

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

Ludwig M, Rabe T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1 (2), 82-90

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin

M. Ludwig¹, T. Rabe²

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von Van Wely et al. (2003) wurde festgestellt, daß es hinsichtlich der Schwangerschafts- und Geburtenraten bei Verwendung von humanem Menopausengonadotropin (HMG) und rekombinantem humanem (r-h)FSH keinen Unterschied gäbe. In der vorliegenden Stellungnahme möchten wir darstellen, daß (1) vielfache Faktoren auf die Outcome-Parameter einer Behandlung Einfluß nehmen, von denen die medikamentöse Therapie nur einen Teil darstellt, (2) die verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Gonadotropinpräparate – urinär und rekombinant – sich erheblich in ihrem Herstellungsprozeß und ihrer Konsistenz unterscheiden und (3) die Metaanalyse einerseits auf Studien basiert, die per se teilweise erhebliche Mängel aufweisen, aber andererseits insgesamt betrachtet nicht in der Lage ist, die gestellte Frage aufgrund der mangelhaften statistischen Power zu beantworten. Zusammenfassend verhält es sich aufgrund der in dieser Stellungnahme aufgeführten Argumente so, daß r-hFSH gegenüber HMG deutliche Vorteile hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit bei besserer Steuerbarkeit und Verlässlichkeit in der Behandlung aufweist. Eine aktuelle Metaanalyse kann nur zu dem Schluß kommen, daß ein direkter Vergleich und eine Aussage zur Effektivität der Präparationen hinsichtlich Schwangerschafts- und Geburtenraten momentan nicht möglich ist. Die Entscheidung und Empfehlung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, r-hFSH durch HMG zu ersetzen, ist unserer Ansicht nach nicht nachvollziehbar und haltbar.

Schlüsselwörter: Metaanalyse, rekombinantes humanes (r-h)FSH, Gonadotropine, assistierte Reproduktion (ART)

Equivalence of Recombinant FSH and Human Menopausal Gonadotrophin – A Critical Review. In a recent meta-analysis published by Van Wely et al. (2003) it was suggested, that regarding pregnancy and birth rates there is no difference between human menopausal gonadotrophins (HMG) and recombinant human (r-h)FSH. In this paper we would like to show, that (1) multiple factors have an influence on the outcome of an infertility treatment – from these, medication is only a small part; (2) the different available gonadotrophin preparations – urinary and recombinant – have big differences regarding production process and consistency; and (3) the present meta-analysis is based on studies, which per se show severe weaknesses, furthermore, the meta-analysis cannot answer the question on pregnancy rates because of its statistical power. To conclude, due to the arguments listed in this paper, r-hFSH has enormous advantages regarding consistency and reliability in infertility treatment as compared to HMG. The actual meta-analysis only can make the conclusion, that a direct comparison of HMG and r-hFSH is not possible at the moment regarding pregnancy- and birth-rates. The decision and suggestion of the Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, to replace r-hFSH by HMG, cannot be drawn from the existing data base. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1 (2): 82–90.

Keywords: meta-analysis, recombinant human (r-h)FSH, gonadotrophins, assisted reproductive technologies (ART)

Anlaß für das vorliegende Gutachten ist eine Empfehlung der KV Nordrhein, rekombinante Follitropinpräparate durch urinäres Menotropin zu ersetzen. Grundlage dieser Empfehlung ist ein aktueller Cochrane-Review, der keine Belege dafür ergab, daß Unterschiede zwischen humanem Menopausengonadotropin (hMG, Menotropin) und rekombinantem humanem FSH (r-hFSH) hinsichtlich Schwangerschaftsrate oder Lebendgeburten bestehen [1]. Die Autoren empfehlen daher, die preiswerteste Medikation zu verwenden.

Im folgenden wird zunächst die Komplexität des Behandlungsprozesses dargelegt, dessen Ergebnis von vielen, nur teilweise medikamentös beeinflussbaren Faktoren abhängt. Aus diesem Grunde benötigt man große Patientenkollektive, um valide Aussagen zur Vergleichbarkeit von Therapien zu treffen. Im zweiten Teil werden die verschiedenen Gonadotropinpräparate, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse klinischer Studien, charakterisiert. Ferner wird auf den Unterschied der Wirkstoffgewinnung aus biologischem Ausgangsmaterial (Urin) und der biotechnologischen Herstellung eingegangen. Der dritte Abschnitt setzt sich kritisch mit der erwähnten Metaanalyse auseinander. Nach einer kurzen Darstellung der sozialrechtlichen Rahmenbedingungen werden abschließend die Argumente noch einmal zusammengefaßt.

I. Behandlung

Die „künstliche“ oder besser extrakorporale Befruchtung ist ein komplexer Behandlungsprozeß, der sich aus mehre-

ren Teilschritten zusammensetzt. Ob die Behandlung zum gewünschten Ergebnis – nämlich der Geburt eines gesunden Kindes – führt, hängt von vielen Faktoren ab. Neben der medikamentösen Behandlung, die fast ausschließlich in der ersten Behandlungshälfte eine Rolle spielt, sind die Qualität der Therapeuten und vor allem ihrer Labors, die angewandten Techniken und insbesondere die Möglichkeit des selektiven Embryotransfers, das Alter der Frau sowie die genetische Disposition beider Elternteile von entscheidender Bedeutung. Die verschiedenen Behandlungsphasen und ihre jeweiligen Outcome-Kriterien sowie ihre wichtigsten Einflußfaktoren sollen die Abbildungen 1 und 2 verdeutlichen.

A. Medikamentöse Therapie

Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstiegs

In der Regel wird heute die medikamentöse Behandlung durch eine Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion, der sogenannten Down-Regulation, begleitet, um einen vorzeitigen Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) während der Stimulation mit Gonadotropinen zu verhindern. Dabei ist die Down-Regulation mit GnRH-Agonisten (GnRHa) im sogenannten langen Protokoll der Down-Regulation im kurzen bzw. keiner Down-Regulation im Hinblick auf die Schwangerschaftsrate überlegen [2]. Nachteile des langen Protokolls sind eine mögliche Bildung von Ovarialzysten, ein erhöhtes Risiko für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) sowie Hormonentzugerscheinungen im Sinne von postmenopausalen Beschwerden. Ferner können nachfolgende Zyklen ge-

Aus dem ¹Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, ENDOKRINOLOGIKUM Hamburg, und der ²Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg (für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Ludwig, ENDOKRINOLOGIKUM Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Lornsenstraße 6, 22767 Hamburg; E-Mail: michael.ludwig@endokrinologikum.com

stört werden, und der Bedarf an Gonadotropinen ist erhöht. Diese Nachteile sind am ausgeprägtesten bei der Gabe von Depot-Präparaten.

Mit Hilfe der neueren GnRH-Antagonisten läßt sich der vorzeitige LH-Anstieg für die Patientin wesentlich angenehmer unterdrücken. Für Cetrorelix konnte im Vergleich zur Down-Regulation im langen Protokoll eine signifikante Reduktion der OHSS-Fälle bei gleicher Schwangerschaftsrate gezeigt werden [5].

Stimulation mit Gonadotropinen

Die kontrollierte Superovulation ist Grundlage der assistierten Reproduktion, um eine größere Anzahl reifer Oozyten für die Fertilisation zur Verfügung zu haben. Dies erfordert ein erhöhtes und verlängertes Plateau der FSH-Serumkonzentration, so daß mehreren Follikeln eines bestimmten Stadiums erlaubt wird, weiterzureifen und die präovulatorische Phase zu erreichen. Idealerweise werden im Rahmen eines stimulierten Zyklus 6 bis 8 Eizellen gewonnen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, daß viele Eizellen entweder gar nicht befruchtet werden oder wegen Chromosomenstörungen nicht weiterentwicklungsfähig sind.

Ovulationsauslösung

Sobald der Leitfollikel einen Durchmesser von 18 mm erreicht hat und mindestens 2 weitere Follikel mit einem Durchmesser von 16 mm vorliegen, wird die Ovulation mit hCG ausgelöst. Diese Spritze verabreicht sich die Patientin selbst. Eine neuere Untersuchung hat gezeigt, daß ca. 15 % der Patientinnen sich das hCG nicht korrekt spritzen. Davon werden 90 % nicht schwanger [4]. Optimal 36 Stunden nach der hCG-Gabe werden die Oozyten transvaginal abpunktiert.

Outcome-Parameter

Zielparameter für diese Phase der Behandlung sind die Anzahl der Patientinnen mit Ovulationsauslösung und Punktion sowie die Anzahl der gewonnenen reifen Oozyten. Einflußfaktoren sind die Down-Regulation, die Stimulationsverfahren, das individuelle Ansprechen der Patientin auf die Stimulation (z. B. beeinflusst durch das Alter), die Compliance mit der Behandlung sowie die Qualität und Sorgfalt des Zyklus-Monitorings, um einerseits die gewünschte Anzahl an reifen Oozyten zu bekommen, andererseits ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom zu vermeiden.

B. Fertilisation

Bei der IVF werden nach der Punktion die Oozyten mit den Spermien in einer Nährlösung zusammengebracht. Bei verminderter Spermienqualität werden unter einem speziellen Mikroskop die Spermien ein-

zeln in eine dünne Pipette aufgezogen und direkt in die Eizelle eingebracht (intrazytoplasmatische Spermieninjektion, ICSI).

In Deutschland wird nach 18 bis 24 Stunden geprüft, ob der Befruchtungsvorgang eingesetzt hat. Wenn ja, liegen die Eizellen im sogenannten Vorkernstadium vor. Ca. 50 bis 75 % der Eizellen werden regulär befruchtet. Die Befruchtrungsrate hängt ab von der Qualität und der Zahl der Eizellen. Diese wiederum sind eine Funktion vor allem des Alters der Frau und des Stimulationsprotokolls. Daneben spielen die Qualität der Spermien und die Laborqualität eine entscheidende Rolle.

Da in Deutschland nur so viele Eizellen befruchtet werden dürfen, wie im gleichen Zyklus übertragen werden können (also maximal drei), können die überzähligen Eizellen nur im Vorkernstadium eingefroren werden. Außer Österreich und der Schweiz hat kaum ein anderes Land vergleichbare Restriktionen wie Deutschland durch das Embryonen-

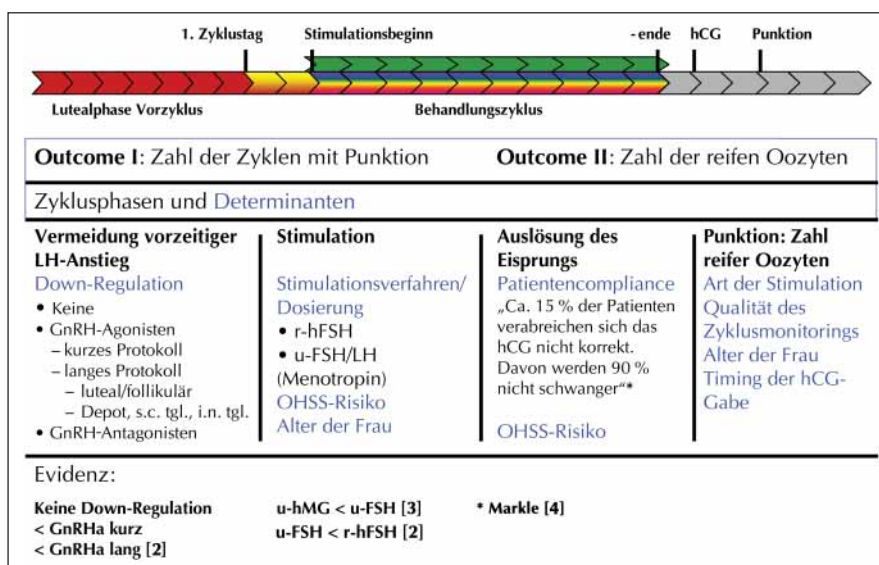


Abbildung 1: Outcome-Beurteilung und deren Determinanten in den verschiedenen Behandlungsphasen einer IVF-Therapie: von der Stimulationsbehandlung bis zur Follikelpunktion

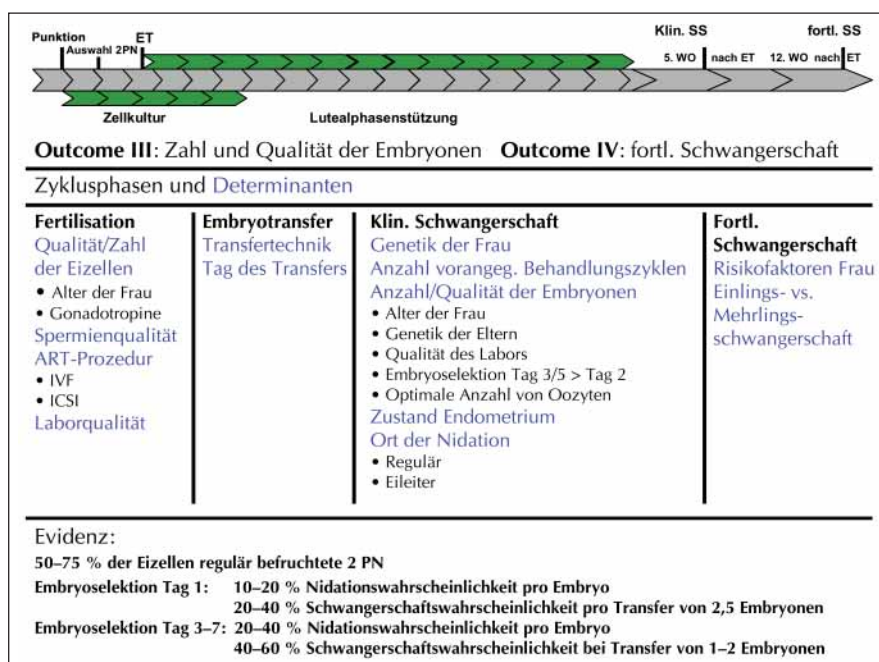


Abbildung 2: Outcome-Beurteilung und deren Determinanten in den verschiedenen Phasen einer IVF-Therapie: von der Eizelle zur Schwangerschaft

schutzgesetz – in Österreich allerdings sind die Kultivierung von Embryonen bis zur Blastozyste und die konsekutive Selektion möglich. Nachdem entsprechende Medien entwickelt wurden, hat man in anderen Ländern alle befruchteten Eizellen weiterkultiviert und dabei festgestellt, daß sich bis zu 50 % der befruchteten Zellen nicht regulär weiterentwickeln. Ursache ist die Tatsache, daß mit steigendem Alter der Frau bei der Reifeteilung immer häufiger schwere Fehlverteilungen der Chromosomen auftreten, die mit dem Leben nicht vereinbar sind. Im natürlichen Zyklus käme es noch vor der Einnistung zu einem Abort.

Am 3. bis 5. Tag ist das Entwicklungs- und Nidationspotential befruchteter Eizellen viel besser einzuschätzen als im Vorkernstadium. Kann man die Selektion zu diesem Zeitpunkt vornehmen (und nicht schon am 1. Tag im Vorkernstadium), verdoppelt sich nahezu die Wahrscheinlichkeit einer Einnistung und Schwangerschaft. Die Analyse verschiedener Studien hat folglich auch signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei einem Transfer an Tag 3 im Vergleich zu Tag 2 ergeben [6].

C. Embryotransfer

Beim Embryotransfer spielt die Erfahrung des Operators eine wesentliche Rolle. Diese beeinflußt die möglichst atraumatische Einführung des Katheters und das genaue Platzieren der Embryonen im uterinen Cavum. Die optimale Transferstelle scheint etwa 2 cm unterhalb des Fundus uteri zu liegen. Möglicherweise ist die zusätzliche sonographische Leitung des Embryotransfers dabei hilfreich. So können Hindernisse leichter erkannt werden und die Platzierung genauer erfolgen [7].

D. Klinische und fortlaufende Schwangerschaft

Bei dem Zielparameter „Schwangerschaft“ werden unterschieden:

- Biochemische Schwangerschaft: definiert als der Nachweis erhöhter hCG-Werte ohne späteren Nachweis einer intrauterinen Fruchthöhle; der Embryo hat sich eingestuetzt, ohne sich aber weiterentwickeln zu können.
- Klinische Schwangerschaft: definiert als der Nachweis intrauteriner Fruchthöhlen oder als Nachweis positiver Herzaktionen eines Embryos.
- Fortlaufende Schwangerschaft: definiert als eine Schwangerschaft, die über die ersten 12 Wochen oder einen anderen Zeitraum (24 Wochen) hinaus fortbesteht.
- Geburtenrate: definiert als diejenigen Schwangerschaften, die in der Geburt eines Kindes enden.

Ferner muß beim Vergleich von Schwangerschaftsraten bedacht werden, auf welchen Nenner sich die Raten beziehen. Sie können errechnet werden als Schwangerschaftsraten pro begonnenem Zyklus, durchgeführter hCG-Gabe, Follikelpunktion oder Embryotransfer. So können aufgrund derselben Datenbasis erhebliche Abweichungen entstehen und den Vergleich zwischen einzelnen Studien unmöglich machen.

Die Schwangerschafts- und die Geburtenrate hängen ab von der Qualität des Endometriums, der Lutealphase sowie der Embryonen. Die Lutealphase wird häufig durch exogene Hormongaben gestützt werden, bis ein positives hCG nachweisbar ist [8, 9]. Auch der optimale Aufbau des Endometriums – als Folge der hormonellen Stimulation und Estrogenproduktion der stimulierten Follikel – beeinflußt die Schwangerschaftsrate positiv [10]. Ganz entscheidend hängt die Höhe der Schwangerschaftsrate von der Embryonenqualität ab [11]. Die Embryonenqualität ist ganz wesentlich abhängig von der Qualität der Oozyten und diese wiederum von der Qualität der Eizellreifung. Sie wird durch die individuelle Ansprechbarkeit der Ovarien

beeinflußt, wobei das Alter der betroffenen Patientin eine herausragende Rolle spielt.

E. Schlußfolgerung

Die extrakorporale Befruchtung ist ein sehr komplexer Prozeß. Die Chance auf Schwangerschaft und Geburt ist dabei von vielen Faktoren abhängig, die nur zum Teil medikamentös einflußbar sind. Aus diesem Grund benötigt man große Fallzahlen, um gesicherte Aussagen zur Vergleichbarkeit von Therapien zu treffen. Um bei der klinischen Schwangerschaftsrate eine Differenz von 5 % bei einem α von 0,05 und einem β von 0,2 zu entdecken, benötigt man 2500 Patientinnen. Diese Anzahl erhöht sich auf 4742, wenn α auf 0,01 und β auf 0,1 gesenkt wird [6].

II. Gonadotropin-Präparate

Die Entwicklung der Gonadotropine reicht mittlerweile fast 70 Jahre zurück, als Gonadotropine aus dem Serum schwangerer Stuten für die Behandlung von Menschen eingesetzt wurden [12]. In den 1950er Jahren wurden Frauen erstmals mit Gonadotropinen aus menschlichen Hypophysen behandelt. Diese Therapie fand ein plötzliches Ende, als Patientinnen mit einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung diagnostiziert wurden.

Menotropin

Ein großer Fortschritt war die Gewinnung von humanem Menopausengonadotropin (Menotropin, hMG) aus dem Urin postmenopausaler Frauen. Das Produkt bestand (und besteht) zu über 95 % aus urinären Fremdproteinen, lediglich rund 3 % des Proteingehaltes entfallen auf den Wirkstoff. Als fixe Kombination besteht Menotropin zu gleichen Teilen aus den Hormonen FSH und LH. In Deutschland ist Menotropin nur noch als Import verfügbar.

Urofollitropin

Ein weiterer Fortschritt war 1993 die Einführung eines urinären hochgereinigten (highly purified, HP) FSH-Monopräparates (Fertinorm HP). Mit Hilfe der Immunoaffinitätschromatographie konnte der Fremdproteinanteil unter 5 % gesenkt werden. Im Vergleich zu hMG war die Schwangerschaftsrate nach IVF unter Monotherapie mit FSH pro Zyklus um 62,5 % höher (13,6 vs. 22,1 %). Der Vorteil zugunsten von Fertinorm HP war mit 6,2 vs. 19 % am ausgeprägtesten ohne Down-Regulation [3].

Menotropin HP

Seit 2000 gibt es Menotropin (hMG) auch in stärker gereinigter Form als hMG HP. Zwar konnte durch das neue Herstellungsverfahren die Verunreinigung gegenüber dem alten hMG um etwa die Hälfte gesenkt werden, jedoch erreicht das Produkt maximal 70 % der Reinheit von Fertinorm HP.

Darüber hinaus enthält das Produkt drei Hormone: FSH, LH in sehr geringer Menge (< 1 IE LH pro Ampulle) sowie humanes Chorion-Gonadotropin (hCG), um die gewünschte LH-Aktivität von 75 IE zu erzielen [13]. hCG besitzt eine längere Halbwertszeit und eine höhere Bioaktivität als LH. Durch exogenes hCG kann es unter Umständen zu einem vorzeitigen Progesteronanstieg kommen, der aufgrund seines Effekts auf die Transformation des Endometriums zu einer verminderten Implantations- und Schwangerschaftsrate führen könnte [14].

Limitationen urinärer Präparate

Neue und verbesserte Behandlungsmethoden der Unfruchtbarkeit haben den Bedarf an Gonadotropinpräpa-

raten extrem wachsen lassen. Um den heutigen Bedarf an urinären Präparaten zu decken, wären mehr als 120 Millionen Liter Urin jährlich erforderlich. Rund 600.000 Spenderinnen wären hierfür nötig [12].

Der Urin stammt von Tausenden von Spenderinnen, die nach bestimmten Kriterien ausgewählt und medizinisch untersucht werden. Allerdings ist es nicht möglich, die Spenderin – analog zur Blutspende – vor jeder Urinabgabe medizinisch zu untersuchen. Da der Urin in den Haushalten ohne Supervision gesammelt wird, kann nicht sichergestellt werden, daß es tatsächlich die ausgewählte Spenderin ist, von welcher der Urin stammt.

Der gesammelte Urin wird vor der weiteren Verarbeitung zusammengeführt. Die bestehenden Systeme der Urinsammlung erlauben – anders als bei Blutderivaten – nicht, das fertige Produkt auf den ursprünglichen Spender zurückzuverfolgen. Auch gibt es in Ländern, in denen heute Urin gesammelt wird, wie Korea, China und Argentinien, keine Ausschlusskriterien für die Auswahl von Urinspenderinnen.

Nach Auffassung der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) ist die virale Sicherheit urinärer Gonadotropine – bedingt durch die große Anzahl an Urinspenderinnen – nur von der Güte der Extraktions- und Reinigungsverfahren abhängig [15]. Zwar wird ein potentiell Risiko durch moderne Extraktions- und Reinigungsverfahren eliminiert, allerdings können diese Verfahren nur für bekannte Pathogene entwickelt und validiert werden [16].

Die australische Zulassungsbehörde ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) hat 1996 den Ersatz urinärer Gonadotropine durch rekombinante Produkte empfohlen. In Frankreich müssen seit 1996 die Packungsbeilagen urinärer Produkte einen Warnhinweis enthalten, daß das Risiko einer Übertragung von Erregern nicht definitiv auszuschließen ist. Auch in der Schweiz läuft ein Verfahren mit der Maßgabe, zukünftig im Beipackzettel auf den Ausgangsstoff Urin und das nicht auszuschließende Infektionsrisiko hinzuweisen. Ferner sollen zukünftig Länder ohne adäquates Monitoring-System für übertragbare spongioforme Enzephalitiden (wie Korea und China) nicht mehr für die Uringewinnung genutzt werden dürfen.

Um das nicht kalkulierbare Risiko einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) einzudämmen, verbieten nationale Gesetzgebungen, wie z. B. in England, Medikamente urinären Ursprungs, wenn der verwendete Urin aus einem Land kommt, in dem ein einziger Fall von CJD aufgetreten ist. Im Vergleich dazu verbietet die deutsche Gesetzgebung diese Medikamente erst, wenn mehrere Fälle von CJD im Ursprungsland des Urins aufgetreten sind. Darüber hinaus empfiehlt das britische Komitee für Arzneimittelsicherheit („Committee on the Safety of Medicines“ [CSM]) den Einsatz von Alternativpräparaten, sofern rekombinante Produkte zur Verfügung stehen.

In Italien schließt ein Erlaß des Ministeriums (MOH decree 26/1/2001, Annex 4) potentielle Spender, die mit urinären Gonadotropinen behandelt wurden, dauerhaft von der Blutspende aus, um das Risiko der Übertragung möglicher viraler Kontaminationen auszuschließen.

Rekombinantes FSH

Seit 1996 gibt es in Deutschland rekombinant hergestelltes humanes (r-h) FSH, das bezüglich viraler und proteinärer Kontamination das größtmögliche Maß an Sicherheit bietet. Das FSH-Molekül stammt aus einer einzigen kontrollierten, konstanten und gut charakterisierten Zell-Linie. Alle Bestandteile des Herstellungsprozesses können pro Charge zurückverfolgt werden. Der Herstellungsprozeß unterliegt CPMP-Herstellungsrichtlinien, die seit 2001 von

der EMA verpflichtend implementiert wurden. Für urinäre Arzneimittel gibt es weder CPMP-Guidelines noch einen Zertifizierungsprozeß.

In einer Metaanalyse [17] mit über 3400 Patientinnen konnte eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate unter r-hFSH im Vergleich zum urinären FSH dokumentiert werden.

Dosierung

Die Dosierung der Gonadotropine richtet sich nach der ovariellen Reaktion, die stark vom Alter der Patientin und dem Ausmaß der zuvor erfolgten Down-Regulation abhängt. Eine sehr tiefe Down-Regulation, wie z. B. mit einem Depotpräparat, kann einen erhöhten Gonadotropinbedarf zur Folge haben. Üblicherweise wird die Behandlung mit 150 bis 225 IE in Abhängigkeit von der zu erwartenden ovariellen Antwort begonnen.

Mehrere große Studien [18], die vor allem nach der Zulassung durchgeführt wurden [19–22], haben gezeigt, daß mit r-hFSH gegenüber urinärem FSH eine vergleichbare Wirkung mit geringerer Gesamtdosis zu erzielen ist. In zwei weiteren Studien erwies sich 150 IE r-hFSH äquivalent zu 225 IE urinärem FSH [23, 24]. Im direkten Vergleich zeigte die Gabe von 225 IE r-hFSH keinen Vorteil gegenüber 150 IE r-hFSH [25, 26]. Für die zuständige Behörde (EMA) war dies Grund genug, entsprechend geänderte Zulassungen auszusprechen. Ausweislich der Zulassung ist r-hFSH aufgrund einer niedrigeren Gesamtdosis und der kürzeren Behandlungsdauer wirksamer als urinäres FSH.

Während also für r-hFSH gegenüber dem urinären FSH sowohl die niedrigere Gesamtdosis als auch die kürzere Therapiedauer dokumentiert sind, steht dieser Nachweis für das hMG noch aus – nicht nur für hMG HP gegenüber dem traditionellen hMG, sondern auch für eine ausreichend wirksame Startdosis von 150 IE hMG. In einer Arbeit aus dem Jahr 1995 erwies sich eine Initialdosis von 150 IE hMG der Standarddosis von 225 IE unterlegen [27]. Inwieweit das geänderte Herstellungsverfahren bei hMG HP zu einer Dosisreduktion gegenüber hMG führt, wurde nie geprüft.

Aktivitätsbestimmung

Aufgrund der wenig spezifischen Extraktionsverfahren der Gonadotropine aus großen Mengen Urin haben diese Produkte eine hohe Chargen-Inkonsistenz bezüglich Proteinkontamination und FSH-Isoformenprofil. Da eine Quantifizierung nach Masse deshalb nicht möglich ist, benutzt man den Steelman-Pohley Bioassay: Dabei wird die Aktivität des Wirkstoffes an der Gewichtszunahme des Ovars der Ratte gemessen und nach Abfüllung in Ampullen vor der Freigabe erneut nach dem gleichen Verfahren überprüft.

Das Verfahren hat zwei Nachteile: Zum einen fallen mehrere zehntausend Versuchstiere der Aktivitätsbestimmung jährlich zum Opfer, zum anderen ist die Methode wenig präzise. Eine Ampulle mit ausgewiesener FSH-Aktivität von 75 IE kann nach offizieller Genehmigung durch die staatlichen Behörden zwischen 48 IE und 117 IE enthalten [28].

Follitropin alfa filled-by-mass

Im Zulassungsprozeß von Gonal-f wurde Serono sowohl von der EMA als auch der FDA gebeten, ein Verfahren zu entwickeln, um die Wirkstärke ohne Rückgriff auf einen Bioassay zu bestimmen [28]. Seit 2003 wird Gonal-f ausschließlich – wie auch alle anderen Proteinpräparate von Serono – mittels Size Exclusion High Performance Liquid

Chromatography (SE-HPLC) nach Masse quantifiziert (Filled-by-mass-Verfahren, FbM). Im Bereich der Gonadotropine ist Serono das einzige Unternehmen, das über diese Technik verfügt. Voraussetzung dafür ist, daß der Herstellungsprozeß ein r-hFSH-Protein mit konsistenter physikochemischer Qualität liefert und der weitere Verarbeitungsprozeß die Integrität des Moleküls erhält. Durch physikochemische Prüfverfahren, wie isoelektrische Fokussierung und Glykan-Mapping, konnte die Konsistenz der Jahresproduktionen an r-hFSH zwischen 1998 und 2000 bestätigt werden. Dies ist u. a. auf das sehr stabile Glykosylierungsmuster zurückzuführen, welches zu einem einheitlichen Isoformenprofil mit einheitlicher biologischer Aktivität führt [28].

Durch die hohe Chargenkonformität mit stets gleichbleibender Bioaktivität ist die Voraussetzung für eine konsistentere ovarielle Reaktion und damit eine bessere Kontrolle über die Behandlung gegeben. In einer multizentrischen amerikanischen Studie führte die Stimulation mit Gonal-f FbM im Vergleich zu Gonal-f filled-by-Bioassay zu signifikant kürzerer Therapiedauer bei signifikant geringerem Gonadotropinverbrauch [29].

In einer weiteren internationalen, randomisierten Doppelblindstudie [30] wurde r-hFSH aus derselben Produktion – einmal nach Masse und einmal nach Bioassay abgefüllt – verglichen. Die Patientinnen erhielten also dieselbe Substanz, lediglich die Abfüllmethode unterschied sich. Dabei fand sich eine bessere Verlässlichkeit von Gonal-f FbM mit weniger Variabilität der Eizellzahl und verlässlicherer Embryonenqualität.

III. Beurteilung der Metaanalyse von van Wely

Die Metaanalyse [1] berichtet über 8 Studien, von denen allerdings nur 7 Studien in die eigentliche Auswertung eingehen und zwar: Jansen 1998 [31], Gordon 2001 [32], Ng 2001 [33], Strehler 2001 [34], Westergaard 2001 [35], EISG (Diedrich) 2002 [36] und Serhal 2000 [37]. In diesen

Studien wurden insgesamt 2253 Frauen randomisiert und 2197 behandelt (Tabelle 1). Nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde die Arbeit von Kornilov 1999 [38].

Zur Methodik der eingeschlossenen Studien (s. auch Tabelle 2):

- Eine Studie war multizentrisch [36], alle anderen monozentrisch.
- Keine Studie war verblindet, eine Studie war beobachterblind [32], in einer weiteren Studie war der die Eizellqualität beurteilende Embryologe verblindet [33], alle anderen Studien waren offen.
- Lediglich drei Studien hatten eine auf dem primären Endpunkt basierende Berechnung der Fallzahl und Aussagen zur statistischen Power: EISG/Diedrich [36] bezogen auf fortlaufende Schwangerschaftsrate, die Studie von Jansen [31] bezogen auf Zahl der gewonnenen Oozyten und die Studie von Ng [33] bezogen auf Metaphase-II-Oozyten.
- Fünf Studien waren 2armig, 2 Studien waren 4armig: In der Studie von Gordon [32] wurde die Auswirkung einer ansteigenden LH-Zugabe an einem Gesamtkollektiv von 128 Frauen untersucht, welche in 4 Gruppen eingeteilt wurden. Davon gingen nur 2 Gruppen à 39

Tabelle 1: Studienübersicht Metaanalyse van Wely

	Randomisiert	Behandelt	In Metaanalyse berücksichtigt
Ohne Down-Regulation	109	89	89
Kurzes Protokoll	578	578	578
Langes Protokoll	1.566	1.512	1.452
Westergaard [35]	379	379	379
EISG [36]	781	727	727
Gordon [32]	128	128	68
Ng [33]	40	40	40
Serhal [37]	238	238	238
Gesamt	2.253	2.179	2.119

Tabelle 2a–c: Übersicht Studien Metaanalyse van Wely, Cochrane Library 2003

Autor/Journal	NG [33] Hum Reprod 2001; 16: 319–25	Westergaard et al. [35] Fertil Steril 2001; 76: 543–9
Ziel	r-hFSH vs. hMG bezüglich Eizell- u. Embryoqualität	Vergleich zweier Down-Regulationen, Vergleich r-hFSH vs. hMG (Suprecur i.n. vs. Suprefact s.c.; Gonal-f vs. Menogon)
Studienzeitraum	1–9/1999	10/1998–1/2000
Studiendesign	Monozentrisch, offen, Embryologe verblindet, Randomisierung anhand computergenerierter Listen; primärer Endpunkt: % der Metaphase-II-Oozyten, Fallzahlberechnung darauf basierend	4armig, offen, randomisiert, monozentrisch, kein primärer Endpunkt mit darauf abgestimmter Fallzahlplanung
Patienten	Frauen unter 40 Jahren mit normalem Zyklus, männl. Infertilität, 20 Frauen hMG, 20 Frauen r-hFSH; 300 IE Gonadotropine über 2 Tage, danach 150 IE tgl.	Frauen unter 40 Jahren Ausschluß: Zyklusstörungen (z.B. PCO) 225 IE Gonadotropin tgl. über 7 Tage, danach Dosisanpassung
Down-Regulation	Langes Lutealprotokoll, Buserelin i.n.	Langes Protokoll, Beginn: Mitte d. Lutealphase; Vergleich intranasal (i.n.) vs. tgl. subkutan (s.c.), Buserelin
ART-Procedure	Nur ICSI ET: max. 3 Embryonen am Tag 2	IVF/ICSI: keine getrennte Datenauswertung, ET: Tag 3, max. 2 Embryonen
Ergebnisse	Zyklen: 40 Keine signifikanten Unterschiede bzgl. primärem Endpunkt, tendenziell höhere SS-Rate unter hMG	379 Frauen randomisiert und ausgewertet – i.n./hMG = 100 – i.n./FSH = 98 – s.c./hMG = 89 – s.c./FSH = 92 Down-Regulation unter s.c.-Gaben signifikant stärker ausgeprägt, signifikant geringerer Ampullenverbrauch und kürzere Stimulationsdauer in der i.n.-Gruppe – unabhängig vom Gonadotropin Signifikant höhere Schwangerschaftsrate in der i.n. hMG-Gruppe vs. s.c. r-hFSH-Gruppe. Bei Frauen mit 1. Zyklus war i.n. hMG in 4 Parametern signifikant den anderen 3 Gruppen überlegen
Kritik	Fallzahl für klinisch relevante Aussage viel zu gering	2 Fragestellungen in 1 Studie; Randomisierung Unklar: unter Methode steht, daß Patienten einer von 4 Gruppen randomisiert zugeteilt wurden; an anderer Stelle steht, daß Randomisierung für Gonadotropine erst nach Down-Regulation erfolgte. Keine Hypothesenbildung, keine Fallzahlplanung, keine Aussage zur statistischen Power, Gruppen sind nicht gleich groß, keine Angaben zu evtl. Drop-outs.

und 29 Patienten in die Metaanalyse ein. In einer zweiten Studie [35] wurden zwei Fragestellungen untersucht, nämlich der Unterschied zwischen intranasaler und subkutaner GnRHa-Gabe und der Unterschied zwischen r-hFSH und hMG.

- In einer Studie wurde hMG HP [36] untersucht, in den anderen Studien hMG.
- In zwei Studien wurde ausschließlich IVF [31, 32], in einer Studie ausschließlich ICSI [33] durchgeführt. In den anderen Studien kamen sowohl IVF als auch

Tabelle 2b

Autor/Journal	Jansen et al. [31] Hum Reprod 1998; 13: 2995–9	Strehler et al. [34] Fertil Steril 2001; 75: 332–6
Ziel	r-hFSH vs. hMG (Puregon vs. Humegon)	r-hFSH vs. hMG (Gonal-f vs. Menogon)
Studienzeitraum	3/1992–2/1994	1/1998–6/1999
Studiendesign	3-zu-2 Randomisierung (r-hFSH vs. hMG), beobachterblind, monozentrisch. Primärer Endpunkt: Zahl der gewonnenen Oozyten mit Fallzahlberechnung	Offen, monozentrisch, randomisiert; primärer Endpunkt: klinische Schwangerschaftsrate in der 6. Woche, keine Fallzahlberechnung
Patienten	100 Frauen zwischen 18–39 Jahren Ausschluss: männl. Infertilität, max. 3 vorangegangene Zyklen, 150–225 IE Gonadotropine tägl. über 4 Tage, danach Dosisanpassung möglich	Frauen unter 40 Jahre, max. 4 vorangegangene Zyklen, Dosierung abhängig von Reaktion im vorangegangenen Zyklus zwischen 150 und 450 IE Gonadotropin
Down-Regulation	Keine	Kurzes Protokoll: i.n. Nafarelin
ART-Procedure	Nur IVF; keine Angabe über Zeitpunkt ET	IVF/ICSI → keine getrennte Datenauswertung, ET: 2–3 Embryonen am 2.–3. Tag
Ergebnisse	109 Patienten randomisiert, 89 Patienten haben die Therapie begonnen (ITT-Population), 1 Patient wurde auf hMG randomisiert, erhielt aber r-hFSH (as-treated). Zahl d. gewonnenen Oozyten (ITT): r-hFSH 11,2; hMG 8,3. Fortlaufende SS/Zyklus (ITT): rh-FSH 22,2 %; hMG 17,1 % Fortlaufende SS/Zyklus (as-treated): rh-FSH 23,6 %; hMG 14,7 %	578 Frauen/Zyklen, davon 282 mit hMG u. 296 mit r-hFSH. Unabhängig von der Stimulationsart korrelierte die SS-Rate positiv mit der Zahl der transferierten Embryonen ($p = 0,008$) und negativ mit der Zahl vorangegangener Zyklen ($p < 0,001$). In der r-hFSH-Gruppe war die Zahl der vorangegangenen Zyklen signifikant höher ($p < 0,001$). Keine Information zum Alter der Patienten. Ampullenverbrauch und Anzahl gewonnener Oozyten unter r-hFSH signifikant höher. Kein Unterschied bei SS-Rate, keine Angaben zur Verträglichkeit;
Kritik	Niedrige geplante Fallzahl, die noch unterschritten wurde.	- Keine echte randomisierte Studie, sondern eher Untersuchung unter Praxisbedingungen. - Randomisierung erfolgte spontan nach Uhrzeit (persönliche Mitteilung). - Gegen Randomisierung spricht ungleiche Anzahl Patienten: bereits im Juli 1999 werden die Ergebnisse mit 494 Patienten vorgestellt (257 hMG; 237 r-hFSH). Danach wurden 84 zusätzliche Patienten aufgenommen: 59 mit r-hFSH und 25 mit hMG. - Keine Angaben zur Anzahl der Drop-outs. - Bias zuungunsten r-hFSH (signifikant höhere Anzahl vorausgegangener Zyklen). Daraus lässt sich der höhere Ampullenverbrauch erklären. Aussage zur SS-Rate nicht verwertbar, da diese in Folgezyklen niedriger liegt. - Keine Angaben zum Votum einer Ethikkommission und einer Einverständniserklärung der Patienten (ist bei randomisierten Studien gesetzlich vorgeschrieben!). - Keine Angaben zur Fallzahlplanung, statistischen Power u. Art d. Randomisierung. - Keine Angaben zur Verträglichkeit, obwohl im persönlichen Gespräch über eine hohe Rate lokaler Unverträglichkeiten geklagt wurde.

Tabelle 2c

Autor/Journal	Europ./Israeli Study Group (EISG) [36] Fertil Steril 2000; 78: 520–8	Gordon et al. [32] Fertil Steril 2001; 75: 324–31	Serhal et al. [37] Hum Reprod Abstract Book 2000; 15: 112
Ziel	r-hFSH vs. hMG HP (Gonal-f vs. Menogon HP)	Einfluß exogener LH-Gabe auf das IVF-Ergebnis	r-hFSH vs. hMG
Studienzeitraum	5/1999–11/2000	Keine Angaben	1/1997–6/1999
Studiendesign	offen, multizentrisch Primärer Endpunkt: fortlaufende SS-Rate Wo 10, Fallzahlberechnung darauf basierend; Randomisierung im 4er-Block	4armige, monozentrische Studie, Randomisierung durch Krankenhausapotheker, beobachterblind, keine Fallzahlberechnung	Monozentrisch, offen, pseudorandomisiert (jede Woche alternierend); kein primärer Endpunkt, keine Fallzahlberechnung
Patienten	Frauen zwischen 18–38 Jahren mit normalem Zyklus, nicht mehr als 3 vorangegangene Zyklen, 225 IE Gonadotropine tgl. über 5 Tage, danach Dosisanpassung möglich	Frauen zwischen 20–39, normaler Zyklus; Ausschluss: endokrine Störungen, PCO, männl. Unfruchtbarkeit. Nur Erstbehandlungen. FSH-Dosis: 225 IE über 5 Tage, danach Dosisanpassung – 39 Zyklen r-hFSH (Puregon): 0 LH – 30 Zyklen u-FSH (Fertinorm): < 1 IE LH – 30 Zyklen hMG (Normegon): 25 IE LH – 29 Zyklen hMG (Humegon): 75 IE LH	Patienten mit erstem ART-Zyklus; initiale Dosis zwischen 150 IE u. 375 IE je nach Ergebnis des „test for ovarian reserve“
Down-Regulation	Langes Lutealprotokoll: Triptorelin, Buserelin, Leuprolid s.c. oder Triptorelin/Goserelin Depot → 50 % (mündl. Mitteilung)	Langes Protokoll, Buserelin i.n.	Langes Lutealprotokoll, Buserelin i.n.
ART-Procedure	IVF/ICSI: hoher Anteil ICSI-Patienten (63,5 %) vs. 46 % im DIR 2001 → Erstattungssituation Deutschland, keine getrennte Datenauswertung, keine Angaben über Zeitpunkt ET	Nur IVF; Transfer von 3 Embryonen, keine Angabe über Zeitpunkt ET	IVF/ICSI → keine getrennte Datenauswertung, keine Angabe über Zeitpunkt ET
Ergebnisse	781 Patienten randomisiert, 727 Frauen behandelt: 373 Zyklen hMG; 354 r-hFSH Durchschnittsalter 30,8 Jahre; kein Unterschied bei untersuchten Parametern: Schwangerschaft, Spontanabort, Mehrlingsschwangerschaft, OHSS, Gonadotropinverbrauch, Abbruchrate, Anzahl gewonnener Oozyten.	Zyklen: 128 Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. Stimulationsdauer, Ampullenverbrauch, ET-Rate, SS-Rate; signifikanter Trend zu höherer Implantationsrate mit steigender LH-Zugabe	Zyklen: 238 r-hFSH: 94 Patienten, hMG: 144 Signifikant weniger Ampullen mit r-hFSH, signifikant weniger Oozyten unter r-hFSH, jedoch gleiche Anzahl befruchteter Eizellen. Ansonsten kein Unterschied zwischen den Gruppen.
Kritik	Keine Angaben zur Häufigkeit der Depotgabe insgesamt und pro Gruppe → sehr tiefe Down-Regulation, „Bias“ zuungunsten FSH und unangenehm für Frauen. Sehr hoher ICSI-Anteil, d.h. hoher Anteil gesunder, junger Frauen. Dafür FSH-Dosis initial sehr hoch.	Für 4armige Studie zu geringe Fallzahl; keine Power-Kalkulation bzw. Fallzahlberechnung. Für Metaanalyse wurden nur 2 Arme berücksichtigt; keine Angaben zu Drop-outs.	Keine korrekte Randomisierung, keine Fallzahlplanung, keine Angaben zu statistischer Power oder Drop-outs; Studie oder Dokumentation des eigenen Patientenkollektors?

SS = Schwangerschaft, ET = Embryotransfer

ICSI zur Anwendung, ohne daß die Ergebnisse getrennt für beide Verfahren dargestellt wurden. In vier Studien [31, 32, 36, 37] fehlten Angaben zum Zeitpunkt des Embryotransfers.

Zur Methodik der Metaanalyse:

- Primäres Zielkriterium war die fortlaufende Schwangerschaftsrate/Geburten. Diese Daten waren lediglich in fünf Studien [31–33, 35, 36] verfügbar.
- Die Analyse wurde separat für die Stimulation ohne Down-Regulation sowie Down-Regulation im kurzen und im langen Protokoll durchgeführt.
- Nach Aussagen der Autoren müßten, um mit einer 80%igen Power einen Unterschied in der Geburtenrate von 20 % vs. 25 % zu entdecken, 2200 Frauen randomisiert werden. In den drei Studien [32, 33, 35] mit Angaben zu Lebendgeburten wurden 547 respektive 487 Frauen behandelt, bei zwei dieser Studien [33, 35] handelt es sich um 4armige Untersuchungen. Selbst unter Einbeziehung der Studien mit Angaben über klinische und fortlaufende Schwangerschaft liegt die Anzahl der Patientinnen in der größten Gruppe (Down-Regulation im langen Protokoll) mit 1452 deutlich darunter.
- Die Autoren wurden zu der Metaanalyse durch einen Report über die Wirksamkeit von r-hFSH, u-FSH und hMG, den sie für die Firma Ferring geschrieben haben „inspiriert“. Ferring bietet Gonadotropine urinären Ursprungs an.

Zu den Studien im einzelnen:

Stimulation ohne Down-Regulation

Eine monozentrische Studie [31]. Primärer Endpunkt: Zahl der gewonnenen Oozyten und darauf beruhende Fallzahlberechnung (100 Patienten). Studie wurde vorzeitig mit 89 Patienten abgebrochen. Zahl der gewonnenen Oozyten und fortlaufende Schwangerschaften unter r-hFSH höher als unter hMG, jedoch nicht signifikant.

Stimulation mit Down-Regulation im kurzen Protokoll

Eine monozentrische Studie [34]. Keine Angaben zu Fallzahlberechnung, statistischer Power, Art der Randomisierung, Drop-outs, Einverständniserklärung der Patientinnen oder Votum einer Ethikkommission. Studiendesign spricht eher für eine Untersuchung unter Praxisbedingungen. Unabhängig von der Art der Stimulation korrelierte die Schwangerschaftsrate positiv mit der Zahl der transferrierten Embryonen ($p = 0,008$) und negativ mit der Anzahl vorausgegangener Zyklen ($p < 0,001$). Gegen korrekte Randomisierung sprechen die ungleiche Anzahl der Patientinnen in beiden Gruppen sowie die signifikant höhere Anzahl vorausgegangener Zyklen unter r-hFSH. Je höher die Ordnungszahl des Behandlungszyklus, desto geringer die Chance auf Schwangerschaft. Diese Beobachtung – in vielen Untersuchungen, so auch in der vorliegenden, bestätigt – hat nicht zuletzt zu der unter IV. genannten Limitierung der Versuchszahl zu Lasten der GKV auf 3 geführt. Der Bias zuungunsten von r-hFSH erklärt den höheren Ampullenverbrauch, Aussagen zur Schwangerschaftsrate sind damit nicht verwertbar. Gonadotropin war zum Zeitpunkt der Untersuchung relativ neu auf dem deutschen Markt. Offensichtlich war hier das „neuere“ Präparat den schwierigeren Fällen vorbehalten.

Stimulation im langen Protokoll

Fünf Studien [32, 33, 35–37].

Gordon [32] hat eine 4armige monozentrische Studie durchgeführt, um den Effekt einer exogenen LH-Zufuhr auf

das IVF-Ergebnis zu untersuchen. Es erfolgten keine Fallzahlberechnung, keine Aussagen zur statistischen Aussagekraft. 128 Frauen wurden randomisiert 4 Gruppen zugeteilt, wovon 2 Gruppen à 39 (r-hFSH) bzw. 29 Frauen (hMG) in der Metaanalyse berücksichtigt wurden.

Westergaard [35] hat ebenfalls eine 4armige monozentrische Studie durchgeführt, um den Effekt zweier Methoden der Down-Regulation (Buserelin intranasal vs. subkutan) zu untersuchen und rekombinantes FSH mit hMG zu vergleichen. Es gab keinen primären Endpunkt und darauf abgestimmte Fallzahlberechnung, keine Aussagen zur statistischen Power, unklare Angaben zur Art der Randomisierung. 379 Frauen wurden randomisiert 4 Gruppen zugeteilt, wobei die Gruppen nicht gleich groß waren. Keine Angaben zu Drop-outs.

EISG/Diedrich [36]: Während üblicherweise in klinischen Studien die Art der Down-Regulation vorgeschrieben ist, war es hier den teilnehmenden Zentren überlassen, welches Präparat zur Anwendung kam. Daß die Verabreichungsart von GnRH-Agonisten sehr wohl Einfluß auf das Stimulationsergebnis hat, zeigt nicht zuletzt die oben zitierte Arbeit von Westergaard. Als initiale Dosis waren über 5 Tage 225 IE Gonadotropine festgeschrieben. Bei der Auswertung fehlen Daten über den Prozentsatz der Patientinnen, die in der jeweiligen Gruppe eine Vorbehandlung mit Depot-Agonisten erhielten – eine massive Down-Regulation, die nicht nur mit unangenehmen körperlichen Symptomen einhergeht, sondern auch das endogene LH stark unterdrückt, was einem „Bias“ zugunsten des hMG entspricht, und den Gonadotropin-Verbrauch erhöht.

Ng [33]: Kleine Studie mit insgesamt 40 Patientinnen.

Serhal [37]: Keine Angaben zur Fallzahlberechnung, statistischen Power, Drop-outs, Einverständniserklärung der Patientinnen oder Votum einer Ethikkommission. Das Studiendesign spricht eher für eine Untersuchung unter Praxisbedingungen. Dafür spricht auch die Art der Randomisierung, nämlich wöchentlicher Wechsel zwischen hMG und r-hFSH, was in ganz unterschiedlicher Gruppenstärke resultierte (hMG 144, r-hFSH 94 Patientinnen).

Schlußfolgerung

Wie den o.g. Ausführungen und der Übersicht in Tabelle 2 zu entnehmen ist, zeigen die in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien erhebliche Mängel, insbesondere im Hinblick auf den GCP-Standard. Lediglich drei Studien [31, 33, 36] hatten eine auf den primären Endpunkt bezogene Berechnung der Fallzahl, wovon eine [31] vorzeitig abgebrochen wurde. In vier Studien [34–37] wurden sowohl IVF als auch ICSI durchgeführt, ohne daß die Ergebnisse getrennt dargestellt wurden, obwohl bekanntermaßen dabei zwei vollkommen verschiedene Kollektive betrachtet werden. Einmal dominiert der weibliche Faktor (IVF), einmal der männliche (ICSI). In vier Studien [31, 32, 36, 37] fehlten Angaben zum Embryotransfer, obwohl dieser – wie oben ausgeführt – einen sehr hohen Einfluß auf die Erfolgsrate hat. Zwei Studien [34, 37] hinterlassen erhebliche Zweifel, ob es sich tatsächlich um *lege artis* randomisierte Studien handelte. In der größten Einzelstudie [36] war die Down-Regulation nicht standardisiert, obwohl diese – wie in vielen Untersuchungen bestätigt und in diesem Gutachten dargelegt – erheblichen Einfluß auf die Schwangerschaftsrate und den Gonadotropinverbrauch hat.

Auch unabhängig davon, ob die Qualität der beschriebenen Studien die Aufnahme in eine Metaanalyse rechtfertigt, erreicht die Fallzahl in keiner Gruppe die von den Autoren geforderte Größe von 2200 Patientinnen. So beziehen sich die Aussagen zur Stimulation ohne Down-Re-

gulation [31] auf 89 Patientinnen mit tendenziell besseren Ergebnissen für r-hFSH.

Die Aussagen zur Stimulation nach Down-Regulation im kurzen Protokoll [34] basieren auf einer einzigen Studie, die nach kritischer Durchsicht in keiner Weise die Anforderungen erfüllt, die an eine Studie gestellt werden und in der r-hFSH signifikant schlechtere Ausgangsbedingungen hatte.

Selbst in der größten Gruppe (Down-Regulation im langen Protokoll) liegt die Anzahl der Patientinnen mit 1452 deutlich unter den geforderten 2200. Angaben zu Lebendgeburten wurden sogar nur in drei Studien [32, 33, 35] mit 547 respektive 487 Frauen gemacht.

Die Autoren kommen daher in der Diskussion selbst zu dem Schluß, daß die Daten nicht ausreichen, um die Frage nach dem Fehlen oder Vorhandensein einer klinisch signifikanten Differenz zu beantworten. In der Schlußfolgerung schreiben sie dann allerdings, daß es ungenügende Beweise für eine Differenz zwischen hMG und r-hFSH gibt. Korrekterweise hätte es heißen müssen, daß die Evidenz für eine äquivalente Wirkung von r-hFSH und hMG fehlt.

IV. Sozialrechtliche Rahmenbedingungen

Laut Sozialgesetzbuch V (§ 27a) umfassen die Leistungen der Krankenbehandlung auch nach der Gesundheitsreform medizinische Leistungen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Das Paar muß verheiratet und beide Partner mindestens 25 Jahre alt sein, es darf keine Sterilisation vorausgegangen sein, die Frau darf nicht älter als 40, der Mann nicht über 50 Jahre alt sein, und es muß hinreichend Aussicht auf Erfolg bestehen. Diese ist nach drei erfolglosen Versuchen nicht mehr gegeben. Die Versicherten werden mit einer 50%igen Eigenbeteiligung an Medikamenten- und Therapiekosten belastet.

V. Zusammenfassung

Die extrakorporale Befruchtung ist ein sehr komplexer Behandlungsprozeß. Er ist für die betroffene Patientin mit erheblicher körperlicher, seelischer und – neuerdings – auch finanzieller Belastung verbunden. Daher ist es das Ziel eines verantwortungsvollen Vorgehens, alle Prozeßschritte zu optimieren, um die Behandlung zum gewünschten Ergebnis – nämlich der Geburt eines gesunden Kindes – zu führen.

Da der Erfolg der Therapie von vielen Faktoren abhängt, benötigt man große Fallzahlen, um gesicherte Aussagen zur Vergleichbarkeit von Behandlungsstrategien zu treffen. Die Metaanalyse von van Wely hat für keines der untersuchten Protokolle (ohne Down-Regulation, Down-Regulation im kurzen und im langen Protokoll) auch nur annähernd die erforderliche Fallzahl erreicht. Der aktuelle Cochrane-Review läßt daher nicht den Schluß zu, daß es keine Belege für einen Unterschied gibt, sondern vielmehr, daß der Review nicht geeignet ist, diese Frage adäquat zu beantworten.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1995 [3] war bei der IVF die Monotherapie mit urinärem FSH der fixen Kombination aus je 75 IE FSH und LH (Menotropin) hinsichtlich der Schwangerschaftsrate überlegen. Die Überlegenheit war am ausgeprägtesten in Stimulationsprotokollen ohne Down-Regulation.

Das Ergebnis einer zweiten Metaanalyse [17] war die überlegene Wirksamkeit von rekombinantem gegenüber urinärem FSH bezüglich Schwangerschaftsrate, Behandlungsdauer und Gesamtdosis.

Demgegenüber fehlen Belege für einen Unterschied zwischen Menotropin und Menotropin HP hinsichtlich Schwangerschaftsraten, Dosierung oder Behandlungsdauer. Dennoch liegt das Preisniveau von hMG HP rund 79 % über dem des hMG.

Menotropin-Präparate, die in Deutschland nur noch als Importe verfügbar sind, enthalten zu über 95 % urinaire Fremdproteine, lediglich 3 % des Proteingehaltes entfallen auf die Wirkstoffkombination FSH/LH. Das im Jahr 2000 eingeführte hMG HP ist zwar stärker gereinigt als das Vorgängerprodukt, erreicht jedoch maximal 70 % der Reinheit des bereits 1993 eingeführten Fertinorm HP. Es besteht aus drei Hormonen, nämlich FSH, geringen Mengen LH sowie hCG.

Bei urinären Produkten stammt der Wirkstoff aus großen Mengen Urin. Weder erfolgt die Urinabgabe unter kontrollierten Bedingungen, noch kann das fertige Produkt auf den ursprünglichen Spender zurückverfolgt werden. Rekombinant hergestellte Gonadotropine bieten bezüglich viraler und proteinärer Kontamination das höchstmögliche Maß an Sicherheit. Das FSH-Molekül stammt aus einer einzigen kontrollierten, konstanten und gut charakterisierten Zell-Linie. Alle Bestandteile des Herstellungsprozesses können pro Charge zurückverfolgt werden. Der Herstellungsprozeß unterliegt CPMP-Herstellungsrichtlinien, die seit 2001 von der EMEA verpflichtend implementiert wurden.

Gonal-f wird seit Anfang 2003 als einziges rekombinantes FSH nach Menge (mcg) quantifiziert. Bei allen anderen Präparaten beruht die Aktivitätsbestimmung nach wie vor auf dem Steelmann-Pohley-Bioassay. Hierbei wird die Aktivität nach der Gewichtszunahme des Rattenovars bestimmt. Diese Methode, die jährlich mehrere zehntausend Versuchstiere erfordert, ist jedoch wenig präzise: Eine Ampulle mit ausgewiesener FSH-Aktivität von 75 IE kann zwischen 48 IE und 117 IE enthalten. Durch das Filled-by-mass-Verfahren wird eine hohe Chargenkonformität mit stets gleichbleibender Bioaktivität erreicht und so die Voraussetzung für eine konsistentere ovarielle Reaktion und damit eine bessere Kontrolle über die Behandlung geschaffen. Dadurch konnte in zwei multizentrischen Untersuchungen nicht nur der Gonadotropinverbrauch weiter gesenkt, sondern auch mehr Verlässlichkeit und Konsistenz in der Behandlung erzielt werden.

Im Vergleich zu urinärem Menotropin stellt r-hFSH das sicherere Präparat dar: Es ist ein Monopräparat mit hoher Chargenkonformität, hergestellt ohne menschliches Ausgangsmaterial unter standardisierten und nachvollziehbaren Produktionsbedingungen. Der hohe Grad an Konsistenz erlaubt für Gonal-f ein Abfüllen nach Masse. Damit können erstmals exakte Mengen an Gonadotropinen verabreicht werden.

Rekombinantes FSH kann im Vergleich zu urinärem FSH niedriger dosiert werden. Das Filled-by-mass-Verfahren führt gegenüber dem Filled-by-Bioassay-Verfahren zu einer weiteren Dosisreduktion. Inwieweit das geänderte Herstellungsverfahren bei hMG HP zu einer Dosisreduktion gegenüber hMG führt, ist nie untersucht worden.

Angesichts der fehlenden Evidenz für eine äquivalente Wirkung von rekombinantem FSH und Menotropin sollte dem Präparat der Vorzug gegeben werden, welches die höchste gesundheitliche Sicherheit für die behandelte Patientin und eine bessere Steuerbarkeit und Verlässlichkeit der Behandlung garantiert.

Literatur:

1. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PMM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation

- hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. The Cochrane Library 2003; 3.
2. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. The Cochrane Library 2002; 1.
3. Daya S, Collins JA, Gunby J, Sagle MA, Hughes EG. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347–54.
4. Markle RL, King PJ, Martin DB, Kutteh WH, Ke RW. Merkmale der erfolgreichen hCG Verabreichung in der assistierten Reproduktion. *Fertil Steril* 2002; 76: 71–2.
5. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175–82.
6. Daya S. Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2003; 80: 1100–4.
7. Alisch A, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Kautelen bei der Durchführung des Embryotransfers. *Reproduktionsmedizin* 2003; 19: 22–9.
8. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 452–66.
9. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Hojgaard A, Ziebe S, Hald F, Hauge B, Toft B. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 357–61.
10. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivenness F, De Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in-vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 74: 274–81.
11. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Tews G. Selection based on morphological assessment of oocytes and embryos at different stages of preimplantation development: a review. *Hum Reprod* 2003; 9: 251–62.
12. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: from basic science to clinical application. *RBM Online* 2002; 5: 73–86.
13. Giudice E, Crisci C, Altarocca V, O'Brien M. Characterisation of a partially purified human menopausal gonadotropin preparation. *J Clin Res* 2001; 4: 27–34.
14. Fanchin R, Hourvitz A, Olivenness F, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature progesterone elevation spares blastulation but not pregnancy rates in in-vitro fertilization with coculture. *Fertil Steril* 1997; 68: 648–52.
15. CPMP/118/95. Biological products derived from human urine. CPMP Plenary Meeting, London, EMEA 1995.
16. Breckwoldt M, De Geyter C, Schneider HPG, Simoni M, Strowitzki T. Der Stellenwert rekombinanter Gonadotropine in der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches. *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 176–8.
17. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. The Cochrane Library 2002; 1.
18. Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective, randomised, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Purgon® versus Metrodin®) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2534–40.
19. Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F®) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP®): results of a randomised comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133–9.
20. Frydman R, Howles CM, Truong F. A double-blind, randomised study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F®) with highly purified FSH (Metrodin® HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 520–5.
21. Lenton E, Soltan A, Hewitt J, Thomson A, Davies W, Ashraf N, Sharma V, Jenner L, Ledger W, McVeigh E. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follicle stimulating hormone) versus highly purified urinary FSH (urofollicle stimulating hormone). *Hum Reprod* 2000; 15: 1021–7.
22. Schats R, De Sutter P, Bassil S, Kremer JAM, Tournaye H, Donnez J. Controlled ovarian stimulation during assisted reproduction techniques: a randomized, prospective, assessor-blind multicentre study comparing the efficacy and safety of recombinant FSH (Gonal-F®) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP®). *ESHRE Abstracts* 2000; 45–6.
23. Berger E, Chabloz P, De Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, Birkhäuser M. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropinum 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed regimen in IVF/ICSI treatment. *ESHRE Abstracts* 1999; 61–2.
24. Hoomans EHM, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H. A prospective, randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin® HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 2442–7.
25. Camier B, Avril C, Cohen J, Dreyfus JM, Epelboin S, Gauthier A, Giacomini P, Gillet JY, Guillet-May F, Lopes P, Rose D, Sarrot G, Howles CM, Truong F. A multicentre, prospective, randomised study to compare a low dose protocol versus conventional administration of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F®) in normo-responder women undergoing IVF/ICSI. *ESHRE Abstracts* 1998; 10–1.
26. Wikland M, Bergh C, Borg K, Hillensjö T, Howles CM, Knutsson A, Nilsson L, Wood M. A prospective, randomised comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2001; 16: 1676–81.
27. Abu-Heija AT, Yates RWS, Barrett T, Jamieson ME, Fleming R, Coutts JRT. A comparison of two starting doses of human menopausal gonadotropin for follicle stimulation in unselected patients for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 801–3.
28. Driebergen R, Baer G. Quantification of follicle stimulating hormone (follicle stimulating hormone): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin* 2003; 19: P1–P6.
29. The Project Americas Study Group, Fakhri M. A new presentation of Gonal-F® (r-hFSH; Follitropin alfa) filled by mass delivers more and better oocytes and embryos with a lower cumulative dose when compared with the current follicle stimulating hormone preparation in ovarian stimulation for ART. PASG, 3. World Congress on Controversies in Obstetrics, 2002.
30. Hugues JN, Barlow DH, Rosenwaks, Z, Cédric-Durnerin I, Robson S, Pidoux L, Loumaye E. Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant human follicle stimulating hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation. *RBM Online* 2002; 6.
31. Jansen CAM, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®) and human menopausal gonadotrophins (Humegon®) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1998; 13: 2995–9.
32. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomised prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001; 75: 324–31.
33. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomised trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 319–25.
34. Strehler E, Abt M, El-Danasouri I, De Santo M, Sterzik K. Impact of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001; 75: 332–6.
35. Westergaard LG, Erb K, Laursen SB, Rex S, Rasmussen PE. Human menopaual gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropin women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracyto-plasmic sperm injection: a prospective randomised study. *Fertil Steril* 2001; 76: 543–9.
36. European and Israeli Study Group. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomised, comparative trial. *Fertil Steril* 2002; 78: 520–8.
37. Serhal P, Phopong P, Ranieri DM. Comparison between human menopausal gonadotrophin and recombinant FSH for ovarian stimulation in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod Abstract Book* 2000; 15: 112.
38. Kornilov NV, Shlykova SA, Loginova JA, Tomás C, Ashorn RG. Comparison of four different gonadotropins for ovarian stimulation in IVF treatment. 11. World Congress on In Vitro Fertilization and Human Genetics 1999; 379–83.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung