

Estudio observacional para valorar la utilidad terapéutica de Cetrotide® en el tratamiento de pacientes sometidas a estimulación ovárica para técnicas de reproducción asistida

Observational study on cetrotide® to assess the usefulness in the daily practice from different art centers of Spain

Galera F.

Clínica de Reproducción Asistida GINEFIV. Madrid

Resumen

El objetivo del estudio era evaluar la utilidad terapéutica de Cetrotide® en el tratamiento de pacientes con estimulación ovárica para técnicas de reproducción asistida, en la práctica clínica diaria. De enero a junio de 2002 se realizó un estudio multicéntrico, abierto y observacional en 16 Centros de Reproducción de España.

El número de pacientes que recibieron Cetrotide® fue de 156. No se canceló ningún ciclo por pico prematuro de LH. La dosis de estimulación media de r-hFSH fue 240 UI/d. Cetrotide 0,25 mg/d, fue utilizado en 151 pacientes y 5 pacientes usaron Cetrotide® 3 mg (dosis única).

La media de ovocitos recogidos por ciclo fue 9 de los cuales 7,2 eran en M-II. El número de embriones fue 4,7 por paciente. De estos se transfirieron 2,9. El reparto para ART fue: ICSI (57%), FIV (42%) y ICSI+TESA (1%).

La tasa de embarazo por paciente fue del 37,2 % (58 de 156), y el 40,5% por transferencia (58 de 143). El 81% fueron embarazos únicos, gemelos el 12%, trillizos el 5% y cuatrillizos el 1,7%. La tasa de implantación fue del 17,96% (74 / 412).

Hubo 7 casos de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO el 4% de ciclos), ninguno de ellos graves. No hubo ningún acontecimiento adverso importante.

Los pacientes completaron un cuestionario final sobre Cetrotide®. Ellos encontraron el producto y la administración "buena" o "muy buena" y el 80% definió Cetrotide® como "mejor" o "mucho mejor" que el agonista.

Conclusiones: La eficacia y la seguridad de Cetrotide® han sido confirmadas en la práctica clínica diaria de 16 centros de Reproducción Asistida. No se presentó ningún caso de pico prematuro de LH. Las tasas de embarazo fueron buenas, en la línea de los resultados obtenidos con los protocolos clásicos con agonista. No hubo ningún acontecimiento adverso importante y la tasa SHO fue baja. En la opinión de las pacientes, Cetrotide® fue muy bien aceptado.

Palabras clave: FIV. Antagonistas de la GnRH. Cetrotide®

Correspondencia: Dr. Federico Galera

C/ José Silva 9-B

28043 Madrid

federicogalera@telefonica.net

Summary

The aim of the study was to assess the therapeutic usefulness of Cetrotide® in the treatment of patients undergoing ovarian stimulation for assisted reproductive techniques, in the clinical daily practice. From January to June of 2002 was realized a multicenter, open, observational study in 16 Reproductive Health centers from Spain.

The number of patients who received Cetrotide® was 156. There were no cancelled cycles due to premature LH surge. The medium stimulation dose of r-hFSH was 240 UI/d. 151 patients used Cetrotide 0,25 mg/d, and 5 patients used Cetrotide 3 mg (single dose).

The medium number of oocytes was 9 per cycle, and 7,2 were M-II. The number of embryos was 4,7 per patient. From those, 2,9 were transferred. The split for the ART was; ICSI (57%), IVF (42%) and ICSI+TESA (1%).

The pregnancy rate was 37,2 per patient (58 from 156), and 40,5% per transfer (58 from 143). 81% were single pregnancies, 12% twins, 5% triplets and 1,7% quadruplets. The implantation rate was 17,96% (74/412).

There were 7 cases of Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (OHSS, 4% of cycles), none of them serious. There were no serious adverse events.

The patients completed a final questionnaire on Cetrotide®. They found the product and the administration "good" or "very good". And 80% defined Cetrotide® as "better" or "much better" than the agonists.

Conclusion: The efficacy and safety of Cetrotide® has been assessed in the clinical daily practice from 16 Assisted Reproduction centers. In all cases a premature LH surge was avoided. The pregnancy rates were good, in the way of the classical results with the agonist protocols. There were no serious adverse events and the OHSS rate was low. In patients' opinion, Cetrotide® has a very good acceptability.

Key words: IVF. GnRH antagonists. Cetrotide®

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos de inducción a la ovulación mediante la administración de gonadotropinas exógenas producen una elevación temprana de estrógenos, que puede dar lugar a una descarga prematura de LH (1, 2). Esta LH, actuando sobre ovocitos inmaduros y sobre un endometrio insuficientemente desarrollado, da lugar a tasas más bajas de fertilización, de calidad embrionaria, y de implantación (3, 6).

Por otra parte se ha calculado que si no se impidiese farmacológicamente la descarga de LH, más de un 20% de los ciclos iniciados deberían cancelarse por ovulación anticipada a la punción en ciclos de FIV/ ICSI (7).

Los primeros fármacos empleados para bloquear los picos de LH, fueron los agonistas de GnRH. Introducidos a principios de los 80 tras años de investigación, los agonistas supusieron un importante avance en ciclos FIV, mejorando los resultados y bajando la tasa de cancelaciones(1, 7). Su administración ha de ser continuada y produce, tras un período inicial de estimulación hipofisaria, conocido como “

flare-up”, una frenación hipofisaria debido a un proceso rápido de desensibilización, seguidamente se produce una internalización de los receptores, fenómeno conocido como “regulación a la baja” (down regulation) de los receptores hipofisarios. Junto a sus indudables ventajas, los agonistas presentan una serie de inconvenientes: la formación de quistes foliculares, la necesidad de dosis elevadas de gonadotropinas para la estimulación ovárica, una mayor duración del tratamiento en días y número de inyecciones, aparición de síntomas de hipoestrogenismo (sangrados, cefaleas, taquicardias, sofocos y disminución de la libido) si la fase de frenación es larga, la necesidad de apoyo de fase lútea, aumento del riesgo de SHO y sobre todo una sobre supresión en bajas respondedoras. Además de todo esto, una vez interrumpido el tratamiento, la recuperación de la función hipofisaria es lenta, por lo que se requieren varias semanas hasta que se regularizan por completo los ciclos menstruales.

Como alternativa a los agonistas de la GnRH, con las mismas ventajas, y evitando sus inconvenientes, se introducen en la práctica clínica los antagonistas.

El primer antagonista de la GnRH comercializado en Europa fue el acetato de cetrorelix, (Cetrotide®. El cetrorelix tiene una gran afinidad por los receptores hipofisarios de GnRH y actúa bloqueándolos mediante un antagonismo competitivo y dosis dependiente (11). En consecuencia, se produce una supresión inmediata, 4-8h tras su administración, que es rápidamente reversible al cesar el tratamiento(11, 12). Al ser de acción rápida, el cetrorelix sólo tiene que administrarse los días de riesgo elevado de ovulación prematura, es decir, en la fase folicular tardía. Esto supone un solo día de tratamiento siguiendo el protocolo de dosis única de 3 mg, y entre 3-5 días siguiendo el régimen de dosis diarias de 0,25 mg (7, 13). Al iniciarse el tratamiento con Cetrotide®, después de comenzar la estimulación no se produce modificación alguna del ciclo menstrual(14).

Tras los estudios de fase I y II que nos hablan de la utilidad y seguridad de los antagonistas (15-18), surgen los estudios de fase III para comparar los resultados entre los dos grupos de análogos: los agonistas y los antagonistas (19-22, 26, 27). En estos estudios además de corroborar su seguridad y eficacia, se demuestra que con los antagonistas se requieren menos dosis de gonadotropinas, menos días de estimulación y que existe menos riesgo de hiperestimulación. A pesar de mostrar menor número de ovocitos y embriones las tasas de gestación e implantación, aunque ligeramente inferiores, no muestran diferencias estadísticamente significativas. Después aparecen los meta-análisis de Chrochane (23) y Ludwig (24). En el primero no se aprecian diferencias significativas, entre agonistas y antagonistas en la prevención del pico prematuro de LH y prevención del SHO severo. El meta-análisis de Ludwig estudia por separado los ciclos realizados con Ganirelix y Cetrorelix, y concluye que Cetrorelix pero no Ganirelix tiene los mismos ratios de embarazo que en el protocolo largo con agonistas y que además cetrorelix reduce la incidencia de episodios de SHO .

Debido a este conjunto de discrepancias, quisimos realizar un estudio que recogiera la experiencia actual y real, con datos emanados de la práctica clínica diaria, que permitiera a cada investigador emplear sus propias pautas, es decir aquellas empleadas en cada centro, en una población de pacientes no seleccionada a priori. Si bien este estudio no recoge la homogeneidad de un ensayo clínico, permite obtener datos más reales, más cercanos a la práctica clínica diaria.

Los objetivos del estudio fueron los siguientes: el objetivo principal consiste en determinar la utilidad terapéutica de Cetrotide® (forma comercial del acetato de cetrorelix) en la práctica clínica habitual de ca-

da centro de reproducción asistida participante en el estudio. Se trata de obtener una información lo más actualizada posible del comportamiento del cetrorelix, sin la inclusión de criterios nuevos que alteren el normal funcionamiento de los centros de reproducción asistida. Por otra parte, se trata de profundizar en el perfil de seguridad y eficacia de Cetrotide® en una población amplia de pacientes no seleccionada a priori, que se incluyan de forma consecutiva en el estudio. Con ello, en apenas unos meses, los datos obtenidos son absolutamente contemporáneos, fiables y lo más cercanos a la realidad de la reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, abierto y prospectivo de ámbito nacional en el que participaron 16 centros, tanto públicos como privados. El periodo de inclusión comenzó en Enero de 2002 y concluyó a finales de Julio de 2002. Al final del mismo se habían incluido 163 pacientes. Cada paciente fue incluida en el estudio desde el inicio de la estimulación hasta que, o bien se verificó el embarazo ecográficamente (por latido cardíaco fetal), o bien se descartó (por menstruación). Solo se recogieron datos de un ciclo por paciente, con el objeto de evitar sesgos debidos a la concentración de datos. El criterio de inclusión de pacientes en el estudio fue el de mujeres que acudían a la consulta para ser sometidas a un ciclo de FIV convencional o ICSI. Al tratarse de un estudio observacional no se contemplaron más criterios de inclusión que los establecidos en la Ficha Técnica del producto.

Cetrotide® se administró por vía subcutánea en la región inferior de la pared abdominal.

En la administración del Cetrotide® se pudo utilizar cualquiera de los dos esquemas autorizados en pacientes normo-respondedoras:

- Dosis única de 3 mg, el 7º día de estimulación.
- Dosis diarias de 0,25 mg, a partir del 6º día de estimulación.

Las pautas y protocolos de estimulación con gonadotropinas se hicieron de acuerdo a las normas habitualmente empleadas en cada centro, El apoyo de fase lútea que se requirió en los ciclos estudiados también siguió las directrices de la práctica habitual.

Se aconsejaba cancelar el ciclo de estimulación y por tanto no administrar la hCG, siguiendo los consejos recogidos en la literatura médica, en cualquiera de los siguientes casos:

* Hiporespuesta: Se consideró hiporespuesta todo ciclo que no hubiera conseguido estimular al ovario a desarrollar folículos antrales tras un mínimo de 10 días de estimulación.

* Hiperrespuesta: se entendió como tal los ciclos que alcanzaron niveles séricos de estradiol por encima de 3000 pg/ml, y si se constataron 20 o más folículos con un diámetro igual o superior a 12 mm.

En caso de cancelar el ciclo y, por tanto, de no administrar la hCG, se recogió en el apartado reseñado para tal fin en el cuaderno electrónico de recogida de datos, especificando el motivo.

* *Variable principal de eficacia:*

- Proporción de pacientes que llegan a recibir hCG (como indicador de ausencia de ovulación prematura)

* *Variables secundarias de eficacia:*

- Perfiles bioquímicos
- Nº de días y dosis de estimulación / inhibición
- Nº de folículos
- Nº de ovocitos
- Nº y calidad embrionaria
- Tasa de fertilización, implantación y embarazo
- Tasa de ciclos cancelados

* *Variables de seguridad:*

- Incidencia de acontecimientos adversos
- Incidencia del SHO

* *Cuestionario paciente:*

- Valoración global del tratamiento
- Valoración de la administración
- Valoración en comparación con agonistas

* *Análisis estadístico:*

De acuerdo con el carácter observacional del estudio, se hizo la estadística descriptiva de todas las variables en estudio. Dependiendo del tipo de datos, la estadística descriptiva comprendió bien estadísticos muestrales (medias, medianas, desviación estándar, máximos y mínimos...) o bien tablas de contingencia.

Resultados

A la finalización del período de inclusión en el estudio, se habían reclutado 163 pacientes. De estas pacientes, 159 comenzaron el ciclo de estimulación. Posteriormente, fueron cancelados los ciclos de tres pacientes debido a hipo respuesta folicular.

Por tanto consideramos a las 156 pacientes a las que se le administró Cetrotide, como el número de pacientes en estudio. De ellas, 153 recibieron hCG para la maduración final ovocitaria. Hubo tres casos en los que no se administró hCG debido al riesgo de

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Se realizan 150 punciones, y posteriormente 143 transferencias embrionarias.

La edad media de las pacientes fue de 34,9(4,2 años, con una duración media de infertilidad de 4±3,5 años de las cuales en un 82% era de tipo primario y 18% de tipo secundario (Figura 1). Los valores de las gonadotropinas basales fueron de 6,61±2,8 UI/L para la FSH y de 4,9±2,6 UI/L para la LH. Los niveles basales de Estradiol fueron 49,05±36,5pg/ml y de Progesterona de 11,4±11,6 ng/ml.

El 55% de las pacientes habían tenido ciclos previos de estimulación, todos ellos con agonistas; La mayoría (el 67,4%) había tenido un ciclo previo, el 18,6% tuvo dos ciclos previos, y el resto (14%) había tenido entre tres y seis ciclos previos.

Para la estimulación hipofisaria, las gonadotropinas empleadas fueron las siguientes: en la mayoría de los ciclos (80%), se utilizó exclusivamente FSH recombinante. En un 5% de los ciclos se empleó menopropina humana (HMG), hormona que contiene actividad FSH y LH. Y un 15% de los ciclos se estimuló mediante lo que se denomina "pauta combo", es decir que se empleó FSH asociándole HMG ó LHr, con el fin de potenciar la actividad FSH sobre la LH.

Durante el tratamiento de estimulación ovárica se necesitó una dosis media diaria de 239,9±104,6 UI de FSH. La media de días de estimulación con gonadotropinas fue de 9,4. La presentación de Cetrotide más utilizada fue la de 0,25mg (96,8%) con una media de días de administración de: 4,3±1,8 días. Se administró preferentemente por la mañana.

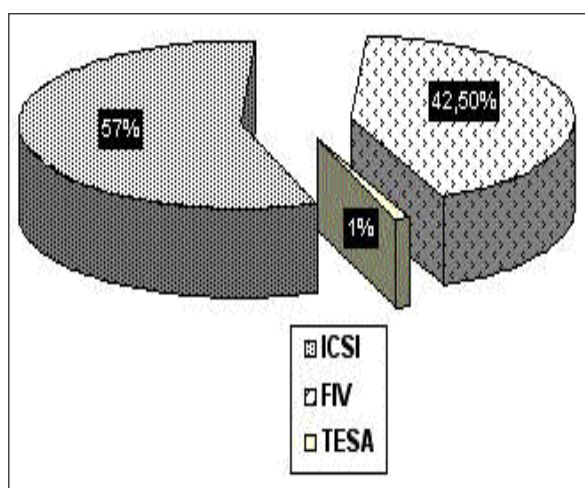


Figura 1
Técnicas de Reproducción Asistida

La hCG se administró aproximadamente 36 horas antes de realizar la punción folicular y en el 90% de los casos entre las 20:00 y las 24:00 h. La cifra media de estradiol previo a la administración de la hCG fue de 1611(796,04 pg/ml).

No hubo ningún ciclo cancelado por luteinización precoz (descarga prematura de LH) variable principal de eficacia que se había definido para este estudio. Se cancelaron tres ciclos (1,8%) debido a falta de respuesta ovárica a la estimulación gonadotropa, y otros tres debido a riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Respecto a las variables de eficacia, la media de ovocitos obtenidos por ciclo fue de $9,01 \pm 5,4$, de los cuales la media de ovocitos maduros (en estadio de metafase I y metafase II) fue de $7,15 \pm 4,2$ por ciclo. Tabla 1

Tabla 1.
Tasas de ovocitos y embriones

Pacientes en estudio	156
Edad media	$34,9 \pm 4,2$
Pacientes que llegan a punción	153
Estradiol medio antes de la punción	1611 ± 796 pg/mL
Ovocitos obtenidos	$9,01 \pm 5,4$
Ovocitos maduros	$7,15 \pm 4,2$
Ovocitos fertilizados	$4,76 \pm 2,9$
Embriones transferidos	$2,88 \pm 1,1$

Tras la realización del proceso de Fecundación In Vitro (FIV) o la Inyección intra citoplásmica de espermatozoides (ICSI), la media de ovocitos fertilizados fue de $4,76 \pm 2,9$ por ciclo.

Tras la fertilización, se procedió a la valoración de los embriones resultantes. Los embriones fueron catalogados como excelentes, buenos y regulares. Dicha clasificación se correlaciona con las clasificaciones de Veeck (grados I-IV) La media de embriones excelentes fue de $2,74 \pm 1,7$ la de buenos $2,52 \pm 1,7$ y la de regulares $2,27 \pm 1,2$; los embriones de mala calidad no se cuantificaron por no ser los indicados para la posterior transferencia. Las medias de embriones obtenidos no forman un sumatorio, sino que son medias respectivas de cada grupo de calidad embrionaria, con distintas casuísticas no acumulables.

La técnica de reproducción más utilizada, un 57%, en estos ciclos fue la microinyección intra citoplásmica de espermatozoides (ICSI), debido básicamente a la alta prevalencia de factor masculino (azoospermia-oligospermia) entre las parejas en tratamiento

En un 42% se utilizó Fecundación In Vitro (FIV),

y en un 1% de los ciclos se precisó la aspiración de espermatozoides transepídídimo (TESA), para posteriormente realizar una ICSI. Dicho proceso es empleado en aquellos casos en los que existe una azoospermia obstructiva, con presencia de espermatozoides viables que no pueden ser eyaculados de forma fisiológica (Figura 1)

El número medio de embriones transferidos por paciente ha sido de $2,88 \pm 1,1$.

Respecto al apoyo de fase lútea la mayoría de los investigadores optaron por la utilización de progesterona por vía vaginal, en el 97,2% de los ciclos. Otro tipo de apoyo de fase lútea empleado fue la administración de hCG (2500 UI), o el empleo de ambas.

Los resultados de seguridad han sido muy buenos, con ausencia total de acontecimientos adversos graves. Tampoco se recibió ninguna comunicación de acontecimientos adversos relacionados con el empleo de Cetorelix.

Respecto al Síndrome de Hiperestimulación Ovárica, tan sólo un 4% de los ciclos (7 casos) han reportado diagnóstico de dicho síndrome, y siempre en grados de intensidad leve y moderada.

Las tasas de gestación obtenidas en el estudio son muy satisfactorias, con unas tasas de implantación por embrión transferido del 14,07%, obteniéndose una tasa de embarazo clínico (constatado por visualización de latido cardiaco en ecografía) por ciclo que llega a una transferencia del 40,5%, y una tasa de embarazo clínico por paciente incluida en el estudio del 37,2%. (Figura 2)

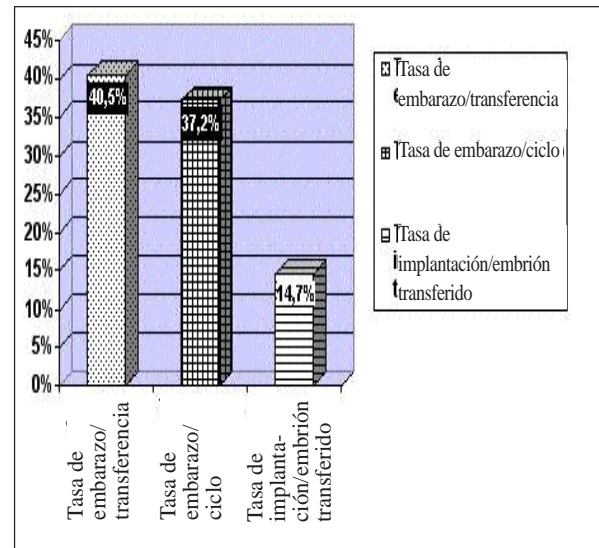


Figura 2
Resultados de embarazo

Respecto a la tasa de embarazos múltiples, variable que cada vez se tiene más en cuenta, la media de embriones transferidos por ciclo fue de 2,9 y la tasa de embarazos múltiples fue muy moderada. El 81% de los embarazos fue de un solo embrión, mientras que los embarazos dobles fueron el 12,1%, los triples de tan sólo un 5,2% y los cuádruples del 1,7%.

La valoración del tratamiento con Cetrotide® mediante el cuestionario que se realizó con las pacientes (y su pareja) fue muy buena en el 59,2% de las encuestadas, y el 33% lo definió como “buena”.

Respecto a la administración de cetorelix (pocas dosis, vía subcutánea), la mayoría de las parejas lo catalogaron como muy fácil (48,6%) o fácil (43%). Y entre aquellas pacientes que habían tenido ciclos previos con supresión hipofisaria mediante agonistas, el 53,5% valoraron el tratamiento con cetorelix como mucho mejor, el 25,4% de las pacientes lo califica de “mejor”, y un 20,4% lo define como “igual”. Tabla 2

Tabla 2.
Valoración

Valoración global del tratamiento con Cetrotide(®)	Muy bien	59,2%
	Bien	33,1%
	Ni bien, ni mal	7,7%
	Mal	0%
Valoración de la administración del Cetrotide(®)	Muy fácil	48,6%
	Fácil	43%
	Normal	8,5%
	Difícil	0 %
Valoración del tratamiento con Cetrotide(®) en comparación con los agonistas	Mucho mejor	53,5%
	Mejor	25,4%
	Igual	20,4%
	Peor	0,7%

DISCUSIÓN

Este estudio multicéntrico con 156 pacientes ha confirmado el perfil de eficacia y de seguridad del Cetrotide®, ya demostrados en ensayos clínicos previos, pero en esta ocasión en condiciones de la práctica habitual de cada centro que participó en el estudio.

El principal objetivo del estudio, que era determinar la utilidad terapéutica de Cetrotide® en la práctica clínica habitual de diferentes centros, se confirmó en un 100%, al evitar la luteinización precoz en todos los ciclos del estudio.

En cuanto a su eficacia, respecto al número de folículos, ovocitos, tasa de fertilización, número de embriones y calidad embrionaria, los resultados obtenidos están en consonancia con la bibliografía publicada hasta la fecha (3 multicéntricos), obteniéndose buenos resultados en calidad y cantidad de folículos y ovocitos.

Además su rendimiento es mayor, al reducir considerablemente los días de estimulación y las dosis de gonadotropinas necesarias para la estimulación. Y esto es muy importante teniendo en cuenta que la dosis de FSH exógena utilizada y la presencia de numerosos folículos de pequeño tamaño (< 10 mm de diámetro) en día de la administración de la hCG, son dos de los parámetros más estrechamente vinculados al Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (7).

Al no existir efecto flare-up inicial, no se produjo ningún caso de cancelación por la formación de quistes.

En cuanto al tiempo medio de estimulación (9,4 días de media) y la dosis media de FSH empleada (239,9+104,6 UI), los resultados son menores que los que se obtienen con el empleo de agonista. Así mismo el tiempo medio de administración del antagonista (4,3±1,8) fue sensiblemente inferior al de agonistas en pauta larga, que se sitúa en una media aproximada de 24 días. Todo esto le otorga a los ciclos con antagonistas un mayor ahorro de tiempo y recursos

De los 4 casos comunicados de SHO todos fueron de intensidad leve o moderada, no requiriendo hospitalización. Estos datos confirman junto con otros trabajos, un menor riesgo de SHO de los antagonistas con respecto a los agonistas.

El porcentaje de embarazo clínico fue del 37,2. Los resultados obtenidos son totalmente satisfactorios en el actual panorama reproductor y son mucho mejores que las primeras tasas de gestación obtenidas en los ensayos clínicos pre-comercialización, (18,3% a 22,3%) (26, 27) Estas diferencias pensamos que son debidas a una mayor experiencia y conocimiento de los antagonistas. Los estudios de fase III eran rígidos en su diseño y no permitían ninguna flexibilidad a la hora del inicio de administración de los antagonistas, no permitiendo aplicar la experiencia adquirida con el uso del fármaco. Existe por tanto una curva de aprendizaje que se aprecia también en los estudios habiéndose obtenido mejores resultados en los más recientes 19 que en los anteriores fase III (21,26,27) en los cuales se apreciaban diferencias en los resultados entre los grupos que habían usado previamente antagonistas en comparación con aquellos que no tenían experiencia previa de uso.

Finalmente la valoración que los pacientes hacen en cuanto a la sencillez y comodidad en la administración del fármaco ha sido excelente. Todo esto se ve

constatado con el resultado del cuestionario que realizan las pacientes. En más de un 90% valoran de forma muy buena o buena tanto la administración como el medicamento en su conjunto. Y un 80% de las pacientes que habían sido tratadas en ciclos previos con agonistas, opinan que Cetrotide® es mejor o mucho mejor.

En conclusión, este trabajo multicéntrico confirmó, mediante la experiencia clínica de distintos centros, que los antagonistas en la actualidad constituyen una alternativa válida y ventajosa frente al tratamiento convencional con agonista, ya que son fármacos seguros, exentos de reacciones adversas importantes, que en menos días de estimulación con menores dosis de gonadotropinas, y con menos riesgo de hiperestimulación, aunque con menor número de ovocitos por punción, consiguen de forma más económica, cómoda y sencilla para las pacientes, iguales tasas de fertilización, implantación y embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fleming R.:** Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotrophins suppression. *Fertil Steril* 1986; 45(2): 226-230.
2. **Rongières-Bertrand C, et al.:** Revival of the natural cycles in in-vitro-fertilization with the use of the use of a new gonadotrophins-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 1999; 683-688.
3. **Stanger JD, Yovich JL.:** Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from parents with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 385-393.
4. **Loumaye E.:** The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; (5): 357-376.
5. **Hugues JN, et al.:** Comparison of recombinant and urinary follicle stimulating hormone preparations efficacy for achievement of follicular selection in patients with chronic anovulation (WHO group II) *Human Reprod* 1999; (Abstract Book 1): 127-128.
6. **Ron-El R.:** 1990 Improved pregnancy rate in IVF / ET by combined long-acting GnRH analogue and gonadotrophins. In: Vyckery BH, Lunenfeld B (ed) *GnRH Analogues in Reproduction and Gynaecology, Vol.II.* Kluwer Academic, Dordrecht. The Netherlands, pp.167-171.
7. **Bouchard, P. et al.:** Endocrine features of combined gonadotropin and GnRH antagonist ovulation induction. In: *Ovulation Induction Update'98*, pp.: 115-119. Filicori M. and Flamigni C. (eds.). The Parthenon Publishing Group, New York-London, 1998.
8. **Isaacs, J.D.:** Gonadotrophins-releasing hormone analogs. In: *Clinical Reproductive Medicine*, pp.: 225-229. Cowan B.D. and Seifer, D.B. (eds.). Lippicott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
9. **J.Dor ,D.Bider, et al.:** Effects of gonadotrophins-releasing hormone agonist on human ovarian steroid secretion in vivo and in vitro-results of a prospective, randomised in vitro fertilization study. *Hum Reprod* 2000, 15: 1225-1230.
10. **Switz J, Ron-El R, Tarlatzis BC.:** The use of gonadotrophins releasing hormone agonist for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: experience from three centre *Hum Reprod* 1992, 7: 49-66.
11. **Behre, H.M. et al.:** GnRH antagonist: an overview. In: *Ovulation Induction Update'98*, pp.: 107-114. Filicori M. and Flamigni C. (eds.). The Parthenon Publishing Group, New York-London, 1998.
12. **Reissmann, et al.:** Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10 (8): 1974-1981,
13. **Felberbaun, R. et al.:** Current status of GnRH antagonist in assisted reproduction: multiple dose applications. In: *Ovulation Induction Update'98*, pp.: 121-131. Filicori M. and Flamigni C. (eds.). The Parthenon Publishing Group, New York-London, 1998.
14. **Diedrich, K. et al.:** Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophins-releasing hormone antagonist Cetrotide(r) during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9 (5): 788-791
15. **Behre, HM, B. Steinmeyer, E et al.:** Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotrophins-releasing hormone antagonist Cetrorelix (SB-75) in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 393-398.
16. **Rivier, J.:** Novel antagonist of GnRH: a compendium of their physiochemical properties, activities, relative potencies and efficacy in humans In Lunenfeld B. and Insier V. (eds). *GnRH Analogues. The State of the Art* 1993. Parthenon Publishing Group, London, UK, 1993; pp 13-26.
17. **Szende, B. Srkalovic, G ,et al.:** Growth inhibition of mouse MXT mammary tumor by the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist SB-75. *J Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 513-517.
18. **Weinbauer, GF et al.:** Gonadotrophin releasing hormone analog-induced regulation of testicular function in monkeys and men. In Bouchard, P., Caraty, A., Coelingh-Bennink, H.J.T. and Palou, S.N. (eds), *GnRh, GnRH-Analogs, Gonadotrophins and Gonadal Peptides.* Parthenon Publishing Group, London, UK, pp 211-227.
19. **Juan A.:** Garcia Velasco. et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix) *Hum Reprod*, 2001; 16:2533-2539
20. **C.Keck, R. Felberbaum.:** The use of the GnRH

Antagonist Cetrorelix in Reproductive Medicine. German Journal of Obstetrics and Gynaecology. Geburtsh Frauenheilk 2000; 60: 1-6.

21. **R.E. Felberbaum, C Albano, M. Ludwig, et al.:** Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. Hum Reprod 2000, 15:1015-1020.
22. **CL Howles.:** The place of gonadotrophins-releasing hormone antagonists in reproductive medicine. RBM Online 2002; vol 4,3, 64-71
23. **Hesham Al-Inany and Mohamed Aboulghar.:** GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review Human Reprod 2002; 17: 874-885.
24. **M Ludwig, A Katalinic, K Diedrich.:** Use of antagonist in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol Meta-analysis Arch Gynecol Obstet 2001; 265:175-182.
25. **Filicori, M., Cognini, G.E., Moretti, B., Melappioni, S.:** Papel actual de la hormona luteinizante en la inducción de la ovulación. p122-127. In Reproducción Humana 2º ed Remohí, J. Pellicer, A., Simón, C., Navarro, J. McGraw-Hill Interamericana.
26. **Albano et al.:** Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist cetrorelix and LHRH-agonist buserelin. Human Reprod 2000; 15 (3): 526-531.
27. **Olivennes, F. et al.:** Prospective, randomized, contro-

lled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). Fertil Steril 2000; vol 73, no 2.

GRUPO MULTICÉNTRICO DE CETROTIDE(R).*

1. Dr. José María Agustín, Clínica BAU, Córdoba. 2. Dr. José Luis Caballero, FIV Center, Madrid 3. Dr. Javier Díaz, Clínica Quirón, Valencia. 4. Dr. Javier Nadal, Centro Médico Teknon, Barcelona. 5. Dr. Federico Galera, GINEFIV, Madrid. 6. Dr. José Ignacio García, Hospital La Paz, Madrid. 7. Dr. Luis Iglesias, Institut Català de Fertilitat /Fertilab, Barcelona. 8. Dr. Vicente Maldonado, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. 9. Dr. Juan Luis Moliní, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. 10. Dra. Rosa Mora, Centro Ginecológico-CER Santander. 11. Dr. José María Nava, Centro de Reproducción Asistida Nava Barahona, Madrid. 12. Dr. Pedro de la Fuente, CEFIVA, Oviedo. 13. Dr. Ignacio Cano, Hospital Carlos Haya, Málaga. 14. Dr. Roberto Matorras, Hospital de Cruces, Bilbao. 15. Dr. Salvador García, Hospital Miguel Servet, Zaragoza. 16. Dr. José María Gris, Hospital Vall D'Hebrón, Barcelona. 17. Dr. Florentino Rodríguez, Clínica San Francisco, León.