

Специализирани правила за извършване на овариална стимулация за IVF/ICSI

Настоящите препоръки, основани на доказателства, създават условия за най-добър изход от контролираната овариална хиперстимулация за целите на асистираната репродукция

Въведение:

Документът съдържа препоръки за провеждане на овариална стимулация, които са разработени от работната група на база съществуващи световни (NICE guideline on Fertility problems. WHO guidance on management of ovarian stimulation for IVF от 2017, the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologist включващbut this document did not include recommendations (Farquhar, et al., 2017) и новоприетия европейски гайдлайн (ESHRE - OS Guideline, 2019).

Документът се базира на общоприетата методология от БДАГ за разработване на правила и препоръки за добра медицинска практика при различни нозологии в областта на *акушерството и гинекологията*, кота се фокусира върху всички аспекти на контролираната овариална хиперстимулация (КОХ). Членовете на работната група са експерти в областта на АРТ и са участвали в разработването на Наредба №28/2007 на МЗ, регламентираща дейностите по асистирана репродукция.

Работна група в състав:

проф. д-р Таня Тимева – САГБАЛ „Д-р Щерев“

проф. д-р Емил Ковачев – МУ Варна

д-р Георги Стаменов – МБАЛ „Надежда“

Цел на правилника:

Да предостави на клиницистите (репродуктивни специалисти) базирана на доказателства информация за различните подходи за овариална стимулация за IVF/ICSI, осигуряваща „оптимален“ яйчников отговор, процент бременности и живораждания, добра поносимост от пациентите и в същото време да се гарантира индивидуалния подход. Подходите при пациенти със специфични особености или

идицирани за лечение чрез донорство на яйцеклетки, замразен/размразен ембриотрансфер (ЕТ), лечение на тежък овариален хиперстимуляционен синдром (ОХСС) не са застъпени в обсега на настоящия правилник.

Настоящият документ е насочен към репродуктивните специалисти, практикуващи при условията регламентирани в Наредба №28/2007 год.на МЗ.

Терминология:

Овариалната стимулация се дефинира като етап от АРТ и представлява фармакологично лечение с цел индуциране на развитието на яйчникови фоликули. Използва се главно с две основни цели: 1) при таймирани коитуси или инсеминация и 2) за осигуряване на ооцити, добити чрез фоликуларна аспирация (Zegers-Hochschild, et al., 2017).

Поради липса на консенсусно унифицирани дефиниции се предлага използването на следните:

- *Силен яйчников отговор* е прекомерен такъв при конвенционална стимулация с (150-225 IU FSH), характеризиращ се с множество фоликули и/или добити яйцеклетки, обикновено повече от 18 фол. с диаметър ≥ 11 мм в деня на таймиране на овулацията и/или ≥ 18 добити яйцеклетки (Griesinger, et al., 2016), водещ до увеличен риск от ОХСС.
- *Слаб яйчников отговор* е намален отговор при конвенционална стимулация, характеризиращ се с малък брой фоликули и/или яйцеклетки, обикновено ≤ 3 фоликула в деня на таймиране на овулацията и/или ≤ 3 добити яйцеклетки (Ferraretti, et al., 2011).

Правилникът се фокусира върху ефикасността и безопасността на КОХ за пациентите, както и получаване на приемливи крайни резултати като кумулативен процент бременности (CPR), живораждания (LBR) на стартиран цикъл и намаляване на усложнения като тежък ОХСС, кръвотечения, инфекции, торзия както и дълготрайно проследяване на ефекта от лечение върху здравето на децата и майките. В съображение са и допълнителни фактори като качество на живот по време на КОХ, предпочитания на пациентите, прекратяване/отдръпване на лечението

Ключови думи

Асистирана репродукция, контролираната овариална хиперстимулация, ОХСС

Посочени са *нива на достоверност* и степени (⊕) на направените препоръки:
 високо, умерено, ниско в зависимост от тежестта на доказателствата в проучванията, а
 при липса на такива е оформено експертно мнение.

Ключови въпроси и препоръки

Тестове за яйчников отговор		
За предсказване на яйчниковия отговор на стимулация (силен или слаб) се препоръча използването на броя антрални фоликули и/или анти-мюлеровия хормон.	(Broekmans, et al., 2006, Broer, et al., 2013, Broer, et al., 2013)	високо ниво на достоверност ⊕○○○
Хормонална подготовка преди начало на овариална стимулация		
Естрогени и прогестеронови препарати се използват широко за целите на планиране на циклите. Това е приемлив подход предвид данните за ефикасност и безопасност.		експертно мнение
Прием на орални контрацептиви (12-28 дни) преди началата на стимулацията не е препоръчително при GnRH antagonist протокол, защото се свързва с редуцирана ефективност.	(Farquhar, et al., 2017)	високо ниво на достоверност ⊕⊕○○
ЛН супресия и овариална стимулация		
Препоръчителен стимулационен протокол спрямо очаквания отговор на стимулация при различните групи пациенти.		
<u>Силен отговор</u> GnRH antagonist протокол се предпочита при пациенти с PCOS и очакван усилен отговор на стимулация, поради по-голямата му безопасност и еднаква ефективност. (Lambalk, et al., 2017) Ако е използван обаче	<u>Нормален отговор</u> GnRH antagonist протокол се предпочита при пациенти с нормален отговор в контекста на по-голямата му безопасност. (Lambalk, et al., 2017) Редуциране на дозата	<u>Слаб отговор</u> Използването както на протоколи с GnRH antagonist така и GnRH agonist са с еднакъв ефект при очакван слаб яйчников отговор. (Lambalk, et al., 2017, Xiao, et al., 2013) Схеми с Clomiphene citrate самостоятелно или в комбинация с гонадотропни препарати са с еднаква ефективност при тези пациенти, а включването на Letrozol

<p>GnRH agonist протокол се препоръча редуция на дозата на гонадотропните медикаменти с цел намаляване на риска от ОХСС. (Oudshoorn, et al., 2017)</p> <p>В литературата няма данни подкрепящи прилагането на спонтанен цикъл или минимална стимулация при такива пациенти.</p>	<p>на гонадотропини спрямо конвенционалната такава не се препоръча при тези пациенти. (Baart, et al., 2007, Blockeel, et al., 2011, Hohmann, et al., 2003, Sterrenburg, et al., 2011)</p>	<p>към стимулацията не е препоръчително. (Bechtejew, et al., 2017)</p> <p>Доза на гонадотропинова стимулация по-висока от 300 Е не се свързва с по-висока ефективност. (Lensen, et al., 2017)</p> <p>Модифицирания естествен цикъл няма предимства спрямо конвенционална стимулация. (Morgia, et al., 2004)</p>
<p>Препоръчителни режими за LH супресия</p>		
<p>Протоколите с GnRH antagonist и дългия GnRH agonist имат сравнима ефективност при основната IVF/ICSI популация.</p>	<p>(Al-Inany, et al., 2016)</p>	<p>високо ниво на достоверност ⊕⊕⊕○</p>
<p>GnRH antagonist и дълъг GnRH agonist протоколи са препоръчителни пред къс и ултракъс GnRH agonist протокол.</p>	<p>(Siristatidis, et al., 2015)</p>	<p>умерено ниво на достоверност ⊕⊕○○</p>
<p>Влияние на различните типове стимулиращи препарати върху ефикасността и безопасността</p>		
<p>Използването на рекомбинантни FSH (rFSH) и human menopausal gonadotropin (hMG) са еднакво препоръчителни.</p>	<p>(van Wely, et al., 2011)</p>	<p>високо ниво на достоверност ⊕⊕⊕○</p>
<p>Приложението на рекомбинантен FSH (rFSH) и високо пречистен FSH (hp-FSH) за стимулация при GnRH agonist протокол са еднакво препоръчителни.</p>	<p>(van Wely, et al., 2011)</p>	<p>високо ниво на достоверност ⊕⊕○○</p>
<p>Стимулация с високо пречистени FSH (hp-FSH) и human menopausal gonadotropin (hMG) при GnRH agonist протокол са еднакво препоръчителни.</p>	<p>(Duijkers, et al., 1993, Parsanezhad, et al., 2017, Westergaard, et al., 1996)</p>	<p>умерено ниво на достоверност ⊕⊕○○</p>
<p>Стимулация с рекомбинантен LH (rLH) + рекомбинантен FSH (rFSH) няма предимства що се касае до безопасност спрямо стимулация с hMG и GnRH agonist протокол.</p>	<p>(Pacchiarotti, et al., 2010)</p>	<p>умерено ниво на достоверност ⊕○○○</p>
<p>Използването на дълго-действащи (long-acting) или дневни дози рекомбинантни FSH (rFSH) препарати при GnRH antagonist цикли са еднакво препоръчителни.</p>	<p>(Griesinger, et al., 2016)</p>	<p>високо ниво на достоверност ⊕⊕⊕○</p>

<p>В литературата няма данни, които да препоръчват заместването на FSH с Clomiphene Citrate при стимулация на яйчниците.</p>		<p>експертно мнение</p>
<p>Съотношение на дозата на гонадотропините, използвани за стимулация към ефикасността и безопасността от лечение</p>		
<p>Увеличаване или намаляване на гонадотропиновата доза по време на стимулация вероятно не е препоръчително.</p>	<p>(Aboulghar, et al., 2004, Aboulghar, et al., 2000, Cedrin-Durnerin, et al., 2000, Martin, et al., 2006, van Hooff, et al., 1993)</p>	<p>умерено ниво на достоверност ⊕○○○</p>
<p>Използване на добавки при яйчникова стимулация</p>		
<p>Към проучваните добавки се причисляват: метформин, растежен хормон, тестостерон, ДНЕА, аспирин и силденафил като рутинното им приложение не води до увеличаване на ползите при лечение. Проучванията са предимно при пациенти със слаб яйчников отговор. За приложението на индометацин няма проведени RCT.</p>	<p>(Jacob, et al., 2016, Tso, et al., 2014, Duffy, et al., 2010, Li, et al., 2017, Nagels, et al., 2015, Siristatidis, et al., 2016, Ataalla, et al., 2017)</p>	<p>експертно мнение</p>
<p>Стартиране на овариалната стимулация по време различно от ранна фоликуларна фаза</p>		
<p>Произволно начало на стимулация не се препоръчва за основната IVF/ICSI популация.</p>	<p>(Pereira, et al., 2017)</p>	<p>умерено ниво на достоверност ⊕○○○</p>
<p>Започване на овариална стимулация по време на лутиенова фаза, както и практикуване на двойна стимулация не са подходящи при жени с нормален яйчников отговор и трябва да се обсъждат при слаб яйчников отговор, при цикли без ембриотрансфер или при неотложно лечение с цел криоконсервация при онкологични диагнози.</p>		<p>експертно мнение</p>
<p>Проследяване (мониторинг) по време на овариална стимулация</p>		
<p>Проследяването в динамика на хормоналните нива (естрадиол, ЛН и прогестерон) едновременно с</p>	<p>(Golan, et al., 1994, Wiser, et al., 2012)</p>	<p>умерено ниво на достоверност ⊕○○○</p>

ехографското мониториране не увеличава ефикасността и безопасността от процедурите.		
ESHRE-работната група смята, че измерването на ендометриума по време на таймиране на овулацията или при фоликуларната пункция би могло да идентифицира пациенти с по-нисък шанс за бременност.		експертно мнение
Връзка между изхода от лечение и критериите за таймиране (тригериране) на овулацията		
Асоциацията между размера на фоликулите при тригериране на овулацията и успеха от лечение е недостатъчно проучена, но клиницистите могат индивидуално да правят преценка за таймирането и финалната матурация на яйцеклетките (най-често при няколко водещи фоликули между 16 и 22 мм).	(Chen, et al., 2014)	умерено ниво на достоверност ⊕⊕○○
Критерии за канселиране на цикъла		
Слаб яйчников отговор сам по себе си не е индикация за спиране на цикъла.	(Oudendijk, et al., 2012)	високо ниво на достоверност ⊕○○○
ESHRE-работната група смята, че индивидуалната преценка е по-правилна.		експертно мнение
Когато при GnRH agonist протокол се развиват над 18 фол. е увеличен риска от развитие на ОХСС, поради което се препоръчват превантивни мерки, вкл. канселиране.	(Griesinger, et al., 2016, Mathur, et al., 2000, Papanikolaou, et al., 2006, Steward, et al., 2014)	високо ниво на достоверност ⊕○○○
Тригериране на овулацията		
Използването на рекомбинантен hCG или уринарен hCG е еднакво препоръчително за тригериране на финалната матурация на яйцеклетките.	(Youssef, et al., 2016)	високо ниво на достоверност ⊕⊕○○
Редуциране на дозата от 10 000 на 5 000 Е уринарен hCG при GnRH agonist протокол увеличава безопасността.	(Kolibianakis, et al., 2007, Madani, et al., 2013, Shaltout, et al., 2006)	умерено ниво на достоверност ⊕○○○
Не се препоръчва приложение на рекомбинантен LH за тригериране.	(Youssef, et al., 2016)	високо ниво на достоверност ⊕○○○
При използване на GnRH agonist за тригериране	(Vuong, et al., 2016)	експертно мнение

препоръчителните дози са между 0.1 и 0.4mg		
Двойно тригериране с GnRH agonist и hCG препарат при пациенти с нормален отговор на стимулация не се съветва.	(Ding, et al., 2017)	умерено ниво на достоверност ⊕⊕○○
Протоколи за лутеална поддръжка		
Приложението на прогестеронови препарати се препоръчва за лутеална поддръжка след IVF/ICSI.	(van der Linden, et al., 2015)	високо ниво на достоверност ⊕○○○
Обикновено използваните дози включват: 50 mg/дн i.m. progesterone 25 mg/дн s.c. progesterone 90 mg/дн vaginal progesterone gel 3 x 200 mg/дн micronized vaginal progesterone in caps. 3 x 100 mg/дн micronized vaginal progesterone in sup. 2 x 400 mg/дн vaginal pessary		
ESHRE-работната група препоръчва лутеалната поддръжка да започва в интервала от вечерта след фоликуларната пункция до третия ден след нея и продължава до теста за бременност.		експертно мнение
Dydrogesterone също е възможно да бъде използван за лутеална поддръжка.	(Barbosa, et al., 2018)	умерено ниво на достоверност ⊕⊕⊕○
В контекста на клинични проучвания за лутеална поддръжка могат да се прилагат hCG, GnRH agonist и LH.		експертно мнение
Превенция на овариален хиперстимуляционен синдром (ОХСС)		
GnRH agonist е препоръчителен метод за тригериране на овулацията при рискови за ОХСС жени.	(Babayof, et al., 2006, Engmann, et al., 2008, Humaidan, et al., 2013, Youssef, et al., 2014)	високо ниво на достоверност ⊕○○○
Стратегията <i>freeze-all</i> се препоръчва за елиминиране на риска от късен ОХСС и е приложима както при GnRH agonist така и при GnRH antagonist протоколи.	(Wong, et al., 2017)	високо ниво на достоверност ⊕⊕⊕○
GnRH agonist за тригериране с или без <i>freeze-all</i> е препоръчително пред т. нар <i>coasting</i> при рискови за ОХСС пациентки.		експертно мнение

Кабергорин и албуминова терапия не се налага при използване на GnRH agonist за тригериране.		експертно мнение
ESHRE-работната група препоръчва оценка на риска от ОХСС преди началото на стимулацията.		експертно мнение

Литературна справка

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Amin YM, Aboulghar MM. Increasing the dose of human menopausal gonadotrophins on day of GnRH antagonist administration: randomized controlled trial. *Reproductive biomedicine online* 2004;8: 524-527.

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rhodes CA, Amin YM. Reduction of human menopausal gonadotropin dose before coasting prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome with minimal cycle cancellation. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2000;17: 298-301.

Aflatoonian A, Hosseinsadat A, Baradaran R, Farid Mojtahedi M. Pregnancy outcome of "delayed start" GnRH antagonist protocol versus GnRH antagonist protocol in poor responders: A clinical trial study. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)* 2017;15: 231-238.

Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: Cd001750.

Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66: 719-725.

Ataalla W, Elhamid T, Elhalwagy A. Adjuvant sildenafil therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Middle east fertility society journal*. 2017, pp. 175-179.

Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2007;22: 980-988.

Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, Brooks B, Mimoni T, Eldar-Geva T. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006;21: 1260-1265.

Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Nastri CO, Martins WP, Nakagawa HM. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction* 2018;22: 148-156.

Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic

review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017;50: 315-323.

Blockeel C, Riva A, De Vos M, Haentjens P, Devroey P. Administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist during the 3 days before the initiation of the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycle: impact on ovarian stimulation. A pilot study. *Fertility and sterility* 2011;95: 1714-1719.e1711-1712.

Blockeel C, Sterrenburg MD, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, Smits J, Devroey P, Fauser BC. Follicular phase endocrine characteristics during ovarian stimulation and GnRH antagonist cotreatment for IVF: RCT comparing recFSH initiated on cycle day 2 or 5. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96: 1122-1128.

Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016;33: 971-980.

Borges E, Jr., Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A, Jr. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA assisted reproduction* 2016;20: 8-12.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update* 2006;12: 685-718.

Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. 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. *Fertility and sterility* 2013;100: 420-429.e427.

Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human reproduction update* 2013;19: 26-36.

Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Herve F, Wolf J, Uzan M, Hugues J. A comparative study of high fixed-dose and decremental-dose regimens of gonadotropins in a minidose gonadotropin-releasing hormone agonist flare protocol for poor responders. *Fertility and sterility* 2000;73: 1055-1056.

Chen Q, Wang Y, Sun L, Zhang S, Chai W, Hong Q, Long H, Wang L, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2017;15: 71.

Chen Y, Yang T, Hao C, Zhao J. A Retrospective Study of Letrozole Treatment Prior to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization at Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2018;24: 4248-4253.

Chen Y, Zhang Y, Hu M, Liu X, Qi H. Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2014;30: 431-437.

DiLuigi A, Engmann L, Schmidt D, Benadiva C, Nulsen J. A randomized trial of microdose leuprolide acetate protocol versus luteal phase ganirelix protocol in predicted poor responders *Fertility and sterility*. 2011, pp. 2531-2533.

Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2017;218: 92-98.

Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010: Cd000099.

Duijkers IJ, Vemer HM, Hollanders JM, Willemsen WN, Bastiaans LA, Hamilton CJ, Thomas CM, Borm GF. Different follicle stimulating hormone/luteinizing hormone ratios for ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993;8: 1387-1391.

Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)* 2017;15: 101-108.

Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertility and sterility* 2008;89: 84-91.

Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;5: Cd006109.

Farquhar C, Marjoribanks J, Brown J, Fauser B, Lethaby A, Mourad S, Rebar R, Showell M, van der Poel S. Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. *Reproductive biomedicine online* 2017;35: 3-16.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011;26: 1616-1624.

Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Ron-El R. Ultrasonic control without hormone determination for ovulation induction in in-vitro fertilization/embryo transfer with gonadotrophin-releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. *Human reproduction (Oxford, England)* 1994;9: 1631-1633.

Griesinger G, Boostanfar R, Gordon K, Gates D, McCrary Sisk C, Stegmann BJ. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. *Reproductive biomedicine online* 2016;33: 56-60.

Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2006;12: 159-168.

Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PloS one* 2016;11: e0149615.

Hamdi K, Farzadi L, Ghasemzadeh A, Navali N, Atashkoei S, Pia H, Shahnazi V, Fattahi A, Bahrami-Asl Z, Sepasi F *et al.* Comparison of medroxyprogesterone acetate with cetrotide for prevention of premature luteinizing hormone surges in women undergoing in vitro fertilization. *International journal of women's health and reproduction sciences* 2018;6: 187-191.

Hohmann F, Macklon N, Fauser B. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003, pp. 166-173.

Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reproductive biomedicine online* 2006;13: 173-178.

Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertility and sterility* 2010;93: 847-854.

Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013;28: 2511-2521.

Jacob SL, Brewer C, Tang T, Picton HM, Barth JH, Balen AH. A short course of metformin does not reduce OHSS in a GnRH antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a randomised placebo-controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016;31: 2756-2764.

Jiang S, Kuang Y. Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Medicine* 2017;96: e7540.

Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2014;20: 530-541.

Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility* 2007;88: 1382-1388.

Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Shoham Z. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2015;104: 62-70.e63.

Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online* 2014;29: 684-691.

Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd005289.

Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update* 2017;23: 560-579.

Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.

Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y, Zhang XM. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96: e6443.

Lin YH, Seow KM, Hsieh BC, Huang LW, Chen HJ, Huang SC, Chen CY, Chen PH, Hwang JL, Tzeng CR. Application of GnRH antagonist in combination with clomiphene citrate and hMG for patients with exaggerated ovarian response in previous IVF/ICSI cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2007;24: 331-336.

Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reproductive biomedicine online* 2017.

Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Ezabadi Z, Hasani F, Chehrazi M. Comparing the efficacy of urinary and recombinant hCG on oocyte/follicle ratio to trigger ovulation in women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized controlled trial. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013;30: 239-245.

Maged A, Nada A, Abohamila F, Hashem A, Mostafa W, Elzayat A. Delayed Start Versus Conventional GnRH Antagonist Protocol in Poor Responders Pretreated With Estradiol in Luteal Phase: a Randomized Controlled Trial *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2015, pp. 1627-1631.

Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reproductive biomedicine online* 2006;13: 645-650.

Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2000;73: 901-907.

Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, Aragona C. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2004;81: 1542-1547.

Mukherjee S, Sharma S, Chakravarty BN. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection cycles for male factor infertility: A randomized controlled trial. *Journal of human reproductive sciences* 2012;5: 170-174.

Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd009749.

Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Human reproduction update* 2012;18: 1-11.

Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, van Santbrink EJP, Brinkhuis EA, Smeenk MJ, Kwee J *et al*. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017;32: 2506-2514.

Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertility and sterility* 2010;94: 2467-2469.

Panaino TR, Silva JB, Lima MA, Lira P, Areas PC, Mancebo AC, Souza MM, Antunes RA, Souza MD. High Progesterone levels in the beginning of ICSI antagonist cycles and clinical pregnancy: still a concern? *JBRA assisted reproduction* 2017;21: 11-14.

Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility* 2006;85: 112-120.

Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertility and sterility* 2011;95: 1174-1177.

Parsanezhad M, Jahromi B, Rezaee S, Kooshesh L, Alae S. The effect of four different gonadotropin protocols on oocyte and embryo quality and pregnancy outcomes in IVF/ICSI cycles; a randomized controlled trial *Iranian journal of medical sciences*. 2017, pp. 57-65.

Pereira N, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. *Reproductive biomedicine online* 2017;35: 400-406.

Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, Gilchrist RB, Walters KA, Abbott JA. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017;32: 1033-1045.

Saleh S, Ismail M, Elshmaa N. The efficacy of converting high response - Ovulation induction cycles to in vitro fertilization in patients with PCOS *Middle East Fertility Society Journal*. 2014, pp. 51-56.

Shaltout A, Eid M, Shohayeb A. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal*. 2006, pp. 99-103.

Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11: Cd004832.

Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd006919.

Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, Fauser BC. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Human reproduction update* 2011;17: 184-196.

Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility* 2014;101: 967-973.

Tannus S, Turki R, Cohen Y, Son WY, Shavit T, Dahan MH. Reproductive outcomes after a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist compared with human chorionic gonadotropin for the induction of final oocyte maturation in hyper-responder women aged 35-40 years. *Fertility and sterility* 2017;107: 1323-1328.e1322.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd006105.

Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L *et al*. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2018;9: 317.

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd009154.

van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ, Zeilmaker GH, Leerentveld RA. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993;8: 369-373.

van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011: Cd005354.

Vermeulen N, Le Clef N, D'Angelo A, Tilleman K, Veleva Z, Nelen WL. Manual for ESHRE guideline development. 2017.

Verpoest W, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smits J, Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: A pilot study *Reproductive biomedicine online*. 2006, pp. 166-172.

Vuong TN, Ho MT, Ha TD, Phung HT, Huynh GB, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in oocyte donors co-treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist: a dose-finding study. *Fertility and sterility* 2016;105: 356-363.

Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. *Human reproduction (Oxford, England)* 1996;11: 1209-1213.

Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Monitoring stimulated cycles during in vitro fertilization treatment with ultrasound only--preliminary results. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2012;28: 429-431.

Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;3: Cd011184.

Wu Y, Zhao FC, Sun Y, Liu PS. Luteal-phase protocol in poor ovarian response: a comparative study with an antagonist protocol. *The Journal of international medical research* 2017: 300060516669898.

Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2013;100: 1594-1601.e1591-1599.

Yasa C, Bastu E, Dural O, Celik E, Ergun B. Evaluation of low-dose letrozole addition to ovulation induction in IVF *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2013, pp. 98-100.

Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: Cd003719.

Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd008046.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID *et al*. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017;32: 1786-1801.

Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. *Reproduction, fertility, and development* 2016.

Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, Hao C. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA assisted reproduction* 2018;22: 193-198.