

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Kongressbericht: Follitropin delta - Das Erste seiner

A.R.T.

Bielfeld A, Kissler S

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2018; 15 (1), 58-59

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

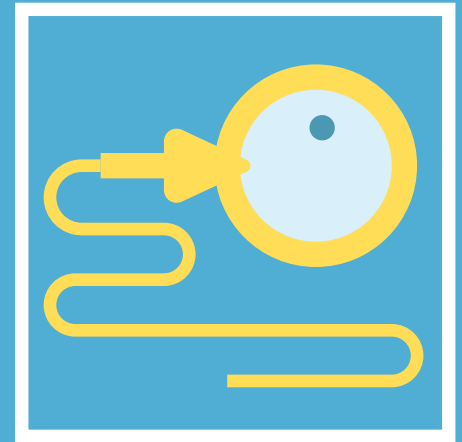
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

Call for Abstracts

10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



World Conference Center BONN

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam

PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff

Prof. Dr. med. Nicole Sänger

PROGRAMM JETZT ONLINE!

Download und weitere Informationen unter

www.DVR-KONGRESS.de

BACK TO THE FUTURE

Kongressbericht: Follitropin delta – Das Erste seiner A.R.T.*

A. Bielfeld¹, S. Kissler²

Aus der ¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UniKid Universitätsklinik Düsseldorf und dem ²Kinderwunsch- & Hormonzentrum Frankfurt

Seit Februar 2017 ist Follitropin delta (Rekovel®[®], Ferring Arzneimittel GmbH) in Deutschland auf dem Markt – das erste rekombinante follikelstimulierende Hormon (FSH) aus einer humanen Zell-Linie. Die Entwicklungsgeschichte von Follitropin delta sowie Erfahrungsberichte wurden auf dem Satellitensymposium „Follitropin delta – das Erste seiner A.R.T.“ im Rahmen des 7. DVR-Kongresses in München diskutiert (8. Dezember 2017, Chair: Prof. Dr. Georg Griesinger, Lübeck).



Univ.-Prof. Dr. med.
Alexandra Bielfeld



Prof. Dr. med.
Stefan Kissler

in Südeuropa oft > 20 Oozyten angestrebt werden, gilt in Skandinavien und Deutschland für viele Reproduktionsmediziner eine Stimulation dann als gut, wenn ohne körperliche Beschwerden der Frau 8–14 Oozyten gewonnen werden können. So lässt sich die Drop-out-Rate klein halten. Es besteht außerdem kein Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl an Oozyten und einer hohen Anzahl Blastozysten guter Qualität.

■ Entwicklung des Dosierungsalgorithmus

Die gleichbleibende Dosis von Follitropin delta zur kontrollierten ovariellen Stimulation wird zu Beginn der Behandlung anhand zweier Parameter festgelegt: Spiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH) und Körpergewicht. Es hat sich im Verlauf der Entwicklung gezeigt, dass diese beiden Faktoren zusammengenommen die beste Vorhersagekraft für das ovarielle Ansprechen bieten. So wurden in den Dosisfindungsstudien für Follitropin delta bei gleicher Dosierung konsistent mehr Oozyten gewonnen, wenn der AMH-Spiegel höher lag [1, 2]. Das Körpergewicht ist der andere Einflussfaktor, da der Serum-FSH-Spiegel mit ansteigendem Körpergewicht sinkt [3]. Entsprechend wird auf dieser Grundlage mithilfe eines Dosierungsalgorithmus die jeweils geeignete individuelle Dosis von Follitropin delta bestimmt, um möglichst die Zielsprechrage von 8–14 Oozyten zu erreichen.

Dabei wird Follitropin delta in Mikrogramm und nicht in internationalen Einheiten (I.E.) quantifiziert: Die Potenz von Follitropin delta ist höher als der Wert, der sich mit der etablierten I.E.-Bestimmung nach Steelman und Pohley im Rattenmodell ergibt, da Follitropin

delta als erstes rekombinantes FSH aus einer humanen Zell-Linie mit adaptiertem Glykosylierungsmuster dem körpereigenen FSH ähnlicher ist.

■ Ergebnisse der Zulassungsstudie

Hinsichtlich der fortlaufenden Implantations- und Schwangerschaftsrate ist Follitropin delta – in individualisierter Dosierung ohne Dosisanpassung – nicht-unterlegen zur konventionellen Behandlung mit GONAL-f[®] (Follitropin alfa; Anfangsdosis 150 I.E., mit ggf. Dosisanpassung nach dem 5. Stimulationstag), wie die Ergebnisse der Zulassungsstudie ESTHER-I (Evidence-based Stimulation Trial with human rFSH in Europe and Rest of the World) mit 1326 Patientinnen in 11 Ländern klar belegen [4][#]. Weiter geben die Studienergebnisse Hinweise darauf, dass mit Follitropin delta ein größerer Anteil der Patientinnen eine Zielsprechrage von 8–14 Oozyten erreichen** und der Anteil der Patientinnen mit extremer ovarieller Reaktion (< 4 Oozyten bzw. ≥ 20 Oozyten) reduziert werden könnte [4][‡]. Bezüglich der gewünschten Ansprechrage gibt es in Europa allerdings ein Nord-Süd-Gefälle: Während

■ Patientenfälle

Follitropin delta ist inzwischen bei unterschiedlichen Patientenkollektiven erfolgreich eingesetzt worden. Folgende ausgewählte Patientenfälle wurden im Symposium vorgestellt:

Patientin mit OHSS-Vorgeschichte oder erhöhtem OHSS-Risiko

Eine heute 36 Jahre alte Patientin (74 kg, BMI: 28,9, AMH: 3,7 ng/ml) erlitt 2008 maximale OHSS-Beschwerden, als 15 Oozyten für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gewonnen wurden. Bei erneutem Kinderwunsch (2016) war daher für die Patientin das Vermeiden einer Überstimulation besonders wichtig. Zunächst wurde eine Behandlung mit Follitropin alfa (150 I.E./Tag) durchgeführt, die ohne Beschwerden verlief, aber dann bei monofollikulärem Wachstum abgebrochen wurde. Die nächste Stimulation erfolgte mit Follitropin delta (individualisierte Dosierung: 9,33 µg/Tag). Die Behandlung verlief ohne Beschwerden. Elf Oozyten wurden punktiert, von denen 6 für ICSI verwendet und 4 befruchtet wurden. Für 2 davon fand ein Embryonentransfer

[#]In der Phase-III-Studie wurde die Bestimmung des AMH-Serumspiegels entsprechend des Zulassungsantrags für Follitropin delta mit dem vollautomatisierten Immunoassay-System Elecsys[®] vorgenommen.

**Vordefinierter sekundärer Endpunkt, keine Multiplizitäts-Anpassung, keine daraus resultierende bessere Schwangerschaftsrate.

[‡]Vordefinierter sekundärer Endpunkt; keine Multiplizitäts-Anpassung; deskriptive Analysen ergaben eine Reduktion des Anteils der Patientinnen mit exzessiver ovarieller Response (≥ 20 Oozyten) im AMH-Bereich ≥ 2,03 ng/ml (Subgruppe der vordefinierten sekundären Endpunkte), was allerdings nicht zu einem signifikanten Unterschied in der OHSS-Rate (Subgruppe der sekundären Endpunkte der Sicherheitsergebnisse) führte.

*Quelle: Satellitensymposium „Follitropin delta – das Erste seiner A.R.T.“ im Rahmen des 7. DVR-Kongresses 08.12.2017, München.

an Tag 3 statt. Inzwischen besteht eine Einlingsgravidität in der 7. Schwangerschaftswoche.

Bei einer anderen Patientin mit erhöhtem OHSS-Risiko (27 Jahre, 74 kg, BMI 25,9, AMH 3,2 ng/ml, Ovarien im Ultraschall polyzystisch) hingegen wurden unter der Behandlung mit täglich 10 µg Follitropin delta 22 Oozyten punktiert, von denen 8 nach ICSI kryokonserviert und keine im Frischzyklus transferiert wurden.

Die adipöse Patientin

Bei einer adipösen 40-jährigen Patientin (102 kg, BMI 37,5, AMH 3,35 ng/ml) mit sekundärer Sterilität wurde Follitropin delta aufgrund des hohen Körpergewichts in der Maximaldosierung von 12 µg/Tag eingesetzt. Es wurden 8 Oozyten punktiert, von denen 6 befruchtet wurden (ICSI). Zwei Embryonen wurden an Tag 5 transferiert. Gegenwärtig besteht eine Zwillingschwangerschaft in der 23. Woche.

Die normalgewichtige Patientin ohne OHSS-Risiko

Eine Patientin (34 Jahre, 61 kg, AMH 6,7 ng/ml) mit zunehmender Dysmenorrhö und Verdacht auf Endometriose wurde nach 3-maliger erfolgloser Insemination für ihre erste In-vitro-Fertilisation mit

Follitropin delta (6,0 µg/Tag) behandelt. Es konnten 13 Oozyten gewonnen und 6 davon befruchtet werden. Eine Morula und eine mittelgradig entwickelte Blastozyste wurden implantiert. Die Schwangerschaft bestand bis zum Abort in der 9. Woche.

Zusammengenommen weisen diese unterschiedlichen Patientenfälle auf die Möglichkeiten eines breiten Einsatzes von Follitropin delta in der Praxis hin. Mit dem zugelassenen Dosierungsalgorithmus für Follitropin delta kann die gleichbleibende FSH-Dosis für jede Patientin optimal und einfach bestimmt werden. Somit kann zum einen der Patientin eine personalisierte Therapie nach neuesten Wissenschaftserkenntnissen angeboten werden, zum anderen kann der Dosierungsalgorithmus besonders Nachwuchs-Reproduktionsmediziner mit einem einfachen Einstieg in die Therapie unterstützen.

Literatur:

1. Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez 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: 1633–40.
2. Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Mülleri-

an hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxford)* 2015; 83: 902–12.

3. Rose TH, Röshammar D, Erichsen L, et al. Population Pharmacokinetic Modelling of FE 999049, a Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone, in Healthy Women After Single Ascending Doses. *Drugs R D* 2016; 16: 173–80.

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.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadressen:

*Univ.-Prof. Dr. med. Alexandra Bielfeld
Oberärztin, Stellvertretende Leiterin
UniKiD
UniKiD Universitätsfrauenklinik
D-40225 Düsseldorf, Moorenstraße 5
E-Mail: bielfeld@unikid.de*

*Prof. Dr. med. Stefan Kissler
Leiter Kinderwunsch- & Hormon-
zentrum Frankfurt
D-60311 Frankfurt am Main,
Lange Straße 4–6
E-Mail:
kissler@kinderwunschzentrum-
frankfurt.de*

*Dieser Beitrag wurde mit freundlicher
Unterstützung der Ferring Arzneimittel
GmbH, Kiel, erstellt.*

Text: Bastian Thaa, Berlin.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

REKOVELLE® 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung. REKOVELLE® 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung. REKOVELLE® 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung. Wirkstoff: Follitropin delta (durch rekombinante DNA-Technologie in humanen Zelllinien (PER.C6) hergestelltes rekombinantes humanes follikelstimulierendes Hormon (FSH)). **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** REKOVELLE® 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung: Eine Mehrdosen-Patrone enthält 12 µg Follitropin delta in 0,36 ml Lösung. REKOVELLE® 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung: Eine Mehrdosen-Patrone enthält 36 µg Follitropin delta in 1,08 ml Lösung. REKOVELLE® 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung: Eine Mehrdosen-Patrone enthält 72 µg Follitropin delta in 2,16 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 33,3 µg Follitropin delta. **Sonstige Bestandteile:** Phenol, Polysorbat 20, Methionin, Natriumsulfat-Decahydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Phosphorsäure 85 % (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kontrollierte ovarielle Stimulation zur Entwicklung multipler Follikel bei Frauen, die sich einer assistierten Reproduktionstechnik (ART) wie der *in vitro*-Fertilisation (IVF) oder der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) unterziehen. Es gibt aus klinischen Studien keine Erfahrung mit REKOVELLE® im langen GnRH-Agonisten-Protokoll. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse, Vergrößerung der Ovarien oder Ovarialzyste, die nicht mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom zusammenhängt, gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache, Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom, primäre Ovarialinsuffizienz, Fehlbildungen der Sexualorgane, die mit einer Schwangerschaft nicht vereinbar sind, Uterus myomatosis, der mit einer Schwangerschaft nicht vereinbar ist. **Nebenwirkungen:** Häufig (≥1/100, <1/10): Kopfschmerzen, Nausea, OHSS, Unterleibsschmerzen, Schmerzen der weiblichen Adnexe, Unterleibsbeschwerden, Fatigue. Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100): Stimmungsschwankungen, Somnolenz, Schwindel, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Abdominalbeschwerden, Vaginale Blutungen, Schmerzen der Brust, Empfindlichkeit der Brust. Das OHSS ist ein intrinsisches Risiko der ovariellen Stimulation. Zu den bekannten gastrointestinalen Symptomen im Zusammenhang mit dem OHSS zählen Abdominalschmerzen, Abdominalbeschwerden, aufgeblähtes Abdomen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Es ist bekannt, dass Ovarialtorsion und Thromboembolien seltene Komplikationen einer Stimulationsbehandlung der Ovarien sind. Immunogenität im Sinne einer Entwicklung von anti-FSH-Antikörpern ist ein potenzielles Risiko der Gonadotropintherapie. **Dosierung und weitere Hinweise:** s. Fachinformation. REKOVELLE® ist zur Anwendung mit dem REKOVELLE® Injektionspen bestimmt. REKOVELLE® wird in Mikrogramm dosiert. Das Dosierungsschema gilt speziell für REKOVELLE®. Die Dosis in Mikrogramm kann nicht auf andere Gonadotropine übertragen werden. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, 2300 Kopenhagen S, Dänemark. **Verschreibungspflichtig. Stand der Informationen:** Dezember 2016. **Kontakt DE:** FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstraße 7, D-24103 Kiel, Tel.: 0431 5852 0, Fax: 0431 5852 74, E Mail: info.service@ferring.de.

FG005423

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](#)