

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Wirksamkeit von rekombinantem humanem FSH im Vergleich
zu urinärem hMG nach Downregulation im langen Protokoll**

- Eine Analyse von 24.764 ART-Zyklen in Deutschland

Ludwig M, Bühler K, Diedrich K, Felberbaum RE, Rabe T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1 (4), 284-288

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



Wirksamkeit von rekombinantem humanem FSH im Vergleich zu urinärem hMG nach Downregulation im langen Protokoll – Eine Analyse von 24.764 ART-Zyklen in Deutschland

M. Ludwig¹, T. Rabe², K. Bühler³, K. Diedrich⁴, R. Felberbaum⁵

Berichtet wird über die Auswertung von 24.764 Behandlungszyklen mit assistierten Reproduktionstechniken, in denen nach Downregulation mit Gonadotropin-Releasing Hormon- (GnRH-) Agonisten im langen Protokoll entweder Menotropin (urinäres humanes Menopausengonadotropin, u-hMG) oder rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH) zum Einsatz kam. Die Dokumentation der Daten erfolgte über die Software RecDate, die den teilnehmenden Zentren für diesen Zweck von der Serono GmbH überlassen wurde. Im Gegenzug haben die teilnehmenden Zentren die vollständig anonymisierten, therapiebezogenen Daten der Serono GmbH zur Verfügung gestellt. Die erfassten Behandlungen fanden in 74 reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland zwischen 1. Januar und 31. Dezember 2002 statt. Hauptzielparameter waren die Lebendgeburtenrate sowie der Substanzverbrauch pro Zyklus, pro Schwangerschaft und pro Geburt. Nach Downregulation im langen Protokoll lag die Lebendgeburtenrate in der r-hFSH-Gruppe bei 16,9 % gegenüber 14,5 % in der u-hMG-Gruppe. Die absolute Differenz betrug 2,4 % und die relative Differenz 16,6 % zugunsten von r-hFSH. Der Unterschied der Rate der gesicherten Geburten war in der Gesamtgruppe statistisch signifikant zugunsten von r-hFSH ($p < 0,0001$). Darüber hinaus wurde zur Erzielung einer Geburt mit r-hFSH deutlich weniger Substanz eingesetzt als mit u-hMG. Insgesamt wurden pro Geburt in der u-hMG-Gruppe 39,5 % mehr Gonadotropine benötigt als in der r-hFSH-Gruppe.

Schlüsselwörter: Beobachtungsstudie, rekombinantes humanes FSH (r-hFSH), urinäres humanes Menopausengonadotropin (u-hMG), Gonadotropine, assistierte Reproduktion (ART)

Efficacy of Recombinant Human FSH vs. hMG in a GnRh Long Agonist Protocol – An Analysis of 24,764 ART-Cycles in Germany. Analysis of an observational study with 24,764 ART-cycles after down-regulation in a long gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol followed by a stimulation with either menotropin (urinary human menopausal gonadotrophin, u-hMG) or recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). Data documentation was done using the software RecDate which was provided to the participating centres by Serono GmbH without charge. The participating centres gave in exchange the anonymized and therapy related data to Serono GmbH. The treatments were performed in 74 centres for reproductive medicine between January 1 and December 31, 2002 in Germany. Main outcome parameters were life birth rate per started cycle and gonadotrophin consumption per cycle, per pregnancy and per birth. After down-regulation in a long agonist protocol the r-hFSH-group achieved a 16.9 % life birth rate compared with 14.5 % in the u-hMG-group. The absolute difference was 2.4 % and the relative difference 16.6 % in favour of r-hFSH. Overall the difference was statistically significant in favour of r-hFSH ($p < 0.0001$). The gonadotrophin consumption per birth was lower in the r-hFSH-group. Overall per birth 39.5 % more gonadotrophins were used in the u-hMG-group than in the r-hFSH-group. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1 (4): 284–8.

Keywords: observational study, recombinant human FSH (r-hFSH), urinary human menopausal gonadotrophin (u-hMG), assisted reproductive techniques (ART)

Die ovarielle Stimulation ist ein Kernstück der reproduktionsmedizinischen Behandlung. Hierbei werden Gonadotropine eingesetzt, die bis Mitte der 1990er Jahre aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen werden mußten. Seit 1996 gibt es in Deutschland rekombinant hergestelltes humanes follikelstimulierendes Hormon (r-hFSH), 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 Herstellungsrichtlinien des CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products), die seit 2001 von der

europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMEA) verpflichtend implementiert wurden. Für urinäre Gonadotropine gibt es weder CPMP-Guidelines noch einen Zertifizierungsprozeß. Auch kann nicht sichergestellt werden, daß die Abgabe des Urins unter kontrollierten Bedingungen erfolgt, und das fertige Produkt kann nicht auf den ursprünglichen Spender zurückverfolgt werden, wie es z. B. für Produkte aus Blutbestandteilen zwingend gefordert wird. Im Gegensatz zu r-hFSH ist urinäres humanes Menopausengonadotropin (u-hMG) eine fixe Kombination mit FSH- und LH-Aktivität. Letztere wird häufig durch den Zusatz von hCG erzielt. Daneben enthält das Arzneimittel, auch in der stärker gereinigten Form, nicht unerhebliche Mengen an urinären Proteinen [1].

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1995 [2, 3] war bei der *In-vitro*-Fertilisation (IVF) die Monotherapie mit FSH, damals noch urinären Ursprungs, einer fixen Kombination mit FSH- und LH-Aktivität (Menotropin) hinsichtlich der Schwangerschaftsrate überlegen. Das Ergebnis einer zweiten Metaanalyse [4] mit über 3400 Patientinnen war die überlegene Wirksamkeit von rekombinantem gegenüber urinärem FSH bezüglich Schwangerschaftsrate, Behandlungsdauer und Gesamtdosis.

Für die zuständige Behörde (EMA) war die Datengrundlage Anlaß, 1999 entsprechend geänderte Zulassungen auszusprechen. Ausweislich der Zulassung ist r-hFSH aufgrund einer niedrigeren Gesamtdosis und der kürzeren Behandlungsdauer wirksamer als urinäres FSH.

Eingegangen: 18.10.2004; akzeptiert nach Revision: 17.11.2004

Aus dem ¹Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Hamburg, der ²Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen (für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.), dem ³Zentrum für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Langenhagen, dem ⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und dem ⁵Klinikum Kempten – Oberallgäu GmbH, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Kempten
Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. M. Ludwig, Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Lonsenstraße 6, D-22767 Hamburg;
E-Mail: michael.ludwig@Endokrinologikum.com

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde der Schluß gezogen, daß es bei Behandlungen ohne oder mit Downregulation im langen oder kurzen Protokoll hinsichtlich der Schwangerschafts- und Geburtenrate keinen Unterschied zwischen u-hMG und r-hFSH gäbe und daß folglich dem preislich günstigeren Präparat der Vorzug zu geben sei [5]. Allerdings erreichte die Fallzahl in keiner Gruppe auch nur annähernd die von den Autoren geforderte Größe von 2200 Patientinnen.

Selbst in der größten Gruppe (Downregulation im langen Protokoll) lag die Anzahl der Patientinnen mit 1452 deutlich darunter. Angaben zu Lebendgeburten lagen sogar nur für 547 Zyklen vor. In einer ausführlichen Stellungnahme in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. [6] wurde dieser Schlußfolgerung widersprochen, da die Daten der Metaanalyse nicht ausreichen, um die Frage nach klinisch signifikanten Differenzen hinsichtlich Schwangerschafts- und Geburtenrate zu beantworten. Angesichts einer fehlenden Evidenz für eine äquivalente Wirkung von r-hFSH und u-hMG sollte dem Präparat der Vorzug gegeben werden, welches die höchste gesundheitliche Sicherheit für die Patientin und eine bessere Steuerbarkeit und Verlässlichkeit der Behandlung garantiert.

Aussagen zur Geburtenrate sind vor allem in multizentrischen Studien aufgrund einer unzureichenden Datenlage, bedingt durch ein nicht standardisiertes Follow-up der Schwangerschaften, oft schwierig zu bekommen. Mit der Erfassung von assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlungen mittels der Software RecDate, die auch der Erfassung der Daten für das Deutsche IVF-Register (DIR) dient, hat sich in Deutschland die Situation geändert. Aufgrund einer guten, kontinuierlichen und prospektiven Datenerfassung können nun auch verlässliche Schlüsse über die Geburtenrate gezogen werden. Da große Fallzahlen zur Verfügung stehen, sind Aussagen zur Vergleichbarkeit von Behandlungsstrategien möglich.

Nachfolgend wird über die Ergebnisse einer Auswertung von 24.764 Behandlungszyklen berichtet, in denen Patientinnen zur kontrollierten Superovulation entweder mit r-hFSH oder mit urinärem Menotropin stimuliert wurden.

Methoden

Ausgangspunkt der Untersuchung war eine Beobachtungsstudie zu Follitropin alfa nach § 67 Abs. 6 AMG, über deren Durchführung das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) informiert wurden. Bei der Untersuchung wurden die Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen [7] berücksichtigt.

Die Dokumentation der Daten erfolgte über die Software RecDate, die den teilnehmenden Zentren für diesen Zweck von der Serono GmbH (Unterschleißheim) zur Verfügung gestellt wurde. Im Gegenzug dazu haben die teilnehmenden Zentren die vollständig anonymisierten, therapiebezogenen Daten der Serono GmbH zur Verfügung gestellt, 74 Zentren taten dies für alle Behandlungszyklen, sieben Zentren nur für die Zyklen, in denen Follitropin alfa zum Einsatz kam.

Die Software RecDate kann ebenfalls dazu benutzt werden, die verpflichtend zu meldenden Daten an das zentrale Deutsche IVF-Register weiterzuleiten. Die Programmierung der Datenbank für die Evaluation der Anwendungsbeobachtung erlaubt jedoch zusätzlich auch

bis zu einem bestimmten Umfang die Differenzierung auf Produktebene sowie die Auswertung der verabreichten Medikamentendosen. RecDate hat sich in den reproduktionsmedizinischen Zentren als Maßnahme zur Qualitätssicherung – sowohl auf individueller Zentrums-ebene als auch bundesweit im Rahmen der Datenerfassung für das Register – etabliert, was zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Datenqualität geführt hat.

Dem Charakter einer Beobachtungsstudie entsprechend wurden dem behandelnden Arzt keine studienspezifischen Vorgaben gemacht. So gab es weder Ein- oder Ausschlusskriterien noch Vorgaben zur Medikation. Ausgewertet wurde ein Zeitraum von 12 Monaten, wobei Stichtag für den ersten Stimulationstag frühestens der 1. Januar 2002 und spätestens der 31. Dezember 2002 war. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um möglichst vollständige Angaben zur Geburtenrate zu bekommen.

Statistik

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SAS, Version 9.1 ausgewertet.

Bei kontrollierten Studien wird versucht, durch randomisierte Zuteilung der Behandlungen eine systematische Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Bei Beobachtungsstudien, wie der vorliegenden, muß davon ausgegangen werden, daß sich die Gruppen hinsichtlich demographischer Charakteristika unterscheiden. Um einen systematischen Fehler in der Auswertung zu vermeiden, wurden nur Zyklen der Zentren aufgenommen, die alle Behandlungen unselektiert in die Beobachtungsstudie eingebracht hatten. Zur Auswertung der Hauptzielparameter wurden die Daten nach den bekannten prognostischen Variablen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung (Alter, Hauptindikation, Body-Mass-Index [BMI], Behandlungsmethode: IVF oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI], Zyklusreihenfolge) stratifiziert und zusätzlich innerhalb der jeweiligen Schicht analysiert. Da die Patienten derselben Strata eine homogene Struktur haben, ist dieser Vergleich nicht mit Strukturunterschieden vermengt. Hauptzielparameter waren die Lebendgeburtenrate sowie der Substanzverbrauch pro Zyklus, pro Schwangerschaft und pro Lebendgeburt.

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv deskriptiv beschrieben. In die nähere Analyse gingen dann alle Zyklen der Zentren ein, die im Beobachtungszeitraum alle Behandlungen unselektiert in die Auswertung eingebracht hatten und in denen nach vorangegangener Downregulation im langen Protokoll zur ovariellen Stimulation entweder nur r-hFSH oder nur u-hMG gegeben wurde. Für dieses Kollektiv wurde das mittlere Alter, die Verteilung der Behandlungen nach Hauptindikation, BMI, IVF/ICSI und Zyklusreihenfolge sowie die wichtigsten Behandlungsparameter ausgewertet. Die Hauptzielparameter, Geburtenrate und Anzahl Ampullen (75 IE) pro Zyklus, pro Schwangerschaft und pro Geburt, wurden insgesamt und stratifiziert ermittelt.

Hierzu wurde die Anzahl der Ampullen aller Zyklen, die den oben definierten Kriterien entsprach, durch die Anzahl der Geburten geteilt, jeweils getrennt für beide Behandlungsgruppen. Geburt war als singuläres Ereignis definiert, d. h. auch die Geburt von Mehrlingen wurde nur einmal gezählt. Sofern eine Mehrlingsschwangerschaft in einer Geburt und in einem Abort endete, wurde dieser Ausgang als Geburt definiert.

Die statistischen Signifikanzen der Unterschiede zwischen r-hFSH und u-hMG bei der Variablen Geburt wurden mittels Chi-Square-Test für die Gesamtgruppe und

innerhalb der Strata Alter, Zyklusreihenfolge, primäre Indikation, Zyklustyp und BMI geprüft. Für die Variable Anzahl Ampullen pro Zyklus insgesamt und pro Stratum wurde der T-Test verwendet. Für die Variablen Ampullen pro Schwangerschaft und pro Geburt ließen sich aus methodischen Gründen keine Signifikanzen berechnen. Das letzte Update der Datenbasis zur Vervollständigung noch fehlender Werte erfolgte am 21. September 2004.

Ergebnisse

Im Jahr 2002 beteiligten sich 81 reproduktionsmedizinische Zentren an der Anwendungsbeobachtung. In dieser Zeit wurden insgesamt 56.589 Behandlungszyklen mit assistierten Reproduktionstechniken (ART) dokumentiert. Dies entspricht 80,6 % der für den gleichen Zeitraum im DIR erfaßten Behandlungszyklen.

Sieben Zentren mit 2102 Behandlungen gingen in die weitere Analyse nicht ein, da nicht alle ART-Zyklen des jeweiligen Zentrums für die Auswertung zur Verfügung standen. Somit bildeten die Daten von 54.487 Behandlungszyklen aus 74 Zentren die Grundlage der Analyse. Insgesamt wurden 37.991 Frauen behandelt, durchschnittlich erhielt jede Frau 1,4 Zyklen.

Nur mit r-hFSH oder nur mit u-hMG wurden 74,6 % der Zyklen stimuliert, wovon 60,9 % (24.764 Zyklen) gleichzeitig im langen Protokoll mit Agonisten down-reguliert wurden. Davon wurden 19.008 (76,8 %) mit r-hFSH und 5756 (23,2 %) mit u-hMG stimuliert.

Tabelle 1: Demographie und Behandlung

Verteilung der Zyklen nach	r-hFSH (%)	u-hMG (%)
Hauptindikation		
■ Männliche Infertilität	47,9	45,7
■ Weibliche Infertilität	25,7	26,0
■ Beide Partner betroffen	17,9	20,5
■ Idiopathische Infertilität	8,5	7,8
Body-Mass-Index		
■ < 25 kg/m ²	73,4	72,5
■ 25–29 kg/m ²	17,5	18,5
■ ≥ 30 kg/m ²	9,1	9,0
Art der Behandlung		
■ IVF	35,3	33,7
■ ICSI	56,5	55,2
■ IVF/ICSI	0,9	1,3
■ Unbekannt	1,2	1,8
■ Abbruch der Behandlung	6,2	8,0
Behandlungssequenz		
■ 1. Behandlungszyklus	46,1	47,5
■ 2. Behandlungszyklus	22,9	21,4
■ 3. Behandlungszyklus	13,3	13,4
■ 4. Behandlungszyklus	8,5	7,6
■ ≥ 5. Behandlungszyklus	9,2	10,0

Tabelle 2: Behandlungsparameter

	r-hFSH	u-hMG
Stimulationsdauer (Tage)	11,7	11,7
Ovulationsauslösung (%)	95,6	94,4
Eizellentnahme (%)	94,7	93,0
Embryotransfer (%)	87,1	84,7
Anzahl transferierter Embryonen		
• durchschnittlich	2,2	2,2
• ein Embryo (%)	8,2	11,4
• zwei Embryonen (%)	65,7	55,4
• drei Embryonen (%)	26,0	33,2
Klinische Schwangerschaftsrate pro Zyklus (%)	26,5	24,9
Klinische Schwangerschaftsrate pro ET (%)	30,4	29,5

Das Durchschnittsalter in der r-hFSH-Gruppe betrug 32,6 Jahre, jenes der u-hMG-Gruppe 33,4 Jahre. Weitere Angaben zu Demographie und Behandlung sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Unter Abbruch der Behandlung wurden Zyklen zusammengefaßt, in denen es entweder nicht zur Punktion kam, oder in denen bei der Punktion keine Eizellen gewonnen werden konnten. Die Ergebnisse der relevanten Behandlungsparameter für beide Gruppen werden in Tabelle 2 gezeigt.

Die Lebendgeburtenrate in der r-hFSH-Gruppe war 16,9 % versus 14,5 % in der u-hMG-Gruppe. Die absolute Differenz betrug 2,4 %, die relative Differenz 16,6 % zugunsten von r-hFSH. In der Gesamtgruppe war der Unterschied der Rate der gesicherten Geburten statistisch signifikant zugunsten von r-hFSH ($p < 0,0001$), ebenso in den stratifizierten Altersgruppen (Tab. 3).

Die weitere Stratifizierungen der Geburtenrate pro Zyklus nach Zyklusreihenfolge, Hauptindikation, IVF/ICSI und BMI bestätigte für die Geburtenrate den Unterschied zugunsten von r-hFSH. Die Unterschiede waren signifikant für die Strata 2., 3. Zyklus, männliche und weibliche Indikation, IVF und ICSI sowie BMI < 25 kg/m² und 25–29 kg/m² und erreichten die Signifikanzgrenze für 1. Zyklus ($p = 0,0648$) und 4. Zyklus ($p = 0,0736$).

In 76,6 % (r-hFSH) bzw. 75,0 % (u-hMG) der Geburten wurde ein Kind geboren, 22,4 % bzw. 23,2 % endeten in einer Zwillingsgeburt, bei 1,0 % respektive 1,8 % wurden höhergradige Mehrlinge geboren. Angaben zum Ausgang der Behandlung zeigt Tabelle 4.

Bei 1245 Zyklen fehlten Angaben zum Ausgang der Schwangerschaft (1068 Zyklen) oder zur Dosierung (177 Zyklen), so daß die Berechnung der Anzahl der verwendeten Ampullen pro Geburt auf 23.519 Zyklen mit vollständigen Daten beruhte.

Sowohl pro Zyklus als auch pro Schwangerschaft und pro Geburt wurde mit r-hFSH deutlich weniger Substanz, ausgedrückt in Ampullen mit Einheiten zu 75 IE, benötigt (Tab. 5). Der Unterschied pro Zyklus war signifikant so-

Tabelle 3: Geburtenrate pro Zyklus insgesamt und stratifiziert nach Alter

	r-hFSH (%)	u-hMG (%)	p-Wert
Gesamt	3214 (16,9)	837 (14,5)	< 0,0001
≤ 35 Jahre	2573 (18,4)	652 (17,3)	0,0013
≥ 36 Jahre	641 (12,7)	185 (9,3)	0,0003

Tabelle 4: Angaben zum Ausgang der Behandlung

Ausgang der Behandlung	r-hFSH (%)	u-hMG (%)
Anzahl Zyklen	19.008	5756
Fortlaufende Schwangerschaften	5034 (100)	1436 (100)
EU	76 (1,5)	13 (0,9)
Abort/Totgeburt	962 (19,1)	300 (20,9)
Fehlende Angaben	782 (15,5)	286 (19,9)
Lebendgeburten	3214	837

Tabelle 5: Mittlere Anzahl Ampullen (75 IE)

	r-hFSH	u-hMG
pro Zyklus*	31,0*	37,7
pro Schwangerschaft	116,8	150,1
pro Geburt	175,8	245,3

* $p < 0,0001$

Tabelle 6: Mittlere Anzahl Ampullen (75 IE) pro Zyklus und Schwangerschaft nach Alter

Alter (Jahre)	75 IE r-hFSH Zyklus	75 IE u-hMG Zyklus	75 IE r-hFSH/Schwangerschaft	75 IE u-hMG/Schwangerschaft
≤ 35	29,2*	35,0	102,1	122,1
≥ 36	36,2*	42,9	171,9	232,9

*p < 0,0001

Tabelle 7: Mittlere Anzahl Ampullen (75 IE) pro Geburt insgesamt und nach Alter

	r-hFSH	u-hMG	rel. Differenz
Gesamt	175,8	245,3	39,5 %
≤ 35 Jahre	150,4	188,9	25,6 %
≥ 36 Jahre	277,4	442,9	59,7 %

wohl für die Gesamtgruppe als auch für alle untersuchten Strata ($p < 0,0001$). Aus methodischen Gründen lassen sich für die Anzahl der Ampullen pro Schwangerschaft und pro Geburt keine Signifikanzen berechnen.

Die Auswertung des Substanzverbrauches pro Zyklus, pro Schwangerschaft und pro Geburt, stratifiziert nach Altersklassen, bestätigt die bekannte Tatsache, daß mit steigendem Alter der Patientin die durchschnittlich verwendete Ampullenzahl steigt, wobei der Unterschied zugunsten von r-hFSH in beiden Altersklassen vorhanden war (Tab. 6, 7).

Auch die weitere Stratifizierung nach Hauptindikation, IVF/ICSI, BMI und Zyklusreihenfolge zeigte für alle untersuchten Schichten einen deutlichen Unterschied beim Ampullenverbrauch pro Geburt zugunsten von r-hFSH (Daten nicht gezeigt). Krankenhauseinweisungen aufgrund eines OHSS erfolgten bei 0,7 % (r-hFSH) bzw. 0,5 % (u-hMG) der Zyklen.

Diskussion

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. Klinische Vergleichsstudien haben in der Regel nicht die erforderliche Patientenzahl. Darüber hinaus ist das Patientengut durch Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und nicht unbedingt repräsentativ für den Versorgungsalltag.

Aussagen zur Geburtenrate sind vor allem in multizentrischen Studien aufgrund einer unzureichenden Datenlage, bedingt durch ein nicht standardisiertes Follow-up der Schwangerschaften, oft schwierig zu bekommen. Daher ist in klinischen Studien häufig das Eintreten einer klinischen Schwangerschaft als Zielparame-ter definiert.

Mit der Erfassung von assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlungen mittels der Software RecDate, die auch der Erfassung der Daten für das Deutsche IVF-Register dient, hat sich in Deutschland die Situation geändert. Aufgrund einer guten und kontinuierlichen Datenerfassung können nun auch verlässliche Schlüsse über die Geburtenrate gezogen werden. Da große Fallzahlen zur Verfügung stehen, sind Aussagen zur Vergleichbarkeit von Behandlungsstrategien möglich.

Die hier vorliegende Untersuchung mit über 24.000 Behandlungszyklen ist die größte, jemals durchgeführte,

systematische Erhebung zum Vergleich von zwei Behandlungsstrategien unter Einbeziehung der benötigten Gesamtdosis pro gewünschtem Outcome-Kriterium, d. h. pro Geburt. Das analysierte, unselektierte Patientengut kann als repräsentativ für die Versorgungssituation unter Praxisbedingungen angesehen werden.

Da die Therapien nicht randomisiert zugeteilt wurden, können bezüglich demographischer Kriterien Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sein. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen war in der u-hMG-Gruppe um 0,8 Jahre höher als in der r-hFSH-Gruppe. Bezüglich der primären Indikationen war die männliche Infertilität in der r-hFSH-Gruppe geringfügig öfter vertreten, während in der u-hMG-Gruppe etwas häufiger beide Partner betroffen waren; bezüglich aller weiteren Variablen waren die Gruppen gut vergleichbar.

Die relative Differenz in der Geburtenrate zugunsten von r-hFSH betrug 16,6 %. Der Unterschied war signifikant. Die weitere Stratifizierung der Gruppen nach Alter, Zyklusreihenfolge, Hauptindikation, IVF/ICSI und BMI bestätigte für die Geburtenrate den Unterschied zugunsten von r-hFSH. Die Unterschiede waren signifikant für beide Altersschichten sowie die Strata 2., 3. Zyklus, männliche und weibliche Indikation, IVF und ICSI sowie BMI < 25 kg/m² und 25–29 kg/m² und erreichten die Signifikanzgrenze für 1. Zyklus ($p = 0,0648$) und 4. Zyklus ($p = 0,0736$).

Eine prospektive randomisierte Studie vergleichbarer Größe wäre sicher wünschenswert, ist jedoch aufgrund der dafür notwendigen Zahlen so finanziell und logistisch kaum durchführbar. Insofern ist die vorliegende Auswertung die weltweit größte ihrer Art und mit den angegebenen Methoden optimal. Allerdings schließt der retrospektive Charakter der Datenanalyse einen Bias nicht mit letzter Sicherheit aus.

Die pharmazeutische Überlegenheit von r-hFSH im Vergleich zu urinärem u-hMG ist unumstritten. Es ist eine Monosubstanz mit hoher Chargenkonformität, hergestellt ohne menschliches Ausgangsmaterial unter standardisierten Produktionsbedingungen.

Neben der pharmazeutischen Qualität spielen bei der Verordnung eines Arzneimittels auch Effektivität und Effizienz eine Rolle. Da die Patienten seit Anfang 2004 in Deutschland die Hälfte der Behandlungs- und Medikamentenkosten selbst tragen müssen, besteht von seiten der gesetzlichen Krankenkassen und von seiten der betroffenen Patienten Interesse an einer wirtschaftlichen Verordnung.

Zur Erzielung einer statistisch signifikant höheren Geburtenrate wurde mit r-hFSH deutlich weniger Substanz benötigt. Insgesamt wurden pro Geburt in der u-hMG-Gruppe 39,5 % mehr Gonadotropine benötigt als in der r-hFSH-Gruppe. Nachdem in der Vergangenheit bereits eine Substanzeinsparung gegenüber urinärem FSH gezeigt wurde, kann dies nun auch gegenüber urinärem Menotropin demonstriert werden.

Zusammenfassung

Die Reproduktionsmedizin steht wie kein anderes Teilgebiet der Gynäkologie im Kreuzfeuer der gesundheitspolitischen, aber auch der öffentlichen Diskussion [8]. Ziel einer extrakorporalen Befruchtung ist die Geburt eines Kindes. Die ovarielle Stimulation ist ein Kernstück der reproduktionsmedizinischen Behandlung. Für r-hFSH konnte bisher nur gegenüber urinärem FSH eine niedrigere Gesamtdosis und eine höhere Wirksamkeit dokumentiert werden. Mit der vorliegenden Auswertung gilt

dies auch gegenüber urinärem u-hMG: Zur Erzielung einer signifikant höheren Geburtenrate wurde mit r-hFSH deutlich weniger Substanz eingesetzt. Die relative Differenz in der Geburtenrate zugunsten von r-hFSH betrug 16,6 %. Insgesamt wurden pro Geburt in der u-hMG-Gruppe 39,5 % mehr Gonadotropine benötigt als in der r-hFSH-Gruppe. Somit ist auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten rekombinantem FSH der Vorzug zu geben.

Danksagung der Autoren

An dieser Stelle möchten wir uns bei allen Kolleginnen und Kollegen des RecDate-Nutzerkreises für die Erhebung der klinischen Daten bedanken. Dieser Datenpool ist in seinem Umfang und seiner Qualität und Prospektivität weltweit einmalig und stellte die Voraussetzung für diese Analyse dar. Wir danken der Firma Serono für die Entwicklung und Nutzung der elektronischen Datenbank RecDate.

Literatur:

1. 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.
2. Daya S, Collins JA, Gunby J, Sagie MA, Hughes EG. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for *in vitro* fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347–54.
3. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Library* 2002; 1.
4. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Library* 2002; 1.
5. 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.
6. Ludwig M, Rabe T. Stellungnahme zur Beurteilung der Äquivalenz von rekombinantem FSH und Menotropin. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1: 82–90.
7. Hildebrandt A. Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. *BAnz* 1998: 16884.
8. Keck C. Vom Standard zur Optimierung. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 12: 1302–3.

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