

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Klinische Studien/Klinische Praxis: GnRH-Antagonisten-
versus GnRH-Agonistenprotokolle: Datenlage und neue
Erkenntnisse**

Fischl F

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (1)

(Ausgabe für Österreich), 38-39

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**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



GnRH-Antagonisten- versus GnRH-Agonistenprotokolle: Datenlage und neue Erkenntnisse

In der Reproduktionsmedizin ist eine kontrollierte Stimulation nötig, um eine entsprechende Anzahl von reifen Oozyten in hoher Qualität für die Fertilisierung zu erhalten. Dafür gibt es seit Beginn dieser Behandlungstechniken verschiedenste Stimulationsprotokolle, angefangen von Agonistenprotokollen bis hin zu Antagonistenprotokollen. Die Vielzahl der Variationsmöglichkeiten der Stimulationsprotokolle erschwert die Vergleichbarkeit dieser Protokolle auf ihre Wirksamkeit.

■ Agonistenprotokolle

Bei diesen werden im Wesentlichen 3 Protokollarten unterschieden, nämlich das „long protocol“, das „short protocol“ und das „ultrashort protocol“. Beim „long protocol“ wird am 21.–23. Zyklustag des Vorzyklus ein GnRH-Agonist in Depotform verabreicht. Dadurch ist die Hypophyse anstatt einer physiologischen pulsatilen GnRH-Ausschüttung nun einem ständigen GnRH-Reiz ausgesetzt, was nach einer kurzen „Flare-up“-Phase, in der durch den höheren Hormonspiegel auch mehr Gonadotropine ausgeschüttet werden, eine Downregulation der GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse bewirkt, sodass diese nicht mehr für GnRH sensibel sind, mit dem Effekt, dass weder FSH noch LH von der Hypophyse produziert werden. Sobald die Hypophysenhormone ausreichend supprimiert sind, wird nun mit der Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen begonnen. Im „short protocol“ wird im Gegensatz zum „long protocol“ die Gabe des GnRH-Agonisten erst mit Beginn der Menstruation des Stimulationszyklus begonnen und während der Stimulation, die 2–3 Tage später beginnt, weitergeführt. Es werden täglich kurzwirksame Agonisten entweder subkutan oder nasal verabreicht. Das „ultrashort protocol“ wird gerne bei so genannten „Low-Respondern“ angewendet. Die GnRH-Agonisten werden dabei ebenfalls erst mit Beginn der Menstruation des Stimulationszyklus verabreicht, jedoch bereits nach 4 Tagen wieder abgesetzt. Die Stimulation mit Gonadotropinen setzt dann meistens am 3. Zyklustag ein. Bei dieser Stimulationsmethode wird der Flare-up-Effekt besonders ausgegützt, weil durch die Kürze der Gabe der GnRH-Agonisten die Ovarien nicht so stark unterdrückt werden wie bei den anderen Protokollen.

■ Antagonistenprotokolle

GnRH-Antagonisten hemmen direkt die Wirkung von GnRH an der Hypophyse. Sie verhindern so die Freisetzung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen, sodass es bei der Frau zu keinem vorzeitigen LH-Anstieg und somit zu keinem verfrühten Eisprung kommen kann. Bei GnRH-Antagonisten setzt im Gegensatz zu Agonisten die blockierende Wirkung auf die Hypophyse sofort und ohne Flare-up-Effekt ein. Aus diesem Grund werden die GnRH-Antagonisten erst ab Tag 6/7 der Stimulation verabreicht. Ein Vorteil liegt darin, dass die Ovarialreserve nicht durch eine frühe Blockierung durch GnRH-Agonisten vermindert wird. Ein weiterer Vorteil ist das

Fehlen von menopauseähnlichen Nebenwirkungen, wie z. B. Hitzewallungen, weil es durch die fehlende Downregulation zu keinem Ausfall der Östrogenproduktion kommt.

■ Studienergebnisse

Die Vor- und Nachteile sowie die Erfolgsraten der verschiedensten Stimulationsprotokolle wurden in vielen Studien publiziert und kommentiert, wobei die Studienergebnisse zum Teil sehr kontroversiell beurteilt wurden. Es haben sich zwar einige Stimulationsprotokolle durchgesetzt, im Wesentlichen bleibt es jedoch den einzelnen Arbeitsgruppen überlassen, welche Protokolle sie verwenden und inwieweit sie diese auch abändern und modifizieren.

Im Mai 2011 wurde nun erstmals in der Cochrane-Studie „Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology“ von Al-Inany et al. [1] der Vorteil von Antagonistenprotokollen gegenüber Agonistenprotokollen nachgewiesen. Diese Publikation ist ein Update bereits früherer Reviews von denselben Autoren, welche sie bereits in den Jahren 2001 und 2006 veröffentlicht hatten [2, 3]. Schon damals zeichnete sich ein deutlicher Trend bzw. sogar eine leicht signifikante Reduktion des Auftretens eines OHSS in den GnRH-Antagonistenprotokollen gegenüber den GnRH-Agonistenprotokollen ab. Diese Ergebnisse waren jedoch mit einer niedrigeren „ongoing pregnancy“ bzw. „live birth rate“ verbunden. Erst in der Weiterführung dieser Studie bis in das Jahr 2010 fanden die Autoren ihre ersten Ergebnisse – nämlich eine deutliche Reduktion des Auftretens eines OHSS in den GnRH-Antagonistenprotokollen – bestätigt, diesmal jedoch verbunden mit gleich guten „ongoing pregnancy“ bzw. „live birth rates“. Um diese Ergebnisse verifizieren zu können, wurden im Rahmen der Metaanalyse 45 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) inkludiert. Die Autoren erfassten alle dafür geeigneten Studien mittels computerunterstützter elektronischer Datenerfassung von großen Datenbanken, wie z. B. Medline, Embase, Cochrane Library, sowie auch klassisch händisch durchsuchte Bibliographien von dafür infrage kommenden Publikationen, Reviews und Abstracts von großen wissenschaftlichen Kongressen, wie z. B. ESHRE und ASRM, von 1989 bis April 2010 und werteten diese Daten dann entsprechend aufwendig aus. Insgesamt wurden in diese Metaanalyse von den Autoren von den 45 Studien letztendlich 7511 Fälle eingebracht, aus der sich erstmals die derzeit aktuellste und umfangreichste Datenevidenz zu diesem Thema ergibt.

Die Zielsetzung dieser Untersuchung war, die Wirksamkeit und Sicherheit von GnRH-Antagonistenprotokollen im Vergleich zum Standard-Langprotokoll mit GnRH-Agonisten in ART-Zyklen zu untersuchen; im Wesentlichen die Lebendgeburtenrate, die „Ongoing pregnancy“-Rate und die OHSS-Rate. Um eine noch größere Fallzahl zu erreichen, erfolgte eine über ein Jahr zeitlich limitierte Suche im Cochrane Menstrual Disorders und Subfertility Group Specialised Register Central von

April 2010 bis April 2011, wobei weitere 18 Studien in die vorliegende Metaanalyse mit einbezogen werden konnten, deren weitere komplette Ergebnisse jedoch erst heuer, in Kürze, als nächstes Update veröffentlicht werden.

Die gepoolten Daten der 45 Studien der bisher veröffentlichten Metaanalysen zeigten im Vergleich GnRH-Antagonisten- vs. GnRH-Agonistenprotokolle ein praktisch identisches Outcome betreffend der erzielten Schwangerschaften, bei deutlich geringerem Auftreten eines OHSS. Sowohl das gleiche Outcome wie auch die signifikante Reduzierung des Auftretens eines OHSS wurde von den Autoren in deren Initialreview von 2001 noch nicht gefunden. Erst in ihrem Folge-Update von 2006 fanden sie einen gewissen Trend der Reduzierung des Auftretens eines OHSS, der nun in der letzten vorliegenden Studie evident wurde, damals bei jedoch noch schlechterem Outcome der Schwangerschaften. Die Autoren konnten das insofern erklären, als dass das OHSS gesamt gesehen eine sehr seltene Komplikation ist, daher ist für den Nachweis eine sehr hohe Fallzahl nötig, um die entsprechenden Unterschiede zu erkennen. Diese Fallzahl wurde erst in der letzten Auswertung der Metaanalyse erreicht. Das Einbringen von weiteren 18 Studien soll die bisherigen Ergebnisse noch untermauern.

■ Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse betreffend Sicherheit und ART-Erfolg

In der GnRH-Antagonistengruppe fand sich eine statistisch niedrigere OHSS-Rate (29 RCTs; OR 0,43; 95%-CI: 0,33–0,57), damit reduzierte das GnRH-Antagonistenschema die Inzidenz eines schweren OHSS im Vergleich zu GnRH-Agonisten um 50 % [1]. Die korrespondierende NNH („number

needed to harm“) von 25 (95%-CI: 19–36) bedeutet eine absolute Risikoreduktion um 4 % (95%-CI: 2,79–5,13) versus GnRH-Agonisten. Das bedeutet: Pro 25 behandelten Frauen mit GnRH-Agonisten wird es zusätzlich zu 1 Fall eines schweren OHSS kommen. Dabei besteht in dieser letzten Auswertung kein signifikanter Unterschied betreffend der Ongoing-Pregnancy-Raten bzw. der Lebendgeburtenraten.

■ Zusammenfassung

Die Ergebnisse der systematischen Metaanalyse GnRH-Antagonisten versus GnRH-Agonisten in der kontrollierten ovariellen Stimulation in IVF/ICSI zeigt in den Antagonistenprotokollen eine deutliche Reduzierung des Auftretens eines OHSS bei gleichbleibender Ongoing-pregnancy-Rate und gleicher Lebendgeburtenrate. Aufgrund dieser Daten und Ergebnisse empfehlen die Autoren, dass den Antagonistenprotokollen in Zukunft der Vorzug gegeben werden soll.

Autor: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, Wien

Literatur:

1. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD001750.
2. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001750.
3. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001750.

Hinweis: Diese Publikation wurde von MSD Österreich durch einen Druckkostenbeitrag gefördert.

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](#)