

Strokovni prispevek/Professional article

OCENA USPEŠNOSTI UPORABE ANTAGONISTOV GONADOTROPIN SPROŠČUJOČEGA HORMONA V CIKLUSIH, STIMULIRANIH S KLOMIFEN-CITRATOM IN GONADOTROPINI V POSTOPKIH OPLODITVE Z BIOMEDICINSKO POMOČJO

THE USE OF GONADOTROPIN RELEASING HORMON ANTAGONIST IN CYCLES STIMULATED WITH CLOMIFEN CITRATE AND GONADOTROPHINS IN ASSISTED REPRODUCTION PROCEDURES

Vilma Kovač, Veljko Vlaisavljević

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Služba za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 85-8

Ključne besede: *klomifen-citrat; gonadotropini; antagonist gonadotropin sproščujočega hormona; oploditev z biomedicinsko pomočjo*

Izvleček – Izhodišča. *Uvedba antagonistov gonadotropin sproščujočega hormona (ant GnRH) je omogočila ponovno uporabo protokolov za spodbujanje ovulacije s klomifen-citratom (CC), saj je hipofiza na začetku takih ciklusov popolnoma dovzetna za impulze GnRH.*

Namen naše raziskave je bil oceniti uspešnosti ciklusov zunajtelesne oploditve, ki so bili spodbujeni s CC, gonadotropini in antagonisti GnRH.

Metode. *Retrospektivno smo primerjali uspešnost 40 ciklusov, v katerih smo ovulacijo spodbujali s CC in gonadotropini ob uporabi ant GnRH (1. skupina) z uspešnostjo 226 ciklusov, spodbujanih le z gonadotropini in ant GnRH (2. skupina). Primerjali smo povprečno število porabljenih ampul, povprečno število dni dajanja ampul gonadotropinov, število dobljenih oocitov, delež fertilizacije, delež ciklusov s prenosom zarodka, delež zanositev na prenos zarodka in na cikel. Razlike v vrednosti spremenljivk smo obdelali s hi-kvadrat testom in t-testom.*

Rezultati. *Povprečno število porabljenih ampul in povprečno število dni dajanja gonadotropinov je bilo statistično značilno nižje v prvi skupini. Razlike v povprečnem številu oocitov, deležu normalne fertilizacije, deležu zanositev na prenos zarodkov in na cikel med skupinama niso bile statistično značilne.*

Zaključki. *Na podlagi rezultatov sklepamo, da daje protokol s CC, gonadotropini in antagonisti GnRH primerljive rezultate s protokolom z gonadotropini in ant GnRH pri bistveno nižji porabi ampul in času dajanja gonadotropinov.*

Key words: *clomifen citrate; gonadotrophins; antagonist of gonadotropin releasing hormones; assisted reproductive techniques*

Abstract – Background. *The antagonists of gonadotropin releasing hormon (ant GnRh) offer possibilities of using clomiphene citrate (CC) in ovarian stimulation regimens, because at the beginning of the controlled ovarian stimulation cycle the pituitary is fully susceptible to GnRH pulses. The aim of our study was to asses the succes of cycles stimulated with CC, gonadotrophins and ant GnRh.*

Methods. *40 cycles stimulated with CC, gonadotrophins and ant GnRH (first group) were analysed and compared with 226 cycles stimulated with gonadotrophins and ant GnRH (second group). We compared the mean number of ampoules of gonadotrophins, the administration of ampoules in days, the mean number of oocytes, the percent of normal fertilisation, the pregnancy rate per transfer and the pregnancy rate per cycle. The diffrent values of the variables were compared using Chi-square test and t-test.*

Results. *The mean number of ampoules of gonadotrophines used and the mean number of days of stimulation were statistically significant lower in the first group of patients. The differences in the mean number of oocytes, the percent of normal fertilisation, the pregnancy rate per transfer and the pregnancy rate per cycle between the groups were not statistically significant.*

Conclusions. *Considering of our results, we can conclude that ovarian stimulation regimen with CC, gonadotrophins and ant GnRH offer comparable results with regimens with gonadotrophins and ant GnRH with lower number of ampoules used and shorter period of administration of gonadotrophins.*

Uvod

Antagonisti GnRH (ant GnRH) omogočajo uvedbo novih protokolov za spodbujanje ovulacije v postopkih zunajtelesne oploditve (1). Njihova uporaba zmanjša možnost neželenih pojavov, kot so sindrom ovarijske hiperstimulacije. Uporabljamo pa jih tudi pri bolnicah, ki se »drugače« odzivajo na običajne protokole spodbujanja ovulacije (1–3). Iz literature je razvidno, da se prezgodnji LH vrh pojavlja v omenjenih protokolih manj kot v enem odstotku, zato nista ogroženi fertilizacija in stopnja zanositve (1).

Delovanje GnRH agonistov in ant GnRH je različno.

Ant GnRH dajemo v sredini ciklusa v obliki eno- ali večdoznega odmerka. Tako je hipofiza v začetku spodbujanja ovulacije popolnoma dovzetna za impulze GnRH (1).

To dejstvo je omogočilo ponovno oživitvev protokolov spodbujanja ovulacije s klomifen-citratom (CC), ki so bili v uporabi v času pred agonisti GnRH (1, 2). Spodbujanje ovulacije s CC in z gonadotropini v zgodnji folikularni fazi je bila standardna oblika protokolov v preteklosti. Zaradi skupnega delovanja obeh učinkovin je količina potrebnih gonadotropinov v ciklusu nižja in s tem tudi strošek ciklusa. Zaradi pogoštega prezgodnjega LH vrha in posledično velikega odstotka izločenih bolnic se je ta protokol prenehal uporabljati, ko so bili na voljo agonisti GnRH (1).

CC je poceni in način jemanja je preprost. Uporabljamo ga že štiri desetletja in je še vedno zdravilo izbire pri zdravljenju neplodnih žensk s ciklusi brez ovulacije in normalno ravno gonadotropinov (2).

CC je estrogenski agonist/antagonist, ki se veže na hipotalamične estrogenske receptorje. Celice hipotalamusa zaznajo navidezno hipoestrogeno stanje. Tako se poveča sekrecija GnRH, ki poveča izločanje LH in FSH iz hipofize v obtok, kar je pomembno za spodbujanje ovulacije (3).

Materiali in metode

Namen naše raziskave je bil oceniti uspešnost štiridesetih ciklov zunajtelesne oploditve, pri katerih smo ovulacijo spodbujali s CC (Klomifen, Belupo, Hrvaška), z rekombinantnim FSH (r FSH) (Gonal F, Serono International S.A. Švica) ali s čistim FSH (FSH) (Metrodin HP, Serono International S.A. Švica) in ant GnRH cetroreliksom (Cetrotide, Serono International S.A.) (1. skupina).

Uspešnost omenjenih ciklov smo retrogradno primerjali z uspešnostjo 226 ciklov zunajtelesne oploditve, pri katerih smo ovulacijo spodbujali s rFSH ali FSH ob uporabi ant GnRH (2. skupina).

Vse cikle zunajtelesne oploditve smo opravili med avgustom 1999 in decembrom 2000 na Oddelku za humano reprodukcijo in ginekološko endokrinologijo Splošne bolnišnice Maribor.

Povprečna starost bolnic v prvi skupini je bila $33,4 \pm 5,21$ leta, v drugi skupini pa $32,9 \pm 4,9$ leta.

V prvi skupini smo v 22 ciklikih opravili klasično IVF metodo, v 16 ciklikih ICSI in v dveh primerih metodo TESA.

V drugi preiskovani skupini je bilo razmerje med IVF in ICSI metodo enako.

Vse bolnice smo vključili v skupino iz čakalne liste za postopek umetne oploditve. Bolnice so imele reden menstruacijski cikel in niso opravile več kot treh postopkov zunajtelesne oploditve.

Izključitvenih meril praktično ni bilo. Bolnic s PCO, težjo stopnjo endometriozе in bolnic, ki so se slabo odzivale na običajne protokole spodbujanja ovulacije, nismo izključili.

Bolnice obeh skupin so pričele jemati pripravek za oralno kontracepcijo (OK), ki je vseboval 0,05 mg etinil estradiola in 0,5 mg norgestrela (Stediril, Krka, Slovenija) med drugim in sedmim dnevom menstruacijskega ciklusa. Zadnji dan jemanja

OK je bil za vse bolnice vsake skupine enak in ta dan smo opravili tudi prvo ultrazvočno (UZ) preiskavo.

V prvi skupini so bolnice od 1. do 5. dne krvavitve prejemale 100 mg CC. Ovulacijo smo v 28 ciklikih še dodatno spodbujali z r FSH, v 12 ciklikih pa s FSH in sicer od 2., 4., 6. in vse naslednje dni ciklusa, dokler nismo z UZ ugotovili povprečen premer vsaj enega ali dveh foliklov 17 do 18 mm, ko so bolnice prejele 10.000 IE humanega horionskega gonadotropina (hCG) (Profasi, Serono international A.S.).

Pogoji za subkutano dajanje cetroreliksa – ant GnRH so bili v obeh skupinah izpolnjeni, ko smo z UZ preiskavo diagnosticirali povprečni premer vodilnega folikla 12 do 14 mm.

V drugi skupini smo spodbujanje z gonadotropini pričeli 5. dan po zadnji tableti OK. Pogoji za dajanje hCG so bili v tej skupini enaki kot v prvi skupini.

Pri vseh bolnicah smo 36 ur po dajanju hCG izvršili UZ vodeno punkcijo ovarijskih foliklov.

Oocyte smo za IVF postopek inseminirali in inkubirali v mediju IVF (MediCult, Belgija), medtem ko smo oocyte za ICSI metodo obdelali z 80 IE/ ml hialuronidaze za 10 do 15 s (MediCult, Belgija). Oocyte, ki so bili v stadiju metafaze II, smo takoj nato injicirali.

Zarodke smo kultivirali 5 dni v sekvenčnem sistemu (Blast Assist System, MediCult, Belgija) pred prenosom zarodka. Prenesli smo največ dva zarodka, ki so pet dni po punkciji dosegli stopnjo blastociste.

Lutealno podporo (30 mg dydrogesterona dnevno per os, Dabroston, Belupo, Hrvaška) so bolnice prejemale do testa za ugotavljanje nosečnosti. 14 dni po prenosu zarodkov smo ugotavljali serumsko vrednost β hCG. Nosečnost smo potrdili z UZ preiskavo 4 tedne po prenosu zarodkov. Kot klinično nosečnost smo zabeležili le tiste, pri katerih smo zaznali plodove srčne utripe. Bolnice, ki so zanosile, so lutealno podporo jemale do 12. tedna nosečnosti.

Podatke smo obdelali z računalniškim programom Statistika Stat Soft. Za statistično analizo atributivnih spremenljivk smo uporabili test hi-kvadrat, za testiranje razlik povprečij pa smo uporabili t-test. Razliko smo ocenili kot značilno, če je bil $p < 0,05$.

Rezultati

Število ciklov, kjer smo ovulacijo spodbujali s CC, rFSH/FSH in ant GnRH, je bilo 40. Druga skupina, kjer smo ovulacijo spodbujali le z rFSH/FSH in ant GnRH, je bila številčnejša in je štela 226 ciklov. Obe skupini sta bili primerljivi po starosti bolnic. Delež bolnic, starejših kot 40 let, je bil v prvi skupini 20 odstotkov, v drugi skupini pa 6,2 odstotka.

Dobljeni rezultati so prikazani v razpredelnici 1.

Razpravljanje

Namen naše raziskave je bil primerjati uspešnost ciklov, ki smo jih spodbujali s CC, rFSH/FSH in ant GnRH, ter ciklov, spodbujanih s rFSH/FSH in ant GnRH. Na ta način smo želeli opredeliti vlogo CC pri spodbujanju ovulacije v omenjenih protokolih.

Iz literature sta znana dva protokola za uporabo ant GnRH. Pri protokolu z več odmerki dajemo 0,25 mg ant GnRH od 5. ali 6. dne spodbujanja ovulacije vse do dajanja hCG (4, 5). Protokol z enim odmerkom zajema dajanje 3 mg ant GnRH kasneje v folikularni fazi, ko obstaja večja možnost za nezaželeni prezgodnji vrh LH. Uspešnost supresije, ki jo dosežemo s cetrorelixom, je odvisna od doze in časa dajanja zdravila (3, 6).

Uporaba ant GnRH je zaradi različnega delovanja v primerjavi z agonisti GnRH omogočila uvedbo nekaterih skoraj že pozabljenih protokolov, kot so spodbujanje s CC in gonadotropini (1, 7, 8).

Razpr. 1. *Primerjava uspešnosti ciklusu, spodbujenih s CC, rFSH/FSH in ant GnRH, in ciklusu, spodbujenih s rFSH/FSH in ant GnRH.*Table 1. *Comparing of succes of cycles stimulated with CC, rFSH/FSH and ant GnRH and cycles stimulated with rFSH/FSH and ant GnRH.*

	CC + rFSH/FSH + ant GnRH	rFSH /FSH+ ant GnRH	p
Št. začelih ciklusov No. of started cycles	40	226	-
Št. ciklusov z oociti No. of cycles with oocytes	39	223	-
Starost ± SD (leta) Age ± SD (years)	33,4 ± 5,2*	32,9 ± 4,9*	NS
Povp. št. ampul FSH Number of FSH ampoules	21,5 ± 11,39*	25,9 ± 9,1*	0,021
Dajanje ampul FSH (dni) Administration of FSH (days)	7,8 ± 1,8	9,6 ± 1,8	0,003
Aplikacija ant GnRH (dan ciklusa) Administration of ant GnRH (day of cycle)	8,7 ± 2,22* (6.-15. dne / 6 th -15 th day)	7,7 ± 1,7* (5.-13. dne / 5 th -13 th day)	0,007
Št. oocitov No. of oocytes	231	1493	-
Povp. št. oocitov Mean No. of oocytes	6,07 ± 4,43*	6,7 ± 4,5*	NS
Št. normalno fertiliziranih oocitov (2PN) (% vseh oocitov) No. of normal fertilized (2PN) oocytes (% of all oocytes)	144 (62,33)	964(64,6)	NS
Št. prenosov zarodka (% ciklusov s pren zarodkov) No. of embriotransfer (% cycles with embryotransfer)	25 (62,5)	165 (73,6)	NS
Delež zanositev na prenos zarodka (%) Pregnancy rate per transfer (%)	40	43,6	NS
Delež zanositev na ciklus (%) Pregnancy rate per cycle (%)	25	32,1	NS

* povprečno število ± SD
mean number ± SD

Dajanje CC v zgodnji folikularni fazi simuliranih ciklusov poveča izločanje endogenega LH in FSH. Mnenja avtorjev o višjih vrednostih LH, ki jih najdemo v teh ciklusih, si nasprotujejo. Nekateri menijo, da so višje vrednosti LH v teh ciklusih lahko vzrok za nizek delež fertilizacije in za visok delež zgodnjih spontanov splavov, medtem pa drugi govorijo o pozitivnem vplivu višje vrednosti LH, ki naj bi bila odgovorna za ohranjanje rumenega telesca v lutealni fazi ciklusa (8).

Tako je Tavaniotou s sod. (2002) v ciklusih, ki so bili spodbujeni s CC, FSH in ant GnRH, v primerjavi s ciklusi, pri katerih so ovulacijo spodbujali brez CC, ugotovil višje vrednosti LH v folikularni in lutealni fazi ciklusa, kar pa ni vplivalo na delež zanositev, saj je bil enak v obeh skupinah.

Uporaba protokolov, ki vključujejo CC, rFSH/FSH in ant GnRH, naj bi bila uspešna pri skupinah bolnic, ki se »drugače« odzivajo na običajne protokole spodbujanja ovulacije z gonadotropini in agonisti GnRH (1–3, 9).

V to skupino prištevamo bolnice s PCO. Ob uporabi agonistov GnRH moramo zaradi centralne supresije, ki se pri dolgih protokolih pojavi že pred spodbujanjem ovulacije, uporabiti višje odmerke gonadotropinov, kar poveča tveganje za OHSS zlasti pri bolnicah s PCO. Protokoli s CC, rFSH/FSH in ant GnRH zmanjšajo tveganje za OHSS, saj na začetku spodbujanja ovulacije ni supresije hipotalamusa. Tako lahko začnemo spodbujati z nižjimi odmerki gonadotropinov.

Med bolnice, ki se drugače odzivajo na spodbujanje ovulacije z gonadotropini in agonisti GnRH, sodijo tudi tiste, ki se slabo odzivajo (poor responders) tudi na visoke doze gonadotropinov ali se sploh ne odzivajo. Ta pojav je pogostejši pri starejših bolnicah, ni pa redek pri tistih, ki imajo normalne vrednosti FSH na 3. dan ciklusa. Vzrok za slabo odzivanje slednjih naj bi bila supresija LHRH receptorjev, ki se nahajajo tudi na jajčni-

kih in so pri teh bolnicah bolj izraženi. Supresija LHRH posledično povzroča spremenjen odgovor jajčnikov na gonadotropine. Protokoli s CC, rFSH/FSH in ant GnRH pri teh bolnicah izboljšajo uspešnost postopkov zunajtelesne oploditve verjetno zaradi sproščanja naravnih gonadotropinov zaradi spodbujanja s CC in odsotnosti inhibitornega vpliva na jajčnike (9).

Skupini, ki smo ju primerjali, se nista razlikovali v povprečni starosti bolnic, vendar je bil delež bolnic, starejših od 40 let, bistveno višji v prvi skupini. Povprečno število ampul, ki smo jih porabili v prvi skupini, je bilo statistično značilno nižje kot v drugi skupini. Podoben rezultat smo dobili ob primerjavi povprečnega števila dni dajanja ampul. V prvi skupini so bolnice prejemale gonadotropine statistično značilno manj dni kot v drugi skupini. Rezultata sta bila v skladu z našimi pričakovanji in s podatki v literaturi.

Raziskav, ki bi primerjale omenjena protokola, je v literaturi malo. Izstopa študija Tavaniotouja in sod. (2002), ki so pri bolnicah, spodbujanih s CC, hMG/rFSH in cetorelikom, ugotovili prav tako statistično značilno nižje število porabljenih ampul in nižje povprečno število dni dajanja ampul gonadotropinov kot pri bolnicah, spodbujanih s hMG/rFSH in cetorelixom.

Razlika v povprečnem številu dobljenih oocitov med skupinami v naši raziskavi ni bila statistično značilna. Delež nor-

malno fertiliziranih oocitov (2PN) je bil v prvi skupini nekoliko nižji, vendar razlika ni bila statistično značilna. Dobljeni rezultati tako niso v skladu s podatki iz literature, da lahko višje vrednosti LH, ki se pojavljajo v ciklusih, spodbujenih s CC, rFSH/FSH in ant GnRH, povzročajo občutno nižji delež fertilizacije (8). Naše rezultate bi zagotovo dopolnile analize vrednosti hormonov v času spodbujanja ovulacije, kar bo predmet naslednjih raziskav.

Razlika v deležu zanositev na prenos zarodka med skupinami prav tako ni bila statistično značilna. Delež zanositev na ciklus je znašal v prvi skupini 25%, kar je primerljivo s podatki v literaturi. Tako je Williams s sodel. v retrospektivni analizi primerjal uspešnost »minimalnega stimulacijskega protokola« – CC, gonadotropini z ali brez ant GnRH – s standardnim dolгим protokolom ob uporabi gonadotropinov in agonistov GnRH. V prvi skupini je bil delež zanositev na prenos zarodka 37%, v drugi skupini pa je znašal 41%, kar pa ni bilo statistično značilno. Po mnenju Williamsa minimalni protokoli za spodbujanje ovulacije, ki vključujejo CC in gonadotropine, dajejo enak delež zanositev kot standardni dolgi protokoli z agonisti GnRH. Dodatek ant GnRH daje podobne rezultate kot minimalni protokoli za spodbujanje ovulacije, vendar zagotavlja boljšo kontrolo pred prezgodnjim LH vrhom (10). Če primerjamo rezultate ciklusov, spodbujenih s CC, rFSH/FSH in ant GnRH, z rezultati lastne prospektivne študije, v kateri smo primerjali cikluse, spodbujene z gonadotropini ob dodatku ant GnRH – cetorelixa in cikluse ob dodatku agonista GnRH – goserelina, vidimo, da so podatki primerljivi in se lahko z mnenjem Williamsa strinjamo. Delež normalno fertiliziranih oocitov je v skupini z goserelinom znašal 61,6%, delež ciklusov s prenosom zarodkov je znašal 78%. V omenjeni raziskavi je bilo opaziti statistično značilno razliko

v povprečnem številu porabljenih ampul in v povprečnem številu dni dajanja ampul gonadotropinov v prid prvi skupini (11). Z ozirom na dobljene rezultate pričujoče raziskave lahko sklepamo, da bi dodatek CC bolnicam še povečal omenjeni razliki.

Mnenja o smiselnosti in ekonomski upravičenosti uporabe protokola CC, r FSH/FSH in ant GnRH so različna (10, 12). Tako nekateri avtorji na podlagi dobljenih rezultatov menijo, da uporaba omenjenih protokolov ni ekonomsko upravičena, drugi pa menijo, da je uspešnost popolnoma primerljiva z uspešnostjo ustaljenih protokolov za spodbujanje ovulacije (10, 12).

Z rezultati pričujoče raziskave se pridružujemo mnenju slednjim in sklepamo, da nudi protokol za spodbujanje ovulacije s CC, rFSH/FSH in ant GnRH primerljive rezultate z drugimi protokoli ob bistveno nižji porabi in času dajanja ampul gonadotropinov. Po naših izkušnjah je eden od protokolov izbire pri bolnicah, ki se slabo odzivajo na ustaljene protokole stimulacije, ki vključujejo antagonist GnRH.

Literatura

- Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to »friendly IVF«? *Hum Reprod* 2002; 17: 2022-6.
- Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists. Embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: 1211-6.
- Olivennes F et al. GnRH antagonists in single-dose applications. *Hum Reprod* 2000; 6: 313-7.
- Diedrich K, Diedrich E, Santos E et al. Suppression of the endogenous LH-surge by the LH-RH antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-91.
- Albano C, Smitz J, Camus M. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1999; 67: 917-22.
- Leroy I, d'Acremont MF, Brailly-Tabard S et al. A single injection of gonadotropin-releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) postpones the luteinizing hormone (LH) surge: further evidence of the role of LH-RH during the LH surge. *Fertil Steril* 1995; 62: 461-7.
- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P et al. The single or dual administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1994; 62: 468-76.
- Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Effect of clomiphene citrate on follicular and luteal phase luteinizing hormone concentrations in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 2002; 77: 733-7.
- Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonist provide new hope for patients considered »difficult responders« to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999; 14: 2959-62.
- Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fert Steril* 2002; 78: 1068-72.
- Vlaisavljević V, Reljić M, Gavrić Lovrec V, Kovačić B. Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetrorelix) and single-dose long GnRH agonist (goserelin) protokol for in-vitro fertilisation cycles – peospective, randomized study. *Reprod Biomed Online* 2003 – v tisku.
- Mansour R, Aboulghar M, Serour GI, Al-Inany HG, Fahmy I, Amin Y. The use of clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophins in conjunction with GnRH antagonists in an IVF/ICSI program is not a cost effective protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 48-52.