steril.* 2015;103(6):1446-1453.e1.
148. van Loendersloot LL, Moolenaar LM, Mol BWJ, Repping S, van der Veen F, Goddijn M. Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing. *Human reproduction.* 2011;26(11):3054–60.
149. Hirshfeld-Cytron J, Grobman WA, Milad MP. Fertility preservation for social indications: a cost-based decision analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(3):665–70.
150. Ben-Rafael Z. The dilemma of social oocyte freezing: usage rate is too low to make it cost-effective. Vol. 37, *Reproductive BioMedicine Online.* 2018.
151. Li H, He YL, Li R, Wong C, Sy B, Lam CW, et al. Age-specific reference ranges of serum anti-müllerian hormone in healthy women and its application in diagnosis of polycystic ovary syndrome: a population study. *BJOG.* 2020;127(6):720–8.
152. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. Vitzthum VJ, editor. *PLoS One [Internet].* 2011;6(7):e22024. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0022024>

Appendix A

Diagrammer over aldersspecifikke AMH percentiler i henholdsvis pmol/L (fig A1) og ng/ml (fig A2)



Figur A1.
Aldersspecifikke referenceområder for AMH (pmol/L) hos raske kvinder (151)



Figur A2.
Aldersspecifikke referenceområder for AMH (ng/ml) hos raske kvinder (IBC assay) (152)