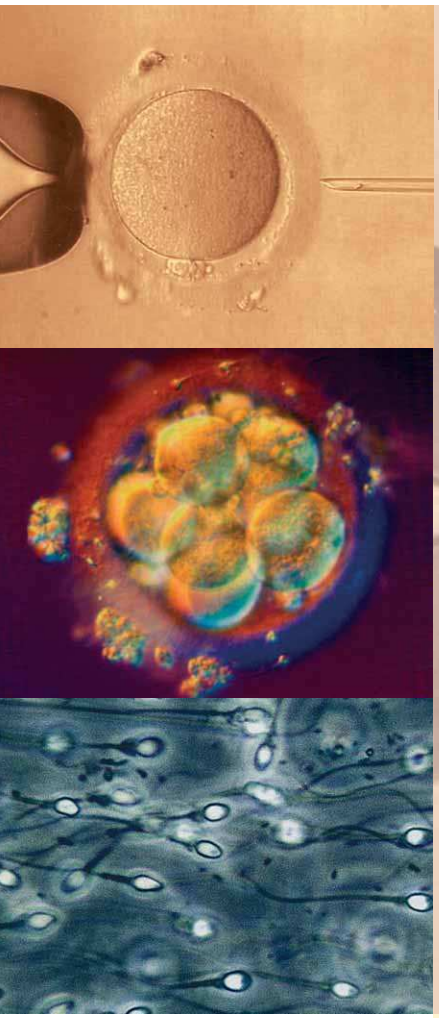
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Kinderwunschbehandlung mit SERMs und Aromatasehemmern bei Frauen

Bals-Pratsch M, Ortmann O

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (3), 179-183

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Kinderwunschbehandlung mit SERMs und Aromatasehemmern bei Frauen

M. Bals-Pratsch[1], O. Ortmann[2]

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und Aromatasehemmer (AI) werden hauptsächlich in der Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt. Beide Wirkstoffe werden aber auch in der Kinderwunschbehandlung angewendet, wobei nur der SERM Clomifen als Ovulationsauslöser zugelassen ist. Allerdings betragen die Schwangerschaftsraten nach Clomifenstimulation selbst für junge Frauen < 35 Jahre maximal 10 %. Häufig kommt es durch die antiöstrogene Wirkung von Clomifen zu einem eingeschränkten Zervix- und Endometriumfaktor und das Risiko von Polyovulationen mit anschließenden Mehrlingsschwangerschaften ist bekannt. Seit einigen Jahren werden AI bei zyklischen und anovulatorischen Frauen zur Ovarstimulation getestet. Eine Zulassung zur Ovulationsinduktion (OI) besteht jedoch nicht. Randomisierte kontrollierte Studien mit hohen Fallzahlen fehlen. Weder bei der Schleimhauthöhe noch in den Schwangerschaftsraten scheinen AI wie Letrozol gegenüber einer Stimulation mit SERMs Vorteile zu bringen. Auch unter AI werden höhergradige Mehrlingsschwangerschaften beobachtet. Allerdings ist der Östradiolwert bei der Stimulation mit AI signifikant niedriger als bei SERMs. AI können auch erfolgreich zur Senkung des Risikos für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) nach Gonadotropinstimulation eingesetzt werden, da hohe Östrogen- und Progesteronspiegel effektiv gesenkt werden. Onkologen bevorzugen SERMs und AI für die Stimulation bei Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren im Rahmen der Fertilitätsprotektion. Es ist aber nicht erwiesen, dass diese Wirkstoffe für die Prognose der Tumorerkrankung einen Vorteil bringen, wenn man sie an der Standardtherapie mit Gonadotropinen misst.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass verglichen mit der Gonadotropinstimulation die Schwangerschaftsraten nach Ovulationsinduktion mit SERMs wie auch mit AI enttäuschend niedrig sind. Dies gilt sowohl für die alleinige OI wie auch für die OI im Rahmen der assistierten Reproduktion.

Schlüsselwörter: SERMs, Aromatasehemmer, Ovulationsinduktion, Assistierte Reproduktion, Mehrlingsschwangerschaften, OHSS, Fertilitätsprotektion

Infertility Treatment with SERMs and Aromatase Inhibitors. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors (AI) are mainly used to treat breast cancer. However, both drugs are also administered for infertility treatment, whereas only the SERM clomifen is approved for ovulation induction. But even pregnancy rates after ovulation induction with clomifen in young women < 35 years are also not higher than 10%. Cervical mucus and endometrium abnormalities frequently occur by the estrogen antagonist effect, and multiple ovulations with the risk of multiple pregnancies are known. For several years aromatase inhibitors also have been being tested in cyclic and anovulatory women for ovulation induction and assisted reproduction. There is no approval for ovulation induction (OI). Randomized controlled studies with high case numbers are missing. Neither endometrium thickness nor pregnancy rates differ following ovarian stimulation with SERMs or aromatase inhibitors like letrozole. Moreover, multiple pregnancies after letrozole treatment have been observed. However, estrogen levels are significantly lower after stimulation with AI compared to with SERMs. AI can successfully be administered to reduce the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) after stimulation with gonadotropins by effectively reducing high estrogen and progesterone levels. Patients with hormone sensitive tumors choosing fertility preservation and oncologists often favor ovarian stimulation with SERMs and AI. However, no advantage over the standard stimulation protocol with gonadotropins was established concerning the prognosis of cancer disease.

In conclusion pregnancy rates for both SERMs and AI in comparison to ovarian stimulation with gonadotropins for OI or assisted reproduction are disappointingly low. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7 (3): 179–83.**

Key words: SERMs, aromatase inhibitor, ovulation induction, assisted reproduction, multiple pregnancies, OHSS, fertility preservation

Einleitung

Schwangerschaftserfolgsraten sollten bei einer Kinderwunschbehandlung in Beziehung zur natürlichen Konzeptionsrate junger Paare ohne Sterilitätsanamnese gesetzt werden. Diese liegt innerhalb der ersten 4 Monate bei 13–15 % pro Zyklus [1]. Daher sollte die Erfolgsrate nach Kinderwunschbehandlung mindestens 15–25 % erreichen. Jeder Misserfolg erhöht die Frustration durch das erneute Versagen der Fortpflanzungsfunktion und führt häufig zu einem Abbruch weiterer Behandlungsversuche. Grundsätzlich sind die spontane Schwangerschaftsrate und die Erfolgsrate bei einer Kinderwunschbehandlung mit dem Alter der Frau korreliert, wobei die Erfolgsaussichten bereits ab einem Alter von 31 Jahren reduziert sind [2].

Ovarstimulation

Im Spontanzyklus wird die Follikelreifung durch die endogenen Gonadotropine LH und FSH stimuliert. Durch das fein abgestimmte hormonelle Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Ovar kommt es zur Reifung und Ovulation eines Follikels und zur anschließenden Lutealfunktion. Durch die exogene Stimulation mit kommerziell verfügbaren Gonadotropinen kann die physiologische Zyklusfunktion simuliert oder gesteigert werden. Diese Methode der Ovarstimulation hat sich als die effektive Methode in der Kinderwunschbehandlung durchgesetzt. Der Schwangerschaftserfolg pro Zyklus nach Ovarstimulation mit Gonadotropinen liegt bei ca. 10 % und kann durch die gleichzeitige intrauterine Insemination (IUI) auf ca. 20 % verdoppelt werden [3]. Seit den 1960er-Jahren sind Gona-

Eingegangen: 30.08.2009; akzeptiert nach Revision: 10.06.2010
Aus dem [1]Kinderwunschzentrum Regensburg und der [2]Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Regensburg
Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Monika Bals-Pratsch, Kinderwunschzentrum Regensburg, D-93047 Regensburg, Hemauer Straße 1; E-Mail: pdbalsbratsch@kinderwunsch-regensburg.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Tabelle 1: In Deutschland geborene Mehrlinge im Jahr 2007

	DSTATIS	DSTATIS %	DIR	DIR %	Spontan*	Spontan %
Zwillinge	21.600	97	3129	94	8218	99
Drillinge	700	3	199	6	68	1
> Drillinge	40	0	4	0	1	0
Gesamt	22.400	100	3332	100	8267	100

*errechnet (Hellin-Regel)
DSTATIS: Statistisches Bundesamt Deutschland [7], Geburten in 2007: 684.862
DIR: Deutsches IVF-Register [6]

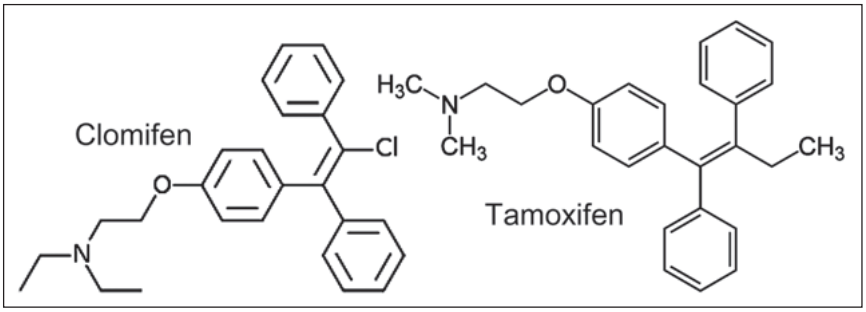


Abbildung 1: Triphenylethylenderivate Clomifen und Tamoxifen

dotropine bereits für den klinischen Einsatz verfügbar, wobei mittlerweile überwiegend gentechnisch hergestellte FSH- sowie LH-FSH-Präparate zum Einsatz kommen [4].

Durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen kann die altersabhängig reduzierte Fertilität der Frau teilweise kompensiert werden [2]. Die intrauterine Insemination nach Ovarstimulation mit Gonadotropinen führt in der Regel zu einer Verdoppelung der Schwangerschaftsrate [3].

Obwohl selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs; z. B. Tamoxifen) und Aromatasehemmer (AI) ihren Stellenwert heutzutage hauptsächlich in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms haben, wird vor allem die Clomifenstimulation sehr häufig vom Frauenarzt in der Grundversorgung bei unerfülltem Kinderwunsch eingesetzt. Da diese orale Therapie möglicherweise ohne regelmäßige Ultraschall- und Hormonkontrollen häufig über mehrere Zyklen durchgeführt wird, kann individuell ein hohes Risiko für Mehrlingsschwangerschaften bestehen. In der Literatur wird die Mehrlingsrate nach Clomifen mit 8–13 % angegeben [5]. Nur 15 % der mehr als 20.000 Mehrlingsgeburten in Deutschland gehen entsprechend der Auswertung des Deutschen IVF-Registers (D·I·R) [6] unter Berücksichtigung der Mehrlingsraten des Statistischen Bundesamtes (DSTATIS) [7] auf eine künstliche Befruchtung mit der In-vitro-Fertilisation zurück (Tab. 1). Entsprechend der Berechnung mit der Hellin-Regel sind bei 1,2 % der Geburten spontane Zwillingsgeburten und bei 0,01 % Drillingsgeburten zu erwarten. Ca. 50 % der Mehrlinge sind demnach der Hormonstimulation zuzurechnen. Somit steht die Clomifenstimulation in Verdacht, zumindest mitverantwortlich für den gestiegenen Anteil an Mehrlingsschwangerschaften zu sein. Die Hormonstimulation hat in den ca. 120 deutschen IVF-Zentren mit Expertise und Qualifikation in der Ovarstimulation nur eine untergeordnete Bedeutung.

SERMs

Die Follikelreifung wird durch SERMs gefördert, da diese die endogene Gonadotropinsekretion stimulieren. Die Substanzen Clomifen, Tamoxifen und Cyclofenil sind Abkömmlinge des Triphenylethylens (Abb. 1). Durch Wirkungen auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene kommt es in der Follikelphase zu einem supraphysiologischen LH- und FSH-Anstieg. Polyovulationen mit dem Risiko von Mehrlingsschwangerschaften sind möglich. Aufgrund ihres gewebetypischen agonistischen oder antagonistischen Wirkmechanismus am Östrogenrezeptor werden Antiöstrogene auch als selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) bezeichnet [8]. So kommt es durch die antagonistische Wirkung von Clomifen am Uterus häufig zu einem eingeschränkten Zervix- und Endometriumfaktor mit Störung der Spermienaszension und Implantation. Ein Behandlungsversuch zur Verbesserung des Zervikalmukus und der Endometriumproliferation kann mit zusätzlicher Gabe von Äthinylöstradiol versucht werden [9]. Ein Wechsel auf den SERM Tamoxifen könnte sich durch eine geringere antagonistische Wirkung am Endometrium positiv auf die Schwangerschaftsrate auswirken [10]. Darüber hinaus ist das Risiko für Thromboembolien unter SERMs erhöht [8].

Nur der SERM Clomifen (Clomifen Ferring®, Clomifen ratiopharm® 50 Tabletten) ist als Ovulationsauslöser zugelassen [11]. Clomifen wird meist vom 3.–7. Zyklustag in einer Dosierung von täglich 50–150 mg gegeben (Abb. 2). Tamoxifen wird ebenfalls zu Zyklusbeginn für 5 Tage verabreicht (20–60 mg). Diese Substanz ist aber nicht für die Ovulationsauslösung zugelassen (Off-Label-Use), sondern nur für die Behandlung des Mammakarzinoms. Tamoxifen hat daher bei der Kinderwunschbehandlung praktisch keine Bedeutung. Cyclofenil ist nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar [12]. Beide Substanzen zeigen ähnliche Ovulations- bzw. Schwangerschaftsraten wie Clomifen [13, 14].

Clomifenstimulation bei zyklischer Ovarfunktion

Bei Clomifen ist die Erfolgsrate auch für junge Frauen < 35 Jahre und gleichzeitiger intrauteriner Insemination (IUI) nicht höher als 10 % [15]. Meist werden Schwangerschaften nur im ersten Clomifenzyklus beobachtet, sodass maximal 2–3 Zyklen mit Clomifen behandelt werden sollten. Eine aktuelle randomisierte kontrollierte Studie hat bei idiopathischer Infertilität sogar gezeigt, dass die Clomifenstimulation bei zyklischen Sterilitätspatientinnen nicht effektiver ist als Abwarten oder die Insemination im Spontanzyklus [16]. Somit scheidet die Stimulation mit Clomifen als effektive Sterilitätstherapie meist aus.

Clomifenstimulation bei Anovulation

Bei amenorrhoischen Patientinnen (WHO-Gruppe II) [17] ist die Clomifenstimulation im Vergleich zu zyklischen Patien-

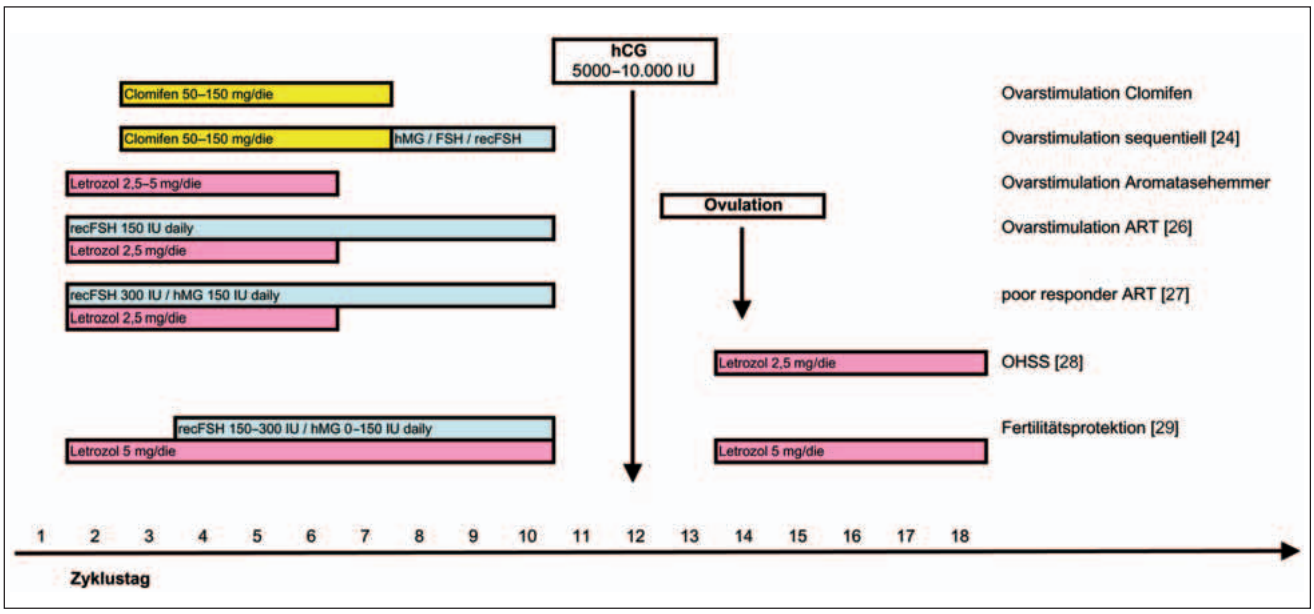


Abbildung 2: Einnahmeschemata Clomifen und Letrozol für Ovarstimulation und assistierte Reproduktion

tinnen erfolgreicher. Dieses sind in erster Linie Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom [18]. Die Erfolgsrate ist bei PCOS-Patientinnen in erster Linie abhängig von Übergewicht, Hyperandrogenämie, Regeltempostörungen wie Oligo- oder Amenorrhö und Alter [19–21]. Obwohl 70–80 % der PCOS-Patientinnen nach Clomifenstimulation ovulieren, liegt die Konzeptionsrate nur bei 20 % bei einer Abortrate bis 25 % [22]. Letztere wird im Zusammenhang mit erhöhten LH-Werten in der späten Follikelphase und einer Eizellreifungsstörung nach Clomifenstimulation gesehen. Möglicherweise ist diese aber auf einen frühen Gestationsdiabetes nach Ovarstimulation zurückzuführen, der bei PCOS-Patientinnen in 54 % der Fälle nach reproduktiven Maßnahmen diagnostiziert werden kann [23]. Bei Patientinnen mit hypothalamo-hypophysärer Amenorrhö (WHO I) [17] ist die Clomifenstimulation in der Regel erfolglos und nicht indiziert (Off-Label-Use). In der sequenziellen Anwendung mit Gonadotropinen wurde eine knapp 30%ige Schwangerschaftsrate berichtet und der Kostenvorteil gegenüber einer alleinigen Gonadotropinstimulation betont [24]. Die sequenzielle Anwendung von Clomifen und Gonadotropinen wird auch bei Patientinnen mit reduzierter ovarieller Reserve versucht, die auf alleinige Gonadotropinstimulation keine ausreichende Follikelreifung mehr zeigen [25].

Aromatasehemmer

Seit einigen Jahren werden als Alternative zu Clomifen Aromatasehemmer zur Ovulationsauslösung getestet. Im Gegensatz zu Clomifen führen Aromatasehemmer nicht zu einer Antagonisierung der Östrogenwirkung am Östrogenrezeptor, sondern bewirken eine Inhibition der Aromataseaktivität. Der daraus resultierende Östrogenentzug führt zu einer vermehrten hypophysären Gonadotropinausschüttung. Es wurde erwartet, dass Aromatasehemmer insbesondere durch fehlende antiöstrogene Effekte dem Clomifen im Hinblick auf Einschränkung des Endometrium- und Zervixfaktors und des Mehrlingsrisikos überlegen sind. Eine Zulassung der Aromatasehemmer zur Ovulationsinduktion besteht nicht. Ein individueller Heilversuch ist aufgrund der Datenlage nicht gerechtfertigt. Randomisierte kontrollierte Studien mit hohen Fallzahlen fehlen.

Ovarstimulation mit Letrozol

Am besten ist Letrozol für die Ovulationsauslösung untersucht. Entsprechend dem Clomifen-Behandlungsschema werden Letrozol (5 mg/die) und Anastrozol (2–10 mg/die) für 5 Tage (z. B. 2.–6. Zyklustag) gegeben (Abb. 2). Weder die Endometriumdicke noch die Schwangerschaftsraten unterscheiden sich bei zyklischen Patientinnen nach Clomifen- oder Letrozol-Stimulation [30]. Eine Metaanalyse (1483 Zyklen) zeigte, dass sich auch bei PCOS-Patientinnen die Ovulations- und Schwangerschaftsraten nicht signifikant unterscheiden [31]. Auch unter AI wurden höhergradige Mehrlingsschwangerschaften beobachtet [32].

Letrozol- und Gonadotropinstimulation

Die Ovarstimulation mit Letrozol wurde auch im Vergleich zu oder in Kombination mit Gonadotropinen getestet. Während die Gonadotropinstimulation bei Patientinnen im fortgeschrittenen reproduktionsmedizinischen Alter (> 38 Jahre) in einer Studie mit 20 Patientinnen mit einer kumulativen Schwangerschaftsrate von 20 % noch erfolgreich war, konnten keine Schwangerschaften nach Letrozolstimulation festgestellt werden [33]. Patientinnen nach mindestens 3 erfolglosen Clomifenzyklen zeigten eine höhere klinische Schwangerschaftsrate nach Ovarstimulation mit Gonadotropinen (18 %), aber nicht nach Letrozol (7 %) [34]. Die sequenzielle FSH-Letrozol-Stimulation zeigte in einer Metaanalyse (905 Zyklen) vergleichbare Schwangerschaftsraten wie die alleinige FSH-Stimulation (19–22,2 % vs. 16–21,4 %) [31].

Assistierte Reproduktion und Letrozol

Letrozol wurde auch bei Patientinnen mit eingeschränkter ovarieller Reserve

getestet, da durch die Inhibition der Aromatase auch ein intraovarieller Anstieg der Androgene als Vorstufen der intraovariellen Östradiolproduktion und eine verstärkte Expression des FSH-Rezeptors in den Granulosazellen ähnlich dem Konzept der Begleitmedikation mit DHEA [35] erwartet werden kann [36]. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war bei Patientinnen mit bekannter „low response" die Schwangerschaftsrate im Antagonistenprotokoll bei der kombinierten Stimulation mit Gonadotropinen (450 FSH-Einheiten/Letrozol 2,5 mg täglich [Zyklustag 2–6]) mit ca. 15 % etwas höher als bei der alleinigen Gonadotropinstimulation im kurzen Protokoll [27]. In einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie bei 20 Patientinnen mit „normal response" konnte im Antagonistenprotokoll durch die zusätzliche Gabe von Letrozol eine höhere Anzahl von Eizellen gewonnen werden, ohne dass aber die Schwangerschaftsrate signifikant erhöht war [26].

Letrozol bei drohendem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Bei der ovariellen Stimulation mit Aromatasehemmern kommt es durch die verminderte Aromatisierung der Androgene in Östrogene präovulatorisch nur zu einem gering ausgeprägten präovulatorischen Östrogenanstieg [37]. Auch in der Lutealphase können durch Gabe von Aromatasehemmern die hohen Östrogen- und Progesteronkonzentrationen reduziert werden. Grundsätzlich ist das Risiko eines OHSS mit den bekannten Komplikationen in jedem Stimulationszyklus nach einer Follikelpunktion möglich, sodass bei gefährdeten Patientinnen theoretisch die Indikation für einen Aromatasehemmer nach der Follikelpunktion überlegt werden kann. Allerdings sind Aromatasehemmer weder für die Behandlung eines OHSS zugelassen noch liegen Sicherheitsdaten vor [38]. Bei Eizellspenderinnen konnte bereits in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt werden, dass die 5-tägige Gabe von 2,5 mg Letrozol beginnend am Tag der Follikelpunktion schon nach 4 Tagen die Östradiolspiegel signifikant senkt und nach 7 Tagen die LH-Spiegel signifikant steigert [28]. Grundsätzlich kann der Einsatz von Aromatasehemmern bei allen Patientinnen überlegt werden, die aus unterschiedlichen Gründen keinen Embryotransfer im Punktionszyklus erhalten, wie Risikopatientinnen für ein OHSS oder bei onkologischen Patientinnen im Rahmen der Fertilitätsprotektion.

Antiöstrogene und Aromatasehemmer im Rahmen der Fertilitätsprotektion bei Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen

Die Zahl der jährlich auftretenden Krebsneuerkrankungen in Deutschland wird bei Frauen auf ca. 206.000 geschätzt, wobei 0,5 bzw. 1,7 % bei jungen Frauen (15–35 Jahre bzw. 15–40 Jahre) im fertilitätsrelevanten Alter auftreten [39]. Da Krebserkrankungen immer häufiger heilbar sind, ist die Lebensqualität für junge Tumorpatientinnen nach überstandener Tumortherapie von zunehmender Bedeutung. Hierzu zählt auch der Wunsch bei den meisten betroffenen jungen Frauen, eigene Kinder zu zeugen und eine Familie zu gründen. Vor diesem Hintergrund wurde 2005 das Netzwerk „*Ferti* PROTEKT" (www.fertiprotekt.de) auf Initiative einiger deutscher Universitätsfrauenkliniken gegründet. In den *Ferti* PROTEKT-Zentren sollen Frauen und Männer vor und nach einer Chemo- oder Strahlentherapie die Möglichkeit erhalten, sich nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen hinsichtlich ihrer Fruchtbarkeit beraten und ggf. auch Maßnahmen zum Schutz ihrer Fruchtbarkeit durchführen zu lassen.

Sowohl die Kryokonservierung von Eizellen als auch von Vorkernstadien erfordert die ovarielle Stimulationsbehandlung. Die Östrogenspiegel in stimulierten Zyklen sind häufig 10- bis 20-fach höher als im Spontanzyklus, sodass Onkologen und Patientinnen bei hormonabhängigen Tumoren einer Stimulationsbehandlung zunächst ablehnend gegenüber stehen. Im Rahmen der Fertilitätsprotektion werden daher bei Patientinnen mit östrogenabhängigen Tumoren zur Ovulationsinduktion sowohl Tamoxifen als auch Aromatasehemmer eingesetzt [40]. Es ist allerdings nicht bewiesen, ob diese Medikamente aus onkologischer Sicht einen Vorteil gegenüber der Standardtherapie mit Gonadotropinen darstellen [41]. Die Nachuntersuchung von Mammakarzinom-Patientinnen 2 Jahre nach Fertilitätsprotektion mit der kombinierten Ovarstimulation mit Letrozol und Gonadotropinen für die Kryokonservierung von Embryonen und Eizellen hat keine erhöhte Rezidivrate gezeigt [29]. Das Intervall zwischen Tumoroperation und Chemotherapiebeginn war bei den IVF-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe um 12 Tage verlängert. Im Rahmen der Fertilitätsprotektion bei Patientinnen mit Mammakarzinom (Ovarstimulation, Embryo-Kryokonservierung) senkt Letrozol den Östradiolspiegel bei der kombinierten Ovarstimulation mit FSH signifikant besser als Anastrozol [42]. Auch bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom war Letrozol in der Kombination mit FSH zur Ovarstimulation für die In-vitro-Fertilisation/Embryo-Kryokonservierung/Leihmutterschaft zur Senkung der Östradiolspiegel effektiv [43].

Relevanz für die Praxis

SERMs und Aromatasehemmer (AI) führen zu enttäuschenden Schwangerschaftsraten verglichen mit der Gonadotropinstimulation. Nur der SERM Clomifen ist zur Ovarstimulation zugelassen.

Literatur:

1. Knuth UA, Mühlenstedt D. Duration of desire for a child, contraceptive behavior and rate of previous infertility treatment. An epidemiologic study of 750 consecutive patients in labor at the Oldenburg Gynecologic Clinic using a structured interview. Geburtshilfe Frauenheilkd 1991; 51: 678–84.

2. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. BMJ 1991; 302: 1361–5.

3. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. Fertil Steril 1998; 69: 486–91.

4. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Hum Reprod Update 2004; 10: 453–67.

5. Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? A mini-review. Hum Reprod 2005; 20: 2043–51.

6. Jahresbericht 2007, Deutsches IVF-Register. http://www.deutsches-ivf-register.de

7. Statistisches Bundesamt (www.destatis.de): 2007 mehr Mehrlingskinder geboren. Pressemitteilung vom 06.01.2009.

8. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. Hum Reprod Update 2000; 6: 212–24.

9. Taubert HD, Dericks-Tan JSE. High doeses of estrogens do not interfere with the ovulation-inducing effect of clomiphene citrate. Fertil Steril 1976; 27: 375.

10. Reynolds K, Khoury J, Sosnowski J, Thie J, Hofmann G. Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (< 7 mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril 2010; 93: 2091–3.

11. Bettendorf G, Breckwoldt M, Bordasch C, Neale C. Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen. Dtsch med Wochenschr 1968; 20: 1.

12. Schmidt-Elmendorff H. Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem Ovulationsauslöser Fertodur (Cyclofenil). Geburtshilfe Frauenheilk 1997; 31: 693.

13. Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR Jr, Paulson RJ. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. Fertil Steril 2001; 75: 1024–6.

14. Goto S, Takakura K, Nakanishi K, Yokoi T, Noda Y. Efficacy of clomiphene citrate and cyclofenil for infertile women with normal ovulatory cycles. Fertil Steril 2001; 76: 409–11.

15. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. Fertil Steril 2008; 90: 2281–6.

16. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2008; 337: a716. DOI: 10.1136/bmj.a716.

17. WHO Scientific Group Report. Agent stimulating gonadal function in the human. World Health Organization, Technical Report Series No. 514. WHO Consultation on the diagnosis and treatment of endocrine forms of female infertility. Lunenfeld B, Jordan J, Bettendorf G, Breckwoldt M, del Pozo E, Insler V, Nillius S, Paulsen CA, Schirren C, Semm K and WHO Secretariat: Barzelatto J, Spieler J. 1973.

18. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19–25.

19. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). Hum Reprod 2003; 18: 2357–62.

20. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. Fertil Steril 2002; 77: 91–7.

21. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008; 89: 505–22.

22. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Review. Hum Reprod Update 1997; 3: 359–65.

23. Bals-Pratsch M, Grosser B, Seifert B, Ortmann O, Seifarth C. High prevalence of pathological glucose tolerance in PCOS after assisted reproduction. Reprod Biomed Online (eingereicht).

24. Kistner RW. Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril 1976; 27: 72–82.

25. Saadat P, Slater CC, Jain JK, Tourgeman DE, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Treatment-associated serum FSH levels in very poor responders to ovarian stimulation. J Assist Reprod Genet 2003; 20: 395–9.

26. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. Reprod Biomed Online 2006; 13: 166–72.

27. Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdag G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. Fertil Steril 2009; 92: 231–5.

28. Garcia-Velasco JA, Quea G, Piró M, Mayoral M, Ruiz M, Toribio M, Requena A. Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2009; 92: 222–5.

29. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 2008; 26: 2630–5.

30. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoðlu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. Fertil Steril 2006; 85: 1045–8.

31. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA, Farré M, Espinós JJ, Fábregues F, Graña-Barcia M. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Endocrinology Interest Group of Spanish Society of Fertility. Review. Hum Reprod Update 2008; 14: 571–82.

32. Dicken CL, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Triplet pregnancy after ovulation induction with an aromatase inhibitor. Fertil Steril 2008; 90: e9–11.

33. Dahan MH, Quintero RB, Urban R. A comparison of letrozole to gonadotropins for ovulation induction in subjects with advanced maternal age: a retrospective pilot study. Fertil Steril 2008; 90: 1226–8.

34. Quintero RB, Urban R, Lathi RB, Westphal LM, Dahan MH. A comparison of letrozole to gonadotropins for ovulation induction, in subjects who failed to conceive with clomiphene citrate. Fertil Steril 2007; 88: 879–85.

35. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. Hum Reprod 2000; 15: 2129–32.

36. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2479–85.

37. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol 2005; 23: 4347–53.

38. Gill SK, Moretti M, Koren G. Is the use of letrozole to induce ovulation teratogenic? Can Fam Physician 2008; 54: 353–4.

39. Bals-Pratsch M, Seifert B, Buchholz S, Ortmann O, Görse R. Kinderwunsch und Krebserkrankung. Sexuologie 2009; 16: 102–10. (im Druck)

40. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin Oncol 2006; 24: 2917–31.

41. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. N Engl J Med 2009; 360: 902–11.

42. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2197–200.

43. Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma. Fertil Steril 2007; 88: 657–64.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement (mindestens 4 Ausgaben) zum Preis von € 80,– (Stand 1.1.2010) (im Ausland zzgl. Versandspesen)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm