

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

*Bericht vom 8. GnRH-Analoga-Kongreß in Salzburg, 10. bis 13.
Februar 2005*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (2) (Ausgabe
für Österreich), 18-20*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



BERICHT VOM 8. GnRH-ANALOGA-KONGRESS IN SALZBURG, 10. BIS 13. FEBRUAR 2005

Orale GnRH-Analoga rücken in greifbare Nähe, mindestens vier Kandidaten werden in Phase II getestet. Auch bei der Entwicklung von Depot-Antagonisten zeichnen sich Fortschritte ab. Bei der assistierten Reproduktion ist klar geworden, daß die Richtlinien des staatlichen englischen Qualitätskontroll-Institutes NICE keineswegs von „excellence“ zeugen. Dies war ein Grund, warum beim 8. GnRH-Analoga-Kongress in Salzburg erstmals auch Guidelines erarbeitet wurden, die teilweise erheblich abweichende Empfehlungen enthalten. „Wir wollen der Gefahr vorbeugen, daß andere Nationen sich die Arbeit sparen und einfach die englische Version übernehmen, die in vielen Punkten inakzeptabel ist“, so Kongress-Präsident **Prof. Bruno Lunenfeld**. Die „One-stop“-Sterilitätstherapie wird zwar noch nicht so schnell Wirklichkeit werden. Doch langwirkende Gonadotropine, die sich bei Serono in Entwicklung befinden, lassen in Zukunft eine weitaus patientenfreundlichere Behandlung erwarten.

Not very NICE

Beinahe empört reagierte **Prof. Salim Daya** aus Montreal auf die Einstufung der GnRH-Antagonisten durch das Qualitätskontroll-Institut: Aufgrund der – im Vergleich mit Agonisten – niedrigeren Schwangerschaftsraten sieht NICE den Einsatz von Antagonisten in der ovariellen Stimulation ausschließlich im Rahmen von Studien. Der Experte verwies mit Nachdruck darauf, daß dieser Rückschluß aus den Studien keineswegs gerechtfertigt ist. In der jüngsten Metaanalyse, die 18 Studien und mehr als 4700 Zyklen einbezieht, hat der Kanadier keine Differenzen in der Wirksamkeit der beiden Analoga-Gruppen finden können: Sowohl in der Rate fortlaufender Schwangerschaften insgesamt (22 bzw. 24,1 % pro Zyklus für Antagonisten bzw. Agonisten) als auch derjenigen der Einlings-Schwangerschaften (17 bzw. 17,6 % pro Zyklus) zeigte sich „kein substanzieller Unterschied“.

Der „second line bias“ und seine Folgen

Dieser Aussage schloß sich auch **Prof. Klaus Diedrich** aus Lübeck an und untermauerte seine Worte mit Daten aus dem Deutschen IVF-Register: Von 2000 bis 2003 sind kumulativ fast 300.000 Behandlungszyklen erfaßt; der Anteil von Antagonisten-Zyklen ist dabei von 14,8 auf 25,2 % angestiegen. Wie die Subgruppen-Analyse zeigte, wurden die Antagonisten-Protokolle überwiegend bei älteren Patientinnen und in „späten“ Zyklen eingesetzt – mit dem Ergebnis, daß die hierbei erzielten Schwangerschaftsraten vordergründig niedriger waren als bei Agonisten-Protokollen. Wurden nur selektionierte Patientinnen ausgewertet – junge Frauen und erster ART-Zyklus –, waren die Erfolgsraten des langen Protokolls mit Agonisten (37 %) denjenigen des Antagonisten-Protokolls (36 %) ebenbürtig. „Bei der Beurteilung ist es deshalb ausschlaggebend, einen „bias“ zu vermeiden, der allein auf dem Einsatz als „Zweite-Wahl“-Medikament beruht.“

Unterstützt wurde diese Argumentation durch **Prof. Efstratios Kolibianakis** von der Brüsseler Arbeitsgruppe, die bei diesen Patientinnen Schwangerschaftsraten von 48,9 % pro Transfer erzielt. „Wer Antagonisten nur als zweite Wahl einsetzt, erzielt eben auch nur zweitklassige Ergebnisse“, so sein Kommentar.

Noch nicht ausdiskutiert ist die Frage, ob bei Antagonisten-Zyklen ein flexibler oder festgelegter Start günstiger ist. Während die Metaanalyse keine Unterschiede zeigt, sprechen die Ergebnisse einiger randomisierter prospektiver Studien für ein „fixes“ Protokoll. **PD Dr. Michael Ludwig** ist vom flexiblen Vorgehen überzeugt, das er als optimale Lösung ansieht. Der Hamburger startet die Mehrfachgabe, wenn der Leitfollikel einen Durchmesser von 12 (bis 13) Millimeter aufweist – was seiner Erfahrung nach bei 60–70 % der Zyklen am sechsten Tag der Stimulation der Fall

ist. Bei einem weiteren Monitoring vor der Punktion bestimmt er Estradiol und/oder Zahl und Größe der Follikel sowie die Endometriumsdicke. Die Ovulation sollte auf jeden Fall früher als bei Agonisten ausgelöst werden, der Gynäkologe gibt HCG bei einem Durchmesser des Leitfollikels von 17 mm.

„Bad responders“: Antagonisten erhöhen Erfolgsrate, aber normalisieren sie nicht

Mit diesem Vorgehen kommt es nicht nur zu einem geringeren Verbrauch an Antagonisten und FSH – es reifen speziell bei „bad responders“, die üblicherweise aus den Studien ausgeschlossen sind, mehr Eizellen heran. Zu diesem Ergebnis kam auch **Dr. Gillian Lockwood** bei ihren Vergleichen von „bad responders“ (maximal drei Eizellen im Langzeitprotokoll): Sie hat in Birmingham 418 dieser Patientinnen im Folgezyklus mit Antagonisten behandelt und die Ergebnisse mit einem unselektierten Kollektiv unter Agonistentherapie (n = 1076) verglichen. Durch den Wechsel auf Antagonisten resultierten immerhin Schwangerschaftsraten von 17,2 %. „Dies liegt zwar deutlich unter den Werten beim Langzeitprotokoll (29 %), aber ist für „bad responders“ eine überraschend gute Rate“, kommentierte die Referentin und resümierte: „Antagonisten können in diesen Fällen die Erfolgsraten erhöhen, aber nicht normalisieren.“

Ovariell versus chronologisches Alter

Ihr US-Kollege **Prof. Norbert Gleicher** plädierte bei Patientinnen mit geringer Eizell-Anzahl dafür, die Stimulation an das ovarielle Alter anzupassen und bei bestehender Ovarresistenz mit minimalen Agonistendosen und hohen Gonadotropindosen (450 bis 600 IU rFSH) zu starten. In einer Studie mit 62 Patientinnen, die allesamt jünger als 35 Jahre waren, hat er bei diesem Vorgehen zwar auch nur eine geringere Menge an Eizellen gewonnen als bei Frauen mit normaler Ovar-

funktion, die Oozyten waren jedoch qualitativ gut. Auch **Prof. Hans-Rudolf Tinneberg** zieht bei älteren Frauen und „poor respondern“ eine mildere Suppression vor, wenn Agonisten eingesetzt werden. Nach den Erfahrungen des Gießeners sind hierdurch Schwangerschaftsraten um 20 % zu erzielen, während bei „normalen“ IVF-Patientinnen im Langzeitprotokoll 36 % erreicht werden.

Enttäuschend: Agonisten zur Ovulations-Induktion

Die Hoffnung, bei drohendem OHSS mit Agonisten anstelle von HCG die Ovulation zu triggern, war keine gute Idee. Das weist eine offene dänische Studie aus. Die ursprünglich auf 122 Zyklen angelegte Untersuchung wurde aus ethischen Gründen abgebrochen, nachdem sich massiv verminderte Schwangerschafts- und deutlich erhöhte Abortraten im Prüf-arm gezeigt hatten. Die Agonisten-Alternative ist damit inakzeptabel und maximal zu erwägen, wenn alle Eizellen für einen späteren Zyklus tiefgefroren werden. Der einzige positive Aspekt der Untersuchung: Verglichen mit der bewährten HCG-Gabe entstanden rund 20 % mehr reife Eizellen, was wiederum in Donorzyklen vorteilhaft genutzt werden könnte.

Antagonisten im „head-to-head“-Vergleich

Daß die OHSS-Gefahr bei einem Stimulationsregime mit Antagonisten signifikant niedriger liegt als bei Agonisten-Protokollen – darüber waren sich die Experten in Salzburg einig. Wie Prof. Daya anhand seiner Metaanalyse ausführte, besteht auch kein gravierender Unterschied in der Wirkung der beiden Antagonisten. Dies hat auch der erste direkte Vergleich zwischen Cetorelix und Ganirelix ergeben, den **Dr. John Wilcox** aus Pasadena vorgestellt hat. Die Einmalgabe von Cetrotide® verhinderte im flexiblen Protokoll nach „Pillen-Programmierung“ eine vorzeitige Luteini-

sierung ebenso zuverlässig wie die Mehrfachgabe von Ganirelix: In keinem einzigen Fall der 175 Stimulationszyklen wurde ein vorzeitiger LH-Peak dokumentiert. Die Stimulation selbst wurde mit einer Startdosis von 225 IU rFSH vorgenommen, zusätzlich wurden von Beginn an 75 IU LH appliziert. Die Ovulation wurde mit Ovidrel® ausgelöst, wenn der Leitfollikel 18 mm oder zwei Follikel > 16 mm Durchmesser aufwiesen. Die Lutealphase wurde mit Crinone® bis 30 Tage nach positivem Schwangerschaftstest unterstützt. Wie Dr. Wilcox weiter ausführte, unterschieden sich weder die Zeitdauer der Stimulation, noch die mittlere Follikelzahl, noch die Anzahl der punktierten oder reifen Eizellen. Der einzige signifikante Unterschied war der mit 1660 versus 2240 pg/ml unter Cetorelix niedrigere Estradiolspiegel am Tag der HCG-Gabe. Keine signifikanten Unterschiede auch bei den Schwangerschaften: 46 in der Cetrotide-Gruppe und 43 im Vergleichsarm.

Modifiziertes FSH wirkt so lange wie die frühfollikuläre Form junger Frauen

Die Entwicklung neuartiger Gonadotropine beim Unternehmen Serono läuft auf Hochtouren, wie **Dr. Stephen Palmer** als Vizedirektor des Forschungsinstitutes in Rockland darlegte. Bereits im Tierversuch ist ein modifiziertes FSH, das hinsichtlich der Wirkdauer mit dem FSH junger Frauen aus der frühen Follikelphase vergleichbar ist. An drei Stellen wurden Aminosäuren modifiziert, wodurch eine verstärkte Glykosylierung resultiert – was wiederum die Wirkdauer verlängert. Im Tiermodell konnte nach 48 Stunden eine sechsfach höhere Serum-Konzentration nachgewiesen werden als bei der Stimulation mit Gonal-F®. Mit einer einzigen Injektion ist es dabei gelungen, die komplette Follikel-Entwicklung zu unterhalten.

Bei oralen Gonadotropin-Modulatoren setzt das Unternehmen seine Forschungen auf „Schleichwege“:

Da sowohl der FSH- als auch der LH-Rezeptor weitaus größere extrazelluläre Bindungsstellen aufweist als der GnRH-Rezeptor, ist eine pharmakologische „Manipulation“ über kleine Designermoleküle ungleich schwieriger. Die Forscher sind deshalb auf die Idee gekommen, die intrazellulären Signalwege, die durch die Aktivierung des Rezeptors „angeschaltet“ werden, indirekt zu „verstärken“ – über die Beeinflussung anderer Rezeptorwege.

Stellenwert von Antagonisten bei Insemination noch nicht eindeutig geklärt

Weitaus mehr Zuhörer als bei den Sessions zu „Theorie und Wissenschaft“ hatten sich in Salzburg zu den praktischen Themen der Reproduktionsmedizin eingefunden. Bei den Vorträgen zur Insemination zeigte sich ziemlich deutlich, daß die Vorschriften des britischen Qualitätskontroll-Institutes NICE nicht dem allgemeinen Vorgehen entsprechen. In der Diskussionsrunde wurde klar, daß freiwillig keiner der Reproduktionsmediziner auf eine ovarielle Stimulation der Frau verzichten möchte – für einen Prüfarm ohne Stimulation fanden sich keine Teilnehmer. Ob Antagonisten zur Stimulation in diesen Zyklen ebenso geeignet sind wie Agonisten, dazu sind derzeit mangels ausreichender Daten keine gesicherten Aussagen möglich. Die umfangreichste Erhebung hierzu liegt aus Deutschland vor, wie **Dr. Thilo Schill** aus Hannover berichtete. Die prospektive Auswertung von rund 2.000 RecDate-Zyklen ergab für die Antagonisten-Gabe eine klinische Schwangerschaftsrate von bis zu 18 %, im Durchschnitt werden Werte um 14 % erreicht.

Wie der Gynäkologe weiter darlegte, ist die – sehr frühzeitige – Gabe von Antagonisten wohl auch eine Option für PCO-Patientinnen, die in Vorzyklen bereits überreagiert und ein Überstimulationssyndrom entwickelt hatten. In Zusammenarbeit mit dem Saarbrücker Zentrum wurden diese Patientinnen sowie einige Frauen, die als

Clomifen-Versager eingestuft waren, am dritten (maximal vierten) Zyklus-tag mit einer Einmaldosis Cetrotide® behandelt und ab dem fünften (spätestens sechsten) Zyklustag mit 75 IU rFSH stimuliert. Von den 69 Zyklen mußten zwölf wegen multifollikulärem Wachstum abgebrochen werden (20 %), in 70 % wuchsen ein bis zwei Follikel heran. In 24 Zyklen wurde eine Insemination vorgenommen, die restlichen Paare hatten Verkehr zum optimierten Zeitpunkt. Insgesamt kam es zu neun Schwangerschaften (umgerechnet 13 % pro Patientin), wobei die Erfolgsrate bei den reinen IUI-Zyklen höher lag, berichtete Dr. Schill.

**Konsens-Guidelines
GnRH-Analoga bei IVF/ICSI**
Stimulation allgemein

Unter Agonisten und Antagonisten vergleichbare Schwangerschaftsraten,
PCO: Antagonisten möglich, direkter Vergleich mit Agonisten steht aus
Junge Frauen: Kurzzeitprotokoll und Antagonisten möglich
Stimulation mit Agonisten
Langzeitprotokoll
Lutealsupport, bevorzugt mit vaginalem Progesteron
Ziel: Lebendgeburtenrate 25 %
Stimulation mit Antagonisten
Start „fixed“ in Studien effektiver, Start „flexibel“ nach Erfahrungen wirksamer und billiger
Startdosis 150 IU FSH wahrscheinlich ausreichend
LH-Zusatz nur bei Frauen WHO I
Keine Erhöhung der FSH-Dosis bei Start Antagonist
HCG früher besser als später, optimale Dosis steht nicht fest
GnRH-Agonist statt HCG enttäuschend
Lutealsupport: keine gesicherte Wirkung, aber Studien heute schwierig
Programmierung mit Pille vermindert Erfolgsraten

**Konsens-Guidelines
GnRH-Analoga bei Myomen**

- Für die präoperative Gabe von GnRH-Analoga sind in erster Linie Größe und Lokalisation wichtig.
- Ein Durchmesser von über 4–5 cm, intramurale oder anteriore Lokalisation sowie präoperative GnRH-Therapie sind als Faktoren gesichert, die das Risiko für den intraoperativen Wechsel von Laparoskopie auf Laparotomie steigern.
- Bei Anämie behandeln, bis Hb auf 10 g % angestiegen ist.
- Bei großen intramuralen Myomen ist Minimierung des Blutverlustes wichtiger als mögliche „Verdeckung“ der Myomgrenze durch die GnRH-Analoga.
- Wenn GnRH-Vorschaltung, dann über drei Monate mit monatlichen Ultraschallkontrollen.

Für die Zukunft sieht **Prof. Ricardo Felberbaum** aus Kempten neben neuen minimal-invasiven Methoden und Injektionen auch die Option auf neue orale GnRH-Antagonisten wie etwa TAK 013.

Guidelines zur Behandlung der Endometriose mit GnRH-Analoga

Die Grundprobleme sind unübersehbar: Die Erkrankung Endometriose ist unzureichend verstanden. Laparoskopisch ist die Hälfte der Herde lichtmikroskopisch nicht zu erkennen. Therapeutisch sind unterschiedliche Strategien notwendig – je nachdem, ob eine Schmerztherapie oder eine Schwangerschaft das Ziel sind. Ausgehend von diesen Prämissen wurde unter Leitung von **Prof. Karl-Werner Schweppe** aus Westerstede folgender Konsens erarbeitet:

Regression der Läsionen: GnRH-Analoga effektiver als Gestagene

Kontrolle der Symptome: GnRH-Analoga vergleichbar wirksam wie orale Kontrazeptiva und Gestagene

Add-back bei Langzeittherapie: Gestagene niedrig dosiert kontinuierlich, u.U. mit niedrig dosiertem Estradiol kombiniert, Tibolon. Problem: Rezidiv nach Beendigung der Medikation (bei Peritonealendometriose bis zu 50 % innerhalb von zwei Jahren).

Therapiedauer bei Schmerz: dreimonatige Behandlung so effektiv wie halbjährige

Präoperative Gabe GnRH-Analoga: nicht empfehlenswert bei peritonealer Erkrankung, da erhöhte Rate übersehener Implantate, Vorgehen nur zu empfehlen bei großen Endometriomen

Postoperative Gabe GnRH-Analoga: Rezidivrate unabhängig von Art des operativen Eingriffs; sechsmonatige Therapie erniedrigt Rezidivrate effektiver als orale Kontrazeptiva. Effekt bei frühen Stadien ausgeprägter als bei schwerer Endometriose. Intermittierende Medikation als Alternative zum Eingriff bei Rezidiven möglich.

Assistierte Reproduktion:

Bei IVF-Programmen niedrigere Erfolgsraten als bei Tubenfaktor. Problem: Ergebnisse von randomisiert-kontrollierten Studien mit GnRH einerseits und umfangreiche Datensammlungen andererseits stimmen nicht überein. Medikamentöse Therapie über sechs Monate diskutieren, wenn keine Altersgründe dagegen sprechen.

Autorin: Dr. Renate Leinmüller

Weitere Information:

Serono Austria
Brigitte Glück-Kosik
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: brigitte.glueck@serono.com

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)