

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

FISCHL F, HUBER JC, OBRUCA A

*Zeitliche Optimierung der kontrollierten Hyperstimulation (KOH)
in Kombination mit GnRH-Antagonisten und Ovulationshemmer in
einem IVF-Programm*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (1) (Ausgabe
für Schweiz), 50-51*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (1) (Ausgabe
für Österreich), 50-51*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

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

ZEITLICHE OPTIMIERUNG DER KONTROLLIERTEN HYPERSTIMULATION (KOH) IN KOMBINATION MIT GNRH-ANTAGONISTEN UND OVULATIONSHEMMER IN EINEM IVF-PROGRAMM

ZEITLICHE OPTIMIERUNG DER KONTROLLIERTEN HYPERSTIMULATION (KOH)

EINLEITUNG

Ziel der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation ist die Gewinnung von optimal reifen Oozyten für die IVF/ICSI-Behandlung [1, 2]. Dafür stehen zahlreiche verschiedene Stimulationsregime zur Verfügung, wobei bisher die sogenannten langen Protokolle mittels Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Agonisten überwiegend Anwendung fanden [3, 4]. Der Sinn der „down-regulation“ ist es, den vorzeitigen endogenen LH-Anstieg zu verhindern [5, 6]. Die Supprimierung dauert jedoch je nach Anwendungsform 2–3 Wochen, wobei damit in der Lutealphase des Vorzyklus begonnen wird. Ist die Supprimierung („down-regulation“) erreicht, hat man einen gewissen zeitlichen Spielraum, um mit der Stimulation zu beginnen, der für den organisatorischen Ablauf, besonders den Zeitpunkt der Follikelpunktion, günstig ist.

Die Entwicklung der modernen GnRH-Antagonisten ermöglicht es nun, den endogenen LH-Anstieg innerhalb von wenigen Stunden ausreichend zu verhindern, wodurch die Stimmulationszeit erheblich verkürzt wird [7, 8]. So beginnen die modernen Stimulationsschemata mit GnRH-Antagonisten im natürlichen Zyklus ab dem Zyklustag 2 bzw. 3 mit der Gonadotropinstimulation.

Der Antagonist wird dann ab dem Zyklustag 5 oder 6 zusätzlich täglich 0,25 mg subkutan verabreicht [9–11]. Dadurch ergibt es sich, daß die betroffenen Patientinnen an jedem beliebigen Wochentag mit der Stimulation beginnen und damit wird der Tag der Follikelpunktion nur sehr schwer planbar. Gerade heute ist es durch die knappen finanziellen und personellen Ressourcen nötig, nach Möglichkeit die Wochenendpunktionen frei zu halten.

Zur besseren Steuerbarkeit und damit Planbarkeit der Follikelpunktionen wurde in dieser Studie dem GnRH-Antagonisten-Schema eine Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum (OC) vorangestellt. Durch die variable Dauer der OC-Gabe kann der Stimulationsbeginn leichter gesteuert werden und zusätzlich soll die Supprimierung des Ovars durch die OC-Gabe einer möglichen Zystenbildung entgegenwirken.

PATIENTINNEN UND METHODIK

150 Patientinnen, die sich einer kontrollierten Hyperstimulierung (KOH) und IVF/ICSI unterzogen, wurden prospektiv randomisiert in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe unterzog sich der GnRH-Antagonisten-Stimulation, die zweite Gruppe der GnRH-Antagonisten-Stimulation in Kombination mit einem Ovulati-

onshemmer (OC). Die Patientinnen mit OC begannen am 1. Tag des Vorzyklus mit einer monophasischen Pille, die jeweils zwischen 18–28 Tagen eingenommen wurde. Nach 4 Tagen Pillenpause begann die eigentliche Stimulation analog der Gruppe ohne Pille, die ab dem 3. Zyklustag 150 IE rekombinantes FSH (Gonal F, Fa. Serono) täglich subkutan erhielten. Ab dem 6. Stimulationstag bekamen die Patientinnen in beiden Stimulationsgruppen täglich zusätzlich einen GnRH-Antagonisten (0,25 mg Cetrotide subkutan) verabreicht. Ab dem 6. Stimulationstag konnte die Gonadotropindosis in beiden Gruppen in Abhängigkeit des Stimulationseffektes erhöht werden.

ERGEBNISSE

In beiden Gruppen gab es praktisch keine Unterschiede an der Zahl gewonnener Oozyten, an der Fertilisierungsrate und an den transferierten Embryonen. Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied in der klinischen Schwangerschaftsrate. In der reinen GnRH-Antagonisten-Gruppe fanden jedoch 6 von 66 Punktionen an Wochenenden statt, während in der Gruppe der Pilleneinnehmerinnen von 68 Punktionen keine einzige an einem Wochenende stattfand (Tab. 1).

Tabelle 1: Ergebnisse

Variable	Cetrotide, 0,25 mg	Cetrotide, 0,25	P-Wert	+ OC (N = 75)	mg (N = 75)
Abgebrochene Stimulationen (%)	7 (9,3)	9 (12,0)	NS		
Follikel > 11 mm Ø (SD)	6,1 (3,3)	6,7 (3,4)	NS		
Gewonnene Eizellen (SD)	5,8 (3,4)	6,3 (3,4)	NS		
Befruchtete Eizellen (SD)	3,9 (2,3)	4,2 (2,0)	NS		
Transferierte Embryonen(SD)	2,5 (1,0)	2,3 (0,9)	NS		
Klinische Schwangerschaftsrate/ET	39,7	41,2	NS		
Punktionen: Wochenende/Punkt.	0/68 (0)	6/66 (9,1)	0,0127* (in %)		

SD = standard deviation; NS = nicht signifikant; *Two-sided Fisher's exact test

DISKUSSION

Die Kombination der modernen GnRH-Antagonisten-Stimulationen mit einer OC-Vorbehandlung scheint in sehr guter Weise die Vorteile der Antagonistenstimulation, nämlich eine kurze Stimulationsdauer sowie geringes Überstimulationsrisiko (OHSS), mit der besseren Planbarkeit der GnRH-Agonisten-Stimulation zu verbinden. Dies bringt sowohl den betroffenen Patientinnen, wie auch den betreuenden IVF-Teams Vorteile im Zeit- und Arbeitsaufwand.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation ist die Gewinnung von optimal reifen Oozyten für die IVF/ICSI-Behandlung in ausreichender Zahl, sowohl bei „norm“ wie auch „poor responders“ [2, 6]. Im Laufe der Jahre haben sich international die sogenannten langen Protokolle mittels Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Agonisten mehrheitlich durchgesetzt; einerseits wegen der guten Stimulationsergebnisse, andererseits hat man durch den zeitlichen Spielraum, mit der Stimulation zu beginnen, eine bessere Steuerbarkeit für den organisatorischen Ablauf, besonders den Zeitpunkt der Follikelpunktion. Durch die Entwicklung der modernen GnRH-Antagonisten, die den endogenen LH-Anstieg innerhalb von wenigen Stunden suffizient ver-

hindern, kann die Stimulationszeit erheblich verkürzt werden [11]. Durch den Beginn an jedem beliebigen Wochentag wird der Tag der Follikelpunktion aber nur sehr schwer planbar. Es wurde nun zur besseren Planbarkeit in dieser Studie dem GnRH-Antagonistenschema eine Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum (OC) vorangestellt. Durch die variable Dauer der OC-Gabe konnte der Stimulationsbeginn leichter gesteuert werden, wobei zusätzlich die Supprimierung des Ovars durch die OC-Gabe einer möglichen Zystenbildung entgegenwirkte. Die Kombination der variablen Gabe eines monophasischen Ovulationshemmers mit einer kurzen Stimulationsdauer unter einem GnRH Antagonisten bringt sowohl den betroffenen Patientinnen, wie auch den betreuenden IVF-Teams Vorteile im Zeit- und Arbeitsaufwand bei sehr guten Stimulationsergebnissen.

Literatur:

1. Diedrich K, Wildt I, Diedrich C et al. Ovarielle Stimulation für die extrakorporale Befruchtung. *Fertilität* 1985; 1: 26.
2. March CM Ovulation induction. *J Reprod Med* 1993; 38: 335–46.
3. Smits J, Ron-El R, Tarlatzis BC. The use of gonadotropin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: Experience from three centres. *Human Reprod* 1992; 7: 49–66.
4. Smits J, Devroey P, Camus M et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or Gift. *Human Reprod* 1988; 3: 585–90.

5. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Repr* 1990; 5: 357–76.
6. Schmutzler RK, Diedrich K. Basic and clinical aspects of GnRH-agonists in reproduction. *Int Gyn Obstet* 1990; 32: 311–24.
7. Diedrich K, Diedrich C, Santos E et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788–91.
8. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fert Steril* 1994; 62: 468–76.
9. Albano C, Felberbaum RE, Smits J et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase II European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist cetrorelix and the RHLH-agonist buserelin. *Hum Reprod* 2000; 15: 526–31.
10. Keck C, Felberbaum R. Zum Einsatz des GnRH-Antagonisten Cetrorelix in der Reproduktionsmedizin. *Gebh Frau* 2000; 60: 212–7.
11. Klingmüller D, Schepke M, Enzweiler C et al. Hormonal response to the new potent GnRH-antagonist cetrorelix. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 15–8.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Franz H. Fischl
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Abt. f. gyn. Endokrinologie u.
Sterilitätsbehandlung
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20

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](#)