

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Kongressbericht: Reproduktionsmedizin am Puls der Zeit
- das 10. Ferring Forum Fertilität bot spannende
Einblicke in neue Therapieoptionen**

Fisch S

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2017; 14 (3), 144-146

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

Kongressbericht: Reproduktionsmedizin am Puls der Zeit – das 10. Ferring Forum Fertilität* bot spannende Einblicke in neue Therapieoptionen

S. Fisch

■ Neues Follitropin aus humaner Zelllinie ermöglicht AMH-basierten Dosieralgorithmus

Eine wesentliche Frage in der Reproduktionsmedizin ist jene der Prädiktion des ovariellen Ansprechens. Wie wird die jeweilige Patientin auf die kontrollierte ovarielle Stimulation mit standardisierten Gonadotropin-Dosen reagieren? Dies war das Thema des Vortrags von **Prof. Dr. Georg Griesinger** von der Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universität zu Lübeck. Er sprach im Rahmen des Ferring Forums 2017* über „Prädiktive Marker“. Durch die Zusammenschau von Prädiktor und gewähltem Stimulationsprotokoll kann das Risiko einer Unter- oder Überstimulation bei einer Patientin mit Kinderwunsch abgeschätzt werden. In seinem Vortrag arbeitete Griesinger vor allem die Vorteile der

Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) gegenüber jener des „Antral Follikel Counts“ (AFC) heraus, um die individuelle ovarielle Reaktion vorauszusagen. Der AMH-Wert kann zudem – in univariaten Analysen – Extreme der ovariellen Antwort (ovarielles Ansprechen mit < 6 Oozyten oder > 18 Oozyten) verlässlich ausschließen [1] (Abb. 1).

Eine Kombination weiterer Faktoren liefert keinen Zugewinn an prädiktiver Aussage [2]. Für Griesinger zeigen die präsentierten Studienergebnisse deutlich, dass der Biomarker AMH den besten Prädiktor der ovariellen Antwort darstellt. Wegen seiner überlegenen prädiktiven Fähigkeiten wurde der AMH-Wert herangezogen, um einen individuellen Dosieralgorithmus für Follitropin delta, dem ersten FSH aus einer humanen Zelllinie von Ferring (hrFSH), zu entwickeln.

Die klinische Entwicklung von Follitropin delta (Rekovele®) stellte **PhD**

Bernadette Mannaerts, Medical Science Director Reproductive Health bei Ferring Kopenhagen, in ihrem Vortrag vor. Im Vergleich zu FSH aus der Zelllinie chinesischer Hamster-Ovarien (CHO) wird Follitropin delta aus humaner Zelllinie anders glykosyliert, was eine Dosierung in Mikrogramm statt in I.E. zur Folge hat.

Das Phase-II-Studienprogramm ging der Frage nach der optimalen Dosierung für Follitropin delta nach. Im Ergebnis zeigte sich die deutliche Beziehung zwischen hrFSH-Dosis und AMH-Spiegel [3]. Patientinnen mit niedrigerem AMH-Ausgangswert benötigen eine höhere Dosis, jene mit einem höheren Ausgangswert eine niedrigere Dosis. Ein wesentlicher Punkt für eine erfolgreiche Stimulierung, so stellte sich in diesem Studienprogramm ebenfalls heraus, ist die Einbeziehung des individuellen Körpergewichts.

Die Wirksamkeit von Follitropin delta mit individualisiertem Dosierungs-

**Abbildung
siehe Printversion**

*Quelle: Ferring Forum Fertilität, 12.–13. Mai 2017, Hamburg

schema im Vergleich zu Gonal-f® (Follitropin alfa) mit konventioneller Dosierung (Startdosis 150 I.E., Dosisanpassung möglich nach Tag 5) untersuchte die Phase-III-Studie ESTHER-1 [4]. Die Ergebnisse dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden von **Stuart Lavery**, Direktor der IVF-Unit am Hammersmith and Queen Charlotte's Hospital in London, präsentiert. 1329 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen. Ko-Primäre Endpunkte waren die fortlaufende Schwangerschafts- und Implantationsrate. Die Follitropin-delta-Dosis wurde, basierend auf dem AMH-Wert und dem Körpergewicht, mithilfe des Dosierungsalgorithmus individualisiert und blieb über den kompletten Stimulationszyklus gleich. Das Studienergebnis belegte die Nicht-Unterlegenheit des individualisierten Behandlungsschemas mit Follitropin delta gegenüber einer konventionellen Dosierung von Gonal-f®. Zudem erreichten in der Follitropin-delta-Gruppe mehr Frauen die angestrebte Oozytenzahl von 8–14 als in der Gonal-f®-Gruppe (Abb. 2)[†]. Die Ergebnisse dieses vordefinierten sekundären Endpunktes weisen darauf hin, dass mehr Frauen mit Follitropin delta die Zielansprechrare erreichen können als mit Gonal-f®[†].

Außerdem wurde die Anzahl an Patientinnen mit extremem ovariellen Ansprechen (< 4, ≥ 15 oder ≥ 20 Oozyten) gegenüber Gonal-f® reduziert^{‡,†}. Die Auswertung dieses vordefinierten sekundären Endpunktes deutet darauf hin, dass durch die Festlegung der Follitropin-delta-Dosis mithilfe des effizienten Biomarkers AMH und des Körpergewichts dieses extreme ovarielle Ansprechen verringert werden kann^{‡,†}. Die Studie hat belegt, dass eine individuelle ovarielle Stimulation mit Follitropin delta wirksam ist. Mithilfe des Algorithmus kann die Dosierung für jede Patientin bereits zu Beginn der Therapie an das jeweilige Ansprechpotential angepasst werden.

■ Stellenwert von hCG in der Kinderwunsch-Therapie

Die Möglichkeiten und Grenzen des humanen Menopausengonadotropins

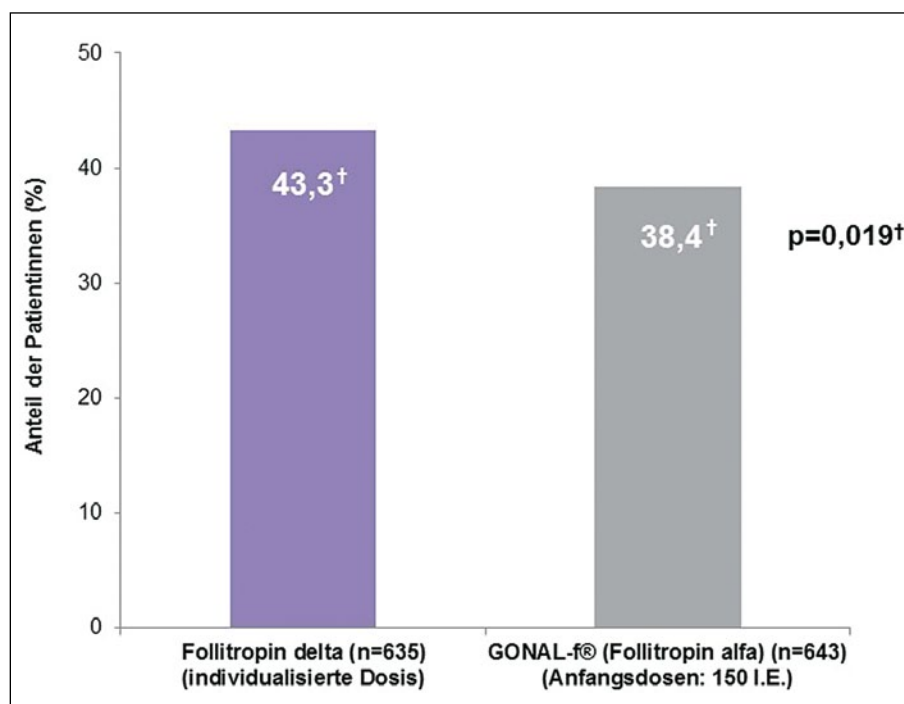


Abbildung 2: Anteil der Patientinnen mit 8–14 Oozyten (vordefinierter sekundärer Endpunkt) deutet auf ein besseres Erreichen der Zielansprechrare hin. Mod. nach [4][†]. © Ferring Arzneimittel GmbH.

hMG, das neben FSH und LH auch hCG und somit hCG-vermittelte LH-Aktivität enthält, beleuchtete **Prof. Dr. Michael von Wolff**, Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Inselspital Bern, Schweiz, in seinem Vortrag. Unter der Kombination einer hochdosierten Gonadotropin-Stimulation kombiniert mit GnRH-Analoga (GnRHa) verändert sich das folliculäre endokrine Milieu. Im Vergleich zu natürlich gereiften Follikeln ist die intrafollikuläre Konzentration von Androgenen, Östrogenen und AMH geringer. Ursache dürfte die GnRHa-induzierte Suppression der LH-Konzentration im Blut sein. Eine ausreichende Stimulation mit LH oder LH-ähnlichen Substanzen kann die folliculäre Physiologie verbessern und führt zwar zu weniger Oozyten pro Aspiration, erzielt aber gleichzeitig höhere Implantationsraten pro Transfer, was vermutlich auf die höhere Embryoqualität zurückzuführen ist. Dies könnte insbesondere im höheren Alter Vorteile haben.

Da hMG-Präparate hCG enthalten, welches eine stärkere LH-Aktivität hat als LH, kann hMG als bewährter Allrounder bei der Gonadotropin-Stimulation bezeichnet werden.

Mit dem Einsatz von hCG zur Steigerung der endometrialen Rezeptivität beschäftigte sich der Vortrag von **Prof. Dr. Alexandra Bielfeld** vom UniKiD-Kinderwunschzentrum der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf, die für ihre Forschungsarbeit zu diesem Thema 2014 zusammen mit Frau Dr. Dunja Baston-Büst den Frederik-Paulsen-Preis erhalten hat. Das wissenschaftliche Interesse am Endometrium nimmt immer stärker zu, da die Implantation des Embryos in das rezepptive Endometrium der limitierende Schritt des Behandlungserfolges zu sein scheint [5] und besonders bei Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen (RIF) bei Vorhandensein von Embryonen guter Qualität als Schlüsselfaktor betrachtet wird [6, 7].

In der vorgestellten Forschungsarbeit wurde an Endometriumbiopsaten von Patientinnen mit RIF der Einfluss von hCG auf die kultivierten endometrialen Stromazellen *in vitro* hinsichtlich des molekularen Aufbaus des Endometriums proteinbiochemisch untersucht und im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich das „gesunde“ Endometrium in seinem molekularen Aufbau und der physiologischen Dynamik von dem der RIF-Patientinnen deutlich unterscheidet und hCG einen modulierenden Effekt ausübt. Darüber hinaus wurde der Effekt der intrauterinen hCG-

[†] keine Multiplizitäts-Anpassung

[‡] Dies führte nicht zu einem signifikanten Unterschied in der OHSS-Rate (Subgruppe der sekundären Endpunkte der Sicherheitsergebnisse).

Spülung bei Patientinnen mit RIF klinisch untersucht. Hier zeigte sich in einem ersten kleinen Pilot-Kollektiv eine gesteigerte Schwangerschaftsrate der behandelten Patientinnen mit ausgeprägtem RIF.

Mit dem Themenkomplex „hCG und Implantation“ befasste sich **Prof. Dr. Peter Licht** vom Kinderwunschzentrum Nürnberg. Er stellte eingangs die Frage, ob hCG lediglich ein LH-Superagonist sei, der zum Erhalt des *Corpus luteum* in der Frühschwangerschaft diene. Anhand eigener Forschungsergebnisse und der Literatur zeigte Licht, dass sich im Verlauf der Evolution das „hCG-System“ als wichtiges Regulationssystem der embryonalen Implantation und der Plazentation entwickelt hat, ohne dass eine Entwicklung zum Menschen nicht vorstellbar gewesen wäre [8]. hCG/LH-Rezeptoren kommen ubiquitär im Repro-

duktionssystem der Frau sowie in embryonalen Strukturen vor. Darüber hinaus sind vielfältige direkte Wirkungen von hCG und des hyperglykosylierten HG-hCG vor allem auf Vaskularisation und Gewebeinvasion in allen Phasen von Implantation und Plazentation gut belegt [9, 10], sodass man hCG heute als einen „key player“ im Rahmen der frühen Implantation betrachten darf.

Literatur:

1. Lerman T, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, et al. Ovarian response to 150 µg corifollitropin alfa in a GnRH-antagonist multiple-dose protocol: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 534–40.
2. Arce JC, Andersen AN, Fernandez-Sanchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014; 102: 1633–40e5.
3. Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 902–12.

4. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril* 2017; 107: 387–96.
5. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online* 2013; 27: 530–8.
6. Ye H, Hu J, He W, et al. The efficacy of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer in assisted reproductive cycles: Meta-analysis. *J Int Med Res* 2015; 43: 738–46.
7. Santibanez A, Garcia J, Pashkova O, et al. Effect of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer on clinical pregnancy rates from in vitro fertilisation cycles: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 9.
8. Licht P, Wildt L. Luteal and extraluteal receptors for hCG and LH. *Zentralbl Gynakol* 1998; 120: 98–105.
9. Evans J. Hyperglycosylated hCG: a Unique Human Implantation and Invasion Factor. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 333–40.
10. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 8.

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Ferring Arzneimittel GmbH, Kiel

Korrespondenzadresse und verantwortlich für den Inhalt:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)