

# DIE INDIVIDUALISIERUNG DER KONTROLLIERTEN OVARIELLEN STIMULATION

**Dr. med. Philippos Edimiris,  
Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel**

Universitäres Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD),  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Gebäude 14.75, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

**VNR: 2760909012994620015 | Gültigkeit: 02.01.2024 – 02.01.2025**

## 1 EINLEITUNG

Die kontrollierte ovarielle Stimulation (COS) bezeichnet eine medizinische Behandlung mit dem Ziel, das Wachstum mehrerer ovarieller Follikel gleichzeitig zu induzieren. Sie stellt eine wichtige Basis für den erfolgreichen Ausgang einer *In-vitro*-Fertilisation (IVF) oder einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) dar, deren Bedeutung in Europa, aber auch weltweit, stetig zunimmt. So wurden im Jahr 2018 in 21 Ländern Europas mit einer Gesamtpopulation von etwa 300 Mio. Einwohner\*innen insgesamt 410.190 Behandlungszyklen verzeichnet, die im Zusammenhang mit der assistierten Reproduktion (ART) durchgeführt wurden [Wyns et al. 2022]. Im Deutschen IVF-Register wurden für das Jahr 2021 mehr als 120.000 plausible Behandlungszyklen registriert [DIR 2022]. Zusätzlich findet die COS auch Anwendung im Rahmen von Behandlungen zur weiblichen Fertilitätsprotektion und dem *Social Freezing*. Im Zusammenhang mit der Fertilitätsprotektion wurde mit 500 Interventionen, die vom FertiPROTEKT Netzwerk e. V. dokumentiert wurden, eine Zunahme der durchgeführten COS im Jahr 2021 gegenüber den Vorjahren beobachtet. Die häufigsten Indikationen für eine Fertilitätsprotektion waren Mammakarzinome, Lymphome und Ovarialtumoren. Daneben hat sich die Anzahl an Behandlungszyklen, die im

Rahmen des *Social Freezing* in Deutschland erfasst wurden, innerhalb von drei Jahren mehr als verdoppelt (2018: 969 Zyklen, 2021: 2.258 Zyklen) [DIR 2022].

Für die COS stehen eine Reihe verschiedener Substanzen und Protokolle zur Verfügung, die zur Produktion und Reifung multipler Follikel führen. Um Reproduktionsmediziner\*innen eine Entscheidungshilfe auf Grundlage der wissenschaftlichen Evidenz zu bieten, wurde im Jahr 2020 erstmals eine Leitlinie der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) zur COS veröffentlicht [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass die COS nicht pauschal nach demselben Schema ablaufen kann, sondern vielmehr einer individuellen Herangehensweise bedarf, um beispielsweise Therapieabbrüche zu reduzieren. So wurde laut Deutschem IVF-Register im Jahr 2021 in 8,8 % (n = 7.584) aller begonnenen IVF/ICSI-Frischzyklen keine Follikelpunktion durchgeführt und in 3,2 % (n = 2.469) der Fälle konnte bei Follikelpunktion keine Eizelle gewonnen werden [DIR 2022]. Die vorliegende CME-Fortbildung gibt unter Einbeziehung der ESHRE-Leitlinie eine praxisnahe Übersicht über die relevanten Aspekte, die den Erfolg einer individualisierten hormonellen Stimulation beeinflussen.

## 2 WELCHE DIAGNOSTIK IST VOR DER STIMULATION NOTWENDIG?

Das Ansprechen auf eine COS kann interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen. Daher ist es vor Erstellung des Behandlungsplans wichtig, das zu erwartende Ansprechen abzuschätzen, um geeignete Protokolle und Dosierungen für die COS auswählen zu können. Hierfür eignen sich verschiedene prädiktive Biomarker, die im Rahmen der Diagnostik vor der Stimulation ermittelt werden. Als verlässlicher Biomarker gilt laut ESHRE-Leitlinie der antrale Follikelcount (AFC) [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Dieser ergibt sich aus der Summe aller antralen Follikel beider Eierstöcke mit einer Größe < 10 mm, die mittels Vaginalsonographie an den Zyklustagen 1 – 5 detektiert werden [Findeklee et al. 2021]. Zwei große Metaanalysen sowie mehrere nachfolgende Studien zeigten einen hohen prädiktiven Wert des AFC sowohl für ein niedriges als auch ein hohes Ansprechen einer COS [Broer et al. 2013a, Broer et al. 2013b].

Darüber hinaus ergaben Metaanalysen und weitere Studien auch für den Anti-Müller-Hormon-(AMH-) Serumspiegel einen hohen prädiktiven Wert für ein niedriges und hohes Ansprechen [Broer et al. 2013a, Broer et al. 2013b]. Der AMH-Spiegel korreliert mit der Anzahl der vorhandenen Follikel, d. h. der funktionellen Ovarialreserve, und gilt als weiterer verlässlicher Biomarker [Findeklee et al. 2021, Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Es ist jedoch zu beachten, dass der AMH-Spiegel durch verschiedene Faktoren, z. B. die Zyklusphase zum Zeitpunkt der Blutentnahme, beeinflusst werden kann [Oh et al. 2019].

Erhöhte Serumspiegel des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) weisen zwar auf eine eingeschränkte Ovarfunktion und eine geringere Ovarialreserve hin [Findeklee et al. 2021], dennoch gilt der basale FSH-Spiegel alleine als nicht ausreichend verlässlich, um

das Ansprechen auf eine COS zu antizipieren [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Gleichmaßen wird das Alter, welches mit der Ovarialreserve korreliert, auf Grundlage der derzeitigen Evidenz als ungenügender Prädiktor für das ovarielle Ansprechen eingestuft. Zusammengefasst empfiehlt die ESHRE-Leitlinie, AFC und AMH-Spiegel anderen prädiktiven Markern zur Bestimmung der Ovarialreserve vorzuziehen [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Die Erfassung der individuellen Ovarialreserve ermöglicht die Unterteilung der Patientinnen in drei unterschiedliche Patientinnenkollektive: Low, Normal und High Responder. Erstere können gemäß den Poseidon-Kriterien in vier verschiedene Typen unterteilt werden: 1. Patientinnen < 35 Jahre mit ausreichender Ovarialreserve vor der Stimulation (AFC  $\geq$  5, AMH  $\geq$  1,2 mg/ml) und einem unerwartet schlechten (< 4 Oozyten) bzw. suboptimalen (4 – 9 Oozyten) Ansprechen auf die COS, 2. Patientinnen  $\geq$  35 Jahre mit ausreichender Ovarialreserve vor der Stimulation und einem unerwartet schlechten bzw. suboptimalen Ansprechen auf die COS, 3. Patientinnen < 35 Jahre mit einer verringerten Ovarialreserve (AFC < 5, AMH < 1,2 ng/ml), 4. Patientinnen  $\geq$  35 Jahre mit einer verringerten Ovarialreserve [Alviggi et al. 2016]. Damit gibt es erwartete Low Responder, die bereits vor Durchführung der COS zu detektieren sind, und unerwartete Low Responder, welche erst nach bzw. während der Stimulation erkennbar sind. High Responder hingegen bilden mehr Follikel als angestrebt. Sollten mehr als 18 Follikel mit einer Größe von  $\geq$  11 mm am Tag der Ovulationsinduktion darstellbar sein, ist das Risiko für die Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) erhöht [Griesinger et al. 2016, Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Normal Responder liegen im angestrebten Bereich innerhalb dieser Grenzwerte.

### 3 WELCHE OPTIONEN DER OVARIELLEN STIMULATION GIBT ES?

Die Basis der COS ist eine erhöhte und verlängerte FSH-Exposition, die entweder direkt mit der Gabe von externem FSH oder durch die Gabe von Medikamenten, die das körpereigene FSH erhöhen, erreicht werden kann.

FSH gehört ebenso wie das luteinisierende Hormon (LH) und das humane Choriongonadotropin (hCG) zu den Gonadotropinen und steht als aufgereinigte (urinäre) oder rekombinante Form für die Behandlung zur Verfügung. Rekombinante FSH-Varianten sind Follitropin alfa, beta und delta sowie Corifollitropin alfa. Die Aminosäuresequenz von rekombinantem FSH ist identisch zu endogenem humanem FSH, gleichzeitig zeichnet sich die biotechnologisch hergestellte Form durch eine größere Reinheit und ein homogeneres Glykosylierungsmuster im Vergleich zu urinärem FSH aus [Lunenfeld et al. 2019]. Follitropin alfa und beta werden beide in *Chinese-Hamster-Ovary*-(CHO)-Zelllinien produziert. Während die Herstellung von Follitropin alfa auf zwei einzelnen Expressionsvektoren für die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit des FSH beruht, wird Follitropin beta ausgehend von einem Vektor für beide Untereinheiten exprimiert [Howles 1996, Olijve et al. 1996]. Unterschiedliche Kultur- und Aufreinigungsprozesse führen dazu, dass Follitropin alfa mehr saure Isoformen und Follitropin beta etwas basischere Isoformen umfasst, was Auswirkungen auf den Metabolismus, die Halbwertszeit und die Bioaktivität hat [Lunenfeld et al. 2019]. Dennoch wurden zwischen beiden Produkten insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei der COS im Rahmen einer IVF beobachtet [Brinsden et al. 2000, Harlin et al. 2000]. Follitropin delta wird dagegen in einer humanen Zelllinie produziert und weist ein anderes Glykosylierungsmuster als Follitropin alfa und beta auf. Dies resultiert in unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften [Olsson et al. 2014]. Nichtsdestotrotz ist bei einer ähnlich kurzen Eliminationshalbwertszeit sowohl bei Follitropin alfa und beta als auch Follitropin delta eine tägliche subkutane Injektion erforderlich. Bei Corifollitropin alfa, das ebenfalls in CHO-Zellen hergestellt wird, handelt es sich hingegen um ein langwirksames FSH mit einer Eliminationshalbwertszeit

von etwa 70 Stunden. Corifollitropin alfa kann daher die ersten sieben täglichen Follitropin-Injektionen eines Behandlungszyklus durch eine einzelne subkutane Anwendung ersetzen [Lunenfeld et al. 2019]. Seit dem Jahr 2014 sind zudem zwei Biosimilars von Follitropin alfa verfügbar. Zwar ist das Isoformenprofil aufgrund unterschiedlicher posttranslationaler Modifikationen, insbesondere des Glykosylierungsmusters, nicht komplett identisch, doch die Äquivalenz beider Biosimilars zur Referenzsubstanz in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit wurde hinreichend nachgewiesen [Lunenfeld et al. 2019]. So war bei Frauen, bei denen eine COS im Rahmen einer IVF-Behandlung durchgeführt wurde, die Anzahl gewonnener Oozyten (primärer Endpunkt) zwischen den Biosimilars und der Referenzsubstanz vergleichbar. Die Studien waren jedoch nicht ausreichend gepowert, um einen signifikanten Unterschied bei sekundären Endpunkten, wie z. B. der Schwangerschaftsrate, festzustellen [Rettenbacher et al. 2015, Strowitzki et al. 2016]. Vorteile von Biosimilars sind die in der Regel niedrigeren Therapiekosten im Vergleich mit der Referenzsubstanz.

Während bei der Mehrzahl der Frauen, die eine IVF/ICSI-Behandlung durchführen, das Follikelwachstum durch FSH alleine erreicht werden kann, wird bei Patientinnen mit Anovulation der *World-Health-Organisation*-(WHO)-Gruppe I, z. B. Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus, die Zugabe von LH empfohlen [Balasch und Fábregues 2002]. Dieses Gonadotropin steht als rekombinante humane Form entweder alleine (Lutropin alfa) oder in Kombination (Follitropin alfa und Lutropin alfa im Verhältnis 2:1) zur Verfügung. Ebenso wie rekombinantes FSH werden beide Präparate subkutan appliziert und sind nach entsprechender Schulung der Patientinnen für die Selbstanwendung geeignet [Fachinfo-Service 2023].

Neben den rekombinanten FSH-Varianten kann auch humanes Menopausengonadotropin (hMG, Menotropin) für die COS eingesetzt werden – beides wird in der ESHRE-Leitlinie gleichermaßen empfohlen [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Bereits im Jahr 1950 wurde hMG erstmals aus dem Urin postmenopausaler Frauen aufgereinigt und stand damit lange

Zeit vor der Zulassung des ersten rekombinant hergestellten FSH im Jahr 1995 zur Verfügung. hMG enthält sowohl FSH als auch LH im Verhältnis 1:1 sowie hCG, welches zur LH-Aktivität beiträgt. Die urinäre Gewinnung von hMG ist jedoch mit zwei wesentlichen Nachteilen verbunden: einer Variabilität zwischen einzelnen Chargen sowie einer Limitierung der Ressourcen für die Herstellung. Beide Aspekte spielen bei rekombinanten Gonadotropinen hingegen keine Rolle [Lunenfeld et al. 2019].

Eine indirekte Beeinflussung der FSH-Exposition ist mithilfe der Wirkstoffe Clomifencitrat oder Letrozol möglich, die im Gegensatz zu den injizierten Gonadotropinen oral verabreicht werden. Bei ersterem handelt es sich um einen selektiven Östrogenrezeptormodulator, der eine gemischte östrogen-agonistische und -antagonistische Wirkung besitzt. In Gegenwart von

Östrogenen fördert der partiell antiöstrogene Effekt die Sekretion des *Gonadotropin-Releasing-Hormons* (GnRH) im Hypothalamus, welches wiederum die Ausschüttung von endogenem FSH und LH verstärkt. Zugelassen ist Clomifen zur Induktion der Ovulation bei Frauen mit Sterilität infolge von Anovulation [Fachinfo-Service 2023]. Bei Letrozol handelt es sich wiederum um einen Aromatasehemmer, der die periphere Östrogensynthese inhibiert. Die daraus resultierende Senkung des Östradiol-Serumspiegels führt zu einer Erhöhung der FSH-Sekretion. Da Letrozol in Deutschland lediglich für die Therapie des hormonabhängigen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen zugelassen ist, erfolgt die Anwendung in der Reproduktionsmedizin *Off-Label* [Fachinfo-Service 2023]. Allerdings ist das Präparat inzwischen Mittel der ersten Wahl in der Stimulation bei Patientinnen mit einem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) [Teede et al. 2018].

## 4 WELCHE MÖGLICHKEITEN FÜR EINE VERHINDERUNG DES LH-ANSTIEGS GIBT ES?

Unter physiologischen Bedingungen wird die finale Oozytenreifung durch einen mittzyklischen Anstieg der LH-Sekretion induziert. Im Zusammenhang mit einer COS gilt es, einen vorzeitigen LH-Anstieg zu inhibieren und damit eine spontane Ovulation und den Verlust der Oozyten zu verhindern [Wu et al. 2021]. Zu diesem Zweck können sowohl GnRH-Antagonisten und -Agonisten als auch orale Gestagene eingesetzt werden.

GnRH-Antagonisten mit einer Zulassung im Rahmen der ART sind Cetrorelix und Ganirelix (beide subkutane Applikation). Der Wirkmechanismus beruht auf einem unmittelbaren Effekt durch die kompetitive Bindung an GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse. In der Folge wird die Rezeptoraktivierung durch endogenes GnRH verhindert und die GnRH-induzierte Freisetzung von LH gehemmt [Wu et al. 2021]. Die Behandlung mit GnRH-Antagonisten kann entweder an einem festgelegten Tag nach Beginn der Stimulation mit Gonadotropinen (fixes Protokoll; Abbildung 1A) oder in Ab-

hängigkeit von der Follikelgröße (flexibles Protokoll) gestartet werden und wird anschließend bis zur Ovulationsinduktion fortgeführt. Eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsraten zwischen dem fixen und dem flexiblen Protokoll besteht. Während jedoch der flexible Behandlungsbeginn zu einer signifikanten Reduktion der benötigten Menge an rekombinantem FSH führt [Al-Inany et al. 2005], ermöglicht das fixe Protokoll die Anzahl der Ultraschallkontrollen während der Stimulation zu reduzieren.

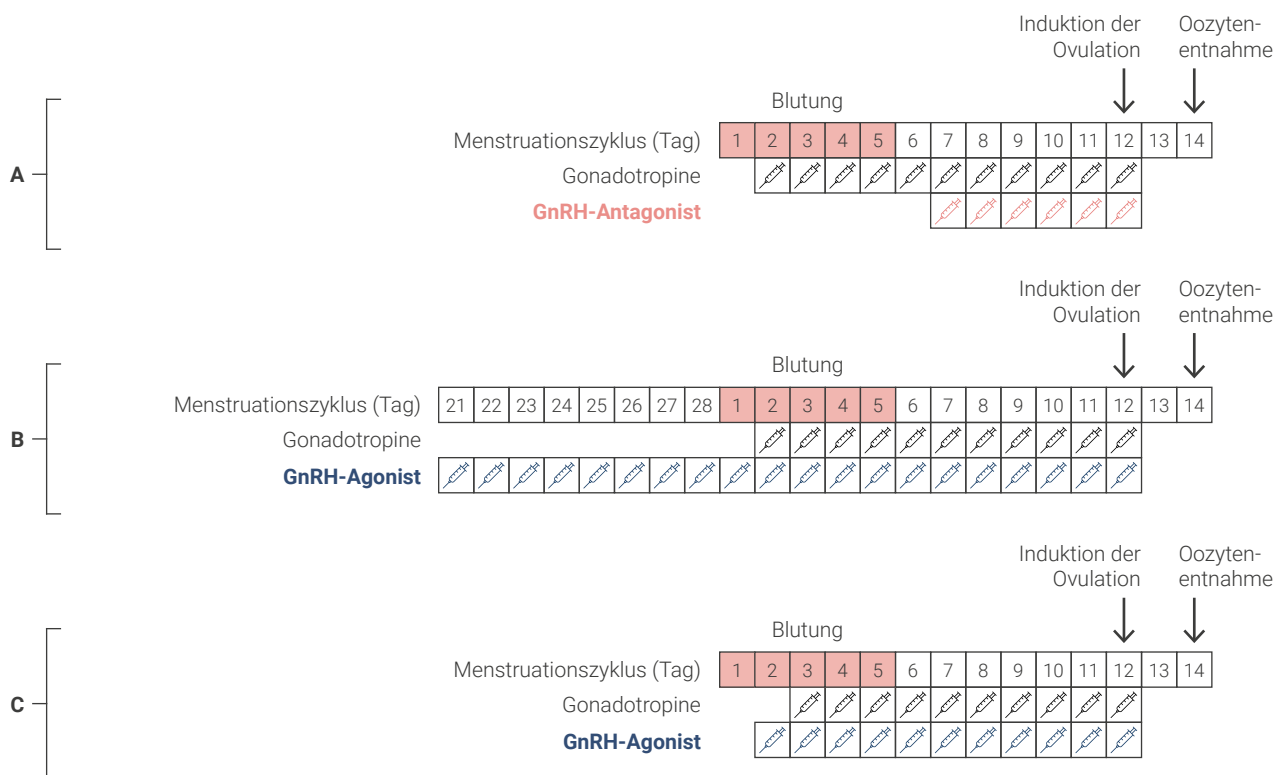
GnRH-Agonisten, die im Rahmen der ART eingesetzt werden, sind Triptorelinacetat (subkutane Applikation), Nafarelinacetat oder Buserelinacetat (Nasensprays). Im Gegensatz zu GnRH-Antagonisten führt die Bindung der Agonisten an den GnRH-Rezeptor zunächst zu einem Anstieg der FSH- und LH-Sekretion (*Flare-up*-Effekt). Bei regelmäßiger Anwendung wird jedoch die Expression der Rezeptoren durch Internalisierung reduziert. Dies verursacht einen hypogonado-

tropen Effekt und führt zur Senkung der FSH- und LH-Freisetzung. Die Behandlung mit GnRH-Agonisten wird vor Beginn der Stimulation mit Gonadotropinen gestartet – entweder in der Mitte der Lutealphase (Tag 21 – 23) des Vorzyklus (langes Protokoll; Abbildung 1B) oder zu Beginn der Menstruationsblutung wenige Tage vor Start der Gonadotropingabe (kurzes Protokoll; Abbildung 1C) [Wu et al. 2021]. Bei letzterem wird somit der initiale *Flare-up*-Effekt für die Stimulation mitgenutzt. Eine Cochrane-Analyse, die verschiedene Agonistenprotokolle im Rahmen der ART untersuchte, fand keine Unterschiede zwischen dem langen und dem kurzen Protokoll hinsichtlich der fortlaufenden Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtenraten [Siristatidis et al. 2015].

Insgesamt sind die GnRH-Antagonisten und -Agonisten hinsichtlich der reproduktiven *Outcomes* gleichwertig. Jedoch ist das GnRH-Antagonistenprotokoll mit einem geringeren OHSS-Risiko verbunden [Al-Inany

et al. 2016]. Zudem kann nur im Antagonistenprotokoll der GnRH-Agonist zur Ovulationsinduktion genutzt werden (siehe Kapitel 7).

Als dritte Option für die Suppression des LH-Anstiegs können orale Gestagene eingesetzt werden [Kuang et al. 2015, Yu et al. 2018]. Da sich orale Gestagene jedoch negativ auf die Rezeptivität des Endometriums auswirken, beschränkt sich die Gabe auf Fälle, in denen kein Embryotransfer geplant ist, d. h. im Rahmen von *Social Freezing*, Fertilitätsprotektion, Präimplantationsdiagnostik oder *Freeze-All*-Strategien. Es handelt sich hierbei um ein verhältnismäßig neues Protokoll, das kostengünstig, einfach und patientinnenfreundlich ist. Bisherige Studien zeigten insgesamt gute Ergebnisse in Bezug auf die Anzahl der gewonnenen Oozyten, die Embryoqualität, die klinische und fortlaufende Schwangerschaftsrate sowie die Lebendgeburtenrate [Filippi et al. 2023, Guan et al. 2021, La Marca und Capuzzo 2019].



**Abbildung 1:** Beispiele für Stimmulationsprotokolle mit GnRH-Analoga; modifiziert nach [Wu et al. 2021]. A: Fixes GnRH-Antagonistenprotokoll. B: Langes GnRH-Agonistenprotokoll. C: Kurzes GnRH-Agonistenprotokoll. GnRH: *Gonadotropin-Releasing-Hormon*

## 5 WELCHE EMPFEHLUNGEN ZU DEN STIMULATIONSPROTOKOLLEN GIBT ES FÜR DIE VERSCHIEDENEN PATIENTINNENKOLLEKTIVE?

Während in den obigen Kapiteln die verschiedenen Substanzen, die bei einer COS zum Einsatz kommen, vorgestellt wurden, beschäftigt sich dieser Abschnitt mit einigen konkreten Empfehlungen der ESHRE-Leitlinie, welche in Abbildung 2 zusammengefasst werden. Dabei geht es um die Frage, welches Stimulationsprotokoll für die unterschiedlichen Patientinnenkollektive hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit am besten geeignet ist.

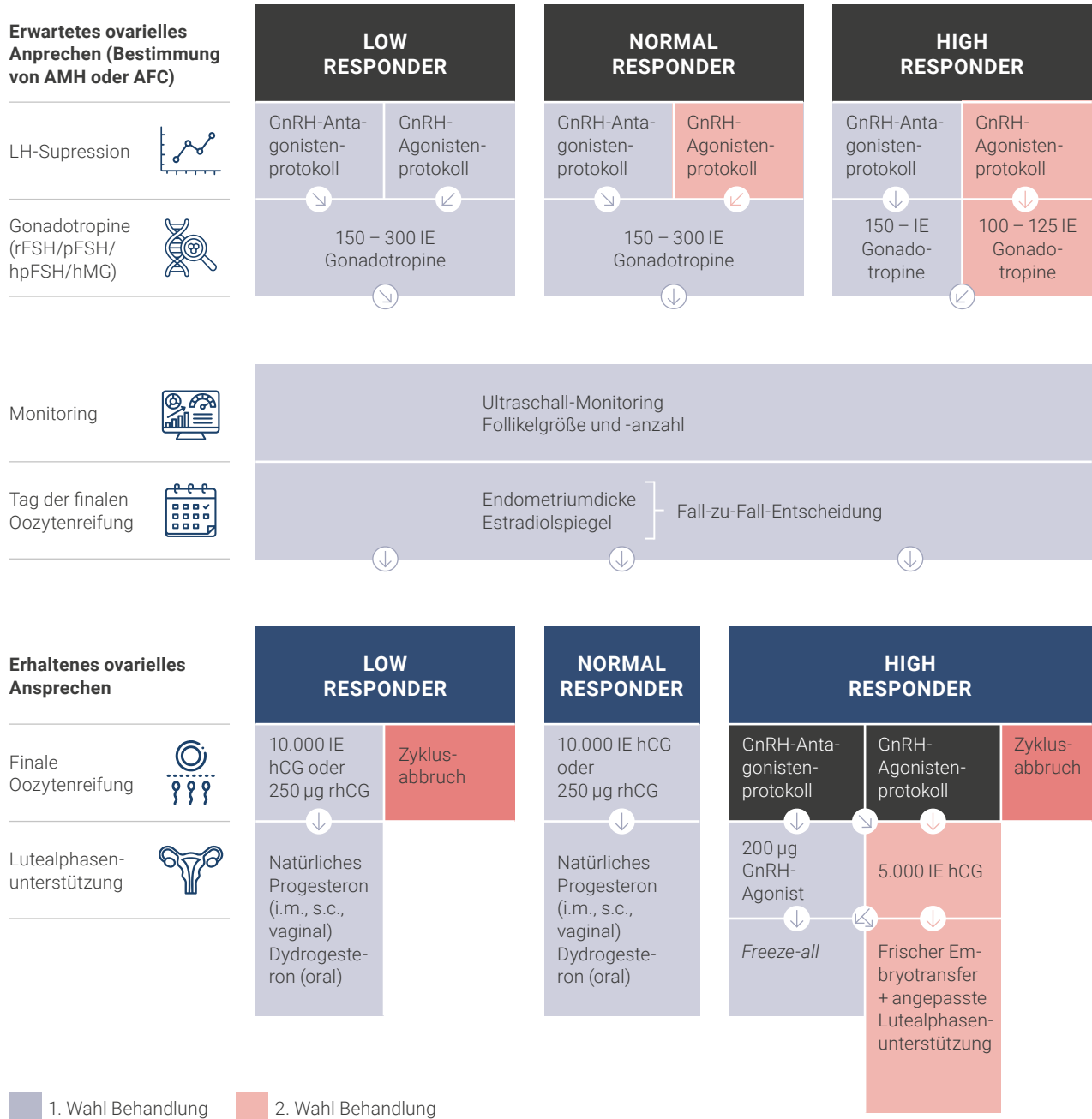
Für erwartete Low Responder werden GnRH-Antagonisten- und -Agonistenprotokolle gleichermaßen empfohlen, da keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit festgestellt wurden. Das Antagonistenprotokoll ist in der Regel allerdings mit einer kürzeren Behandlungsdauer verbunden. Darüber hinaus werden Clomifencitrat alleine, in Kombination mit Gonadotropinen oder Gonadotropine alleine ebenfalls gleichermaßen für dieses Patientinnenkollektiv empfohlen. Eine Zugabe von Letrozol zu Gonadotropinen (*Off-Label*) wird hingegen nicht angeraten. Die Evidenzlage lässt offen, ob eine erhöhte Gonadotropin-Dosis (> 150 IE) für Low Responder sinnvoll ist, wohingegen eine Dosis > 300 IE explizit nicht empfohlen wird. Eine Anpassung der Gonadotropin-Dosis während einer laufenden Stimulation wird unabhängig vom erwarteten Ansprechen in der ESHRE-Leitlinie weder für eine Reduktion noch eine Steigerung der Dosis empfohlen [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Bei erwarteten High Respondern wird empfohlen, das GnRH-Antagonistenprotokoll dem GnRH-Agonistenprotokoll aufgrund der verbesserten Sicherheit (geringeres OHSS-Risiko) bei gleicher Wirksamkeit vor-

zuziehen. Sollte ein GnRH-Agonistenprotokoll eingesetzt werden, kann eine reduzierte Gonadotropin-Dosis das OHSS-Risiko senken. Eine Zugabe von Clomifencitrat oder Letrozol (*Off-Label*) zu einer Gonadotropin-Stimulation wird aufgrund unzureichender Evidenz für erwartete High Responder nicht empfohlen [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Auch bei erwarteten Normal Respondern wird aus oben genanntem Grund empfohlen, das GnRH-Antagonistenprotokoll dem Agonistenprotokoll vorzuziehen. Darüber hinaus gibt es keine Evidenz für den Nutzen von Clomifencitrat in Stimulationsprotokollen bei erwarteten Normal Respondern und eine Letrozol-Zugabe (*Off-Label*) zu Gonadotropinen wird ebenfalls nicht empfohlen. Weiterhin wird eine Reduktion der Gonadotropin-Dosis gegenüber der konventionellen Dosis bei diesem Patientinnenkollektiv nicht angeraten, da zwar von einer vergleichbaren Wirksamkeit in Bezug auf die klinische Schwangerschaftsrate ausgegangen wird, die Anzahl gewonnener Oozyten jedoch sinkt, was sich negativ auf die kumulative Lebendgeburtenrate auswirken könnte [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Für Patientinnen, bei denen eine COS im Rahmen der Fertilitätsprotektion durchgeführt wird, eignet sich bevorzugt das GnRH-Antagonistenprotokoll, u. a. da dieses mit einer kürzeren Behandlungsdauer verbunden ist. Zudem ist hierbei die Verwendung eines GnRH-Agonist-Triggers möglich, der das OHSS-Risiko reduziert, was insbesondere für onkologische Patientinnen mit einem erhöhten krebssbedingten Thromboserisiko vorteilhaft ist [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].



**Abbildung 2:** Empfehlungen der ESHRE-Leitlinie zur COS im Rahmen von IVF/ICSI-Behandlungen; modifiziert nach [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. AFC: antraler Follikelcount, AMH: Anti-Müller-Hormon, COS: kontrollierte ovarielle Stimulation, FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, GnRH: *Gonadotropin-Releasing*-Hormon, hCG: humanes Choriongonadotropin, hMG: humanes Menopausengonadotropin, hpFSH: hochaufgereinigtes FSH, i.m.: intramuskulär, ICSI: intrazytoplasmatische Spermieninjektion, IVF: *In-vitro*-Fertilisation, LH: luteinisierendes Hormon, pFSH: aufgereinigtes FSH, rFSH: rekombinantes FSH, rhCG: rekombinantes hCG, s.c.: subkutan

## 6 WELCHES MONITORING IST ERFORDERLICH?

Im Rahmen der COS dient das Monitoring zum einen der Detektion eines möglichen OHSS und zum anderen der Kontrolle der Follikelreifung. Üblicherweise wurde hierfür der transvaginale Ultraschall in Kombination mit einer Bestimmung des Östradiol-Serumspiegels eingesetzt. Eine Cochrane-Analyse zeigte jedoch, dass dieses Vorgehen in Bezug auf die klinischen Schwangerschaftsraten, die Anzahl der gewonnenen Oozyten sowie die Inzidenz des OHSS keinen Vorteil gegenüber einem Monitoring ausschließlich mittels transvaginalem Ultraschall bietet [Kwan et al. 2021]. In der ESHRE-Leitlinie wird daher aus der vorliegenden Evidenz gefolgert, dass eine zusätzliche Hormonbestimmung zum Ultraschall wahrscheinlich nicht zu empfehlen ist. Dies gilt ebenso für die Überprüfung eines ganzen Hormonpanels bestehend aus Östradiol, Progesteron und LH [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. In der klinischen Praxis werden in der Regel 1 – 3 Ultraschalluntersuchungen

während der Stimulation durchgeführt, bei der die Follikelanzahl und -größe beurteilt werden. Anhand dessen kann auch das Risiko für ein OHSS abgeschätzt werden. Ein zusätzliches Anzeichen eines drohenden OHSS kann Aszites sein.

Da das Endometrium eine wichtige Rolle bei der Implantation des Embryos spielt, empfiehlt die ESHRE-Leitlinienkommission eine einzelne Bestimmung der Endometriumhöhe während einer Ultraschalluntersuchung am Tag der Ovulationsinduktion oder Follikelpunktion, um Patientinnen hinsichtlich einer möglicherweise verringerten Schwangerschaftswahrscheinlichkeit beraten zu können [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Jedoch gibt es weder einen klaren *Cut-off*-Wert für die Endometriumdicke noch eindeutige Daten, dass sich die Endometriumhöhe als Prädiktor für die Schwangerschaftsrate eignet.

## 7 WIE ERFOLGT DIE INDUKTION DER OVULATION?

Da die physiologische Ovulationsinduktion während der COS unterbunden wird, kann zu einem passenden Zeitpunkt gezielt die Ovulation ausgelöst werden. Welcher Zeitpunkt geeignet ist, hängt von zahlreichen Faktoren ab, z. B. der Größe der Leitfollikel, der Größe und Anzahl der Follikelkohorte, dem Hormonstatus, der Stimulationsdauer sowie finanziellen und organisatorischen Aspekten. Meist erfolgt das sogenannte *Triggering*, wenn mehrere der führenden Follikel eine Größe zwischen 16 und 22 mm erreicht haben. Allerdings gibt es bisher keine ausreichenden Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Follikelgröße als Triggerkriterium und dem *Outcome* der Behandlung untersuchten [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Die Ovulation kann sowohl mithilfe von hCG als auch von GnRH-Agonisten induziert werden (Abbildung 2). Bei ersterem handelt es sich um ein Strukturanalogen des LH, welches an denselben Rezeptor bindet, auf-

grund erhöhter Glykosylierung jedoch eine verlängerte Bioaktivität besitzt. hCG ist als urinäre und rekombinante Form (Choriongonadotropin alfa) verfügbar, welche vergleichbare pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen und gemäß der ESHRE-Leitlinie gleichermaßen im Rahmen der COS empfohlen werden [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020, Trinchar-Lugan et al. 2002]. Während hCG bei jedem Stimulationsprotokoll einsetzbar ist, kann ein GnRH-Agonist lediglich im Kontext eines Antagonistenprotokolls als Ovulationstrigger verwendet werden. Aufgrund einer höheren Affinität des Agonisten zum GnRH-Rezeptor wird dort der Antagonist verdrängt. Wie oben beschrieben führt die einmalige Applikation zu einem GnRH-vermittelten endogenen FSH- und LH-Anstieg. Voraussetzung für eine Ovulationsinduktion mittels GnRH-Agonist ist jedoch das Vorhandensein von LH in den Speichervesikeln der Hypophyse, sodass eine hypothalamische Ovarialinsuffizienz zuvor

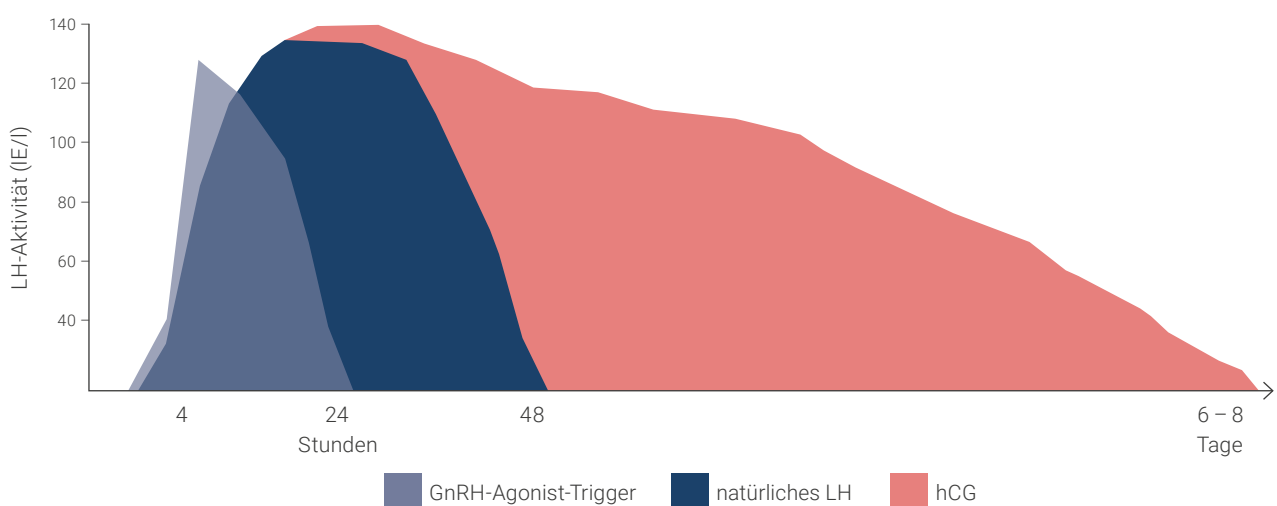


ausgeschlossen werden sollte. Zur Sicherheit kann am Morgen nach der GnRH-Agonist-Injektion der LH-Anstieg durch kommerziell erhältliche LH-Teststreifen im Urin überprüft werden. Im Vergleich zu hCG ist die LH-Aktivität deutlich verkürzt und ähnelt dem physiologischen Verlauf (Abbildung 3). Vorteil des GnRH-Agonist-Triggers ist die nahezu vollständige Vermeidung des Überstimulationsrisikos [Devroey et al. 2011]. Zudem wurden hinsichtlich der gewonnenen Oozytenanzahl keine signifikanten Unterschiede zum hCG-Trigger beobachtet. Allerdings war der GnRH-Agonist-Trigger bei konventionellem Lutealphasensupport mit einer deutlich geringeren Schwangerschaftsrate verbunden [Griesinger et al. 2006]. Bei einer modifizierten Lutealphasenunterstützung inklusive LH-Aktivität erwies sich das reproduktive *Outcome* in mehreren kontrollierten Studien einem hCG-Trigger hingegen als nicht unterlegen [Castillo et al. 2020]. In der ESHRE-Leitlinie wird die Ovulationsinduktion mit einem GnRH-Agonisten bei High Respondern, die mit einem GnRH-Antagonistenprotokoll behandelt wurden, in Kombination mit einer *Freeze-All*-Strategie angeraten [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Aktuell wird auch die gleichzeitige Gabe von hCG und GnRH-Agonist zur Ovulationsinduktion, der sogenannte

*Dual Trigger*, diskutiert. Eine Erhöhung der klinischen Schwangerschaftsrate ist hierdurch eher nicht zu erwarten, es konnte jedoch gezeigt werden, dass im Vergleich zum hCG-Trigger signifikant mehr reife Eizellen gewonnen werden können [Haas et al. 2020]. Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage wird in der ESHRE-Leitlinie derzeit jedoch vom Einsatz des *Dual Trigger* im Rahmen einer COS zur IVF/ICSI-Behandlung abgeraten [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Wird im Rahmen des Monitorings ein geringes bzw. hohes Ansprechen auf die ovarielle Stimulation festgestellt, so muss unter Umständen anstelle der Ovulationsinduktion ein Abbruch des Zyklus erwogen werden (Abbildung 2). Bei Low Respondern empfiehlt die Leitlinienkommission eine individuelle Beratung hinsichtlich der Schwangerschaftschancen und eine individuelle Entscheidung darüber, ob der Zyklus fortgeführt oder abgebrochen wird. Ein schlechtes Ansprechen per se ist jedoch gemäß der ESHRE-Leitlinie kein ausreichender Grund für einen Zyklusabbruch. Bei High Respondern mit einem drohenden OHSS-Risiko unter Anwendung des GnRH-Agonistenprotokolls stellt der Zyklusabbruch eine mögliche Verfahrensoption dar [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].



**Abbildung 3:** Vergleich der LH-Aktivität verschiedener Ovulationstrigger mit dem physiologischen mittzyklischen LH-Anstieg; modifiziert nach [Castillo et al. 2020]. GnRH: *Gonadotropin-Releasing-Hormon*, hCG: *humanes Choriongonadotropin*, LH: *luteinisierendes Hormon*

## 8 WIE KANN DIE LUTEALPHASE UNTERSTÜTZT WERDEN?

Um die Entwicklung des Endometriums und eine erfolgreiche Implantation zu fördern, wird empfohlen, die Lutealphase durch die Gabe von Progesteron zu unterstützen (Abbildung 2) [Greenbaum et al. 2022; Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer Cochrane-Analyse, die eine höhere Lebendgeburtenrate und fortlaufende Schwangerschaftsrate mit Progesterongabe im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung zeigte [van der Linden et al. 2015]. Progesteron kann in diesem Zusammenhang intramuskulär, subkutan oder vaginal appliziert werden; die derzeitige Datenlage gibt keine Hinweise auf Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit bei den unterschiedlichen Applikationswegen. Für die Dosierung von natürlichem Progesteron in Abhängigkeit der Applikationsform gibt die ESHRE-Leitlinie basierend auf klinischer Erfahrung die in Tabelle 1 aufgeführten Empfehlungen. Die Be-

handlung mit Progesteron sollte innerhalb von drei Tagen nach der Oozyten-Entnahme begonnen und bis mindestens zum Tag des Schwangerschaftstests fortgeführt werden. Neben Progesteron kann laut der ESHRE-Leitlinie auch Dydrogesteron für die Lutealphasenunterstützung (*Off-Label*) erwogen werden [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

**Tabelle 1:** Empfehlungen für die Dosierung von natürlichem Progesteron zur Unterstützung der Lutealphase nach *In-vitro*-Fertilisation/intrazytoplasmatischer Spermieninjektion [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

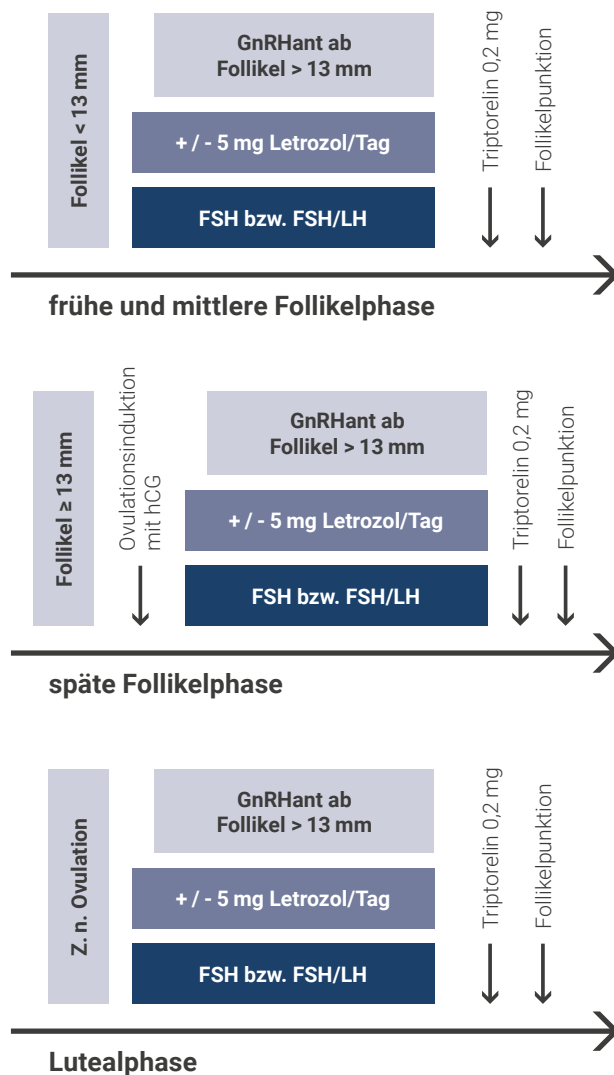
Applikationsform	Dosierung
intramuskulär	50 mg 1 × täglich
subkutan	25 mg 1 × täglich
vaginales Gel	90 mg 1 × täglich
vaginale Weichkapseln	200 mg 3 × täglich
vaginales Zäpfchen	400 mg 2 × täglich

## 9 BESONDERE HERAUSFORDERUNGEN VOR DER STIMULATION

In der Praxis können verschiedenen Situationen auftreten, aus denen sich spezielle Anforderungen an das Vorgehen bei der COS ergeben und die patientinnenindividuell berücksichtigt werden müssen.

Beispielsweise steht für Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion onkologischer Patientinnen oft nur eine limitierte Zeit zur Verfügung, da schnellstmöglich mit der Krebstherapie begonnen werden soll. Dieser Herausforderung kann mithilfe von zwei besonderen Stimulationsverfahren begegnet werden, die auf dem Konzept der multizyklischen Entwicklung von Follikeln beruhen. Demnach gibt es im Verlauf eines Menstruationszyklus zwei bis drei Wellen, in denen sich Follikelkohorten entwickeln. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, die Stimulation nicht nur zu Beginn der Follikelphase zu initiieren, wie es bei der konventionellen Methode praktiziert wird [Sighinolfi et al. 2018]. So wird bei der

*Random-Start*-Stimulation die COS zu einem beliebigen Zeitpunkt im Zyklus gestartet, sodass Wartezeiten bis zum Erreichen der Follikelphase entfallen (Abbildung 4). Studien zeigten, dass mit einer *Random-Start*-Stimulation eine vergleichbare Gesamtanzahl an Oozyten und Zahl reifer Oozyten (Anzahl der Metaphase-II-Oozyten) wie beim konventionellen Protokoll gewonnen werden können. Es zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied, ob die Stimulation während der frühen oder späten Follikelphase oder der Lutealphase begonnen wurde [Cakmak et al. 2014, Pereira et al. 2017]. Jedoch zeigen Daten, dass die Stimulation in der Lutealphase im Vergleich zur Stimulation beginnend in der frühen Follikelphase durchschnittlich zwei Tage länger dauert. Bei einer Stimulation in der späten Follikelphase sollte zunächst eine Ovulationsinduktion durchgeführt werden, wenn der Leitfollikel eine Größe  $\geq 13$  mm aufweist [Balcerek et al. 2020].



**Abbildung 4:** Random-Start-Stimulationsprotokolle in verschiedenen Zyklusphasen; modifiziert nach [Balcerek et al. 2020]. FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, GnRHant: *Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonist*, hCG: humanes Choriongonadotropin LH: luteinisierendes Hormon

Bei der sogenannten *Double-Stimulation* wird zwei bis fünf Tage nach der Follikelpunktion der ersten Stimulation eine zweite Stimulation mit dem Ziel einer zweiten Follikelpunktion im selben Zyklus initiiert. Die derzeitige Datenlage deutet darauf hin, dass mithilfe der zweiten Stimulation die gleiche Anzahl an Oozyten gewonnen werden kann wie bei der ersten Stimulation,

sodass sich die Gesamtzahl der innerhalb eines Zyklus erhaltenen Oozyten deutlich steigern lässt [Sighinolfi et al. 2018]. In der ESHRE-Leitlinie wird, basierend auf klinischer Erfahrung, die *Double-Stimulation* in dringenden Fällen zur Fertilitätsprotektion empfohlen. Zudem wird dieses Protokoll auch bei Low Respondern untersucht [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Eine besondere Herausforderung kann sich auch aus den Wünschen oder Eigenschaften der Patientin ergeben, z. B., wenn diese einen natürlichen Zyklus wünscht, bei dem ohne Stimulation der dominante Follikel des Zyklus genutzt wird. Laut ESHRE-Leitlinie gibt es jedoch keine kontrollierten Studien guter Qualität, die einen natürlichen Zyklus für eine IVF begründen würden [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Ein weiteres Beispiel sind Patientinnen mit Spritzenphobie. Ein Großteil der Substanzen, die im Rahmen der COS zum Einsatz kommen, wird subkutan appliziert und erfordert eine tägliche Anwendung. Für Patientinnen mit Spritzenphobie ist dies eine besondere, möglicherweise nicht zu bewältigende Herausforderung. Für die Gonadotropinstimulation kann die Injektionsfrequenz durch Wahl eines Depotpräparates (Corifolotropin alfa) verringert werden; hier wirkt eine Injektion für etwa sieben Tage. Auch orale Präparate können in dieser Situation Abhilfe schaffen. So kann der vorzeitige LH-Anstieg während der Stimulation alternativ zu den GnRH-Analoga mit oralen Gestagenen, in erster Linie oralem Progesteron, supprimiert werden, wenn kein frischer Embryotransfer geplant ist (siehe Kapitel 4). Darüber hinaus wurden mehrere *Small-Molecule-GnRH-Antagonisten* entwickelt, die ebenfalls oral eingenommen werden und insgesamt eine hohe Bioverfügbarkeit und gute Verträglichkeit gezeigt haben [Wu et al. 2021]. Relugolix, Linzagolix und Elagolix sind zur Behandlung verschiedener hormonsensitiver Erkrankungen zugelassen, jedoch besitzt bisher keines dieser Präparate eine Zulassung für die Anwendung im Rahmen einer COS. Es werden zunächst noch kontrollierte Studien benötigt, bevor orale GnRH-Antagonisten bei einer COS eingesetzt werden können.

## 10 BESONDERE HERAUSFORDERUNGEN WÄHREND DER STIMULATION

Auch nach Beginn der COS können besondere Herausforderungen auftreten, die sich insbesondere aus dem Ansprechen auf die Stimulation ergeben. Beispielsweise kann im Verlauf der Behandlung eine drohende Überstimulation festgestellt werden. Bei Anwendung eines Antagonistenprotokolls, wie für erwartete High und Normal Responder empfohlen, sollte in einem solchen Fall ein GnRH-Agonist-Trigger eingesetzt werden, da dies mit einer Reduktion des Überstimulationsrisikos verbunden ist (siehe Kapitel 7). Daneben wird sowohl für Agonisten- als auch Antagonistenprotokolle eine *Freeze-All*-Strategie empfohlen, um das Risiko eines spät einsetzenden OHSS zu vermeiden [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020]. Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung von Dopamin-Agonisten, welche eine am Pathomechanismus des OHSS beteiligte Erhöhung der vaskulären Permeabilität verhindern können. So zeigte eine Cochrane-Analyse, dass Dopamin-Agonisten, wie Cabergolin, Quinagolid oder Bromocriptin, im Vergleich zu Placebo oder keiner Intervention zu einer Reduktion der Inzidenz von mäßigem oder schwerem OHSS bei Frauen mit hohem OHSS-Risiko führen. Unterschiede hinsichtlich der Lebendgeburtenrate, klinischen Schwangerschaftsrate oder Fehlgeburtenrate bestanden nicht [Tang et al. 2016]. In der ESHRE-Leitlinie wird Cabergolin mit der Begründung einer fehlenden Evidenz nicht als zusätzliche Maßnahme zur Vermeidung des OHSS bei Verwendung eines GnRH-Agonist-Triggers empfohlen [Ovarian Stimulation TEGGO et al. 2020].

Eine weitere besondere Herausforderung stellt ein unerwartet geringes Ansprechen auf die Stimulation dar. In diesem Fall ist eine Überprüfung der *Follicle Output Rate* (FORT) und des *Follicle-to-Oocyte-Index* (FOI) hilfreich. Erstere gibt die Konsistenz zwischen der Anzahl der antralen Follikel zu Beginn und der präovulatorischen Follikel am Ende der COS wieder,

letzterer bemisst die Konsistenz zwischen der Anzahl der antralen Follikel zu Beginn der COS und der entnommenen Oozyten bei der Follikelpunktion. Liegen FORT oder FOI bei < 50 %, weist dies auf eine Hyporesponsivität auf die Gonadotropinstimulation hin. In diesem Fall kann eine molekulargenetische Testung zur Identifikation eines FSH-Rezeptor-Polymorphismus erwogen werden, da mehrere solcher Polymorphismen identifiziert wurden, die das Ansprechen auf FSH beeinflussen. Als Maßnahmen für die Behandlung von unerwarteten Low Respondern wird vorgeschlagen, in den nachfolgenden Zyklen rekombinante Gonadotropine den urinären Produkten vorzuziehen, die FSH-Dosis zu erhöhen und/oder die Stimulation mit rekombinantem LH zu supplementieren [Conforti et al. 2019].

Dass bei der Follikelpunktion keine Oozyten gewonnen werden, ist ein weiteres Beispiel für besondere Situationen im Verlauf einer COS. Falls nach drei bis fünf punktierten, reifen Follikeln > 14 mm keine Eizelle entnommen werden kann, sollte die Punktion unterbrochen werden. Wurde für die Ovulationsinduktion ein hCG-Trigger genutzt, sollte direkt die hCG-Konzentration im Urin bestimmt werden, um eine korrekte hCG-Anwendung zu überprüfen. Ist das Testergebnis positiv, wird empfohlen die Punktion fortzusetzen. Bei einem negativen Testergebnis besteht hingegen die Möglichkeit einen *Rescue*-Trigger (10.000 IE hCG einer anderen Charge) einzusetzen und die Punktion 36 Stunden später zu wiederholen. Für Patientinnen, die einen GnRH-Agonist-Trigger erhielten, ist ein hCG-Urintest nicht sinnvoll. Bei diesem Patientinnenkollektiv ist ebenfalls ein hCG-*Rescue*-Trigger möglich, doch diese Strategie kann mit einem erhöhten OHSS-Risiko einhergehen, insbesondere wenn der GnRH-Agonist-Trigger zur Prophylaxe eines OHSS eingesetzt wurde [Elnashar 2021].

## 11 FAZIT

Die COS legt den Grundstein für einen erfolgreichen Ausgang einer IVF/ICSI-Behandlung und kommt außerdem im Rahmen von Fertilitätsprotektion und *Social Freezing* zum Einsatz. Um geeignete Protokolle und Dosierungen auswählen zu können, ist vor der Stimulation eine Abschätzung des erwarteten Ansprechens (Low, Normal oder High Responder) erforderlich. Als geeignete prädiktive Biomarker werden hierfür der AFC und der AMH-Spiegel empfohlen. Die für die ovarielle Stimulation benötigte erhöhte und verlängerte FSH-Exposition kann mithilfe verschiedener rekombinanter FSH-Varianten, hMG oder indirekt wirkender Präparate, wie Clomifencitrat erzielt werden. Dies erfolgt im Zusammenhang mit einer Behandlung zur Suppression des mittzyklischen LH-Anstiegs zwecks Inhibition einer vorzeitigen Ovulation. Hierfür stehen GnRH-Antagonisten im

fixen oder flexiblen Protokoll, GnRH-Agonisten im langen oder kurzen Protokoll sowie orale Gestagene zur Verfügung. Die Ovulation wird schließlich mithilfe von hCG oder einem GnRH-Agonisten zu einem geeigneten Zeitpunkt gezielt ausgelöst. Zur Unterstützung der Lutealphase wird Progesteron empfohlen, das in verschiedenen Applikationsformen verfügbar ist. Die im Jahr 2020 veröffentlichte ESHRE-Leitlinie gibt Empfehlungen zu den einzelnen Elementen der COS und bietet Reproduktionsmediziner\*innen bei der Vielzahl an Substanzen und Protokollen eine wissenschaftlich fundierte Entscheidungshilfe. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass die COS immer einer individuellen Herangehensweise bedarf, welche die unterschiedlichen Voraussetzungen und Bedürfnisse der Patientinnen vor und während der Behandlung berücksichtigt.

## 12 LITERATUR

- Al-Inany H**, Aboulghar MA, Mansour RT, et al. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online* 2005;10(5):567 – 70
- Al-Inany HG**, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(4):Cd001750
- Alvigi C**, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertility and Sterility* 2016;105(6):1452 – 3
- Balasz J** und Fábregues F. Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(3):265 – 74
- Balcerek M**, Barnbrock A, Behringer K, et al. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. Schmidt & Klaunig, Kiel, 2020
- Brinsden P**, Akagbosu F, Gibbons LM, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;73(1):114 – 6
- Broer SL**, Dölleman M, van Disseldorp J, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013a;100(2):420 – 9.e7
- Broer SL**, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013b;19(1):26 – 36
- Cakmak H**, Mok-Lin E, Katz A, et al. Random start controlled ovarian stimulation results in high oocyte developmental competence and embryo quality. *Fertil Steril* 2014;102(3):e164
- Castillo JC**, Haahr T, Martínez-Moya M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation trigger – OHSS prevention and use of modified luteal phase support for fresh embryo transfer. *Ups J Med Sci* 2020;125(2):131 – 7
- Conforti A**, Esteves SC, Cimadomo D, et al. Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin. *Front Endocrinol* 2019;10:387
- Devroey P**, Polyzos NP und Blockeel C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26(10):2593 – 7
- DIR**. Jahrbuch 2021 inklusive FertiPROTEKT. Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2022; Sonderheft 4
- Elashar AM**. Empty follicle syndrome. In: Sharif K und Coomarasamy A (Hrsg.), *Assisted Reproduction Techniques*. 2021;337 – 43
- Fachinfo-Service**. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2023. <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 21.03.2023
- Filippi F**, Reschini M, Polledri E, et al. Progestin-primed ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: a comparative study. *PLoS One* 2023;18(3):e0280238

- Findeklee S**, Grewe S und Diedrich K. Ovarielle Stimulation bei unerfülltem Kinderwunsch. *Der Gynäkologe* 2021;54(6):447 – 53
- Greenbaum S**, Athavale A, Hershko Klement A, et al. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfers. *Front Reprod Health* 2022;4:919948
- Griesinger G**, Diedrich K, Devroey P, et al. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(2):159 – 68
- Griesinger G**, Verweij PJ, Gates D, et al. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in patients treated with corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH antagonist protocol. *PLoS One* 2016;11(3):e0149615
- Guan S**, Feng Y, Huang Y, et al. Progesterin-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol* 2021;12:702558
- Haas J**, Bassil R, Samara N, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod* 2020;35(7):1648 – 54
- Harlin J**, Csemiczky G, Wramsby H, et al. Recombinant follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization treatment-clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. *Hum Reprod* 2000;15(2):239 – 44
- Howles CM**. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod Update* 1996;2(2):172 – 91
- Kuang Y**, Chen Q, Fu Y, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2015;104(1):62 – 70.e3
- Kwan I**, Bhattacharya S und Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4(4):Cd005289
- La Marca A** und Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online* 2019;39(2):321 – 31
- Lunenfeld B**, Bilger W, Longobardi S, et al. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. *Front Endocrinol* 2019;10:429
- Oh SR**, Choe SY und Cho YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clin Exp Reprod Med* 2019;46(2):50 – 9
- Olijve W**, de Boer W, Mulders JW, et al. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod* 1996;2(5):371 – 82
- Olsson H**, Sandström R und Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol* 2014;54(11):1299 – 307
- Ovarian Stimulation TEGGO**, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020;2020(2):hoaa009
- Pereira N**, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, et al. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. *Reprod Biomed Online* 2017;35(4):400 – 6
- Rettenbacher M**, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online* 2015;30(5):504 – 13
- Sighinolfi G**, Sunkara SK und La Marca A. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: from conventional to random and double stimulation. *Reprod Biomed Online* 2018;37(4):489 – 97
- Siristatidis CS**, Gibreel A, Basios G, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(11):Cd006919
- Strowitzki T**, Kuczynski W, Mueller A, et al. Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:1
- Tang H**, Mourad S, Zhai SD, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):Cd008605
- Teede H**, Misso M, Costello M, et al. International evidencebased guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2018. [https://www.monash.edu/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf). Abgerufen am 13.07.2023
- Trinchard-Lugan I**, Khan A, Porchet HC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human chorionic gonadotrophin in healthy male and female volunteers. *Reprod Biomed Online* 2002;4(2):106 – 15
- van der Linden M**, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(7):Cd009154
- Wu HM**, Chang HM und Leung PCK. Gonadotropin-releasing hormone analogs: mechanisms of action and clinical applications in female reproduction. *Front Neuroendocrinol* 2021;60:100876
- Wyns C**, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2022;2022(3):hoac022
- Yu S**, Long H, Chang HY, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2018;33(2):229 – 37



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/ovarielle-stimulation/>

## 10 LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Die Leitlinie der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) empfiehlt zur Bestimmung der Ovarialreserve und des ovariellen Ansprechens **zwei prädiktive Marker**. Welche sind dies?
  - A) Antraler Follikelcount (AFC) und Anti-Müller-Hormon (AMH)
  - B) AFC und Alter
  - C) AMH und Body-Mass-Index (BMI)
  - D) AMH und Alter
  - E) Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und Alter
  
2. Welche Aussage zu FSH-Varianten im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation (COS) ist **falsch**?
  - A) Die Aminosäuresequenz von rekombinantem FSH ist identisch zu endogenem humanem FSH.
  - B) Rekombinante FSH-Varianten sind Follitropin alfa, beta und delta sowie Corifollitropin alfa.
  - C) Follitropin delta weist eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 70 Stunden auf.
  - D) Seit dem Jahr 2014 stehen zwei Biosimilars von Follitropin alfa zur Verfügung.
  - E) Humanes Menopausengonadotropin (hMG, Menotropin) enthält FSH und LH-(luteinisierendes-Hormon-)Aktivität im Verhältnis von 1:1.
  
3. Welche Aussage zur indirekten Beeinflussung der FSH-Exposition mittels Clomifencitrat oder Letrozol ist **richtig**?
  - A) Die Substanzen werden intramuskulär verabreicht.
  - B) Die Substanzen werden subkutan verabreicht.
  - C) Bei Clomifencitrat handelt es sich um einen Aromatasehemmer, der die periphere Östrogensynthese inhibiert.
  - D) Clomifencitrat ist zur Induktion der Ovulation bei Frauen mit Sterilität infolge von Anovulation zugelassen.
  - E) Bei Letrozol handelt es sich um einen selektiven Östrogenrezeptormodulator.
  
4. Welche Aussage zu Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Antagonisten- und Agonistenprotokollen ist **falsch**?
  - A) Die Behandlung mit GnRH-Antagonisten kann entweder an einem festgelegten Tag nach Beginn der Stimulation mit Gonadotropinen oder in Abhängigkeit von der Follikelgröße gestartet werden.
  - B) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten wird im langen Protokoll in der Mitte der Lutealphase (Tag 21 – 23) des Vorzyklus gestartet.
  - C) Die Behandlung mit GnRH-Agonisten wird im kurzen Protokoll zu Beginn der Menstruationsblutung wenige Tage vor Start der Gonadotropingabe gestartet.
  - D) Die GnRH-Antagonisten und -Agonisten sind hinsichtlich der reproduktiven *Outcomes* gleichwertig.
  - E) Das GnRH-Agonistenprotokoll ist mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) verbunden.
  
5. Welche Aussage zu den Empfehlungen für Stimulationsprotokolle ist **richtig**?
  - A) Bei erwarteten Low Respondern wird empfohlen, das GnRH-Agonistenprotokoll dem GnRH-Antagonistenprotokoll vorzuziehen.
  - B) Bei erwarteten Low Respondern wird eine erhöhte Gonadotropin-Dosis von mindestens 300 IE empfohlen.
  - C) Bei erwarteten High Respondern wird empfohlen, das GnRH-Antagonistenprotokoll dem GnRH-Agonistenprotokoll vorzuziehen.
  - D) Bei erwarteten Normal Respondern wird eine Letrozol-Zugabe zu Gonadotropinen empfohlen.
  - E) Für Patientinnen, bei denen eine COS im Rahmen der Fertilitätsprotektion durchgeführt wird, eignet sich bevorzugt das GnRH-Agonistenprotokoll.

6. Füllen Sie die Lücken des folgenden Satzes: Eine **Anzahl** von > \_\_ Follikeln mit einer **Größe**  $\geq$  \_\_ mm am Tag der Ovulationsinduktion ist mit einem erhöhten Risiko für ein moderates oder schweres OHSS verbunden.

- A) 11; 15
- B) 11; 18
- C) 14; 11
- D) 16; 8
- E) 18; 11

7. Welche Aussage zur Ovulationsinduktion ist falsch?

- A) Meist erfolgt das sogenannte *Triggering*, wenn mehrere der führenden Follikel eine Größe zwischen 16 und 22 mm erreicht haben.
- B) Das humane Choriongonadotropin (hCG) kann bei jedem Stimulationsprotokoll eingesetzt werden.
- C) Ein GnRH-Agonist kann lediglich im Kontext eines Antagonistenprotokolls als Ovulationstrigger verwendet werden.
- D) Die LH-Aktivität von hCG ähnelt dem physiologischen Verlauf.
- E) Vorteil des GnRH-Agonist-Triggers ist die nahezu vollständige Vermeidung des Überstimulationsrisikos.

8. In der ESHRE-Leitlinie wird Progesteron für die **Lutealphasenunterstützung** empfohlen. Ab welchem Zeitpunkt sollte dies angewendet werden?

- A) Innerhalb von drei Tagen nach der Oozyten-Entnahme
- B) Innerhalb von sechs Tagen nach der Oozyten-Entnahme
- C) Eine Woche nach der Oozyten-Entnahme
- D) Zehn Tage nach der Oozyten-Entnahme
- E) Zwei Wochen nach der Oozyten-Entnahme

9. Welche Aussage zu alternativen Stimulationsprotokollen ist falsch?

- A) Bei der *Random-Start-Stimulation* wird die COS zu einem beliebigen Zeitpunkt im Zyklus gestartet, sodass Wartezeiten bis zum Erreichen der Follikelphase entfallen.
- B) Studien zeigten, dass die Gesamtanzahl an Oozyten mit einer *Random-Start-Stimulation* geringer ausfällt als bei einem konventionellen Protokoll.
- C) Eine Stimulation in der Lutealphase dauert im Vergleich zu einer in der frühen Follikelphase beginnenden Stimulation durchschnittlich zwei Tage länger.
- D) Bei der sogenannten *Double-Stimulation* wird zwei bis fünf Tage nach der Follikelpunktion der ersten Stimulation eine zweite Stimulation mit dem Ziel einer zweiten Follikelpunktion im selben Zyklus initiiert.
- E) In der ESHRE-Leitlinie wird die *Double-Stimulation* in dringenden Fällen zur Fertilitätsprotektion empfohlen.

10. Während der Stimulation können besondere Herausforderungen auftreten. Welche Aussage zu diesen Situationen ist richtig?

- A) Bei drohender Überstimulation wird ein frischer Embryotransfer gegenüber einer *Freeze-All-Strategie* bevorzugt.
- B) Liegen die *Follicle Output Rate* (FORT) und der *Follicle-to-Oocyte-Index* (FOI) bei einem unerwartet geringen Ansprechen bei > 60 %, weist dies auf eine Hyporesponsivität hin.
- C) Es wurden mehrere FSH-Rezeptor-Polymorphismen identifiziert, die das Ansprechen auf FSH beeinflussen.
- D) Falls nach drei bis fünf punktierten, reifen Follikeln keine Oozyten gewonnen werden und für die Ovulationsinduktion ein GnRH-Agonist-Trigger genutzt wurde, sollte direkt die hCG-Konzentration im Urin bestimmt werden.
- E) Bei einem positiven hCG-Test nach unterbrochener Follikelpunktion sollte ein *Rescue-Trigger* eingesetzt werden.



## IMPRESSUM

### AUTOREN

**Dr. med. Philippos Edimiris**

Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD),  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Gebäude 14.75, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

### INTERESSENKONFLIKTE

Gedeon Richter, Ferring, Merck, Theramex, Organon.

**Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel**

Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD),  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Gebäude 14.75, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

### INTERESSENKONFLIKTE

Keine

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Christian Adler  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von GEDEON RICHTER PHARMA GmbH mit insgesamt 21.215 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.