

Perspektive Fertilität

# Behandlung der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz mit der pulsatilen GnRH-Substitution

S. Bartnitzky, K. Bauer, A. Bilgicyildirim, H. Boppert, T. Hildebrandt,  
S. Kissler, J. Luckhaus, B. Ristau und A. Schaarschmidt



Herausgeber:  
R. Schmedemann

**FERRING**  
ARZNEIMITTEL

## Impressum

Herausgeber: Dr. R. Schmedemann

Copyright: Herausgeber, alle Rechte vorbehalten

Autorinnen und Autoren:

- Dr. med. Sylvia Bartnitzky, Novum-Zentrum für Reproduktionsmedizin, Essen.  
E-Mail: info@ivfzentrum.de
- Dr. med. Katharina Bauer, Kinderwunschzentrum Praxisklinik City Leipzig.  
E-Mail: bauer@kinderwunschsachsen.de
- Dr. med. Aysen Bilgicyildirim, Kinderwunschzentrum Darmstadt.  
E-Mail: bilgicyildirim@kwz-da.de
- Dr. med. Heike Boppert, tagesklinik Oldenburg.  
E-Mail: heike.boppert@tagesklinik-oldenburg.de
- Dr. med. Thomas Hildebrandt, Frauenklinik, Universitätsklinik Erlangen.  
E-Mail: fk-uff@uk-erlangen.de
- Prof. Dr. Stefan Kissler, Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf MVZ GmbH.  
E-Mail: info@ivf-duesseldorf.de
- Dr. med. Johannes Luckhaus, Bergisches Kinderwunschzentrum Remscheid.  
E-Mail: mail@kinderwunsch-remscheid.de
- Dipl.-med. Beate Ristau, Kinderwunschzentrum am Kurfürstendamm, Berlin.  
E-Mail: mvz.kudamm200@gmail.com
- Dr. med. Axel Schaarschmidt, Frauenarzt im CC, Bremerhaven.  
E-Mail: frauenarztpraxis.bremerhaven@t-online.de

Gesamtherstellung:

biomedpark Medien GmbH

Schneidmühlstr. 21, 69115 Heidelberg

Tel.: +49 (0) 6221 / 13 747 0

www.biomedpark.de

ISBN-Nr.: 978-3-00-045178-2

1. Auflage, Heidelberg 2014

## Wichtiger Hinweis:

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Behandlung wurden sorgfältig geprüft.

Dennoch können der Herausgeber und das Expertenteam keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. In jedem Fall und insbesondere auch bei Abweichungen von den Empfehlungen erfolgen das therapeutische Vorgehen und auch die Verschreibung von Medikamenten in eigener Verantwortung des handelnden Arztes.

## Vorwort des Herausgebers

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist eine massive Beeinträchtigung der Ovarialfunktion und damit eine mögliche Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit. In dem vorliegenden Kompendium werden Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz im Rahmen der Kinderwunschbehandlung vorgestellt.

Eine Therapie der Wahl ist die pulsatile GnRH-Therapie, die der Wiederherstellung des physiologischen Zustands dient und somit eine echte Substitutionsbehandlung darstellt.

Die bisher von FERRING Arzneimittel GmbH vertriebene Zyklomat-Pumpe wurde ersetzt durch ein neues innovatives Pumpensystem: das LutrePulse®-System zur pulsatilen GnRH-Therapie.

ExpertInnen aus verschiedenen Kinderwunschzentren in Deutschland (siehe Impressum, Seite 2) haben sich im September 2013 getroffen und anhand einer Reihe von Fallbeispielen über ihre Erfahrungen der pulsatilen GnRH-Therapie mit dem LutrePulse®-System diskutiert. Darauf basierend haben sie gemeinsam Empfehlungen zur Vorgehensweise bei Patientinnen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz und Kinderwunsch formuliert, die in diesem Kompendium vorgestellt werden. Einzelne unterschiedliche Aspekte der Handhabung der ExpertInnen werden dargestellt.

Einig waren sie sich in der Beurteilung des LutrePulse®-Systems: Es ist bedienerfreundlich und für Arzt/Ärztin und Patientin leicht zu erlernen. Dennoch scheuen Kolleginnen und Kollegen, die noch keine Erfahrung mit der Zyklomat-Pumpe, dem Vorgängersystem der pulsatilen GnRH-Therapie, gemacht haben, häufig aus Sorge vor der Komplexität des Systems vor einer Therapie mit dem LutrePulse®-System zurück. Dieses Kompendium versteht sich daher als Hilfestellung für KollegInnen, die bisher noch keine Erfahrungen mit der pulsatilen GnRH-Therapie mit dem LutrePulse®-System gemacht haben.

**Dr. Reiner Schmedemann**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Die pulsatile Ausschüttung des GnRH und die permissive Funktion des Hypothalamus</b>	<b>5</b>
<b>Hypothalamisch bedingte Zyklusstörungen</b>	<b>5</b>
<b>Das Krankheitsbild der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz</b>	<b>7</b>
Differenzialdiagnose der sekundären Amenorrhö	8
<b>Diagnose der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz als Sterilitätsursache</b>	<b>9</b>
Basis-Labor	9
GnRH-Test	9
<b>Kinderwunschbehandlung bei der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz</b>	<b>11</b>
Empfehlungen der ExpertInnengruppe zur diagnostischen Vorgehensweise	13
1. Fallpräsentation	13
2. Fallpräsentation	15
<b>Vorgehensweise bei der Kinderwunschbehandlung bei hypothalamischer Ovarialinsuffizienz mit dem LutrePulse®-System nach vorheriger Diagnosestellung einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz</b>	<b>16</b>
Empfehlungen der ExpertInnen	16
<b>Welche Patientin mit Kinderwunsch profitiert von der pulsatilen GnRH-Therapie?</b>	<b>18</b>
Fazit der ExpertInnen	18
<b>Weitere Informationen zum LutrePulse®-System</b>	<b>19</b>
Theoretische Vorteile der pulsatilen GnRH-Therapie zur Ovulationsinduktion	19
<b>LutrePulse® 3,2 mg - Anwendungsgebiete - Fachinformation</b>	<b>20</b>
<b>Quellen</b>	<b>21</b>
<b>FAQ - Häufig gestellte Fragen</b>	<b>23</b>
<b>Kurzanleitung zum LutrePulse®-System</b>	<b>26</b>

## Die pulsatile Ausschüttung des GnRH und die permissive Funktion des Hypothalamus

Im Jahr 1971 wurde das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) isoliert und als das zentrale Hormon identifiziert, das die gonadotrope Funktion der Hypophyse beeinflusst [24]. Die GnRH-bildenden Zellen sind während der frühen Embryonalperiode erstmals in der Region des Riechhirns nachweisbar und wandern im Laufe der Fetalentwicklung von dort in den Hypothalamus ein [22, 26], wo das GnRH in pulsatiler Form in den hypophysären Portalkreislauf ausgeschüttet wird [5, 13]. Taktgeber ist hierbei der GnRH-Pulsgenerator, der durch eine kleine Gruppe von Neuronen im mediobasalen Hypothalamus gebildet wird [21]. Das Hormon GnRH wird bei der Frau unter physiologischen Bedingungen rhythmisch alle 90 Minuten während der Follikelphase aus Zellen des Hypothalamus ausgeschüttet. In der Lutealphase ist dieses Intervall auf etwa alle 120 Minuten verlängert. Ist der pulsatile Rhythmus gestört oder aufgehoben, führt dies zu einem breiten Spektrum von Störungen der Eierstockfunktion [3, 14, 25, 29].

Knobil und Mitarbeiter konnten an hypothalamisch lädierten Rhesusaffen nachweisen, dass bei unveränderter pulsatiler GnRH-Substitution sämtliche für den Ablauf regelmäßiger ovulatorischer Zyklen erforderlichen Mechanismen, d.h. Follikelrekrutierung, Follikelwachstum und -selektion, Östrogenproduktion mit Auslösung des präovulatorischen LH-Gipfels („positives Feedback“), Ovulation, Luteinisierung und Aufrechterhaltung der Lutealfunktion, vollständig funktionell waren, sodass die Rückkopplungseffekte nur zwischen Ovar und Hypophyse stattfanden [11, 19]. Er nannte dieses Phänomen die „pelvic clock“ oder die permissive Rolle des Hypothalamus [12, 20].

## Hypothalamisch bedingte Zyklusstörungen

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist die zweithäufigste Ursache von Ovarialfunktionsstörungen. Auch wenn kaum populationsbasierte Studien vorliegen, wird die Prävalenz des hypogonadotropen Hypogonadismus bzw. der hypothalamischen Amenorrhö auf zwei bis fünf Prozent der erwachsenen Frauen geschätzt [9].

Die Funktion des GnRH-Pulsgenerators kann sowohl anatomisch als auch durch funktionelle Ursachen gestört sein.

Eine dysontogenetische Störung stellt das Kallmann-Syndrom dar; hierbei handelt es sich um eine Aplasie der GnRH-Neurone, bei der aufgrund der embryologischen Zusammenhänge (s.o.) neben der primären Amenorrhö eine mehr oder weniger ausgeprägte Anosmie charakteristisch ist. Diagnostisch sind hier neben Anamnese und Olfaktometrie eine bildgebende Darstellung der frontobasalen Hirnregionen [30] sowie eine genetische Untersuchung [2, 4] richtungsweisend.

Erworbene anatomische Ursachen sind in erster Linie Tumoren (z.B. das Kranio-pharyngeom), Entzündungen oder Bestrahlungen bzw. chirurgische Eingriffe, die zu einer Zerstörung der GnRH-bildenden Zellen im Hypothalamus oder zu einer Unterbrechung des hypophysären Portalkreislaufes führen. Derartige Störungen werden in erster Linie durch eine bildgebende Darstellung der frontobasalen Hirnregionen diagnostiziert.

Eine funktionelle hypothalamische Ovarialinsuffizienz entsteht meist durch Stress, wobei dieser vielgestaltig sein kann. Das Spektrum reicht hier von schweren Allgemeinerkrankungen (die in der Sterilitätsbehandlung keine wesentliche Rolle spielen) bis zu Störungen der Energiebilanz (Unterernährung, Leistungssport), die die neuronale Aktivität im Hypothalamus beeinflussen, sodass es zu einer reduzierten pulsatilen Ausschüttung von GnRH kommt [18].

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist die Folge einer mehr oder weniger stark reduzierten Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus. Hierbei sind sowohl die Frequenz als auch die Amplitude der GnRH-Sekretion vermindert. Das Ausmaß der resultierenden Zyklusstörung reicht von leichten Störungen der Follikelreifung oder der Lutealfunktion bis zur kompletten Amenorrhö und korreliert mit dem Ausmaß der Einschränkung der pulsatilen GnRH-Sekretion [30].

### **Die Reduktion der GnRH-Sekretion kann verschiedene Ursachen haben:**

- stressbedingte Störungen wie z.B. körperliche Belastung, Leistungssport, Anorexie, Gewichtsverlust, belastende Lebenssituationen etc.
- genetisch bedingte Störungen (z.B. Kallmann-Syndrom)
- Tumoren im Bereich des Hypothalamus-Hypophysen-Systems
- perinatale Insulte
- Allgemeinerkrankungen wie Hämochromatose, Trypanosomiasis, Thalassämie, Multiple Sklerose und Histiozytose

Während beim Kallmann-Syndrom immer eine primäre Amenorrhö vorliegt, können alle anderen Störungen eine primäre oder eine sekundäre Amenorrhö zur Folge haben [18].

## **Das Krankheitsbild der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz**

Da der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz häufig psychische Ursachen wie Magersucht oder Bulimie zugrunde liegen, sind Anzeichen dieser Erkrankungen Hinweise auf eine mögliche Störung der Ovarialfunktion. Ganz allgemein ist auch die Kombination von Untergewicht und Zyklusstörung typisch für eine hypothalamische Störung.

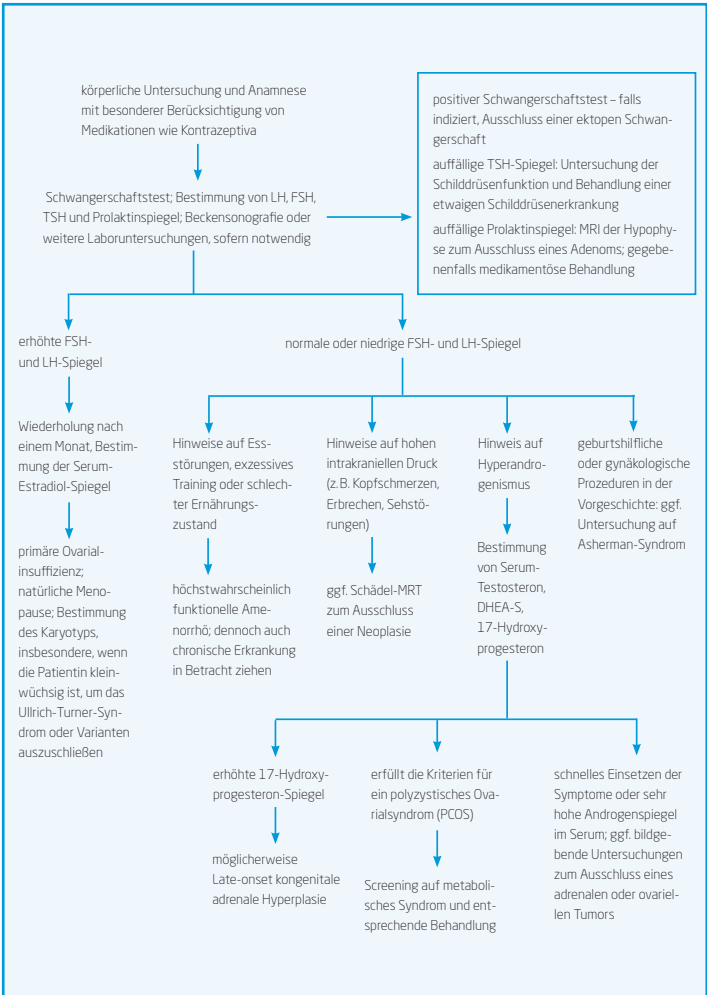
Folgen dieser Erkrankungen sind

- Corpus-luteum-Insuffizienz
- Regeltempostörungen wie Poly- oder Oligomenorrhö
- Ausbleiben der Regelblutung (primäre oder sekundäre Amenorrhö)

Wichtig: Auch gravierende Störungen der Follikelreifung müssen nicht zwingend mit einer Regeltempostörung einhergehen. Die sekundäre Amenorrhö ist aber eines der Hauptmerkmale der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz bei Frauen in der reproduktiven Phase.

Bei tumorbedingten Amenorrhöen können Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen richtungsweisend sein.

## Differenzialdiagnose der sekundären Amenorrhö



**Abb. 1** Diagnosealgorithmus der sekundären Amenorrhö (mod. nach [10]).



## Diagnose der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz als Sterilitätsursache

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Eigen-, Familien- und Zyklusanamnese mit Informationen zu Belastungssituationen, Gewicht und Körpergröße. Meist liegt das Körpergewicht im unteren Normbereich oder unterhalb des größenbezogenen Normbereichs und es besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Zyklusstörung und dem Gewichtsverlust [18, 23].

### Basis-Labor

Bei der sekundären Amenorrhö erfolgt nach Ausschluss einer Schwangerschaft die Bestimmung der Gonadotropine Östradiol, Progesteron, FSH, LH, Prolaktin, Testosteron, SHBG und DHEAS. Sind die Gonadotropin- und Östradiol-Serumkonzentrationen erniedrigt, weist dies auf eine hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz hin. Bei der hypothalamischen und der hypophysären Ovarialinsuffizienz können neben dem LH und dem FSH weitere Hormonserumspiegel verändert sein. So kann auch eine Hyperprolaktinämie Ursache für eine hypophysäre Ovarialinsuffizienz sein. Für hypogonadotrope Störungen sind auch erniedrigte Androgen-Serumkonzentrationen typisch. Erhöhte Spiegel von Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) oder Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) weisen auf eine hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz hin. Differenzialdiagnostisch entscheidend zur Klärung der Pathogenese sind aber die absoluten Konzentrationen von LH und FSH sowie ihr Verhältnis zueinander (LH/FSH-Quotient).

Bei maximal erniedrigten Gonadotropinkonzentrationen muss an eine primär hypophysäre Störung gedacht werden. Für die Differenzialdiagnose ist hier die Reaktion auf einen GnRH-Stimulationstest entscheidend (s.u.). Ergibt sich der Verdacht auf eine hypophysäre Störung, sollten zum Ausschluss des Ausfalls weiterer Hypophysenpartialfunktionen auch TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), ACTH (adrenocorticotropes Hormon) und STH (somatotropes Hormon) bestimmt werden. Weitere erniedrigte Hormonwerte (Gonadotropine, Insulin, Prolaktin) können auf einen Panhypopituitarismus hinweisen. Ein Diabetes mellitus oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung müssen ebenfalls behandelt werden, da sie sich negativ auf die Funktionsfähigkeit der Ovarien auswirken können.

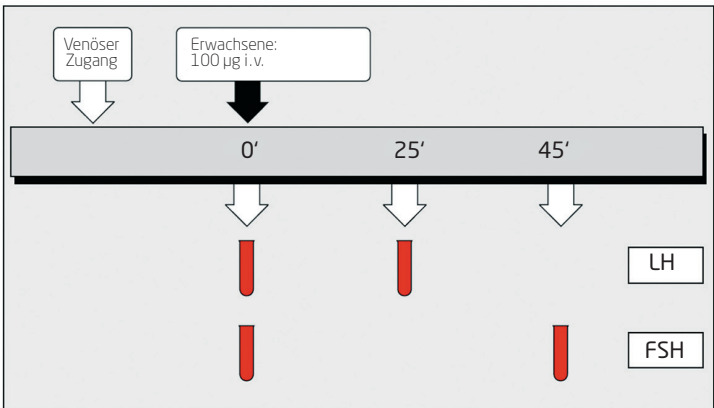
## GnRH-Test

Der GnRH-Test dient zur Unterscheidung zwischen hypothalamischer und hypophysärer Insuffizienz. Nach basaler Bestimmung von FSH und LH werden 100 µg GnRH als Bolus injiziert und 25 beziehungsweise 45 Minuten später die Gonadotropine LH und FSH bestimmt.

- Test negativ: LH-Anstieg  $< 20$  IU/l
- Test eingeschränkt: LH-Anstieg  $> 20$  IU/l, absoluter LH-Wert aber  $< 40$  IU/l
- Test unauffällig: LH-Anstieg  $> 20$  IU/l, absoluter LH-Wert aber  $> 40$  IU/l

Bei fehlender hypophysärer Antwort liegt die Störung auf hypophysärer Ebene.

**Mehr Informationen zum GnRH-Test sowie zu weiteren Untersuchungen im Rahmen der endokrinologischen Funktionsdiagnostik liefert das Kompendium „Endokrinologische Funktionsdiagnostik“ [6], das Sie über Ferring Arzneimittel GmbH beziehen können (Kontakt auf Seite 21 am Ende der Literaturliste).**



**Abb. 2** GnRH-Test (Endokrinologische Funktionsdiagnostik, S. 100 [6]).

## Kinderwunschbehandlung bei der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz

**Die pulsatile Therapie mit GnRH stellt bei der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz eine echte Substitutionstherapie und damit die Therapie der Wahl dar.**

Bereits Ende der 1970er Jahre war es Leyendecker und Kollegen gelungen, bei Frauen mit hypothalamischer Ovarialinsuffizienz durch die pulsatile GnRH-Gabe ovulatorische Zyklen und Schwangerschaften zu induzieren [15]. In den Folgejahren wurde die Therapie durch Entwicklung einer programmierbaren tragbaren Pumpe (Zyklomat) vereinfacht, deren Nachfolger jetzt das LutrePulse®-System ist.

Da die pulsatile GnRH-Therapie mit dem LutrePulse®-System zur Wiederherstellung einer physiologischen Stimulation der Hypophyse führt, kann bei normalen Verhältnissen und nach Ausschluss weiterer fertilitätsmindernder Faktoren eine monofollikuläre Reaktion erzielt und eine mittlere Schwangerschaftsrate von etwa 30 Prozent bei Patientinnen im mittleren Reproduktionsalter angenommen werden. In den 90er Jahren wurden auch andere Indikationen wie das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) in das Therapiespektrum des Zyklomaten aufgenommen [7]. Hier ist jedoch das zugrunde liegende pathophysiologische Konzept nicht ganz eindeutig, sodass sich das vorliegende Kompendium auf die Behandlung der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz beschränkt. Bemerkenswert ist aber, dass bei einigen Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhö ein offenbar durch periphere Veränderungen bedingter PCOS-artiger Pathomechanismus durch die Wiederherstellung der hypothalamischen GnRH-Sekretion demaskiert werden kann [19]. Hier kann möglicherweise durch eine Frequenzmodulation der GnRH-Gabe gegengesteuert werden.

In Tabelle 1 sind die Schwangerschaftsraten pro ovulatorischem Zyklus in verschiedenen Studien bei den Indikationen hypothalamische Ovarialinsuffizienz und polyzystisches Ovarialsyndrom aufgeführt, in Abbildung 3 die kumulativen Schwangerschaftsraten bei der pulsatilen GnRH-Therapie.

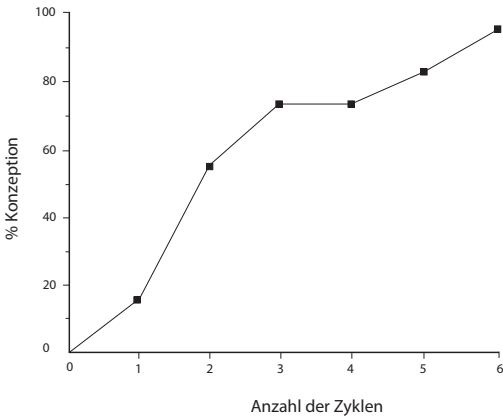
**Tabelle 1** Ergebnisse der pulsatilen GnRH-Therapie zur Ovulationsinduktion

Studie	Indikationen	Anzahl Patienten	Anzahl Zyklen	GnRH-Dosis (µg)	Frequenz (min.)	Applikation	Ovulatorische Zyklen (%)	Schwangerschaftsrate pro ovulatorischem Zyklus (%)
Fillicori [8]	HH,HA, PCOS, andere	292	600	1,25–20	60–120	IV	75	23
Martin [16]	HA	41	118	3–15	60–240	IV	93	31
Fillicori [7]	HH,HA, PCOS,	114	187	2,5–5	60	IV	76	32

HA – hypothalamische Amenorrhö

HH – hypogonadotroper Hypogonadismus

PCOS – polyzystisches Ovarialsyndrom



**Abb. 3** Kumulative Konzeptionsrate von 21 Frauen mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder hypothalamischer Amenorrhö (mod. nach [17]).

## Empfehlungen der ExpertInnengruppe zur diagnostischen Vorgehensweise

- Basale Labordiagnostik (s. auch Endokrinologische Funktionsdiagnostik [6]).
- Fertilitätsstatus des Mannes abklären.
- Tubenfaktor klären: Einige ExpertInnen des Autorenteams klären vor einer pulsatischen GnRH-Therapie im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik den Tubenfaktor ab, andere halten dies zunächst für verzichtbar, sofern es keine Hinweise/Risikofaktoren für eine Tubenpathologie in der Anamnese gibt.
- GnRH-Test: Einzelne ExpertInnen führen den Test vor einer Behandlung durch. Die Mehrzahl verzichtet aus wirtschaftlichen und logistischen Gründen darauf. Es wurde darauf hingewiesen, dass auch die Hormonkontrollen während der pulsatischen GnRH-Therapie den endogenen GnRH-Mangel bestätigen können.

Auf dem Expertentreffen wurden eine Reihe von Fällen präsentiert, anhand derer die ExpertInnen über ihre Erfahrungen mit der pulsatischen GnRH-Therapie diskutierten.

### 1. Fallpräsentation

#### **Patientin mit Kinderwunsch und hypogonadotropem Hypogonadismus**

Eine 28-jährige Nullipara stellte sich in einem Kinderwunschzentrum mit Überwiegendungsdiagnose hypogonadotroper Hypogonadismus wegen Kinderwunsch vor. Die Patientin hatte bei einer Körpergröße von 162 cm und einem Gewicht von 58 kg einen BMI von 22,1. Seit mehr als drei Jahren lag eine Post-Pill-Amenorrhö vor. Kinderwunsch bestand seit einem Jahr. Der Partner war normogonadotrop mit Normozoospermie. Sonografisch war der Uterus anteflektiert, normal groß, die Adnexe waren beidseitig unauffällig.

Labor: LH war stark erniedrigt, Östradiol und Progesteron waren niedrig, die anderen Hormonwerte im Normbereich, auch Prolaktin, DHEAS, ACTH und Cortisol (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2** Laborwerte der Patientin

Östradiol	32,3 pg/ml
FSH	3,6 mIE/ml
LH	0,7 mIE/ml
Progesteron	0,42 ng/ml
Androstendion	0,92 ng/ml
Testosteron	0,19 ng/ml
AMH	6,5 ng/ml
TSH	1,52 µIU/ml

Zur Zyklusregulierung wurde die Patientin vorab mit Cyclo-Progynova® behandelt. Die erste Stimulationsbehandlung wurde mit HMG durchgeführt, am 25. Zyklustag erfolgte die Ovulationsauslösung und Verkehr zum Optimum (VZO). Es trat keine Schwangerschaft ein.

Die zweite Stimulationsbehandlung erfolgte mit der **Lutrepulse®-Pumpe**.

Behandlungsverlauf:

### **Lutrepulse®-Zyklus**

- ab 3. Zyklustag: 13 µg/90 min.  
(E2: 26 pg/ml; LH: 1,3 mIU/ml; FSH: 5,5 mIU/ml; Prog: 0,01 ng/ml)
- 10. Zyklustag: Endometrium 6,5 mm; rechtes Ovar 13 mm-Follikel; linkes Ovar kein Follikel (E2: 82 pg/ml)
- 13. Zyklustag: Endometrium 7,2 mm; rechtes Ovar 17 mm-Follikel  
(E2: 114 pg/ml; LH: 4,5 mIU/ml; Prog: 0,50 ng/ml)
- Pod aufgebraucht
- abends: 5 000 i.E. hCG (Brevactid®), GV 13. und 14. Zyklustag
- ergänzend Östradiolpflaster 100 µg (Estradot®) alle drei Tage und Progesteron (Progestan®) 100 mg vaginal 1-0-1

### **Verlauf**

- 22. Zyklustag (Lutealphase): E2: 98 pg/ml; Prog: 20,79 ng/ml
- 26. Zyklustag: Prog: 13,47 ng/ml; hCG 30 mIU/ml
- normal ansteigende hCG-Werte
- Geburt gesunder Junge

## 2. Fallpräsentation

Eine 34-jährige Nullipara, BMI 21,4, mit sekundärer Amenorrhö stellte sich in einem Kinderwunschzentrum mit Verdacht auf hypothalamische Ovarialinsuffizienz vor. Der Zyklus war seit der Menarche im Sinne einer Oligomenorrhö verlängert. Die Patientin hatte 15 Jahre orale Kontrazeptiva eingenommen. Nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva trat eine sekundäre Amenorrhö ein. Laparoskopie mit Chromopertubation: minimale Endometriose, die Tuben waren beidseitig frei. Vorangegangen waren viermal Verkehr zum Optimum, viermal IVF (nach 1. IVF-Zyklus biochemische Schwangerschaft), einmal ICSI mit PID in den USA bei 26 Eizellen ohne Schwangerschaft.

**Tabelle 3** Laborwerte der Patientin

Östradiol	20,0 pg/ml
FSH	3,3 mIE/ml
LH	0,3 mIE/ml
Progesteron	0,3 ng/ml
Androstendion	1,5 ng/ml
Testosteron	0,25 ng/ml
AMH	2,7 ng/ml
TSH	1,0 µIU/ml

Die erste Stimulationsbehandlung erfolgte mit der **Lutrepulse®-Pumpe**.

Behandlungsverlauf:

### Lutrepulse®-Zyklus

- ab 3. Zyklustag: Pumpe mit 10 µg/90 min. Endometrium 4 mm; viele kleine Follikel
- 9. Zyklustag: Pumpe 10 µg/90 min: Endometrium 9 mm; rechts Ovar 1 x 21 mm-Follikel (E2: 212,4 pg/ml; LH: 5,8 mIU/ml; Prog: 1,0 ng/ml)
- abends: hCG (Ovitrelle®); VZO 10. und 11. Zyklustag
- ab 12. Zyklustag: Progesteron 100 mg vaginal (3 x 2 Utrogest®)

### Verlauf

- 30. Zyklustag: E2 426 pg/ml; Prog 27 ng/ml; hCG 255 mIU/ml
- Geburt gesunder Junge

## Fazit der Behandlungen

Die Patientinnen kamen mit dem LutrePulse®-System sehr gut zurecht und fanden diese Form der Behandlung deutlich angenehmer als die täglichen Spritzen. Es traten keine Nebenwirkungen auf.

Aus Sicht der ExpertInnen sind diese Fallbeschreibungen ein typisches Beispiel dafür, wie sich durch die pulsatile GnRH-Therapie die Follikelreifung gut steuern lässt, ohne eine polyfollikuläre Reaktion befürchten zu müssen. Meist kommt es zu einer monofollikulären Reifung.

## Vorgehensweise bei der Kinderwunschbehandlung bei hypothalamischer Ovarialinsuffizienz mit dem LutrePulse®-System nach vorheriger Diagnosestellung einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz

### Empfehlungen der ExpertInnen

Nach Diskussion einer Reihe von Fallbeispielen formulierten die ExpertInnen folgende Behandlungsempfehlungen:

- Nicht nur, aber insbesondere auch bei hypoplastischem Uterus hormonelle Vorbehandlung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen (z.B. Cyclo-Progynova® N 2 mg/0,15 mg).
- Mit Blutungsbeginn Start der LutrePulse®-Therapie: Initialdosis 10–20 µg (abhängig vom Gewicht) alle 90 Minuten in der Follikelphase.
- Kontrolle nach fünf bis sieben Tagen: Sonografie und Labor: Östradiol/LH.
- Bei ausbleibender Reaktion schrittweise Dosiserhöhung bis maximal 25 µg alle 90 Minuten.
- Ovulationsinduktion mit hCG (5 000 IE) bei einer Follikelgröße von 18–20 mm. Auf eine Ovulationsinduktion kann zwar prinzipiell verzichtet werden, da bei adäquater GnRH-Stimulation auch das „positive Feedback“ intakt ist. Zumindest die zeitliche Eingrenzung des Ovulationszeitpunktes wird dadurch aber vereinfacht.



- Verkehr zum Optimum (VZO), gegebenenfalls IUI in Abhängigkeit von den andrologischen Parametern.
- Gegebenenfalls Östrogensubstitution (z.B. Estradiol TTS 50–100 µg alle drei Tage, alternativ Estradiol 2–4 mg/Tag oral je nach Erfahrung und in Verantwortung des behandelnden Arztes) zur Unterstützung der Endometrium-Proliferation, weil bei der rein monofollikulären Reifung und geringen zirkulierenden Androgenkonzentrationen (Östrogen-Vorläufer!) möglicherweise nicht ausreichend hohe Östradiolspiegel erreicht werden.
- Die Lutealphase kann mit der Pumpe weiter unterstützt werden, und zwar mit Pulsen alle 120 min. Alternativ kann die Lutealphase z.B. mit hCG oder Progesteron unterstützt werden. Hierbei wurde allerdings darauf hingewiesen, dass bei einer hypothalamischen Patientin die ausschließliche Gabe von Progesteron in der Lutealphase möglicherweise nicht ausreichend sein könnte, weil ab dem 7. Tag postovulatorisch das Corpus luteum von Gonadotropinen abhängig ist. Daher sei hier hCG vermutlich besser geeignet.
- Die pulsatile GnRH-Substitution dient dazu, den Ausfall der GnRH-Ausschüttung aus dem Hypothalamus zu kompensieren und eine physiologische pulsatile GnRH-Ausschüttung zu erreichen. Sofern nicht weitere fertilitätsmindernde Ursachen vorhanden sind, sollten die Schwangerschaftsraten denen gesunder Frauen entsprechen und nach sechs Zyklen bei Frauen unter 35 Jahren eine kumulative Schwangerschaftsrate von ca. 90 Prozent erreicht werden [26].
- Sollte nach ca. drei bis sechs ovulatorischen Behandlungszyklen keine Schwangerschaft eingetreten sein, sollten weitere diagnostische Schritte wie eine Prüfung der Tubendurchgängigkeit (Hysterosalpingo-Sonografie, wenn hier kein pathologischer Befund, dann Laparoskopie) erwogen werden.
- Wie viele Pumpentherapien (Behandlungszyklen) bei Nichteintreten der Schwangerschaft versucht werden sollten, ist eine individuelle Entscheidung.

## Welche Patientin mit Kinderwunsch profitiert von der pulsatilen GnRH-Therapie?

Von einer pulsatilen GnRH-Therapie profitieren Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhö beziehungsweise hypogonadotropem Hypogonadismus. Intensiv diskutierten die ExpertInnen über Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom, die einen Grenzfall darstellen. Zwar liegt in diesen Fällen kein hypogonadotroper Hypogonadismus vor, das PCOS wird jedoch wesentlich durch die Desynchronisation oder Fehlsteuerung der hypothalamischen GnRH-Sekretion bestimmt. Mit der pulsatilen GnRH-Therapie werden refraktäre Phasen der Hypophyse erzeugt, die genutzt werden, um von außen eine neue und physiologischere Pulsation zu implementieren. Aus Sicht der ExpertInnen kann die pulsatile GnRH-Therapie hier durchaus zielführend sein, denn häufig lassen sich diese Patientinnen bei der Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen sehr schlecht steuern: Oft reagieren sie teilweise wochenlang nicht oder kaum auf die Stimulationstherapie und plötzlich polyfollikulär mit einem erhöhten Risiko einer Überstimulation.

Nicht geeignet ist die pulsatile GnRH-Therapie für Sterilitätspatientinnen mit normalem ovulatorischen Zyklus sowie bei amenorrhöischen Patientinnen mit nachgewiesener Subfertilität des Partners.

### Fazit der ExpertInnen

- Da die pulsatile GnRH-Therapie mit dem LutrePulse®-System zur Wiederherstellung einer physiologischen Situation führt, ist bei ansonsten unauffälligen reproduktiven Parametern (Fehlen fertilitätsmindernder Faktoren) eine normale Fertilität von etwa 30 Prozent pro Behandlungszyklus bei einer Patientin unter 37 Jahren anzunehmen.
- Es sind deutlich weniger Komplikationen und Nebenwirkungen als bei anderen Formen der Stimulationsbehandlung zu erwarten, insbesondere sind auch lokale Reaktionen äußerst selten.
- Mit dem LutrePulse®-System werden polyfollikuläre Reaktionen weitgehend vermieden.

- Die Stimulation mit dem LutrePulse®-System kann bei entsprechender Indikationsstellung zu einer Normalisierung (Verkürzung) der Dauer der Follikelreifung im Vergleich zu anderen Methoden der Follikelstimulation führen.
- Übereinstimmend stellten die ExpertInnen bei den Fallpräsentationen fest, dass sich auch bei Frauen, die vorher in der Follikelreifung schwer zu steuern waren – zunächst und teilweise über lange Phasen keine Antwort, dann polyfollikuläre Reaktion –, mit der pulsatilen GnRH-Therapie eine gute monofollikuläre Reifung induzieren ließ.
- Die Anwendbarkeit des LutrePulse®-Systems ist patientinnenfreundlich.
- Die Anwendung des LutrePulse®-Systems kann leicht erlernt werden.
- Kritisch wurde angemerkt, dass die Dosisanpassung nach Arztbesuch und Ultraschall nur über die Programmierung eines neuen Lutrepod möglich ist. Darüber hinaus wünschen die ExpertInnen noch feinere Dosierungsschritte – derzeit ist dies nur in 1-µg-Schritten zwischen 5 µg und 25 µg und Zeitintervallen von 90 und 120 Minuten möglich. Insbesondere eine Pulsatilität von 60 Minuten wäre aus Sicht der ExpertInnen wünschenswert.

## Weitere Informationen zum LutrePulse®-System

### Theoretische Vorteile der pulsatilen GnRH-Therapie zur Ovulations-induktion

- Die pulsatile GnRH-Gabe führt zu einer physiologischen Follikelreifung.
- Die Feedback-Kommunikation zwischen Gonaden (Ovarien) und Hypophyse bleibt intakt.
- Die pulsatile GnRH-Stimulation führt zu einer Vermehrung der GnRH-Rezeptoren (Self-Priming); das Self-Priming ermöglicht eine erhöhte LH- und FSH-Antwort bei einer konstanten GnRH-Dosierung.
- Die physiologische Modulation des Zyklus reduziert das Risiko einer ovariellen Hyperstimulation und von Mehrlingsschwangerschaften.
- GnRH hat keinen antiöstrogenen Effekt auf das Endometrium. Dies trägt zu einer besseren Rezeptivität des Endometriums im Rahmen der Implantation bei.

## **Lutrepulse® 3,2 mg - Anwendungsgebiete - Fachinformation**

LUTREPULSE 3,2 mg wird zur Substitutionsbehandlung des endogenen Gonadorelin (GnRH)-Mangels angewendet. Ziel der Behandlung ist die physiologisch pulsatile Stimulation der Gonadotropinsekretion sowohl bei der Frau als auch beim Mann, wodurch die Sexualentwicklung, Follikelreifung, Ovulation und die Spermatogenese in Gang gesetzt werden.

### **Hypothalamische Amenorrhö**

Störung der Ovarialfunktion durch endogenen Gonadorelinmangel; auch relativer Gonadorelinmangel, mit und ohne Beteiligung anderer kausaler Faktoren (Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie). Zur Unterstützung der Lutealfunktion während der Frühschwangerschaft (pulsatile Infusion bis zur Ausbildung der HCG-Sekretion, die für die Unterstützung der Lutealfunktion ausreicht).

### **Hypogonadotroper Hypogonadismus**

Störungen der Hoden- oder Ovarialfunktion durch fehlende Gonadotropinsekretion bei potentiell intakter Hypophyse mit dem Ziel der Pubertätsentwicklung, der Spermatogenese oder Follikelreifung und Ovulation.

### **Pubertas tarda**

Die pulsatile Behandlung mit LUTREPULSE 3,2 mg kann bei Pubertas tarda zur Einleitung der Pubertätsentwicklung angewendet werden.

Nach erfolgter Pubertätsentwicklung muss die Behandlung beim Erwachsenen erneut durchgeführt werden, falls eine normale Spermatogenese oder ovulatorische Eierstockfunktion erwünscht sind.

## Quellen

1. **Belchetz PE et al.:** Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*. 1978; 202(4368): 631
2. **Buck C et al.:** Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *GeneReviews*. 1993-2013
3. **Crowley WF et al.:** Physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res*. 1985; 41: 473-531
4. **Crowley WF et al.:** Special issue: Genetics of GnRH deficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 346: 1-2
5. **Dierschke DJ et al.:** Circadian oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology*. 1970; 87: 850-853
6. **Endokrinologische Funktionsdiagnostik.** Hrsg. Partsch CJ, Holterhus PM, Mönig H, Sippell WG. ISBN-Nr. 3-88312-130-4. 7. überarbeitete Auflage, Kiel 2011\*
7. **Filicori M et al.:** Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile gonadotropin-releasing hormone ovulation induction in different ovulatory disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(5): 965-972
8. **Filicori M et al.:** Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(4): 1215-1220
9. **Harlow SD:** Menstruation and menstrual disorders: the epidemiology of menstruation and menstrual dysfunction. In: Goldman MB, Hatch M (eds.): *Women and health*. S. 99-113. Academic Press, San Diego 2000
10. **Klein DA et al.:** Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013; 87(11): 781-788
11. **Knobil E et al.:** Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*. 1980; 207: 1371-1373
12. **Knobil E:** The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res*. 1980; 36: 53-88
13. **Krey et al.:** Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. I. Gonadotropin secretion. *Endocrinology*. 1975; 96: 1073-1087
14. **Leyendecker G:** The pathophysiology of hypothalamic ovarian failure. Diagnostic and therapeutic considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1979; 9(3): 175-186
15. **Leyendecker G et al.:** Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump („Zyklomat“) – a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 51(5): 1214-1216

\* Das Kompendium kann bezogen werden über Ferring Arzneimittel GmbH,  
Frau Tanja Hildmann, Tel. +49 (0)431/ 58 52 222, E-Mail: [tanja.hildmann@ferring.com](mailto:tanja.hildmann@ferring.com)

16. **Martin KA et al.:** Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(1): 125-129
17. **Martin K et al.:** Clinical review 15: Management of ovulatory disorders with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(5): 1081A-1081G
18. **Mattle V et al.:** Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz – ein Update. Teil 1: Hyperandrogenämische und hypothalamische Ovarialinsuffizienz. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2008; 5: 335-341
19. **Mattle V et al.:** Polycystic ovarian disease unmasked by pulsatile GnRH therapy in a subgroup of women with hypothalamic amenorrhoea. *Fertil Steril.* 2008; 89: 404-409
20. **Nakai Y et al.:** On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology.* 1978; 102: 1008-1014
21. **Plant TM et al.:** The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1978; 102: 52-62
22. **Ronnekleiv OK et al.:** Ontogeny of gonadotropin-releasing hormone-containing neurons in early fetal development of rhesus macaques. *Endocrinology.* 1990; 126: 498-511
23. **Santoro N et al.:** Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and treatment with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev.* 1986; 7: 11-23
24. **Schally AV et al.:** Isolation, structural determination and synthesis of hypothalamic LH and FSH releasing hormone. *Res Reprod.* 1971; 3: 1-12
25. **Tsutsumi R et al.:** GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J.* 2009; 56(6): 729-737
26. **Whitlock KE:** Origin and development of GnRH neurons *Trends. Endocrinol Metab.* 2005; 16: 145-151
27. **Wildt L et al:** Experimental induction of puberty in the infantile rhesus monkey. *Science.* 1980; 207: 1333-1336
28. **Wildt L et al.:** Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology.* 1981; 109: 376-385
29. **Wildt L et al.:** The pulsatile pattern of gonadotropin secretion and follicular development during the menstrual cycle and in women with hypothalamic and hyperandrogenemic amenorrhoea. In: Leyendecker et al. (eds) *Brain and pituitary peptides II.* Karger Verlag, Basel 1983
30. **Wildt L et al.:** Neuroendokrine Regulation der Ovarialfunktion. In: Kreiberg/Ludwig: 125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S. 535-554. Springer Verlag, Heidelberg 2011
31. **Vogl TJ et al.:** Kallmann syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging. *Radiology.* 1994; 191: 53-57

## FAQ - Häufig gestellte Fragen

- **An welchen Körperstellen kann ich den Lutrepod® befestigen?**



- **Kann ich mit dem Lutrepod® duschen und schwimmen?**

Ja, der **Pod** ist bis auf eine Tiefe von 2,40 Meter bis zu 30 Minuten lang wasserdicht. Der **Manager** ist nicht wasserdicht. Er darf nicht in Wasser eingetaucht oder in der Nähe von Wasser abgelegt werden, um zu vermeiden, dass er ins Wasser fällt.

- **Kann ich mit dem Lutrepod® in die Sauna?**

Nein, denn extreme Temperaturen müssen vermieden werden, um die Medikamentenwirkung nicht zu beeinträchtigen. Die Betriebstemperatur liegt zwischen 5°C und 40°C. Der Pod darf daher auch nicht für längere Zeit direktem Sonnenlicht ausgesetzt und muss vor Wannenbädern, Whirlpool-Benutzung oder Saunabesuchen abgenommen werden.

- **Kann ich mit dem Lutrepod® Sport treiben?**

Ja, mit dem Lutrepod® kann Sport getrieben werden. Bei Wettkampfsport ist allerdings zu beachten, dass die Anwendung von LutrePulse® bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

- **Muss der Manager immer in unmittelbarer Nähe des Pods sein?**

Der Pod funktioniert auch dann, wenn der Manager nicht in unmittelbarer Nähe aufbewahrt wird. Sobald der Pod programmiert ist, dosiert er das Arzneimittel, gleichgültig, wo sich der Manager befindet. Der Manager kann bequem in einem Kleidungsstück (z. B. in einer Brusttasche) oder diskret in einer Schublade, einer Aktentasche oder Handtasche aufbewahrt werden. Vor Ablauf der Behandlungsdauer des Pods von 72 Stunden sollte der Manager mitgenommen werden bzw. in der Nähe sein, um die Anweisungen zu befolgen.

- **Welche Nebenwirkungen erwarten mich?**

Da es durch die Behandlung zu einer Normalisierung des Menstruationszyklus kommt, ist mit Zeichen eines normalen Zyklus wie Brustspannungen, Veränderung des Ausflusses, Ziehen im Unterbauch oder Stimmungsschwankungen zu rechnen.

- **Wie verhalte ich mich bei chirurgischen Eingriffen und Krankenhausaufenthalten?**

Bei geplanten chirurgischen Eingriffen oder Krankenhausaufenthalten informieren Sie bitte Arzt und Pflegepersonal über LutrePulse®. Bei bestimmten Behandlungen ist es evtl. notwendig, den Pod abzuschalten und abzunehmen.

- **Wie verhalte ich mich bei Kontrollen wie z.B. Scanner am Flughafen?**

Pod und Manager sind gegenüber üblichen elektromagnetischen und elektrostatischen Feldern, einschließlich Sicherheitschecks am Flughafen und Mobiltelefonen, beständig. Pod und Manager werden durch Röntgengeräte am Flughafen nicht beeinträchtigt. Die Patientin sollte vor Flugreisen vom behandelnden Arzt ein Attest erhalten, dass es sich um eine notwendige medizinische Therapie handelt und sie daher den Pod und Manager mit sich führen muss.

- **Kann ich mich mit dem Lutrepod® Röntgen-, Kernspin- und CT-Untersuchungen unterziehen?**

Pod und Manager können durch stärkere Strahlungs- oder Magnetfelder beschädigt werden. Vor einer Röntgen-, Kernspin-, CT- oder ähnlichen Untersuchung ist der Pod abzuschalten und abzunehmen und zusammen mit dem Manager außerhalb des Behandlungsbereichs aufzubewahren.



- **Was mache ich, wenn es piept?**

Ein Alarm ertönt, wenn ein gravierender Fehler des Pods festgestellt wurde, der eine Intervention erfordert, oder der Manager nicht auftragsgemäß funktioniert. Wenn es im Pod zu einem Alarmzustand kommt, wird die Dosierung unterbrochen. In diesem Fall sollte der Pod abgenommen werden.

Durch Bestätigung des Alarmzustands am Manager wird der Alarmton abgestellt. Ist die Verbindung zwischen Manager und Pod gestört, sodass der Alarm nicht bestätigt werden kann, kann der Alarm auch manuell abgeschaltet werden (mit einer Büroklammer o.ä. in den Port zum manuellen Abschalten drücken, siehe Gebrauchsanleitung).

- **Wen kann ich anrufen, wenn es Störungen gibt?**

Hat es einen Alarm gegeben, sollten Sie sich mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt oder einem Ansprechpartner bei Ferring Arzneimittel (Tel.: +49 (0) 431 / 58 52 0) in Verbindung setzen.

- **Wann können Dosisänderungen vorgenommen werden?**

Dosisänderungen können nur bei deaktiviertem Pod vorgenommen werden und sind mit einer Neuprogrammierung verbunden. Eine Veränderung der Einstellungen ist somit nur im Rahmen eines Podwechsels möglich.

- **Wann darf ich die Batterien wechseln? Bei laufender Behandlung oder wenn der Pod deaktiviert ist?**

Die Batterien können bei laufendem Betrieb gewechselt werden. Der Ladezustand der Batterien wird angezeigt. Damit die Daten im Speicher beim Batteriewechsel nicht verloren gehen, sollten alte Batterien erst entfernt werden, wenn die neuen zur Hand sind.

## Kurzanleitung zum LutrePulse®-System

### Der Manager



#### Tastenbezeichnung:

- ✓ OK, Auswahl, Bestätigen oder Start
- ➔ Weiter
- ⬅ Zurück
- ✗ Abbrechen, Schließen, Entfernen oder Überspringen
- ▶ Text eingeben und nach rechts bewegen
- 📶 Kommunikation Neuversuch
- 🔄 Einen Pod aktivieren/ersetzen
- 🛑 Einen Pod deaktivieren

Informationen für den Anwender und Hilfe

### Der Pod





1



Markieren Sie auf  
der Startansicht  
das Ärzte-Symbol  
und drücken Sie



2



Mit den Nach-oben-/  
Nach-unten-Tasten  
und der Texteingabe-  
Taste ► geben Sie  
Ihr Passwort ein.  
Drücken Sie  
um fortzufahren.



3



Wählen Sie  
das Symbol  
Neuer Patient  
und drücken Sie  
um fortzufahren.

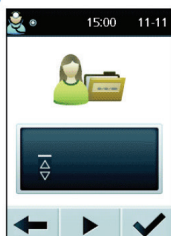


4



Ist bereits eine Patienten-ID aktiv, drücken Sie **✓**, um die alte Patienten-ID und den Verlauf zu verwerfen.

5

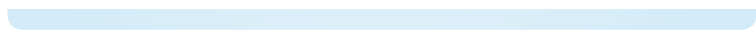


Mit den Nach-oben-/ Nach-unten-Tasten und der Texteingabe-Taste **►** geben Sie die Patienten-ID ein. Drücken Sie **✓** um fortzufahren.

6



Mit den Nach-oben-/ Nach-unten-Tasten stellen Sie die Dosierung ein (Bereich von 5 - 25 µg, Default-Wert 10 µg). Drücken Sie **➡** um fortzufahren.





ISBN-Nr.: 978-3-00-045178-2



[www.ferring.de](http://www.ferring.de)