

M. Ludwig¹ · R. E. Felberbaum¹ · K. Diedrich¹ · W. Hamm² · H. Riethmüller-Winzen² · H. Ulrich²

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Lübeck

² ASTA Medica AG, Frankfurt/Main

Cetrorelix (Cetrotide®) im Mehrfachgabe-Protokoll zur ovariellen Stimulation bei der IVF

Zusammenfassung

Mit dem Mehrfachgabe-Protokoll unter Verwendung des GnRH-Antagonisten Cetrorelix (Cetrotide®) steht eine neues Konzept zur Kontrolle der ovariellen Stimulation zur Verfügung. In verschiedenen Dosisfindungsstudien mit absteigenden Dosierungen wurde 0,25 mg täglich als minimal effektive Dosis zur Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation evaluiert. In einer kontrollierten Studie mit dem langen Agonisten-Protokoll wurden durchschnittlich 1–2 Eizellen bei Verwendung von Cetrotide® weniger gewonnen. Dies ist möglicherweise auf eine andere, physiologischere Follikelreifung zurückzuführen, indem weniger kleine Follikel kontinuierlich rekrutiert werden. Daraus resultiert u. a. ein signifikant reduziertes Risiko für die Entwicklung eines schweren ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) unter Verwendung von Cetrotide®. Prospektive, randomisierte Studien lassen gegenüber dem langen Protokoll eine um 2–4% niedrigere, jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedliche Schwangerschaftsrate pro Zyklus erkennen. Eigene Erfahrungen zeigen, dass sich die Schwangerschaftsraten bei Anwendung des Cetrotide®-Protokolls in der täglichen Praxis nicht von denen mit dem langen Protokoll unterscheiden. So erfolgte im Jahre 1999 in der Universitätsfrauenklinik Lübeck die Umstellung auf das Cetrotide®-Protokoll in Ablösung des langen Protokolls. Die Auswertung von 136 im Jahre 1999 mit Cetrotide® behandelten Patientinnen zeigte keinerlei Unterschiede hinsichtlich der erzielten klinischen Schwangerschaftsraten

pro Embryotransfer zwischen den mit Cetrotide® (20,1%) und den mit dem langen Protokoll behandelten Patientinnen (19,2%) bzw. der Raten weiterlaufender Schwangerschaften nach der 12. Woche (17,2% vs. 16,6%). Desweiteren findet sich in einer umfangreichen prospektiven klinischen Studie mit 262 Patientinnen eine Schwangerschaftsrate von 25,2% pro Zyklus bei einem Risiko für hospitalisationspflichtige OHSS-Fälle der WHO-Schweregrade II und III von nur 1,9%. Somit steht mit dem Cetrotide®-Protokoll eine komplikationsarme und für die Patientin angenehme Form der ovariellen Stimulation zur Verfügung, die im Hinblick auf die bessere Verträglichkeit und die kürzere Behandlungsdauer eine weitere Therapievereinfachung darstellt.

Schlüsselwörter

Cetrorelix · GnRH-Antagonist · Mehrfachgabe-Protokoll · Ovarielles Überstimulationssyndrom

Die kontrollierte ovarielle Stimulation im Rahmen einer geplanten In-vitro-Fertilisation (IVF) ist ein essentieller Bestandteil der Therapie geworden, da hiermit die Erfolgchancen hinsichtlich einer Schwangerschaft pro Behandlungszyklus maximiert werden können.

Als am weitesten verbreitete und etablierte Stimulationsform galt bisher das lange Agonisten-Protokoll, welches

sich nicht nur in Metaanalysen als effektiv erwiesen hat (Daya 1997), sondern auch in den nationalen Registern bisher an erster Stelle steht. So berichtet das Deutsche IVF-Register für das Jahr 1998 über mehr als 70% der Behandlungszyklen gemäß diesem Protokoll (Deutsches IVF-Register 1999). Mit hoher Sicherheit kann durch dieses Protokoll ein vorzeitiger LH-Anstieg mit seinen deletären Auswirkungen auf Eizellqualität, Befruchtungs- und Schwangerschaftsraten verhindert werden (Stanger u. Yovich 1985). Somit können die im Rahmen der Entwicklung des langen Protokolls ursprünglich angestrebten Ziele, die Verhinderung eines vorzeitigen LH-Surge und damit einer vorzeitigen Ovulation (Porter et al. 1984) sowie die Vermeidung von Follikelpunktionen am Wochenende – „never on a sunday“ – (Zorn et al. 1987) als erreicht angesehen werden.

Problematisch am langen Protokoll ist die mögliche ovarielle Zystenbildung durch den initialen *Flare-up*-Effekt, der Hormonentzug aufgrund der hypophysären Suppression und das erhöhte Risiko eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS; Ludwig et al. 1997), welches zumindest potentiell ein lebensbedrohliches Risiko darstellen kann (Elchalal u. Schenker 1997; Ludwig

Dr. med. M. Ludwig
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Lübeck,
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

M. Ludwig · R. E. Felberbaum · K. Diedrich ·
W. Hamm · H. Riethmüller-Winzen ·
H. Ulrich

The multiple dose antagonist protocol using Cetorelix (Cetrotide®) offers a new way of controlled ovarian stimulation for assisted reproductive techniques

Abstract

Different dose finding studies using decreasing dosages have identified 0.25 mg as the minimal effective daily dose of Cetrotide®. In a controlled study with Cetrotide® and the long agonist protocol, which is the standard procedure in controlled ovarian stimulation for the time being, on average one to two oocytes less were retrieved. This may be due to another, more physiologic way of follicular growth and maturation when using Cetrotide® by fewer small follicles being recruited. Consequently the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is significantly reduced. Prospective, controlled, randomized studies have shown 2% to 4% lower pregnancy rates following antagonist protocols. These differences did not reach statistical significance. According to the experience at the University Hospital of Lübeck the pregnancy rates do not differ using the Cetrotide® regimen compared to the long protocol in daily clinical practice. The routine procedure was changed from the agonist to the multiple antagonist regimen after the market introduction of Cetrotide® in May 1999. An analysis of 136 patients treated for IVF/ICSI by means of the Cetrotide®-protocol in 1999 at the University Hospital of Lübeck shows comparable clinical pregnancy rates per embryo transfer for the Cetrotide® multiple dose regimen (20.1%) and the long agonist protocol (19.2%); the ongoing pregnancy rates after 12 weeks of gestation (17.2% vs. 16.6%) were comparable as well. These findings have been confirmed by data from a large, prospective, phase IIIb study with 262 patients involved with a clinical pregnancy rate of 25.2% per attempt and a risk of hospitalized OHSS WHO-grade II and III of only 1.9%. Therefore, we conclude that the Cetrotide®-protocol represents a safe and patient convenient treatment and, with respect to a better tolerability and shorter duration of treatment, a further simplification of the Stimulation procedure.

Keywords

Cetorelix · GnRH antagonist · Multiple dose protocol · Ovarian hyperstimulation syndrome

et al. 1999). Sinnvolle Alternativen zu dem langen Protokoll standen bisher nicht zur Verfügung – wenn man bei gleicher Effektivität die unerwünschten Begleiterscheinungen minimieren wollte. Die kurzen *Flare-up*-Protokolle erwiesen sich gegenüber dem langen Protokoll bei den meisten Patientinnen als unterlegen (Tan 1991).

Dies hat sich durch die Entwicklung von GnRH-Antagonisten geändert. So steht mit Cetorelix (Cetrotide®, ASTA Medica AG, Frankfurt/Main und Serono Pharma GmbH, Unterschleißheim) seit dem 2. Mai 1999 der 1. GnRH-Antagonist im Handel zur Verfügung.

Gegenstand dieser Übersichtsarbeit sollen aktuelle Daten zu Cetrotide® im Mehrfachgabe-Protokoll sein, wobei insbesondere die Anwendung in der täglichen Praxis kritisch untersucht wurde.

Entwicklung des Mehrfachgabe-Protokolls

1991 publizierten Ditkoff et al. eine Pilotstudie, in der der GnRH-Antagonist Nal-Glu über mehrere Tage bei 10 nicht stimulierten Probandinnen in der Follikelphase verabreicht wurde. Die Autoren konnten zeigen, dass innerhalb von Stunden eine Suppression der endogenen Gonadotropinsekretion zu erreichen war. Dies führte zu einem vorübergehenden Abfall der Östradiolspiegel und einem Arrest der Follikelreifung. Nach Absetzen des Antagonisten normalisierte sich die Gonadenfunktion wieder, und die Ovulation erfolgte (Ditkoff et al. 1991).

Erstmalig zeigten 1994 Diedrich et al., dass eine ovarielle Stimulation zur IVF unter Kontrolle mit dem GnRH-Antagonisten Cetorelix möglich war. In dieser Studie mit täglicher Gabe von 3 mg bzw. 1 mg über mehrere Tage trat bei allen 20 Patientinnen kein vorzeitiger LH-Anstieg auf, wobei trotz der hohen Dosierungen Schwangerschaften erzielt wurden (Diedrich et al. 1994).

Zur Bestimmung der minimal effektiven Dosis wurde in verschiedenen Dosisfindungsstudien mit absteigenden Dosierungen eine tägliche Gabe von 0,25 mg als ausreichend identifiziert (Albano et al. 1997; Felberbaum et al. 1996). Hingegen wurde bei einer Dosis von 0,1 mg ein vorzeitiger LH-Anstieg beobachtet, so dass diese Dosis nicht als ausreichend anzusehen ist (Albano et al. 1997).

Bei der minimal effektiven Dosis von 0,25 mg täglich konnte eine Akkumulation von Cetorelix im Plasma und in der Follikelflüssigkeit ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Embryotransfers konnte in keinem Fall Cetorelix im Plasma nachgewiesen werden. In der Follikelflüssigkeit wurden die gleichen Cetorelix-Konzentrationen wie im Plasma zum Zeitpunkt der Follikelpunktion gemessen, wobei nur in Ausnahmefällen messbare Cetorelix-Spiegel nachgewiesen werden konnten. Somit ist mit einer Speicherung und langsamen Freisetzung aus diesem Kompartiment nicht zu rechnen (Ludwig et al. 1998).

Alternative zum Mehrfachgabe-Protokoll: das Einmalgabe-Protokoll

Parallel zum Mehrfachgabe-Protokoll wurde unter Federführung von René Frydman und Philippe Bouchard ein anderer Ansatz weiterverfolgt: Die Vermeidung der vorzeitigen Ovulation durch eine einmalige Gabe von Cetorelix in der mittleren bis späten Follikelphase.

So wurden 17 Patientinnen je 5 mg Cetorelix in der Follikelphase verabreicht (Olivennes et al. 1994). Der Zeitpunkt wurde in Abhängigkeit vom Östradiol (150–200 pg/ml pro Follikel ≥ 14 mm) gewählt, ein vorzeitiger LH-Anstieg wurde nicht beobachtet. Die Gabe von 5 mg wurde nach 48 h wiederholt, wenn bis dahin die Ovulation nicht ausgelöst wurde. Dies war bei 11 von 17 Patientinnen der Fall. In 35,3% aller Patientinnen konnte eine Schwangerschaft erzielt werden (Olivennes et al. 1994).

In einer weiteren Studie an 11 Patientinnen wurde ein vereinfachtes Vorgehen geprüft. Eine erste Injektion von 3 mg Cetorelix erfolgte stets am Stimulationstag 7. Eine wiederholte Injektion

Tabelle 1

Ergebnisse einer prospektiven, nicht kontrollierten Multicenter-Phase III-Studie mit Cetrorelix im Mehrfachgabe-Protokoll (Daten modifiziert nach Felberbaum et al. 2000)

Anzahl Patientinnen mit Follikelpunktion	322
Anzahl Eizellen	2971
Metaphase II-Eizellen (nur ICSI)	1252/1692 (74,7%)
Fertilisationsrate	59,2%
Embryotransfer	297 (92,2%)
Klinische Schwangerschaften (Rate pro Embryotransfer)	70 (23,6%)
Aborte (Rate pro Schwangerschaft)	12 (17,1%)
Weiterlaufende Schwangerschaften (Rate pro Embryotransfer)	58 (19,5%)

erfolgte erst nach 72 h, sofern bis dahin kein hCG verabreicht worden war. Nur bei 3 Patientinnen war diese 2. Gabe notwendig, wobei hier allerdings retrospektiv die Östradiolspiegel am Stimulationstag 7 vor Verabreichung des Antagonisten deutlich niedriger lagen als bei den anderen Patientinnen als Hinweis auf ein bei diesen Patientinnen verlangsamtes Follikelwachstum. Somit konnte eine wirksame Suppression der LH-Spiegel über einen längeren Zeitraum nach der Injektion von 3 mg Cetrorelix nachgewiesen werden (Olivennes et al. 1995).

In einer prospektiv randomisierten Dosisfindungsstudie für das Einmalgabe-Protokoll wurden 3 mg Cetrorelix als minimal effektive Dosis eruiert (Olivennes et al. 1998). Dabei konnte eine Dauer der LH-Suppression nach Gabe von 3 mg Cetrorelix von mindestens 96 h nachgewiesen werden. Cetrorelix® 3 mg stellt damit das momentan einzig klinisch verfügbare funktionell intermediäre Depotpräparat eines GnRH-Antagonisten dar.

In einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie wurde das Cetrorelix® Einmalgabe-Protokoll dem langen lutealen Protokoll gegenübergestellt, wobei aufgrund der voranstehenden Erfahrungen eine Dosis von 3 mg Cetrorelix gewählt und in der Regel am Stimulationstag 7 verabreicht wurde. Bei 90,4% der Patientinnen konnte die Ovulation innerhalb von 4 Tagen nach der Gabe von 3 mg Cetrorelix ausgelöst werden. Die übrigen Patientinnen erhielten beginnend 96 h nach der Gabe von 3 mg Cetrorelix 0,25 mg Cetrorelix/Tag bis einschließlich des Tages der Ovulationsinduktion (Olivennes et al. 2000).

Für den Routineeinsatz stehen somit sowohl das Einmalgabe- als auch das Mehrfachgabe-Protokoll zur Verfügung.

Erfahrungen mit dem Mehrfachgabe-Protokoll von 0,25 mg Cetrorelix aus einer nichtkontrollierten Phase III-Studie

Eine prospektive, nicht kontrollierte Phase III – Studie mit dem Mehrfachgabe-Protokoll wurde in einem multizentrischen europaweiten Ansatz durchgeführt, um die Effektivität und Sicherheit zu belegen (Felberbaum et al. 2000).

Die Schwangerschaftsraten bei Verwendung des Mehrfachgabe-Protokolls von Cetrorelix unterschieden sich nicht von den bekannten Schwangerschaftsraten bei Verwendung des langen Protokolls. Jedoch lag die Rate an schweren

Fällen von OHSS erfreulich niedrig bei 0,6%; ein vorzeitiger LH-Anstieg wurde nur in 0,9% der Fälle beobachtet. Diese Daten belegen die Effektivität und Sicherheit des Cetrorelix-Mehrfachgabe-Protokolls im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation (Tabelle 1).

Erfahrungen mit Cetrorelix aus einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie im direkten Vergleich zum langen Protokoll

Auch wenn die Daten der vorherbeschriebenen Studie die Praxistauglichkeit des Mehrfachgabe-Protokolls belegen, so ist eine mit dem langen Protokoll, dem bisherigen „Goldstandard“, vergleichbare Wirksamkeit im Hinblick auf die Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation sowie im Hinblick auf die Verträglichkeit nur durch eine prospektiv randomisierte Studie mit einem Agonistenreferenzkollektiv zu belegen.

So wurde das Mehrfachgabe-Protokoll unter Verwendung von Cetrorelix mit dem langen lutealen Protokoll unter Verwendung des Agonisten Buserelin in täglicher nasaler Applikation prospektiv randomisiert kontrolliert (Albano et al. 2000). Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 2. Bei Verwendung des Cetrorelix-Mehrfachgabe-Protokolls wurden im Mittel 2,6 Kumulus-Oozyten-Komplexe weniger gewonnen. Dies wird durch 2 andere prospektiv randomisierte Studien mit GnRH-Antagonisten bestätigt (Olivennes et al.

Tabelle 2

Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie mit Cetrorelix im Mehrfachgabe-Protokoll und Kontrolle mit langem Agonisten-Protokoll (Daten modifiziert nach Albano et al. 2000)

	Cetrorelix-Mehrfachgabe-Protokoll	Langes Protokoll	p
Patientinnen mit Follikelpunktion	178 (94,7%)	77 (90,6%)	n. s.
Stimulationsdauer [d]	10,6 ± 2,3	11,4 ± 1,8	< 0,01
Ampullenzahl	23,6 ± 8,5	25,6 ± 7,6	< 0,01
Östradiolwerte am hCG-Tag [pg/ml]	1625 ± 836	2082 ± 1049	< 0,01
Anzahl Eizellen	8,0 ± 4,9	10,6 ± 6,6	< 0,01
Anzahl 2 Pronuklei	4,5 ± 3,3	6,0 ± 4,1	= 0,01
Anzahl Embryonen/Embryotransfer	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,6	n. s.
Schwangerschaftsrate/ Zyklus [%]	22,3	25,9	n. s.
OHSS II und III [%]	1,1	6,5	0,03

n.s. nicht signifikant

Tabelle 3

Risiko eines OHSS°II oder °III nach ovarieller Stimulation unter Cetrorelix-Mehrfachgabe- bzw. im langen Agonisten-Protokoll (Daten nach Albano et al. 2000; Ludwig et al. 2000 b)

	Cetrorelix	Buserelin
Anzahl Eizellen	8,0 ± 4,9	10,6 ± 6,6
Östradiol am hCG-Tag [pg/ml]	1625 ± 836	2082 ± 1049
OHSS°II und°III*	2 (1,1%)	5 (6,5%)
– II	2	4
– III	–	1
Kein hCG bei drohendem OHSS gemäß Studienprotokoll ^a	3 (1,6%)	5 (5,9%)
Kein Embryotransfer bei drohendem OHSS	–	1

* $p = 0,03$, Fisher's exact test, odds ratio: 6,2 (95% KI: 1,4–27,1); ^akeine hCG-Gabe bei > 12 Follikeln ≥ 15 mm und/oder Östradiol ≥ 4.000 pg/ml; Angaben sind Mittelwert \pm Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben

2000; The European Orgalutran® Study Group et al. 2000).

Gegenüber dem langen Protokoll fand sich eine signifikant reduzierte Rate an Fällen mit OHSS-WHO-Schweregrad II bzw. III (1,1% vs. 6,5%, $p = 0,03$, Tabelle 3), was einer Risikoverminderung um den Faktor 6,2 (Odds-Ratio) entspricht. Außerdem wurde im langen Agonistenkollektiv bei drohendem OHSS im Sinne der Studiendefinition (keine hCG-Gabe bei > 12 Follikeln ≥ 15 mm und/oder Östradiol ≥ 4.000 pg/ml) häufiger der Stimulationszyklus abgebrochen und kein hCG gegeben (5,9% vs. 1,6%). Bei einer weiteren Patientin aus diesem Kollektiv wurde nach Entscheidung des betreffenden Zentrums aufgrund eines drohenden OHSS kein Embryotransfer durchgeführt. Wie vorangehend dargestellt, ist dieses Ergebnis am ehesten auf den physiologischeren Verlauf des Follikelwachstums unter einer Behandlung mit Cetrorelix zurückzuführen, da bei Verwendung von Cetrorelix weniger kleine Follikel am hCG-Tag nachweisbar sind (Ludwig et al. 2000b). Dies ist in Abb. 1 dargestellt. Es wird deutlich, dass unabhängig vom verwendeten GnRH-Analogen die intermediären Follikel (15–19 mm) in gleicher Zahl während der gesamten Stimulation vorhanden sind und die großen Follikel (≥ 20 mm) zum Ende der Stimulation zunehmen. Die kleinen Follikel

(≤ 14 mm) steigen in ihrer Absolutzahl im langen Protokoll jedoch sehr viel deutlicher im Vergleich zum Antagonisten-Protokoll an, so dass im langen Protokoll durchschnittlich 1 kleiner Follikel mehr vorhanden ist. Gerade diese kleinen Follikel produzieren bekanntermaßen vermehrt vasoaktive Substanzen (z. B. VEGF, vascular endothelial growth factor), die zur Entwicklung eines OHSS beitragen können.

Die Schwangerschaftsrate war zwar tendentiell, jedoch nicht statistisch signifikant niedriger in der Antagonisten-

gruppe. Bei der Interpretation dieses tendentiellen Unterschiedes wiesen die Autoren darauf hin, dass deutliche Unterschiede zwischen den Zentren hinsichtlich der erzielten Schwangerschaftsraten in der einen bzw. der anderen Behandlungsgruppe vorlagen (Albano et al. 2000). So gab es durchaus Zentren, in denen keinerlei Unterschied bestand, ebenso aber solche, die höhere Schwangerschaftsraten bei Verwendung des Antagonisten, und solche, die höhere Schwangerschaftsraten bei Verwendung des Agonisten fanden. In der prospektiv randomisierten Studie mit dem Einmalgabe-Protokoll zeigten sich ähnliche zentrumspezifische Unterschiede (Olivennes et al. 2000). Zusätzlich fanden sich deutlich mehr Patientinnen mit sekundärer und/oder idiopathischer Sterilität in der Gruppe, die nach dem langen Protokoll behandelt wurde – ebenfalls ein Faktor, der eher eine höhere Schwangerschaftsrate begünstigt.

Um die dargestellten Studienergebnisse anhand einer größeren Patientinnen- als auch Zentrenzahl zu validieren, bieten sich zum einen eine umfangreiche prospektive Beobachtungsstudie sowie die Erfahrungen aus Zentren an, die bereits seit einigen Jahren mit dem Antagonisten in Studien gearbeitet haben und ihn jetzt in der täglichen Routine einsetzen. Diese Daten werden im Folgenden ausführlich dargestellt und diskutiert.

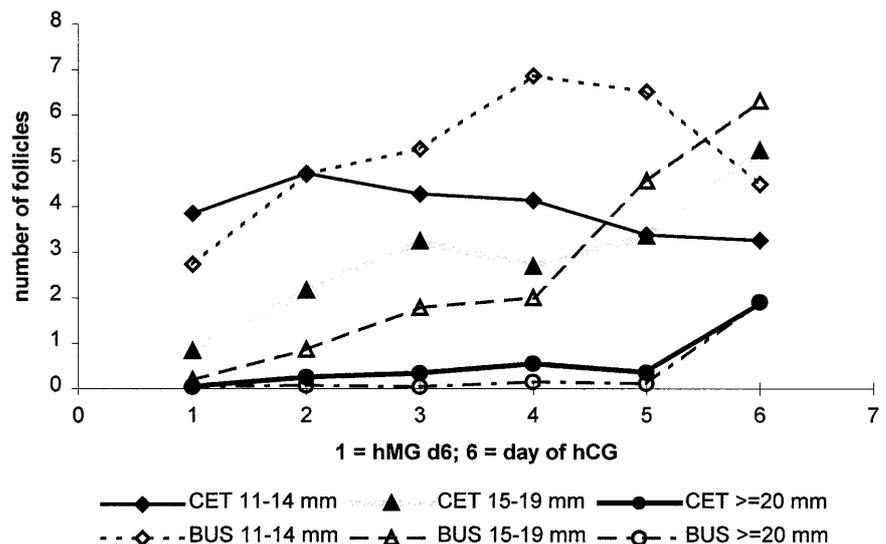


Abb. 1 ▲ Verlauf der Follikelreifung in Abhängigkeit von der Follikelgröße im langen Agonisten- und Cetrorelix-Mehrfachgabe-Protokoll. (Abbildung aus Ludwig et al. 2000 b)

Tabelle 4

Phase IIIb-Studie zum Einsatz von Cetrorelix im Mehrfachgabe-Protokoll. Teilnehmende Zentren in Deutschland

Prof. Alexander, Leipzig	Dr. Katzorke, Essen	Prof. Schlösser, Hannover
Dr. Bäckert, Tübingen	Priv.-Doz. Dr. Keck, Freiburg	Prof. Schmidt, Bremen
Priv.-Doz. Dr. Behre, Münster	Prof. Kentenich, Berlin	Prof. Seifert, Regensburg
Prof. Berg, München	Prof. Kleinstein, Magdeburg	Priv.-Doz. Siebzehnrübl, Erlangen
Dr. Bispink, Hamburg	Priv.-Doz. Dr. Korell, München	Priv.-Doz. Dr. Steck, Würzburg
Prof. Brucker, Ulm	Dr. Krüssel, Düsseldorf	Prof. Sterzik, Ulm
Prof. Diedrich, Lübeck	Dr. Lehnert, Prien	Prof. Strowitzki, Heidelberg
Prof. Distler, Dresden	Dr. Maletz-Kehry, Heidelberg	Prof. Sudik, Neubrandenburg
Dr. Ebner, Deggendorf	Prof. Mettler, Kiel	Dr. Thaele, Saarbrücken
Dr. Häberle, Esslingen	Prof. Neulen, Aachen	Dr. Verhoeven, Düsseldorf
Priv.-Doz. Dr. Hinney, Göttingen	Dr. Pütz, Köln	Prof. Würfel, München

Auswertung der deutschen Daten der Phase IIIb-Studie

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, nicht kontrollierte Phase IIIb-Studie unter Einsatz von Cetrorelix im Mehrfachgabe-Protokoll. Diese Studie wurde als weltweite Multi-center-Studie durchgeführt. Da die Datensammlung in Deutschland bereits abgeschlossen ist und sich die deutsche Situation bekanntermaßen aufgrund des Embryonenschutzgesetzes (Keller et al. 1992) in verschiedenen Punkten von der internationalen unterscheidet, werden die Daten der deutschen Zentren hier dargestellt (Tabelle 4).

Patientinnen und Methodik

Das Studiendesign war prospektiv, offen und nicht kontrolliert. Ausschlusskriterien waren ein Alter von unter 18 Jahren oder über 39 Jahre, das Vorliegen eines polyzystischen Ovarsyndroms, einer Endometriose AFS III oder IV, eine bekannte *low response* gegenüber Gonadotropinen sowie ein FSH-Wert > 10 U/l in der frühen Follikelphase (Zyklustag 2–8) im Rahmen der Screeninguntersuchung 1–2 Monate vor Beginn des Behandlungszyklus. Voraussetzung war ferner ein regelmäßiger Menstruationszyklus mit einer Länge zwischen 24–35 Tagen. Die Sterilität sollte durch eine IVF – und/oder ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) – Behandlung therapierbar sein.

Die Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation erfolgte gemäß dem Mehrfachgabe-Cetrorelix-Protokoll. Die Aus-

wahl der zur ovariellen Stimulation verwendeten Gonadotropine (recFSH, HMG, urinäres hochgereinigtes FSH) war dem jeweiligen Prüfarzt freigestellt. Die von den Zentren verwendeten Präparate zur Stimulation sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Die ovarielle Stimulation wurde mit einer fixen Dosis von 150 IE FSH nach Einsetzen einer spontanen Menstruationsblutung am Zyklustag 2 oder 3 begonnen. Diese initiale Stimulationsdosis wurde über 4 Tage beibehalten. Ab dem 5. Stimulationstag konnte die Dosis bis zum Tag der hCG-Gabe der individuellen ovariellen Reaktion angepasst werden. Die Ovulation sollte mit 10.000 IE hCG ausgelöst werden, wenn der Leitfollikel mindestens 18 mm Durchmesser aufwies. In 9 von 254 Fällen wurde die Dosis auf 5.000 IE hCG reduziert (3,5%).

Das Stimulationsprotokoll entsprach somit im Wesentlichen dem in früheren Studien beschriebenen Vorgehen (Diedrich et al. 1994; Felberbaum et al. 1996; Albano et al. 2000).

Die Wahl der Medikamente zur Lutealphasenunterstützung sowie deren Dosierung war den einzelnen Zentren gemäß ihrer üblichen Praxis überlassen. Als klinische Schwangerschaften wurden nur solche mit sonographischem Nachweis positiver embryonaler Herzaktionen berücksichtigt.

Ergebnisse und Diskussion

Die Patientinnen hatten ein mittleres Alter von 31,5 ± 3,7 Jahren. Das mittlere Körpergewicht betrug 64,0 ± 10,9 kg bei einer mittleren Körpergröße von 167,5 ± 6,1 cm und einem mittleren Body Mass Index von 22,8 ± 3,7 kg/m². Die Sterilität war in 29,0 % auf einen tubaren Faktor, in 60,7 % auf einen männlichen Faktor und in den verbleibenden Fällen auf andere bzw. unbekannte Ursachen zurückzuführen, Mehrfachnennungen waren möglich. Das FSH im Rahmen des Screenings lag im Mittel bei 6,3 ± 3,1 IE/l und war in den einzelnen Untergruppen der verschiedenen

Tabelle 5

Im Rahmen der Phase IIIb-Studie zur Stimulation eingesetzte Gonadotropine

Rekombinantes FSH (recFSH)	Andere FSH-Präparationen	HMG
Gonal-F® 75 ^a	Fertinorm® 75 HP ^a	Humegon® ^b
Gonal-F® 150 ^a	Fertinorm® 150 HP ^a	Menogon® ^c
Puregon® 50 ^b		Pergonal® ^a
Puregon® 100 ^b		

^a Serono Pharma GmbH, Unterschleißheim bei München, ^b Organon GmbH, Oberschleißheim bei München, ^cFerring Arzneimittel GmbH, Kiel

Tabelle 6

Verbrauchte Zahl von Cetrorelix- und Gonadotropinampullen im Rahmen der Phase IIIb-Studie in Abhängigkeit vom eingesetzten Gonadotropin

	Gonadotropin (á 75 IE)				Gesamt
	RecFSH	Andere FSH	HMG	Kombinationen	
Anzahl Zyklen	218	10	23	11	262
Anzahl Cetrorelixampullen	6,4 ± 2,1	6,0 ± 1,6	6,0 ± 1,7	7,3 ± 2,3	6,4 ± 2,1
Anzahl Gonadotropinampullen	23,6 ± 9,2	22,7 ± 6,0	23,4 ± 8,9	25,2 ± 13,2	23,6 ± 9,2

Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben

angewendeten Gonadotropine vergleichbar.

Da in der Vergangenheit bereits häufiger auf die Möglichkeit unterschiedlicher Erfolgsraten bei Verwendung urinärer bzw. rekombinanter Gonadotropine im Rahmen der ovariellen Stimulation hingewiesen wurde (Daya u. Gunby 1999), wurde auch hier die Auswertung stets in Abhängigkeit von den verwendeten Gonadotropinen durchgeführt.

Die Cetrorelix-Gabe wurde in der Regel am Stimulationstag 5 begonnen. Im Mittel waren 6,4 ± 2,1 Cetrorelix-Injektionen notwendig, so dass die nunmehr verfügbare Packungsgröße von 7-mal Cetrotide® 0,25 mg diesem Umstand absolut gerecht wird. Es wurden im Mittel 23,6 ± 9,2 Ampullen Gonadotropin á 75 IE FSH pro Behandlungszyklus verbraucht (Tabelle 6). Die vergleichsweise etwas höhere Zahl verbrauchter Ampullen Cetrorelix und Gonadotropine in der Gruppe mit kombiniertem Einsatz sowohl urinärer als auch rekombinanter Gonadotropine lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass sich hier eher die Patientinnen konzentrierten, die aufgrund einer geringen Ansprechbarkeit der Ovarien von dem einen auf das andere Gonadotropinpräparat unter der Stimulationsbehandlung umgestellt wurden. In 8 Fällen wurde – zumeist aufgrund einer low response – kein hCG verabreicht (3%). In 93,9 % der behandelten Patientinnen konnte eine Follikelpunktion mit Gewinnung von im Mittel 9,2 ± 5,9 Eizellen durchgeführt werden. Die Embryotransferrate lag mit 87,8 % bezogen auf alle Patientinnen, die mindestens einmal 0,25 mg Cetrorelix erhalten hatten, im üblichen Rahmen. Bezogen auf

die Patientinnen mit hCG betrug die Embryotransferrate 91%.

In 62 % der Zyklen wurde eine ICSI-Behandlung durchgeführt, so dass aus diesen Behandlungen auch Daten zur Eizellreife zur Verfügung standen. Die Rate an Metaphase II-Eizellen betrug 78%. Im Mittel wurden 2,5 ± 0,7 Embryonen transferiert (Tabelle 7).

Die höchste Rate weiterlaufender Schwangerschaften pro Embryotransfer wurde in der Behandlungsgruppe mit recFSH erreicht (23,3%), die Raten in den anderen Gruppen lagen tendenziell niedriger mit 16,7% (HMG), 12,5% (andere FSH-Präparate) und 9,1% (Kombinationsstimulation). Hier ist sicherlich neben der Patientinnencharakteristik und dem nicht prospektiv-randomisierten Charakter der Studie der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Gruppe derjenigen Patientinnen, die recFSH verordnet bekamen, mit 218 Patientinnen (83%) am ehesten repräsentativ für den Behandlungserfolg des Cetrorelix-Mehrfachgabe-Protokolls ist. Dies zeigt sich auch darin, dass sich bei großen 95%-Konfidenzintervallen (Clopper Pearson) kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der erzielten Schwangerschaftsraten zwischen den verschiedenen Gonadotropinpräparaten ergab.

Die Östradiolwerte am Tag der hCG-Gabe waren in der Gruppe der mit recFSH und HMG behandelten Patientinnen vergleichbar (1355,4 ± 739,9 pg/ml vs. 1.341,5 ± 1.107,9 pg/ml), die Östradiolwerte zeigten unter der Stimulationsbehandlung einen nahezu identischen Verlauf unabhängig vom verwendeten Gonadotropin (Abb. 2).

Daraus lässt sich schließen, dass das Rest-LH unter Stimulation mit re-

kombinantem FSH bei Verwendung des Cetrorelix-Mehrfachgabe-Protokolls völlig ausreichend ist.

Bei 2 Patientinnen (0,8%) fand sich bereits am Tag der ersten Cetrorelix-Gabe ein LH von > 10 IE/l, dies entspricht laut Studiendefinition einem vorzeitigen LH-Surge. Drei Patientinnen (1,1%) zeigten einen vorzeitigen LH-Surge nach Beginn der Cetrorelix-Gabe, lediglich bei einer Patientin wurde kein hCG verabreicht. Die Rate an hospitalisierten OHSS°II-°III nach WHO-Kriterien (WHO 1973) war mit 1,9% gering und bestätigt damit die bereits zitierten Daten aus der prospektiv randomisierten Phase III-Studie (Tabelle 3; Albano et al. 2000; Ludwig et al. 2000b).

Erfahrungen mit Cetrotide® im klinischen Alltag an der Universitäts-Frauenklinik Lübeck

Nach Einführung von Cetrotide® auf dem deutschen Markt im Mai 1999 wurde an der Universitäts-Frauenklinik Lübeck die Routinestimulation vom langen Protokoll auf das Cetrotide®-Mehrfachgabe-Protokoll umgestellt; die Daten aus 1999 wurden retrospektiv ausgewertet. Das lange Protokoll kam nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung, z. B. wenn die Patientinnen im Rahmen von Studien therapiert wurden oder aufgrund eigener Erfahrung vorzugsweise das lange Protokoll wünschten, etwa weil darunter bereits schon einmal eine Schwangerschaft eingetreten war. Die Stimulation nach dem langen Protokoll erfolgte nach dem an der Universitäts-Frauenklinik Lübeck seit Jahren etablierten Standard mit einer

Tabelle 7

Verlauf der Stimulationsbehandlung in Abhängigkeit von den verwendeten Gonadotropinen. Ergebnisse der Phase IIIb-Studie

	Gonadotropin				Gesamt
	RecFSH	Andere FSH	HMG	Kombinationen	
Anzahl Zyklen	218	10	23	11	262
hCG gegeben	210 (96,3 %)	10 (100 %)	23 (100 %)	11 (100 %)	254 (96,9 %)
Follikelpunktion	204 (93,6 %)	10 (100 %)	21 (91,3 %)	11 (100 %)	246 (93,9 %)
Eizellen gewonnen	204 (93,6 %)	10 (100 %)	21 (91,3 %)	11 (100 %)	246 (93,9 %)
Anzahl Kumulus-Oozyten-Komplexe	9,4 ± 6,1	10,7 ± 6,0	7,4 ± 4,6	7,8 ± 4,3	9,2 ± 5,9
ICSI-Zyklen	129	3	16	5	153
Anzahl Metaphase II-Eizellen (% bezogen auf Zyklen mit ICSI)	7,5 ± 4,6 (77,4 %)	7,7 ± 5,1 (80,3 %)	6,1 ± 4,0 (79,4 %)	8,2 ± 3,3 (78,9 %)	7,4 ± 4,5 (77,8 %)
Anzahl Embryonen pro Embryotransfer	2,5 ± 0,7	2,8 ± 0,5	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,7
Embryotransferrate	193 (88,5 %)	8 (80,0 %)	18 (78,3 %)	11 (100 %)	230 (87,8 %)
Schwangerschaften (% pro Embryotransfer)	56 (29,0 %)	2 (25,0 %)	4 (22,2 %)	4 (36,4 %)	66 (28,7 %)
Aborte (% pro Schwangerschaft)	8	–	1	2	12 (18,2 %)
Extrauterine Schwangerschaften (% pro Schwangerschaft)	3	–	–	1	4 (6,1 %)
Weiterlaufende Schwangerschaften (% pro Embryotransfer)	45	1	3	1	50 (21,7 %)
OHSS ^a II–III ^a (hospitalisiert)	–	–	–	–	5 (1,9 %)

^a Nach WHO-Kriterien bezogen auf Patientinnen mit hCG-Gabe; Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben

Depotformulierung in der mittleren Lutealphase des vorangehenden Menstruationszyklus.

Ausgeschlossen aus dieser Auswertung wurden diejenigen Patientinnen, die im kurzen Protokoll unter Gabe von Buserelin-Nasenspray stimuliert wurden, da dies dem Vorgehen bei bekannter oder erwarteter *low response* entsprach.

Die Daten der Patientinnen aus dem direkten Vergleich von langem Protokoll und Cetrotide®-Mehrfachgabe-Protokoll sind in Tabelle 8 wiedergegeben. Bei 136 Patientinnen unter Cetrotide® wurden im Vergleich zu 348 Patientinnen im langen Protokoll – wie aus den voran beschriebenen Studien bereits bekannt – im Mittel 1,6 Eizellen weniger gewonnen und damit konsekutiv auch im Mittel 1,1 Metaphase II-Eizellen weniger. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Rate an Metaphase II-Eizellen bezogen auf die gewonnenen Eizellen war nicht unter-

schiedlich. Der kumulative Embryoscore, der sowohl die Zahl der transferierten Embryonen als auch deren morphologische Qualität berücksichtigt, war vergleichbar, ebenso die Absolutzahl der Embryonen pro Transfer. Es konnten klinische Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer von 20,1 % in der Cetrotide®-Gruppe und 19,2 % in der Gruppe mit dem langen Protokoll erzielt werden, die im Rahmen dessen lagen, was für die deutsche Situation bekannt ist (Deutsches IVF-Register, 1999). Die Rate weiterlaufender klinischer Schwangerschaften nach der 12. Woche zeigte keinerlei Unterschied und war in der Cetrotide®-Gruppe mit 17,2 % ebenso hoch wie in der Gruppe unter Verwendung des langen Protokolls (16,6 %).

Zusammenfassend erwiesen sich beide Protokolle als äquieffektiv.

Bewertung der Bedeutung von GnRH-Antagonisten für die Zukunft der ovariellen Stimulation

Wird das lange Protokoll als bisheriger Standard zur Verhinderung der vorzeitigen Ovulation bei der ovariellen Stimulation zur IVF mit der neuen Therapiealternative der Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation mittels eines GnRH-Antagonisten wie Cetrotide® verglichen, so wird man zunächst die marginal geringere Zahl an Eizellen sowie eine fraglich niedrigere Schwangerschaftsrate diskutieren müssen (Albano et al. 2000; Olivennes et al. 2000; The European Orgalutran® Study Group 2000).

Hinsichtlich der gewonnenen Eizellzahl zeigt auch die Auswertung der Daten der Universitäts-Frauenklinik Lübeck für 1999 (Tabelle 8), dass diese bei Verwendung des Cetrotide®-Mehrfachgabe-Protokolls tendentiell niedri-

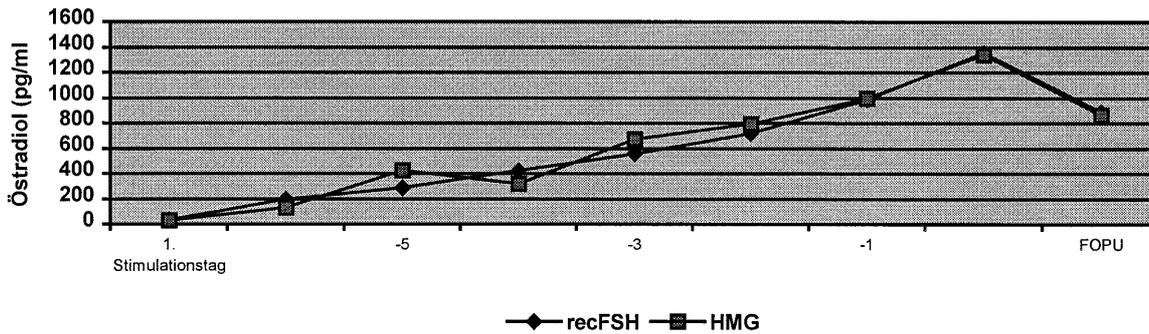


Abb. 2 ▲ Verlauf der Östradiolkonzentration unter der Stimulation in Abhängigkeit von der Verwendung von recFSH oder HMG. Angegeben sind die Stimulationstage in Relation zum hCG-Tag. FOPU Follikelpunktion

ger zu sein scheint als im langen Protokoll. Möglicherweise ist die Follikelreifung bei dieser neuen Art der LH-Kontrolle eine andere und eine physiologischere, wie bereits in einer anderen Auswertung gezeigt und weiter oben ausführlich beschrieben (Abb. 1; Ludwig et al. 2000 b). Sicherlich wird die Differenz von etwa 1–2 gewonnenen Eizellen diesem Protokoll nicht zum Nachteil reichen, insbesondere, wenn man die Vorteile, wie z. B. eine in den normalen Menstruationszyklus integrierte ovarielle Stimulation, betrachtet. Die Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation mittels Cetrotide® im Rahmen der ovariellen Stimulation stellt die perfekte Kombination der früheren Protokolle ohne GnRH-Analoga und der Zielsetzung des langen Protokolls dar: die sichere Vermeidung eines vorzeitigen LH-Surges bei hoher Effizienz im Hinblick auf die erzielten Schwangerschaften pro Behandlungszyklus. Gleichzeitig ist festzuhalten, dass Patientinnen – nicht nur unserer Erfahrung nach – dem Antagonisten-Protokoll in einem Folgezyklus häufiger den Vorzug geben, insbesondere, wenn Vorerfahrungen mit dem langen Protokoll bestehen.

Ferner ist die signifikante Reduktion der Inzidenz eines OHSS, die in jeder der Studien belegt werden konnte, ein gravierender Vorteil des Antagonisten-Protokolls, welcher nicht unterschätzt werden darf. Man sollte bedenken, dass trotz einer relativ niedrigen Inzidenz dieser Komplikation im langen Protokoll das OHSS ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellt. Zahlreiche Fälle von Thrombosen wur-

den berichtet (Ludwig et al. 2000 a), und, wenn auch Todesfälle aufgrund eines OHSS in der Literatur kaum Erwähnung finden, sind dennoch auch solche Verläufe bekannt und müssen um jeden Preis vermieden werden. Eine größtmögliche Reduktion der Inzidenz des OHSS muss daher bei jeder Stimulation angestrebt werden. Die Anwendung der Antagonisten-Protokolle gewährleistet eine derartige Risikominimierung.

Offen bleibt die Frage einer geringfügig reduzierten Schwangerschaftsrate bei Anwendung der GnRH-Antagonisten. Hier ist sicherlich die Erkenntnis aus den prospektiv randomisierten Studien zu berücksichtigen, dass mit zu-

nehmender Erfahrung kaum eine Reduktion der Schwangerschaftsraten zu erwarten sein dürfte (Albano et al. 2000; Olivennes et al. 2000). Auch die Daten der Universitäts-Frauenklinik Lübeck belegen die Tatsache, dass bei entsprechender Erfahrung mit einer vergleichbaren Schwangerschaftsrate gegenüber dem langen Protokoll zu rechnen ist (Tabelle 8). Weitere klinische Daten sollten daher abgewartet werden, bevor ein endgültiges Urteil darüber abgegeben werden kann.

Abschließend wird man abwägen müssen, ob die dargestellte Protokollvariante des Mehrfachgabe- bzw. des Einmalgabe-Protokolls tatsächlich bereits das ideale Protokoll zur ovariellen Stimulation darstellt oder ob weitere Modifikationen für bestimmte Patientinnen Vorteile bringen können.

Es sei hier z. B. ein Ansatz einer französischen Arbeitsgruppe erwähnt,

Tabelle 8
Erfahrungen mit Cetrotide® in der täglichen Routine

	Cetrotirelix	Langes Protokoll
Anzahl Zyklen	136	348
Embryotransfer	134	344
Männliche Sterilität	51,5%	63,1%
Alter [Jahre]	33,0 ± 4,3	32,8 ± 4,6
Eizellen	10,2 ± 5,9	11,8 ± 6,6
MII Eizellen	8,3 ± 5,2	9,4 ± 5,4
2 Vorkerne	4,1 ± 3,3	4,8 ± 3,5
Kumulativer Embryoscore	22,7 ± 14,1	23,0 ± 13,2
Embryonen pro Transfer	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,9
Klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer	20,1%	19,2%
Rate weiterlaufender Schwangerschaften nach der 12. Schwangerschaftswoche	17,2%	16,6%

Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben

die 33 Patientinnen im Alter von 26–36 Jahren bei männlicher Subfertilität in 41 natürlichen Zyklen zur ICSI/IVF behandelten (Rongières-Bertrand et al. 1999). Ein Zyklusmonitoring erfolgte ab Tag 8 des Spontanzyklus. 0,5 bzw. 1 mg Cetorelix wurden gegeben, sobald die Östradiolspiegel 100–150 pg/ml bei einem Durchmesser des Leitfollikels von 12–14 mm betrogen. Von da an wurde mit 2 Ampullen Gonadotropinen (á 75 IE) täglich die Follikelreifung unterstützt, da sonst das Follikelwachstum sistiert hätte, wie von Sommer et al. (1994) beschrieben. Verbraucht wurden im Mittel $4,7 \pm 1,7$ Ampullen. Bei 38 Follikelpunktionen konnten 22 Transfers durchgeführt werden, 6 Schwangerschaften wurden erzielt, so dass sich Schwangerschaftsraten von 27,3 % pro Embryotransfer, 15,8 % pro Follikelpunktion und 14,6 % pro Stimulationszyklus ergaben. Insbesondere die Schwangerschaftsrate pro Stimulationszyklus erscheint gering – bedenkt man jedoch den Umstand, dass mehr IVF-Zyklen in einem bestimmten Zeitraum mit geringerem Risiko, minimalem Aufwand für die einzelne Patientin und vergleichbaren Kosten durchgeführt werden können, so ergeben sich hier ganz neue Perspektiven für die assistierte Reproduktionsbehandlung, wie sie bereits von verschiedener Seite gefordert worden sind (Edwards et al. 1996; Fauser et al. 1999; Felberbaum et al. 1998; Olivennes u. Frydman 1998).

Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland die Erstattung der IVF-Zyklen auf 4 begrenzt wird, ICSI darüber hinaus grundsätzlich nicht erstattet wird, ist dieser Ansatz allerdings momentan nicht ohne weiteres auf die deutsche Situation zu übertragen.

Hinweise für die Praxis

Mit dem Cetrotide®-Mehrfachgabe-Protokoll steht eine innovative Therapiealternative zur Verhinderung einer vorzeitigen Ovulation im Rahmen der ovariellen Stimulation zur Verfügung, die bei physiologischer Follikelreifung und einer deutlich reduzierten OHSS-Inzidenz vergleichbare Schwangerschaftsraten gegenüber dem langen Protokoll erwarten lässt. Den Patientinnen kann ein Stimulationsprotokoll empfohlen werden, welches sich gegenüber dem langen Protokoll einfach in den physiologischen Menstruationszyklus

integrieren lässt, keine hormonellen Ausfallserscheinungen nach sich zieht, deutlich kürzer ist und eine signifikant reduzierte OHSS-Inzidenz aufweist. Der Einsatz von rekombinantem FSH ist problemlos möglich.

Literatur

Albano C, Felberbaum R, E, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P (2000) Controlled ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the GnRH-antagonist Cetorelix (Cetrotide®) and the GnRH-agonist Buserelin. *Hum Reprod* 15: 526–531

Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P (1997) Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 67: 917–922

Daya S (1997) Optimal protocol for gonadotropin-releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. Abstract book 10th world congress on in vitro fertilization and assisted reproduction Vancouver, Canada, 24.05–28.05, pp 405–410

Daya S, Gunby J (1999) Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 14: 2207–2215

Deutsches IVF Register (1999) D. I. R. – Deutsches IVF-Register 1998. Geschäftsstelle Bad Segeberg

Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, Al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmueller D (1994) Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 9: 788–791

Ditkoff EC, Cassidenti DL, Paulson RJ et al. (1991) The gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) acutely blocks the luteinizing hormone surge but allows for resumption of folliculogenesis in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1811–1817

Edwards RG, Lobo R, Bouchard P (1996) Time to revolutionize ovarian stimulation [editorial]. *Hum Reprod* 11: 917–919

Elchalal U, Schenker JG (1997) The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. *Hum Reprod* 12: 1129–1137

Fauser CJM, Devroey P, Yen SSC et al. (1999) Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 14: 2681–2686

Felberbaum R, Reissmann T, Küpker W et al. (1996) Hormone profiles under ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin (hMG) and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone (GnRH)-Antagonist Cetorelix at different dosages. *J Assist Reprod Genet* 13: 216–222

Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K (2000) Controlled ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH-antagonist Cetorelix (Cetrotide®) according to the multiple dose protocol – results of a prospective non controlled phase III study. *Hum Reprod* 15: 1015–1020

Felberbaum RE, Ludwig M, Diedrich K (1998) Are we on the verge of a new era in ART? *Hum Reprod* 13: 1778–1780

Keller R, Günther H-L, Kaiser P (1992) Embryonenschutzgesetz: Kommentar zum Embryonenschutzgesetz. W. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln

Ludwig M, Bauer O, Diedrich K (1997) An overview of ovarian hyperstimulation syndrome: a reproductive medicine-iatrogenic disease picture with internal medicine consequences. *Wien Med Wochenschr* 147: 516–524

Ludwig M, Felberbaum RE, Albano C et al. (1998) Plasma and follicular fluid concentrations of GnRH antagonist Cetorelix after multiple application of different doses for the hormonal stimulation in IVF cycles. *Hum Reprod (Abstract book)* 13: 167–168

Ludwig M, Tölg R, Richardt G, Katus K, Diedrich K (1999) Myocardial infarction associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *JAMA* 282: 632–633

Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K (2000 a) Deep vein thrombosis during administration of HMG for ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet* 263: 139–141

Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P et al. (2000 b) Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the GnRH antagonist Cetorelix (Cetrotide®) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 264: 29–32

Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R (1998) The use of a GnRH antagonist (Cetorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 13: 2411–2414

Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC et al. (2000) A prospective randomized controlled study in IVF-ET with a single dose of a LH-RH antagonist (Cetorelix) or a depot formula of a LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertil Steril* 73: 314–320

Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Selva J, Frydman R (1995) Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 10: 1382–1386

Olivennes F, Fanchin R, Bouchard Ph, De Ziegler D, Taieb J, Selva J, Frydman R (1994) The single or dual administration of the GnRH antagonist cetorelix prevents premature LH surges in an IVF-ET program. *Fertil Steril* 62: 468–476

Olivennes F, Frydman R (1998) Friendly IVF: the way of the future? *Hum Reprod* 13: 1121–1124

- Porter RN, Smith W, Craft IL, Ardulwahid NA, Jacobs HS (1984) Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins. *Lancet* 2: 1284–1285
- Rongières-Bertrand C, Olivennes F, Righini C et al. (1999) Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 14: 683–688
- Sommer L, Zanger K, Dyong C, Luckhaus J, Diedrich K, Klingmüller D (1994) Seven-day administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in normal cycling women. *Eur J Endocrinol* 131: 280–285
- Stanger JD, Yovich JL (1985) Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 385–393
- Tan SL (1991) Gonadotrophine-releasing hormone agonists in assisted reproductive therapy. *J Br Fertil Soc* 1: 137–142
- The European Orgalutran® Study Group, Borm G, Mannaerts B (2000) Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective safe and convenient: results of a controlled randomized multicentre trial. *Hum Reprod* 15: 1490–1498
- The ganirelix dose-finding study group (1998) A double-blind randomized dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®). *Hum Reprod* 13: 3023–3031
- WHO (1973) Agents stimulating gonadal function in human. *World Health Organ Tech Rep Ser*, pp 514–520
- Zorn JR, Boyer P, Guichard A (1987) Never on a Sunday: Programming for IVF – ET and GIFT. *Lancet* 385–386