

Gynäkologie 2025 · 58:484–492
<https://doi.org/10.1007/s00129-025-05391-6>
 Angenommen: 6. Juni 2025
 Online publiziert: 14. Juli 2025
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2025

Redaktion

Klaus Diedrich, Lübeck
 Sebastian Findelee, Göttingen



Das Agonisten-Protokoll bei der ovariellen Stimulation

Markus S. Kupka^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland

² Kinderwunschzentrum Altonaer Straße, Medizinisches Versorgungszentrum GbR im Gynaekologikum Hamburg, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung

Der Einsatz von GnRH (Gonadotropin-releasing Hormon)-Agonisten ist in Deutschland in den vergangenen 18 Jahren stark zurückgegangen, sowohl im langen als auch im kurzen Protokoll. Dennoch sind überdurchschnittlich bessere Schwangerschaftsraten analysiert worden – im Vergleich zum Antagonistenprotokoll. Die Gründe hierbei sind vielfältig. Ein Aspekt ist die deutlich geringere Gefahr einer Überstimulation im Antagonistenprotokoll.

Schlüsselwörter

Schwangerschaftsrate · Patientensicherheit · In-vitro-Fertilisation · Embryotransfer · Ovarielles Überstimulationssyndrom

In diesem Beitrag

- Klinische Anwendung
- Einsatz der GnRH-Agonisten in Deutschland
- Internationale Empfehlungen

Hintergrund

Die Geschichte der Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) ist eng mit der Entdeckung des Hormons GnRH und der Entwicklung von Therapien zur Beeinflussung des Hormonsystems verbunden.

Diese Stoffe haben sich seit ihrer Einführung in der Medizin als wichtige therapeutische Werkzeuge erwiesen, insbesondere bei hormonabhängigen Erkrankungen.

Einem Nobelpreisträger für Physiologie, Andrew Victor Schally, gelang es in den früheren 1970er-Jahren, TRH („thyrotropin-releasing hormone“) und GnRH zu isolieren und synthetisch herzustellen [30].

Es muss dabei erwähnt werden, dass unabhängig voneinander dies auch Roger Guillemin gelang.

Bei GnRH handelt es sich um ein körpereigenes Dekapeptid, das aus 10 Aminosäuren besteht und im Hypothalamus produziert wird. Es reguliert dabei die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) der Hypophyse.

Nachdem die Struktur bekannt war, begann die Entwicklung von synthetischen Analoga, welche die natürliche Wirkung imitieren oder modulieren sollten (■ **Abb. 1**).

Durch Modifikation des Dekapeptids an Position 6 und/oder 10 ist es gelungen, die Wirksamkeit und die Wirkungsdauer teilweise um den Faktor 100 zu steigern.

Die Anwendung solcher GnRH-Analoga kann intranasal, subkutan, intramuskulär, täglich oder als Depot alle 4 Wochen erfolgen. Direkt nach Verabreichung des Agonisten kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von FSH und LH (Flare-up-Effekt). Bereits wenige Tage später kommt es jedoch zu einer Desensibilisierung und Downregulation des Rezeptors [28].

Die Entwicklung der unterschiedlichen Präparate mit den sich wandelnden Indikationen wird in Form einer Übersicht in ■ **Tab. 1** gezeigt.

Bereits 1978 wurde Gonadorelin zur Behandlung des Kryptorchismus eingesetzt. Dabei konnte das Medikament als Nasenspray, Injektion oder in einer Pumpfunktion genutzt werden.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

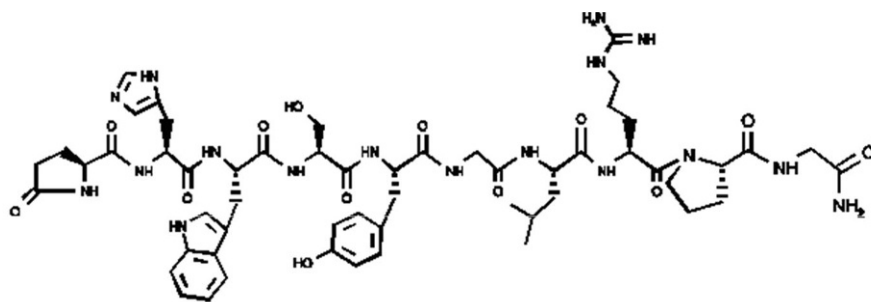
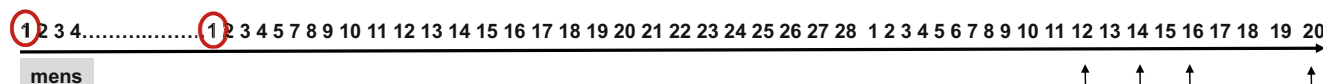


Abb. 1 ◀ GnRH(Gonadotropin-releasing-Hormon)-Dekapeptid-Struktur und Modifikationen. (Quelle: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fediss.sub.uni-hamburg.de%2Fbitstream%2Ffediss%2F5352%2F1%2FDissertation.pdf&psig=AOvVaw3ChFHvmZ4KL3w1PhbSvmfq&ust=1751748711095000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBQQjRxqFwoTCIioq9CKpI4DFQAAAAAdAAAAABAE>)

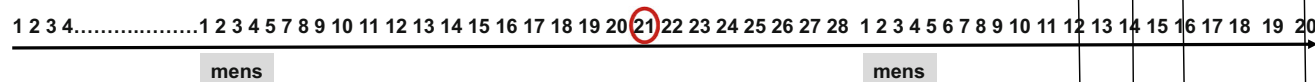
Gonadotropin-Releasing Hormon: <Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Triptorelin	Decapeptyl (Ferring)	Glu - His -Trp - Ser - Tyr- Trp - Leu- Arg- Pro - Gly-NH ₂
Leuprolid	Enantone (Takeda)	Glu - His -Trp - Ser - Tyr- Leu- Leu- Arg- Pro - NH ₂
Buserelin	Suprecur (Galen)	Glu - His -Trp - Ser - Tyr- Ser - Leu- Arg- Pro - NH ₂
Goserelin	Zoladex (AstraZeneca)	Glu - His -Trp - Ser - Tyr- Ser - Leu- Arg- Pro - Aza-Gly-NH ₂
Nafarelin	Synarela (Pharmacia)	Glu - His -Trp - Ser - Tyr- Nal - Leu- Arg- Pro - Gly-NH ₂

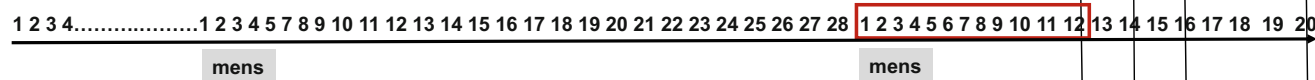
ultra-langes Protokoll (GnRh-Agonist Depot z.B. über 3 Monate, ggf. mehrfach, am Tag 1, ggf. Monate vor Stimulation)



langes Protokoll (GnRh-Agonist Depot, in der Regel am Tag 21 des Vorzyklus)



kurzes Protokoll (GnRh-Agonist täglich, in der Regel Tag 1 – 12)



ultra-kurzes Protokoll (GnRh-Agonist täglich in der Regel Tag 1 bis nur Tag 4)

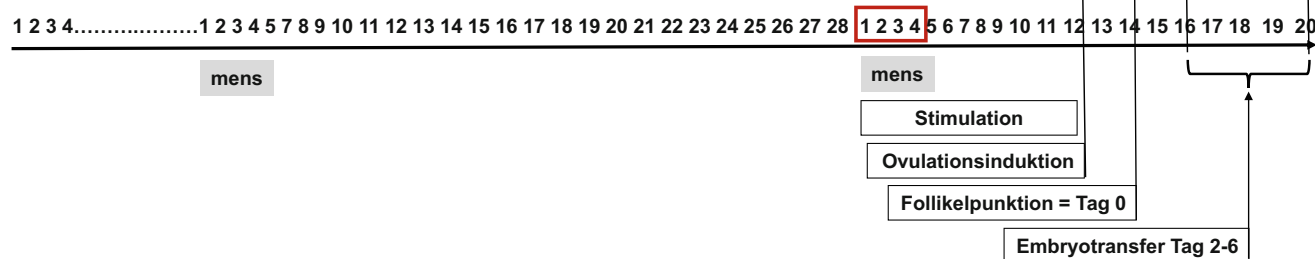


Abb. 2 ▲ GnRH(Gonadotropin-releasing-Hormon)-Agonistenprotokolle in der assistierten Reproduktion

Wie oft fanden Neuerungen aus dem Bereich der Reproduktion zunächst in der Veterinärmedizin statt. 1981 wurde Fertilin als Injektion eingesetzt.

Das Prostatakarzinom und das Mamma-karzinom waren, ebenso wie die Endometrio-se und auch Uterusmyome, zunächst Einsatzbereiche der Agonisten, die in den 1980er-Jahren zugelassen wurden. Die Pu-

bertas praecox und auch die Einsatzmög-lichkeiten in der assistierten Reproduktion folgten.

Der Gutachter selber hat noch seine Doktorarbeit über das Präparat Decapeptyl-Depot 1991 geschrieben, was zu dieser Zeit ausschließlich beim Prostatakar-zinom zugelassen war und in der Repro-duktionsmedizin erst für Studien etabliert

wurden [22]. Die Eigenschaft hier war die Langwirksamkeit über 4 Wochen bei einer Injektion intramuskulär.

Klinische Anwendung

Je nach Lehrbuch findet man 2–4 unter-schiedliche Protokolle, um GnRH-Agonis-ten im Bereich der Reproduktionsmedi-

Tab. 1 Einsatzbereiche von GnRH(Gonadotropin-releasing-Hormon)-Agonisten und Applikationsformen [33]				
Wirkstoff	Handelsname	Anwendung	Applikation	Einführung
Gonadorelin	Factrel	Kryptorchismus Pubertas tarda Diagnostische Substanz (Hypophysenerkrankungen) Hypogonadotropher Hypogonadismus Veterinärmedizin (assistierte Reproduktion)	Injektion Infusion Pumpe Nasenspray	1978
Fertirelin	Ovalyse	Veterinärmedizin (assistierte Reproduktion)	Injektion	1981
Buserelin	Suprefact	Brustkrebs Endometriale Hyperplasie Endometriose Infertilität (assistierte Reproduktion) Prostatakarzinom Uterus myomatosus	Nasenspray Injektion Implantat	1984
Leuprorelin	Lupron Eligard Procren Prostap Staladex	Brustkrebs Endometriose Menorrhagie Pubertas praecox Prostatakarzinom Uterus myomatosus	Injektion Implantat	1985
Triptorelin	Decapeptyl	Brustkrebs Endometriose Infertilität (assistierte Reproduktion) Paraphilien Pubertas praecox Prostatakarzinom Uterus myomatosus	Injektion	1986
Goserelin	Zoladex	–	–	–
Nafarelin	Synarela	Pubertas praecox Endometriose	Nasenspray	1990
Deslorelin	Ovuplant Suprelorin	Veterinärmedizin (assistierte Reproduktion) Chemische Kastration	Implantat Injektion	1994

Tab. 2 Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer bei IVF/ICSI-Zyklen mit hMG/rec-FSH und GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten in Deutschland von 2008–2015							
		IVF GnRH-A kurz	IVF GnRH-A lang	IVF Antagonist	ICSI GnRH-A kurz	ICSI GnRH-A lang	ICSI Antagonist
2008	rec-FSH	24,9	33,0	31,9	23,6	32,1	28,8
	hMG	27,5	28,8	26,5	21,8	29,4	23,2
2009	rec-FSH	33,4	34,0	30,1	25,4	33,3	23,7
	hMG	29,2	29,3	25,1	23,2	29,3	23,7
2010	rec-FSH	26,5	34,8	32,0	25,6	34,2	31,1
	hMG	27,3	27,2	28,0	30,0	29,7	24,2
2011	rec-FSH	28,4	35,5	33,8	22,9	33,5	31,2
	hMG	29,2	28,7	26,5	20,5	27,9	25,2
2012	rec-FSH	21,6	35,5	33,5	25,7	34,0	31,2
	hMG	25,8	27,7	24,5	24,7	28,1	22,7
2013	rec-FSH	28,8	39,5	34,9	24,5	35,7	33,0
	hMG	32,1	33,2	28,9	23,9	31,4	24,0
2014	rec-FSH	31,1	41,0	35,0	26,0	36,5	34,1
	hMG	32,1	32,0	30,1	26,3	31,4	25,9
2015	rec-FSH	32,6	39,4	35,4	26,0	36,7	34,1
	hMG	28,4	33,0	29,9	26,0	31,4	25,9

GnRH Gonadotropin-releasing Hormon, *GnRH-A* GnRH-Agonisten, *ICSI* intrazytoplasmatische Spermieninjektion, *IVF* In-vitro-Fertilisation, *hMG* „human menopausal gonadotropin“, *rec-FSH* rekombinantes follikelstimulierendes Hormon

langes Protokoll

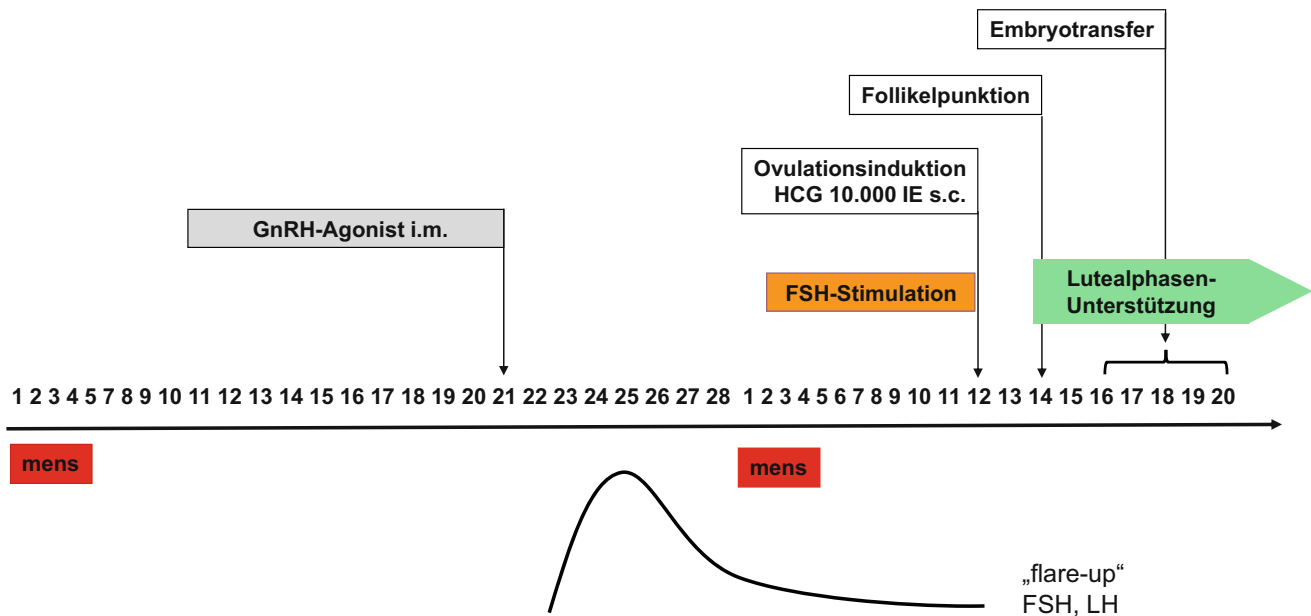


Abb. 3 ▲ Flare-up-Effekt im langen Protokoll. FSH Follikelstimulierendes Hormon, GnRH Gonadotropin-releasing-Hormon, HCG humanes Choriongonadotropin, LH luteinisierendes Hormon, mens Menstruation

zin einzusetzen. Der Vollständigkeit halber seien hier alle 4 Protokolle aufgelistet (▣ Abb. 2).

Das ultralange Protokoll wird in der Regel bei ausgeprägter Endometriose eingesetzt und kann eine Vorbehandlung über mehrere Monate beinhalten.

Dann erfolgen zu einem frei wählbaren Zeitpunkt der Beginn der kontrollierten ovariellen Stimulation, die Ovulationsinduktion und dann die Follikelpunktion mit anschließendem Embryotransfer.

Beim langen Protokoll wird in der Regel im Vorzyklus der eigentlichen IVF/ICSI (In-vitro-Fertilisation/intrazytoplasmatische Spermieninjektion)-Behandlung am ca. 21. Zyklustag ein GnRH-Agonisten-Depotpräparat appliziert.

Die Auswahl des Applikationstages geschieht hierbei ausschließlich vor dem Hintergrund, dass dann der Flare-up-Effekt zu einer Menstruation zum ungefähr üblichen Zeitpunkt führt, sodass für die Patientin nicht unmittelbar erkennbar ist, dass bereits die Wirkung der Gonadotropin-Suppression erreicht wird.

Das lange Protokoll wurde über viele Jahre in vielen reproduktionsmedizinischen Einheiten eingesetzt, weil es noch keine GnRH-Antagonisten-Präparate gab und weil der Beginn der Stimulation nach Suppression völlig frei wählbar war, sodass auch hier die Möglichkeit bestand, ohne Wochenendarbeit eine Behandlung durchzuführen (▣ Abb. 3).

Mit Beginn der Menstruation beginnt dann auch die kontrollierte ovarielle Stimulation.

Beim kurzen Protokoll erfolgt der Einsatz von kurz wirksamen GnRH-Agonisten ab dem etwa zweiten bis dritten Zyklustag. Es wird dann der Flare-up-Effekt zur Stimulationsoptimierung ausgenutzt, bis die volle Wirkung der Suppression erreicht ist.

Beim ultrakurzen Protokoll wird lediglich auf den Effekt des Flare-up abgehoben.

Der Flare-up-Effekt bewirkt ein einmaliges Ausschütten von in der Hypophyse noch vorhandenem FSH und LH, bevor dann der Suppressionseffekt einsetzt.

Einsatz der GnRH-Agonisten in Deutschland

Zur Beurteilung der aktuellen Einsatzmöglichkeiten eines Agonisten-Protokolls werden die Daten des Deutschen IVF-Registers (DIR) analysiert (▣ Abb. 4).

Hier gibt es seit vielen Jahren eine standardisierte Analyse von Daten, bei der auch die Stimulationspräparate berücksichtigt werden.

Ein Beispiel hierfür ist die Datenanalyse aus dem Jahr 2007.

» Von 2006–2023 hat der Einsatz des langen Protokolls deutlich abgenommen

Um eine Trendentwicklung verfolgen zu können, hat der Autor die Jahresberichte des DIR vom Jahre 2006–2023 dahingehend analysiert, wie häufig der Einsatz von GnRH-Agonisten erfolgte. Dabei konnte zwischen dem kurzen und langen Protokoll unterschieden werden, und es ließ sich auch ein Vergleich zu den



Klin. SS-Raten in Abhängigkeit von der Stimulation 2007

IVF	u-FSH	rec-FSH	hMG	u-FSH u. hMG	rec-FSH u. hMG	Sonstige*	Keine Angaben	Summe
GnRH-kurz	18	472	628	6	144	5	0,00	1.273
Transferrate (%)	88,89	89,83	93,31	100,00	88,19	100,00	0,00	91,44
SS/Transfer (%)	25,00	28,30	33,11	16,67	22,05	20,00	0,00	29,90
Geb./Behandlung (%)	16,67	9,11	10,03	0,00	8,33	0,00	0,00	9,51
Geb./Transfer (%)	18,75	10,14	10,75	0,00	9,45	0,00	0,00	10,40
Abort/SS (%)	25,00	21,67	19,07	0,00	14,29	0,00	0,00	19,54
GnRH-lang	137	3.356	1.143	40	763	275	2	5.716
Transferrate (%)	92,70	89,63	90,20	100,00	90,43	87,64	100,00	89,91
SS/Transfer (%)	25,20	33,52	30,39	15,00	29,57	30,83	0,00	31,87
Geb./Behandlung (%)	13,14	14,24	12,69	5,00	11,53	9,09	0,00	13,23
Geb./Transfer (%)	14,17	15,91	14,08	5,00	12,75	10,42	0,00	14,73
Abort/SS (%)	25,00	18,37	19,49	19,49	20,10	13,51		18,64
ohne Analoga	1	62	30	9	21	57	21	201
Transferrate (%)	100,00	93,55	93,33	77,78	80,95	82,46	76,19	86,57
SS/Transfer (%)	100,00	31,58	42,86	0,00	29,41	25,53	18,75	29,48
Geb./Behandlung (%)	0,00	6,45	13,33	0,00	9,52	1,75	14,29	6,97
Geb./Transfer (%)	0,00	7,02	14,29	0,00	11,76	2,13	18,75	8,09
Abort/SS (%)	0,00	22,22	16,67		40,00	33,33	0,00	23,53
Antagonisten	32	1.716	667	21	300	435	1	3.172
Transferrate (%)	84,38	90,15	88,46	100,00	86,00	86,44	100,00	88,90
SS/Transfer (%)	18,52	31,16	24,07	14,29	22,48	27,13	100,00	28,12
Geb./Behandlung (%)	0,00	10,72	9,15	9,52	7,67	9,20	0,00	9,77
Geb./Transfer (%)	0,00	11,89	10,34	9,52	8,91	10,64	0,00	10,99
Abort/SS (%)	40,00	20,54	28,17	0,00	36,21	30,39	0,00	24,34
Summe	188	5.606	2.468	76	1.228	772	24	10.362

ICSI	u-FSH	rec-FSH	hMG	u-FSH u. hMG	rec-FSH u. hMG	Sonstige*	Keine Angaben	Summe
GnRH-kurz	145	1.318	1.017	33	512	23	5	3.053
Transferrate (%)	91,03	93,70	91,15	90,91	91,60	91,30	100,00	92,34
SS/Transfer (%)	21,54	23,11	23,84	10,00	14,93	23,81	0,00	21,74
Geb./Behandlung (%)	5,52	8,12	7,67	6,06	2,93	0,00	0,00	6,88
Geb./Transfer (%)	6,15	8,52	8,41	6,67	3,20	0,00	0,00	7,39
Abort/SS (%)	32,14	22,81	18,55	33,33	25,71	20,00		22,06
GnRH-lang	253	9.780	2.852	73	2.734	788	9	16.489
Transferrate (%)	95,26	93,62	94,64	90,41	94,95	88,45	77,78	93,77
SS/Transfer (%)	37,76	32,51	28,75	31,82	29,35	34,72	14,29	31,49
Geb./Behandlung (%)	23,72	14,63	13,81	15,07	12,29	9,14	11,11	13,98
Geb./Transfer (%)	24,90	15,65	14,56	16,67	12,94	10,33	14,29	14,91
Abort/SS (%)	15,38	19,89	18,73	14,29	18,77	20,25	0,00	19,43
ohne Analoga	7	193	98	3	59	120	109	589
Transferrate (%)	85,71	92,23	91,84	100,00	93,22	87,50	69,72	87,10
SS/Transfer (%)	50,00	28,09	14,61	33,33	20,00	12,38	16,00	20,16
Geb./Behandlung (%)	28,57	7,25	8,16	33,33	6,78	3,33	3,67	6,28
Geb./Transfer (%)	33,33	7,87	8,99	33,33	7,27	3,81	5,33	7,24
Abort/SS (%)	33,33	33,33	7,69	0,00	45,45	38,46	33,33	28,16
Antagonisten	67	4.860	1.312	88	1.108	930	2	8.367
Transferrate (%)	95,52	93,56	89,02	92,05	90,16	88,60	100,00	91,85
SS/Transfer (%)	29,69	29,85	22,35	12,50	19,74	23,69	50,00	26,56
Geb./Behandlung (%)	8,96	12,47	9,68	2,27	8,94	9,35	50,00	11,09
Geb./Transfer (%)	9,38	13,33	10,87	2,50	9,92	10,57	50,00	12,08
Abort/SS (%)	5,26	18,35	19,16	20,00	18,27	23,08	0,00	18,77
Summe	472	16.151	5.279	197	4.413	1.861	125	28.498

*) z. B. rec-LH/rec-FSH, Clomifen/rec-FSH, Clomifen/hMG etc.

Es wurden nur prospektiv erfasste Daten verwendet.

Abb. 4 ◀ Schwangerschaftsraten nach Stimulationsprotokoll [4].
DfR Deutsches IVF-Register, FSH follikelstimulierendes Hormon, hMG „human menopausal gonadotropin“, Geb. Geburt, GnRH Gonadotropin-releasing-Hormon, ICSI intrazytoplasmatische Spermieninjektion, IVF In-vitro-Fertilisation, LH luteinisierendes Hormon, rec rekombinant(es), SS Schwangerschaft, u urinär(es)

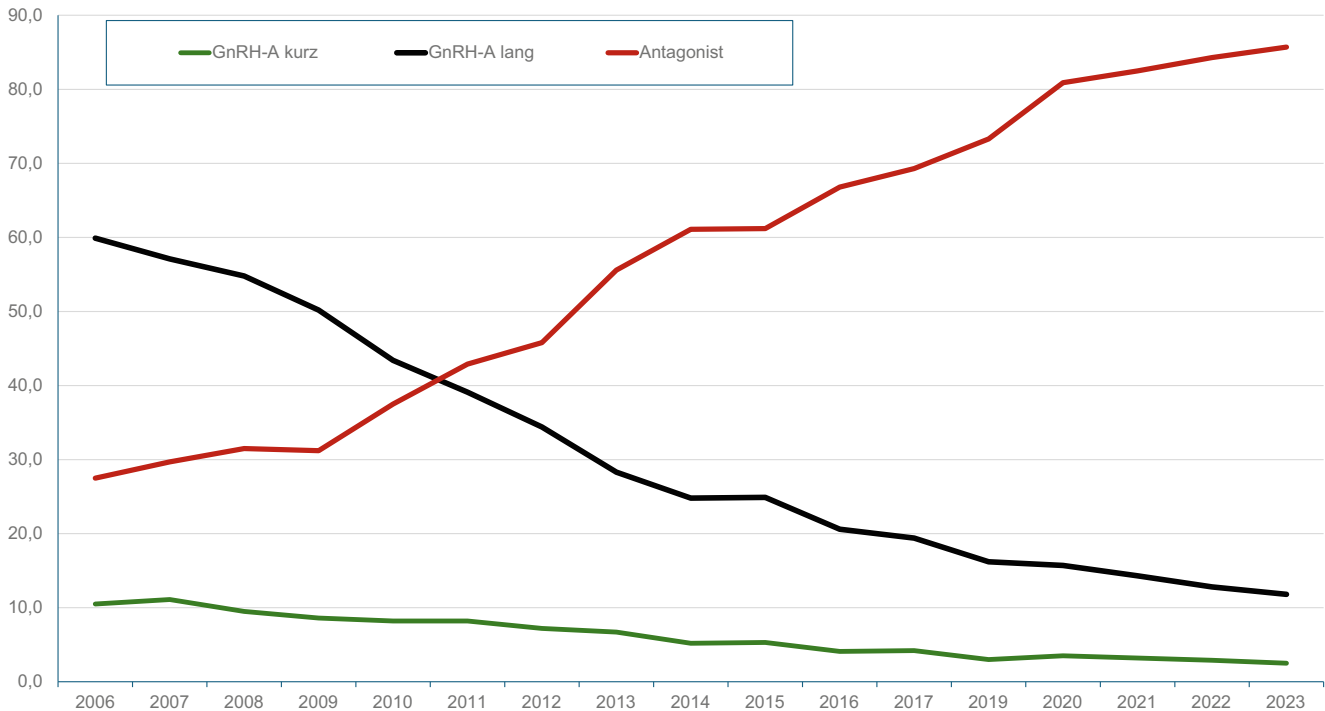


Abb. 5 ▲ Schwangerschaftsraten mit GnRH(Gonadotropin-releasing-Hormon)-Agonisten und GnRH-Antagonisten in Deutschland von 2006–2023

GnRH-Antagonisten aufzeigen (DIR-Jahrbuch 2006–2023).

Insgesamt wurden 245.305 IVF- und ICSI-Behandlungszyklen in der Zeitspanne von 18 Jahren untersucht, wobei jedoch festgehalten werden muss, dass für das Jahr 2018 keine detaillierten Daten zur Verfügung standen.

Sehr eindrucksvoll kann gezeigt werden, dass in dieser Zeitspanne von 18 Jahren der Einsatz des langen Protokolls deutlich abgenommen hat (■ **Abb. 5**).

Im Jahr 2006 lag die Quote noch bei 60%. Im Jahr 2023 lag sie bei gerade einmal 12%. Dies hat natürlich mit dem steigenden Einsatz der GnRH-Antagonisten zu tun. Diese ermöglichen eine Suppression des LH-Anstiegs zur Vermeidung der vorzeitigen Ovulation über einen relativ kurzen Zeitraum im Stimulationszyklus.

Lag die Einsatzhäufigkeit im Jahr 2006 noch bei 28%, so lag sie im Jahr 2023 bei 85%.

Das kurze Protokoll der GnRH-Agonisten hat ebenfalls abgenommen, lag jedoch nie höher als 10% und lag im Jahr 2023 bei 2%.

Noch eine Ebene weiter wird die Art der eingesetzten Stimulationsprotokolle analysiert in ■ **Tab. 2**. Hier wird zwischen re-

kombinantem FSH und hMG („human menopausal gonadotropin“) unterschieden.

Die Analyse erstreckt sich über einen Zeitraum von 8 Jahren, von 2008–2015. Lag im Jahr 2008 die häufigste Medikamentenkombination beim langen Protokoll mit rekombinanten FSH, so hat sich dies kaum verändert zum Jahr 2015 (33,0 vs. 36,7%).

Dies berücksichtigt jedoch nicht die absolute Häufigkeit des GnRH-Agonisten-Einsatzes, sondern lediglich die Kombination mit den unterschiedlichen Stimulationspräparaten.

Bis auf das Jahr 2010 im kurzen Protokoll lag der Einsatz der rekombinanten Präparate immer höher im Verhältnis zu den urinären Präparaten (■ **Abb. 6**).

» Am meisten Erfolg versprechend war von 2008–2015 das GnRH-Agonisten-Protokoll im langen Zyklus

Um einen Eindruck über die Ergebnisqualität zu erzielen, wurden die Schwangerschaftsraten bei IVF und ICSI im kurzen Protokoll, im langen Protokoll und im Agonisten-Protokoll miteinander verglichen.

Das erfolgversprechendste Protokoll war das GnRH-Agonisten-Protokoll im langen Zyklus; dies zeigte sich über alle 8 Jahre hinweg.

Das Agonisten-Protokoll zeigte hier eine deutliche Unterlegenheit.

Das GnRH-Kurzprotokoll war, bis auf das Jahr 2009, beiden anderen Strategien deutlich unterlegen.

Dasselbe Bild zeigt sich auch in der ICSI-Therapie.

Das erfolgversprechendste Protokoll war hier das lange Agonisten-Protokoll. Die Erfolgsraten des Antagonisten-Protokolls lagen deutlich unter denen des GnRH-Antagonisten-Protokolls in der langen Version. Weit abgeschlagen war das kurze Protokoll, bis auf das Jahr 2009 (■ **Abb. 7**).

Internationale Empfehlungen

In einer Metaanalyse von 52 Studien aus dem Jahr 2023 wurde versucht zu klären, ob das Agonisten-Protokoll oder das Antagonisten-Protokoll erfolgversprechender sei [23]. In dieser Analyse gab es bezüglich der Lebendgeburtenrate keine klare Aussage.

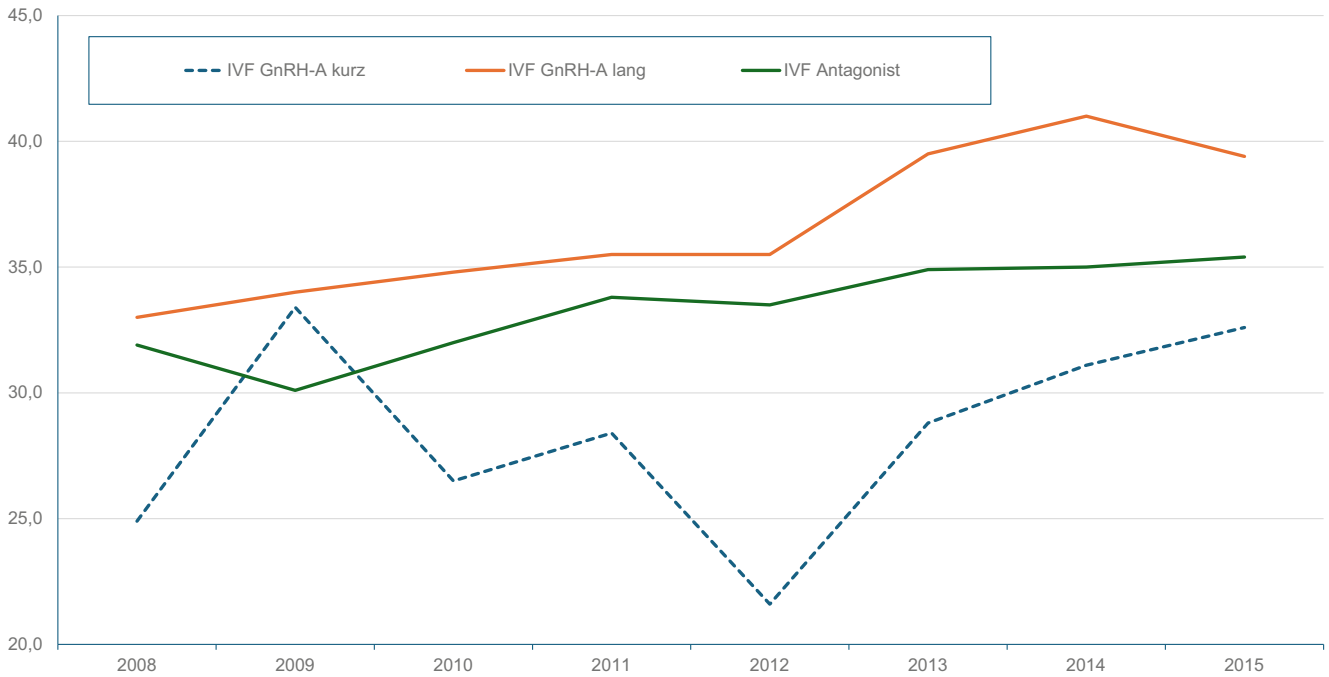


Abb. 6 ▲ Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer bei IVF(In-vitro-Fertilisation)-Zyklen mit rec-FSH (rekombinantes follikelstimulierendes Hormon) und GnRH(Gonadotropin-releasing Hormon)-Agonisten und GnRH-Antagonisten in Deutschland von 2008–2015. IVF In-vitro-Fertilisation

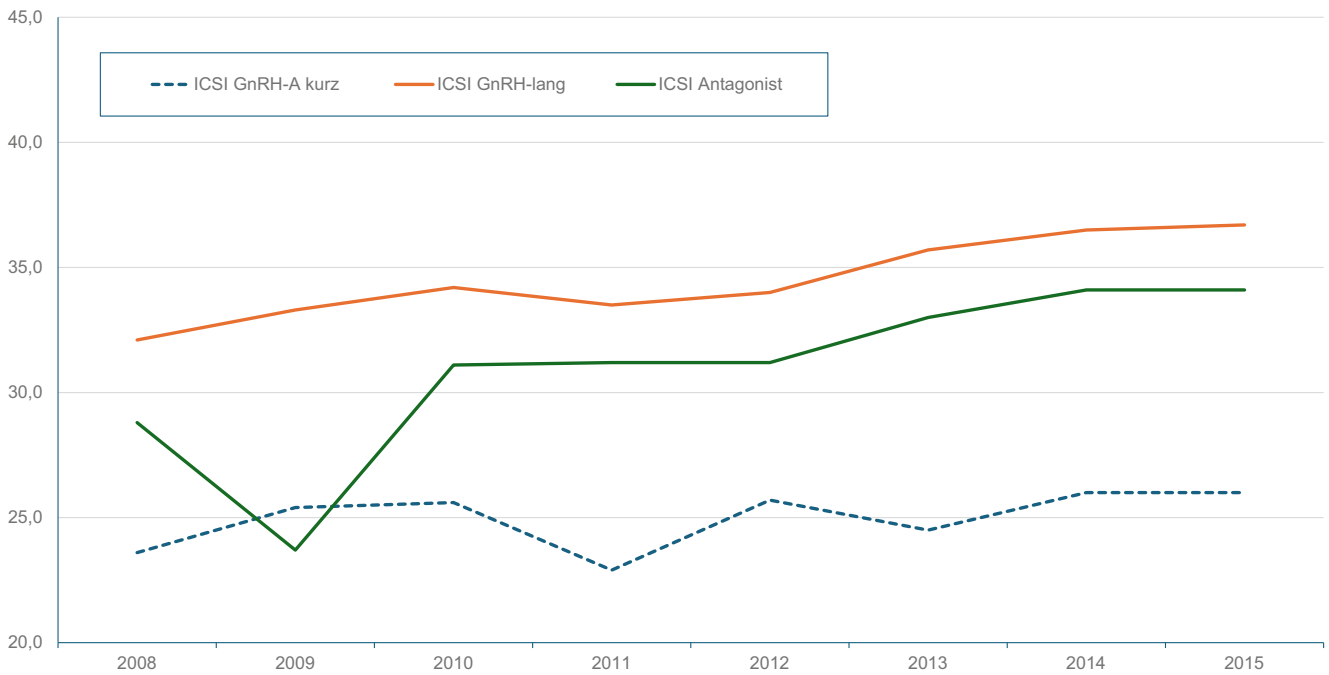


Abb. 7 ▲ Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer bei ICSI(intrazytoplasmatische Spermieninjektion)-Zyklen mit rec-FSH (rekombinantes follikelstimulierendes Hormon) und GnRH(Gonadotropin-releasing Hormon)-Agonisten und GnRH-Antagonisten in Deutschland von 2008–2015

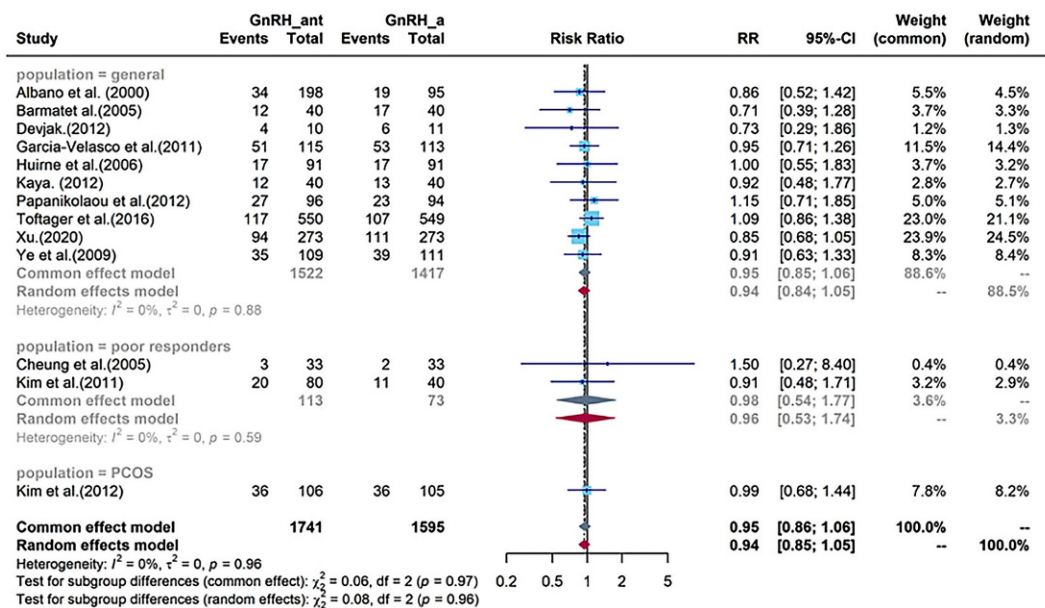


Abb. 8 ◀ Metaanalyse zu kurzem und langem Protokoll [23]

Recommendation

The GnRH antagonist protocol is recommended over the GnRH agonist protocols given the comparable efficacy and higher safety in the general IVF/ICSI population.

Strong ⊕⊕⊕○

Abb. 9 ▲ ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology)-Guideline Stimulation [1]

Gleiches zeigten auch Pal 2023 et al. ([29]; ▣ Abb. 8).

Demgegenüber konnte jedoch in einem Kollektiv von 18.853 chinesischen Paaren ein Vorteil der Agonisten-Gabe gezeigt werden [34].

In 983 IVF/ICSI-Behandlungszyklen aus Shanghai konnte ebenso ein Vorteil der Agonisten-Gabe gezeigt werden [24] – ebenso bei 876 Patientinnen [26] und 8579 Patientinnen [2].

Das Gegenteil jedoch wurde ebenfalls veröffentlicht [31].

» Unter Antagonisten-Protokoll kommt es deutlich seltener zu einem Überstimulationssyndrom

Die Cochrane-Datenbank als weltweit wichtige Quellen für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen hat festgestellt, dass das lange und das kurze Agonisten-Protokoll in Bezug auf die Lebendgeburtenrate bei IVF/ICSI-Behandlungen keinen Unterschied zeigen [32]. Diese Analyse bestätigte die Ergebnisse aus dem Jahre 2011 [25].

Die Europäische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) veröffentlichte im Mai 2020 eine Leitlinie zur ovariellen Stimulation bei IVF und ICSI [1].

Die Empfehlung lautet, dass das Antagonisten-Protokoll dem Agonisten-Protokoll überlegen sei (▣ Abb. 9).

Dieses würde sich auf die Effizienz und die höhere Sicherheit im allgemeinen Patientenkollektiv beziehen. An dieser Stelle wird vor allen Dingen auf die deutlich seltenere Ausbildung eines Überstimulationssyndroms unter Antagonisten-Protokoll abgehoben werden [21, 27].

Fazit für die Praxis

– Vor Etablierung der GnRH (Gonadotropin-releasing Hormon)-Analoga und -Antagonisten mussten bis zu 50 % aller IVF (In-vitro-Fertilisation)-Zyklen abgebrochen werden bzw. zeigte sich bei der Follikelpunktion, dass keine Eizelle gewonnen werden konnte. Dies lag daran, dass sich der vorzeitige LH (luteinisierendes Hormon)-Anstieg nicht unterdrücken ließ. GnRH-Analoga haben dies revolutioniert.

- Seit Entwicklung der GnRH-Antagonisten ist jedoch eine deutliche Abnahme des Einsatzes zu verzeichnen.
- Im Gegensatz dazu sind in Deutschland immer noch deutlich höhere Schwangerschaftsraten im Agonistenprotokoll zu sehen. Es ist also davon auszugehen, dass hier ein signifikanter Selektionsmechanismus greift: das lange Protokoll bei Patientenpaaren einzusetzen, die eine gute Prognose vermuten lassen. Dabei ist jedoch der deutliche Vorteil des Antagonistenprotokolls bei absehbarer Überstimulation zu berücksichtigen.
- Dennoch könnte sich bei genauer Analyse der Daten in einigen Situationen ein Zurückbesinnen auf das lange Protokoll von Vorteil erweisen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. med. habil.

Markus S. Kupka

Kinderwunschzentrum Altonaer Straße,
Medizinisches Versorgungszentrum GbR im
Gynaekologikum Hamburg
Altonaer Str. 59, 20357 Hamburg, Deutschland
mail@prof-kupka.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.S. Kupka gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F (2020) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2:
2. Chen MX, Meng XQ, Zhong ZH, Tang XJ, Li T, Feng Q, Adu-Gyamfi EA, Jia Y, Lv XY, Geng LH, Zhu L, He W, Wan Q, Ding YB (2022) An Individualized Recommendation for Controlled Ovary Stimulation Protocol in Women Who Received the GnRH Agonist Long-Acting Protocol or the GnRH Antagonist Protocol: A Retrospective Cohort Study. Front Endocrinol: 13
3. Deutsches IVF-Register DIR (2006) Jahrbuch (www.deutsches-ivf-register.de)
4. Deutsches IVF-Register DIR (2007) Jahrbuch (www.deutsches-ivf-register.de)
5. Deutsches IVF-Register DIR (2008) Jahrbuch (www.deutsches-ivf-register.de)
6. Deutsches IVF-Register DIR (2009) Jahrbuch (www.deutsches-ivf-register.de)
7. Deutsches IVF-Register DIR (2011) Jahrbuch 2010. J Reproduktionsmed Endokrinol 8(6)
8. Deutsches IVF-Register DIR (2012) Jahrbuch 2011. J Reproduktionsmed Endokrinol 9(6)
9. Deutsches IVF-Register DIR (2013) Jahrbuch 2012. J Reproduktionsmed Endokrinol 10(2)
10. Deutsches IVF-Register DIR (2014) Jahrbuch 2013. J Reproduktionsmed Endokrinol 11:5–6
11. Deutsches IVF-Register DIR (2015) Jahrbuch 2014. J Reproduktionsmed Endokrinol 12(6)
12. Deutsches IVF-Register DIR (2016) Jahrbuch 2015. J Reproduktionsmed Endokrinol 13(5)
13. Deutsches IVF-Register DIR (2017) Jahrbuch 2016. J Reproduktionsmed Endokrinol 6:275–305
14. Deutsches IVF-Register DIR (2018) Jahrbuch 2017. J Reproduktionsmed Endokrinol 15:5–6
15. Deutsches IVF-Register DIR (2019) Jahrbuch 2018. J Reproduktionsmed Endokrinol 16(6)
16. Deutsches IVF-Register DIR (2020) Jahrbuch 2019. J Reproduktionsmed Endokrinol 17(5)
17. Deutsches IVF-Register DIR (2021) Jahrbuch 2020. J Reproduktionsmed Endokrinol 16(6)
18. Deutsches IVF-Register DIR (2022) Jahrbuch 2021. J Reproduktionsmed Endokrinol 19(5)
19. Deutsches IVF-Register DIR (2023) Jahrbuch 2022. J Reproduktionsmed Endokrinol Sonderh 20(5)
20. Deutsches IVF-Register DIR (2024) Jahrbuch 2023. J Reproduktionsmed Endokrinol 21(5)
21. Fischl F (2013) GnRH-Antagonisten versus GnRH-Agonistenprotokolle: Datenlage und neue Erkenntnisse. J Gynäkologische Endokrinologie 7(1)
22. Kupka M (1991) Gonadotropin-Stimulation und In-vitro-Fertilisation unter Suppressionsbehandlung mit dem GnRH-Agonisten Decapeptyl-Depot. Hochschulschrift, Deutsche Nationalbibliothek. <https://portal.dnb.de/opac/showFullRecord?currentResultId=Decapeptyl%26any¤tPosition=16>
23. Liu C, Tian T, Lou Y, Li J, Liu P, Li R, Qiao J, Wang Y, Yang R (2024) Live birth rate of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist protocol in IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Mol Med 26(e2):1–11
24. Lv M, Yu J, Chen P, Xiao Q, Lou L, Luo Y, Yuan M, Xu Y, Feng Y, Bai M, Zhang Z, Li L (2022) Ovarian stimulation in IVF couples with severe male factor

The agonist protocol in ovarian stimulation

The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists has declined sharply in Germany over the past 18 years, both in the long and the short protocol. Nevertheless, above-average pregnancy rates have been observed—compared to the antagonist protocol. There are many reasons for this. One aspect is the significantly lower risk of overstimulation in the antagonist protocol.

Keywords

Pregnancy rate · Patient safety · In vitro fertilization · Embryo transfer · Ovarian overstimulation syndrome

- infertility: GnRH antagonist versus long GnRH agonist. Front Endocrinol: 13
25. Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, Bhattacharya S (2011) Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev 8:
 26. Mahmood A, Tan L (2024) Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist Protocol Improves Pregnancy Outcomes During In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Treatment in Young Infertile Women: A Retrospective Study. Cureus 16(6)
 27. Mills G, Dahan MH (2022) Gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist administration to decrease the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist cycles triggered with human chorionic gonadotropin. Arch Gynecol Obstet 306:1731–1737
 28. Obruca A, Fischl F, Huber JC (1998) GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon: Mechanismen und therapeutische Anwendung in der assistierten Reproduktion. J Fertilität Reprod 8(2):28–33
 29. Pal A, Mani T, Chinta P, Karthikeyan M, Kunjummen AT, Kamath MS (2023) Effectiveness of GnRH Agonist Short Protocol Versus GnRH Antagonist Protocol in POSEIDON Groups 3 and 4: a Retrospective Cohort Study. Reprod Sci 30:2481–2488
 30. Schally AV (1999) LH-RH analogues: Their impact on reproductive medicine. Gynecol Endocrinol 13(6):401–409
 31. Si Y, Chen C, Tang Y, Zhang M, Tang J, Pu K (2024) Economic evaluation of GnRH-agonist long protocol and GnRH-antagonist protocol in IVT/ICSI among the Chinese population: using pharmacoeconomic models. BMJ Open 14(8)
 32. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S (2015) Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev 11:
 33. Wikipedia Gonadotropin-releasing hormone agonist. https://en.wikipedia.org/wiki/Gonadotropin-releasing_hormone_agonist. Zugriffen: 23. Dez. 2024
 34. Yang J, Zhang X, Ding X, Wang Y, Huang G, Ye H (2021) Cumulative live birth rates between GnRH-agonist long and GnRH-antagonist protocol in one ART cycle when all embryos transferred: real-world data of 18,853 women from China. Reprod Biol Endocrinol 19(1):124

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.