

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Pharma-News**

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2019; 16 (5), 263-268*

[www.kup.at/repromedizin](http://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

# Minitüb-Kassetten zur Kryolagerung



Beim Klick auf das Logo erleben Sie die praktische Anwendung der Kassetten in unserem Produktvideo.

Assistierte Reproduktion/Hormonelle Vorbereitung von Kryozyklen

**Mehr Geburten bei ausreichendem Progesteron**

Beim Transfer aufgetauter Embryonen (Kryotransfer) ist das optimal aufgebaute Endometrium mit entscheidend für die Implantation der Embryonen. Neben der Dicke des Endometriums ist der Progesteronwert am Tag des Transfers wichtig: In hormonell vorbereiteten Zyklen sind oberhalb eines Schwellenwerts von 10 ng/ml signifikant höhere Schwangerschafts- und Geburtenraten dokumentiert. Werte > 10 ng/ml sind in vielen Fällen mit der vaginalen Gabe von 600 mg Progesteron (etwa Utrogest® Luteal) täglich zu erzielen.

**Kryozyklen erhöhen kumulative Erfolgsrate**

Bei einer ausreichenden Anzahl gewonnener Eizellen sind Kryozyklen fester Bestandteil der assistierten Reproduktion (ART). Damit lassen sich – ohne erneute Stimulation – die kumulativen Schwangerschafts- und Geburtenraten erhöhen und die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft verkürzen. In Fällen mit einer überschießenden Zahl von Eizellen bei der Punktion bietet sich das Prinzip des „Freeze all“ mit späteren Kryotransfers an, um ein ovarielles Überstimulations-Syndrom (OHSS) zu vermeiden.

**Vor dem Transfer Progesteron messen?**

Bei der Vorbereitung des Endometriums für den Transfer aufgetauter Embryonen wird Estradiol eingesetzt, bis die gewünschte Dicke von 7 mm erreicht ist. Dann wird kombiniert mit vaginalem Progesteron. Im Fall von mikronisiertem Progesteron ist die tägliche Dosis

von 600 mg etabliert (3 x 200 mg/die). In den meisten Fällen wird damit ein Serum-Progesteron von über 10 ng/ml erreicht. Diese Substitution erfolgt bis zum Zeitpunkt eines positiven Schwangerschaftstests.

Obwohl nicht üblich, könnte sich die Bestimmung des Hormons vor dem geplanten Transfer lohnen, empfehlen die Autoren einer französischen Studie [1]: Bei rund einem Drittel der Patientinnen lagen am Tag des Transfers mit Werten von unter 10 ng/ml niedrigere Serumlevel vor. In diesen Fällen waren die Erfolgsraten signifikant schlechter.

**Signifikant höhere Geburtenrate ab 10 ng/ml P4**

In der retrospektiven Studie mit 227 Kryozyklen wurden am Tag des Transfers im Mittel 11,4 ng/ml Progesteron gemessen. Werte über dem „Soll“ erreichten 63 % der Patientinnen. In 37 % lag der Hormonwert niedriger – und es resultierten signifikant niedrigere

fortlaufende Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten: 17 versus 33 % (p = 0,01) bzw. 17 versus 31 % (p = 0,02, s. Abb. 1).

In der multivariaten Regressionsanalyse erwies sich der Progesteronwert am Tag des Transfers als signifikanter prognostischer Marker für die Geburtenrate (OR 2,75, 95 % Konfidenzintervall 1,40–5,43).

Zu einem ähnlichen Ergebnis hatte eine prospektive Studie [2] im Eizellspende-Programm geführt. Hier war der Schwellenwert mit 9,2 ng/ml etwas niedriger angesetzt, Zielkriterium war die Rate fortlaufender Schwangerschaften. Rund zwei Drittel der 211 Patientinnen wiesen am Transfertag ein Serum-Progesteron oberhalb des Grenzwertes auf. Dabei resultierten Schwangerschaftsraten von rund 50 %, während diese bei niedrigeren Werten mit 32,7 % signifikant vermindert (p = 0,013) waren.

**Erfolgsraten von Kryozyklen optimieren**

Die Erfolgsraten von Kryozyklen liegen europaweit niedriger als in Frischzyklen [3]. Um die Geburtenraten in Auftauzyklen zu optimieren, dürfte es nach Ansicht beider Autorenteams lohnend sein, vor dem Transfer Progesteron zu messen und bei zu niedrigen Werten die Dosis zu erhöhen und/oder die Übertragung des Embryos zu verschieben.

**Literatur:**

1. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online* 2019; 38: 472–80.
2. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, et al. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction* 2017; 32: 2437–42.
3. de Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction* 2018; 33: 1586–601.

**Weitere Informationen**

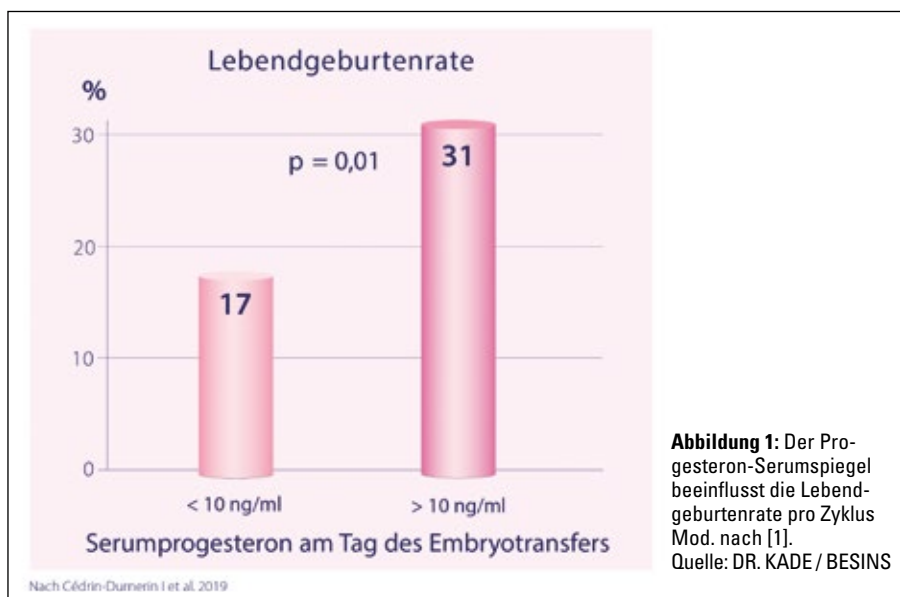
**und verantwortlich für den Inhalt:**

DR. KADE / BESINS Pharma GmbH

D-12277 Berlin

E-Mail: [info@kade-besins.de](mailto:info@kade-besins.de)

Web: [www.kade-besins.de](http://www.kade-besins.de)



**Abbildung 1:** Der Progesteron-Serumspiegel beeinflusst die Lebendgeburtenrate pro Zyklus Mod. nach [1].  
Quelle: DR. KADE/ BESINS

## Mit ICSI für den Artenschutz: Erste In-vitro-Embryonen geben Hoffnung auf Fortbestand des Nördlichen Breitmaulnashorns

Das Nördliche Breitmaulnashorn ist fast ausgestorben: Die beiden letzten Exemplare, die Nashornkühe Najin und Fatu, leben im Schutzgebiet Ol Pejeta in Kenia. Mit dem Projekt BioRescue wird nun das Ziel verfolgt, die Art zu retten. Merck unterstützt die Bemühungen und arbeitet mit dem Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung als langfristiger Partner zusammen. Für BioRescue setzt das internationale Forscherteam auf Reproduktions- und Stammzelltechnologie. Den Wissenschaftlern ist es nun gelungen, mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) Eizellen von Najin und Fatu mit kryokonserviertem Spermia zu befruchten. Zwei Eizellen haben sich zu lebensfähigen Embryonen entwickelt und stehen für den späteren Transfer bereit.



Abbildung 1: Die letzten ihrer Art: Najin und Fatu im Schutzgebiet Ol Pejeta in Kenia. © Leibniz-Institut.

Die Lage des Nördlichen Breitmaulnashorns ist schon lange kritisch. Nachdem im März 2018 Sudan, der letzte verbliebene Bulle, eingeschläfert werden musste, existieren heute nur noch zwei weibliche Tiere. Najin und Fatu leben im Schutzgebiet Ol Pejeta in Kenia. Sie können selbst jedoch alters- und gesundheitsbedingt keinen Nachwuchs austragen. BioRescue versucht nun, das Aussterben dieser Nashornart abzuwenden. Das Projekt basiert auf einer interdisziplinären und internationalen Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Naturschützern und weiteren Partnern aus Deutschland, Italien, Japan, der Tschechischen Republik, Kenia und den USA. Geleitet wird es vom Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung in Berlin. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert BioRescue mit rund 4 Mio. Euro als Teil der BMBF-Forschungsinitiative zum Erhalt der Artenvielfalt.

### Eizellen des Nördlichen Breitmaulnashorns erstmals durch ICSI befruchtet

Im August und September 2019 konnten die Wissenschaftler nun entscheidende

Fortschritte verzeichnen. Es ist gelungen, den beiden Nashornkühen in Kenia jeweils fünf Oozyten für die ICSI zu entnehmen. Sie wurden in ein Labor in Italien gebracht, das auf Tierreproduktion spezialisiert ist. Dort sind sieben der Eizellen erfolgreich gereift und wurden mit kryokonservierten Spermien von Nördlichen Breitmaulnashornbullen durch ICSI befruchtet. Nach zehn Tagen Inkubationszeit entwickelten sich zwei Eizellen zu lebensfähigen Embryonen. Sie warten nun kryokonserviert auf den späteren Transfer. Nach Gewinnung weiterer Embryonen sollen diese in einem nächsten Schritt Leihmüttern, eng verwandten Südlichen Breitmaulnashörnern, implantiert werden. „Die Zeugung zweier lebensfähiger Embryonen ist ein wichtiger Schritt, um das Nördliche Breitmaulnashorn vor dem Aussterben zu bewahren. Wir bei Merck sind stolz darauf, Teil dieses ehrgeizigen Projekts zur Sicherung der Artenvielfalt zu sein. Wir freuen uns, diesem kollaborativen Vorhaben als Experten für Fertilitätstechnologien beistehen zu dürfen“, betont Dr. Jan Kirsten, Global Head of Fertility bei Merck.

### Assistierte Reproduktionstechnik beim Nashorn birgt Herausforderungen

Mit der assistierten Reproduktion beim Nashorn betreten die Forscher Neuland. Das Verfahren ist in der Kinderwunschbehandlung und auch bei Nutztieren wie Pferden etabliert. Die Anpassung an eine neue Tierart ist jedoch komplex. Die Eierstöcke erwachsener Nashornkühe liegen etwa 1,5 Meter tief im Körper, ihre Eizellen sind nur 100 µm groß. So wurde für BioRescue eigens ein Gerät entwickelt, mit dem sich Oozyten von Nördlichen Breitmaulnashörnern sowie anderen großen Säugetieren entnehmen lassen. Das ultraschallgeführte Gerät wird transrektal platziert. Ist ein Follikel auf dem Bildschirm sichtbar, kann eine zwei Meter lange Punktionsnadel aktiviert werden, die durch die Darmwand in den Eierstock sticht und die Eizelle aus dem Follikel entnimmt.

### Wichtiger Beitrag für den Erhalt der Artenvielfalt

Die Rolle von BioRescue für den Erhalt der Artenvielfalt schätzen die Wissenschaftler hoch ein. Im Rahmen der Initiative werden Methoden und Techniken der Reproduktions- und Stammzellforschung weiterentwickelt, um sie zur Rettung bedrohter Tierarten einzusetzen. Assistierte Reproduktionstechnik wurde bisher noch nicht erfolgreich beim Nashorn eingesetzt, was BioRescue zu einem besonders anspruchsvollen Projekt macht. Merck hat im Rahmen seiner Partnerschaft den Zugang zu seinen innovativen Fertilitätstechnologien ermöglicht, um die Erfolgchancen des Projekts zu stützen. Das Wissenschafts- und Technologieunternehmen wird BioRescue auch weiterhin beratend mit seiner wissenschaftlichen Expertise und Erfahrung im Bereich Fertilität zur Seite stehen. BioRescue gibt die Hoffnung, dass zukünftig eine genetisch gesunde Population des Nördlichen Breitmaulnashorns den Fortbestand dieser Art in freier Wildbahn sichert.

**Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:**  
Merck Serono GmbH  
Darmstadt, Deutschland

## Tipps zur Verordnung von Biosimilars

### Mehr Patienten könnten vom Follitropin alfa Biosimilar profitieren

Nach Ablauf des Patentes synthetisch hergestellter Arzneimittel verdrängen die günstigeren Generika die Originale meist schnell vom Markt. Generika und Original gelten als bioidentisch und dürfen in der Apotheke substituiert werden, die Kassen schließen Rabattverträge ab und der Arzt steht in keinem Konflikt bei der Verordnung. Anders verhält es sich bei Biosimilars, den Nachahmerpräparaten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel. Biosimilar und Original dürfen nicht substituiert werden, so dass die Verordnungsentscheidung beim Arzt liegt. Der Arzt ist im Spannungsfeld zwischen Wirtschaftlichkeit und Wirksamkeit der als nicht bioidentisch geltenden Biosimilars. Infolge der Unsicherheiten im Umgang mit der Biosimilar-Variante ist die Marktdurchdringung der preislich günstigeren Produkte verlangsamt.

#### Austauschbarkeit von Biosimilars und Biologika

Aufgrund des komplexen Herstellungsprozesses von biologischen Arzneimitteln sind verschiedene Chargen eines Biologikums niemals identisch, auch wenn sie vom gleichen Hersteller stammen. Daher gelten auch Biosimilars, die Nachahmerprodukte der Biologika, als nicht identisch und dürfen bisher nicht in der Apotheke substituiert werden. Die Verordnungsentscheidung zwischen Biosimilar und Original liegt somit beim Arzt [1].

Gemäß dem Leitfaden Biosimilars gelten Biosimilars als therapeutisch gleichwertig zum entsprechenden Original und sollten vermehrt eingesetzt werden. So wird vor allem bei der Neueinstellung

auf ein biologisches Arzneimittel die Verordnung der kostengünstigeren Biosimilar-Variante empfohlen. Bedenken bei der Verordnung von Biosimilars sind unbegründet, da nach über 10 Jahren Erfahrung für kein einziges bisher zugelassenes Biosimilar ein Unterschied in der Wirksamkeit und dem Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zum Referenzprodukt berichtet wurde [1].

#### Wirtschaftlichkeitsgebot und Verordnung von Biosimilars

Der Verordnungsanteil der aktuell in Europa zugelassenen 53 Biosimilars (Stand 02/2019) am gesamten Biopharmazeutikamarkt betrug im Jahr 2018 nur 4,9 %. Das Gesundheitssystem könnte durch einen vermehrten Einsatz von Biosimilars entlastet werden, die ungefähr 20–30 % günstiger sind als das teure Original. Vertragsärzte sind bei der Verordnung von Leistungen zur Wirtschaftlichkeit verpflichtet – durch die Vereinbarung von Verordnungsquoten für Biosimilars soll dies unterstützt werden.

#### Mehr Patienten könnten von Follitropin alfa Biosimilar profitieren

Follitropin alfa, die gentechnisch hergestellte Form des Sexualhormons FSH (Folikelstimulierendes Hormon), wird bei Kinderwunsch zur ovariellen Stimulation eingesetzt. Seit 2014 ist Bemfola® von Gedeon Richter auf dem deutschen Markt erhältlich [2].

Die Kosten für die Follitropin-alfa-Spritzen oder -Fertigpens sind beim Biosimilar ca. 25 % niedriger als beim Original – ein Vorteil somit auch für Patienten, da sie bei einer Kinderwunschbehandlung einen Teil der Behandlungskosten selbst

tragen müssen und die gesetzlichen Krankenkassen in der Regel nur 50 % der Kosten zur Herbeiführung einer Schwangerschaft übernehmen.

#### Fazit & Tipps zur Verordnung von Biosimilars

- Biosimilars und Biologika sind wirkstoffähnlich und in der Apotheke nicht substituierbar.
- Biosimilars sind in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit als therapeutisch gleichwertig zum Referenzarzneimittel anzusehen und sollten gerade bei Neuverordnungen bevorzugt eingesetzt werden [1].
- Nach über 10 Jahren Erfahrung mit Biosimilars sind bisher keine therapeutisch relevanten Unterschiede zum jeweiligen Referenzprodukt festgestellt worden [1].
- Bei der Verordnung des Follitropin alfa Biosimilars wird nicht nur das Gesundheitssystem, sondern auch der Patient finanziell entlastet.

#### Literatur:

1. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Biosimilars, 1. Auflage, Version 1.1, August 2017.
2. Fachinformation Bemfola®, Gedeon Richter, Stand November 2018.

#### Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



**GEDEON RICHTER**

*Gedeon Richter Pharma GmbH  
ABC-Tower  
Ettore-Bugatti-Straße 6–14  
D-51149 Köln  
E-Mail: service@gedeonrichter.de*

## Ovarielle Stimulation bei assistierter Reproduktion

### Duale Effekte von LH für eine verbesserte Therapie nutzen

Eine verbesserte Stimulation von Patientinnen im Rahmen der assistierten Reproduktion (ART) erhoffen sich Experten durch ein noch genaueres Verständnis der spezifischen Wirkung unterschiedlicher Gonadotropine. Neues zu den dualen Effekten des luteinisierenden Hormons (LH) auf Wachstum und Reifung von Follikeln und daraus resultierende Therapietrends präsentierten Experten beim III. Merck Fertility Symposium\* in Darmstadt, Deutschland.

Die Lebendgeburtenrate pro Zyklus oder Patientin ist das ultimative Maß für den Erfolg einer ART-Behandlung. Valide Aussagen zum besten Stimulationsregime erfordern ein möglichst homogenes Kollektiv und/oder eine hohe Anzahl von Zyklen. Für die schwierige Klientel der Poor Responder hat das Poseidon-Team deshalb spezifische Gruppen mit unterschiedlicher Prognose definiert [1]. Ein Ziel dieser Stratifizierung ist es, die Heterogenität im Ausgangskollektiv zu minimieren und so den Nutzen einer Stimulation mit Zugabe von LH für Subgruppen zu untersuchen.

Bei den bisherigen Analysen war es schwierig, den Vorteil eines LH-Zusatzes bei der FSH-Stimulation exakt an Geburtenraten zu messen, betonte Dr. Alessandro Conforti aus Neapel. Auch in der jüngsten Cochrane-Analyse gelang es nicht, bei der Geburtenrate einen signifikanten Unterschied zwischen FSH-Mono- und FSH/LH-Stimulation zu ermitteln [2]. Wurde jedoch die Rate fortlaufender Schwangerschaften als Surrogatmarker herangezogen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) für die Kombination (OR 1,20, 95%-CI 1,01–1,42) in relativ homogenen Kollektiven [2]. Zu diesem Ergebnis kam auch eine aktuelle Meta-Analyse prospektiv kontrollierter Studien [3] (Abb. 1).

#### Poor Responder besser stratifizieren

Das Dilemma in der Diskussion um den Nutzen der FSH/LH-Kombination bei Poor Respondern (POR) führte Dr. Conforti auf die „unscharfe“ ESHRE-Definition (Rotterdam-Kriterien) mit heterogenen Patientinnen zurück.

Die Poseidon-Gruppe hat deshalb die POR in vier Gruppen stratifiziert, um eine homogene Ausgangssituation zu gewährleisten [1]: Junge oder aber ältere Patientinnen mit jeweils guter oder aber geringer Ovarreserve.

#### Duale Funktion von LH

Die klinischen Vorteile der Kombination werden gestützt durch endokrinologische Studien, wie Prof. Manuela Simoni aus Modena beim Fertility Symposium darlegte. Im natürlichen Zyklus hat LH eine Doppelfunktion: Es stimuliert in den Theka-Zellen die Androgen-Synthese und induziert über die Granulosa-Zellen Wachstum und Reifung des dominanten Follikels. FSH wiederum verstärkt im natürlichen und stimulierten Zyklus die anti-apoptischen und proliferativen Wirkungen von LH und den steroidogenen Effekt von hCG auf Granulosa-Zellen, der über cAMP vermittelt wird. Ein Überschuss an cAMP jedoch – induziert durch FSH oder hCG – führt zur Apopto-

se der Granulosa-Zellen mit Mangelversorgung des Follikels.

Diese pro-apoptischen Effekte von FSH und hCG werden im natürlichen Zyklus durch steigendes Estradiol „abgepuffert“ über ein Zusammenspiel von Rezeptoren: Ein membranständiger Estrogen-Rezeptor (GPER) bildet mit dem FSH-Rezeptor (FSHR) ein Heterodimer, der Komplex wird internalisiert. So wird ein überschießendes cAMP-Signal unterbunden und stattdessen Signalwege stimuliert (ERK, Akt), die Wachstum und Reifung des Follikels fördern.

#### Suboptimale Follikelentwicklung durch verminderten Anstieg von Estradiol und/oder GPER

Ohne ausreichenden Anstieg von Estradiol und/oder GPER im Verhältnis zu FSH und/oder FSHR überwiegt dagegen die Dimerisierung des FSHR. Es resultiert eine eher pro-apoptische Wirkung mit der Folge einer suboptimalen Follikelentwicklung. Um die Situation zu normalisieren, muss bei diesen Subrespondern LH im Follikel erhöht werden. Dieser intrafollikuläre „Balanceakt“ gelingt nach Worten von Prof. Simoni ausschließlich durch die Zufuhr von LH bei der Stimulation – nicht aber durch Testosteron oder Estradiol. Das praktische Fazit der Referentin: „Nur über die genauen Kenntnisse der molekularen Funktionen von Gonadotropinen ist eine optimierte Therapie zu erreichen.“

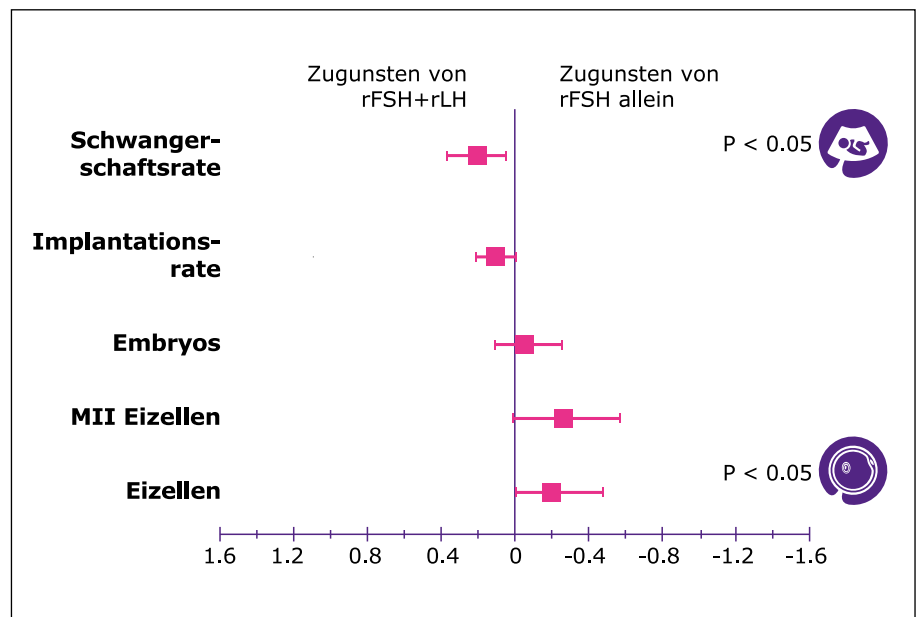


Abbildung 1: Wie eine Meta-Analyse [3] zeigt, führte die Kombination von FSH/LH zu signifikant höheren fortlaufenden Schwangerschaftsraten als die Monotherapie mit FSH. Bildquelle: Merck. Adaptiert nach [4]

\* III. Merck Fertility Symposium, 27/28.09.2019, Darmstadt, Deutschland

### Biosimilars und Wirtschaftlichkeit

Regressforderungen aufgrund fehlender Wirtschaftlichkeit bei Verordnung von teureren Originalpräparaten anstelle von Biosimilars sind für Onkologen, Rheumatologen und Gastroenterologen keine Seltenheit. „Reproduktionsmediziner sind dabei eher Beifang“, erklärte Jörg Hohmann als Fachanwalt für Medizinrecht aus Hamburg.

Eine Festpreis-Regelung zeichnet sich nach seinen Worten für Follitropin alpha und Biosimilars in Deutschland nicht ab. Aus Kostengründen ist ein steigender Anteil an Biosimilars politisch gewünscht. Der Aspekt der Wirtschaftlichkeit greift allerdings nur bei therapeutischer Gleichwertigkeit und gleichem therapeutischem Nutzen. Ein höherer Nutzen wiederum rechtfertigt höhere Kosten.

Für die individuelle Entscheidung des Arztes gilt das Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V, so dass jede verordnete Leistung ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein muss, sowie das Maß des Notwendigen nicht überschreiten darf. Die Begründung einer Therapieentscheidung des Arztes sollte zur späteren Nachvollziehbarkeit in der Patientenakte dokumentiert werden.

Eine potentiell höhere therapeutische Effizienz des Follitropin alpha Originalpräparats (Gonal-f®) gegenüber seinen Biosimilars zeigte sich in einer Meta-Analyse [5], die beim ESHRE-Kongress vorgestellt wurde, am harten Parameter der Lebendgeburtenrate. Während die Wirksamkeit der Biosimilars im Hinblick auf die Anzahl der gewonnenen Eizellen in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Unterschiede zeigte, konnten in der Meta-Analyse hinsichtlich Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten signifikante Unterschiede festgestellt werden. So wurde beim Einsatz von Biosimilars eine um 18 % verminderte relative Chance auf eine Geburt ermittelt [5].

### Literatur

1. Humaidan P, et al. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Research 2016, doi: 10.12688/f1000research.10382.1
2. Mochtar MH, et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. Cochrane Database Syst. Rev 2017; 5: CD005070.
3. Santi D, et al. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the „Personalized“ Medicine Era: A Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2017; 8: 114.
4. Conforti A. III. Merck Fertility Symposium, Darmstadt, Deutschland, oral presentation, 28.09.2019.
5. Longobardi S, et al. O-238 A systematic review and meta-analysis comparing Biosimilar versus Originator Recombinant Follitropin Alpha in women undergoing IVF/ICSI. ESHRE 2019. Hum Reprod 2019; 34 (Suppl. 1): i106.

**Weitere Informationen  
und verantwortlich für den Inhalt:**  
Merck Serono GmbH  
Darmstadt, Deutschland

11/2019 DE/GON/1119/0051

Pflichttext/Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

**Bezeichnung:** GONAL-f® 75 I.E. (5,5 Mikrogramm) / GONAL-f® 450 I.E./0,75 ml (33 Mikrogramm/0,75 ml) / GONAL-f® 1050 I.E./1,75 ml (77 Mikrogramm/1,75 ml) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. GONAL-f® 300 I.E./0,5 ml (22 Mikrogramm/0,5 ml) / GONAL-f® 450 I.E./0,75 ml (33 Mikrogramm/0,75 ml) / GONAL-f® 900 I.E./1,5 ml (66 Mikrogramm/1,5 ml) Injektionslösung im Fertigpen, Wirkstoff: Follitropin alfa **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande, **Vertrieb in Deutschland:** Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche GONAL-f® 75 I.E. enth. 5,5 Mikrogramm Follitropin alfa (entspr. 75 I.E.). Sonst. Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Methionin, Polysorbat 20, konz. Phosphorsäure, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser f. Injektionszwecke. Jede Durchstechflasche GONAL-f® 450 I.E./0,75 ml enth. 44 Mikrogramm Follitropin alfa (entspr. 600 I.E.), um 33 Mikrogramm (entspr. 450 I.E.) in 0,75 ml bereitzustellen; jede Durchstechflasche GONAL-f® 1050 I.E./1,75 ml enth. 87 Mikrogramm Follitropin alfa (entspr. 1200 I.E.), um 77 Mikrogramm (entspr. 1050 I.E.) in 1,75 ml bereitzustellen. Sonst. Bestandteile: Sucrose, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, konz. Phosphorsäure, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser f. Injektionszwecke, Benzylalkohol. Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung GONAL-f® 300 I.E./0,5 ml enth. 22 Mikrogramm Follitropin alfa in 0,5 ml. Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung GONAL-f® 450 I.E./0,75 ml enth. 33 Mikrogramm Follitropin alfa in 0,75 ml. Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung GONAL-f® 900 I.E./1,5 ml enth. 66 Mikrogramm Follitropin alfa in 1,5 ml. Sonst. Bestandteile: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol, konz. Phosphorsäure, Natriumhydroxid, Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Anovulation (einschl. polyzyst. Ovarialsyndrom) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben; Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assist. Reproduktion wie In-vitro-Fertilisation, Intrauterinem Gametentransfer od. Intrauterinem Zygotentransfer unterziehen; zus. mit LH zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen mit einem schweren LH- u. FSH-Mangel (in klin. Studien definiert durch endog. LH-Serumspiegel < 1,2 I.E./l); zus. mit hCG zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern mit angeborenem od. erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Follitropin alfa, FSH od. einen d. sonst. Bestandteile, Tumoren des Hypothalamus od. der Hypophyse; Vergrößerung der Ovarien od. Ovarialzysten, die nicht auf einem polyzyst. Ovarialsyndrom beruhen, gynäkologische Blutungen unbek. Ursache, Ovarial-, Uterus-, Mammakarzinom, prim. Ovarialinsuffizienz, Missbildungen der Sexualorgane u. fibröse Tumoren d. Gebärmutter, die Schwangerschaft unmögl. machen; prim. testikuläre Insuffizienz. **Besondere Warnhinweise:** Keine Indikation während der Schwangerschaft, Stillzeit. An Porphyrie leidende Pat. Oder Pat. Mit Porphyriefällen in der Familie müssen engmaschig überwacht werden. Absetzen der Behandlung bei Verschlechterung od. erstes Auftreten einer Porphyrie, schweren OHSS. **Nebenwirkungen:** Bei Frauen: Sehr häufig: Kopfschmerzen, Ovarialzysten, Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung, Reizung). Häufig: Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, leichtes od. mittelschweres OHSS. Gelegentlich: Schweres OHSS. Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit einem schweren OHSS. Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließl. anaphylaktischer Reaktionen u. Schock. Thromboembolien, sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von einem OHSS, Exazerbation od. Verschlechterung von Asthma. Bei Männern: Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung, Reizung). Häufig: Akne, Gynäkomastie, Varikozele, Gewichtszunahme. Sehr selten: Leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließl. anaphylaktischer Reaktionen u. Schock, Exazerbation od. Verstärkung von Asthma. **Warnhinweise:** Pulver: Die Fertigspritze mit Lösungsmittel darf nur zur Rekonstitution verwendet werden. Die rekonstituierte Durchstechflasche sollte nur für einen einzigen Patienten verwendet werden. **Ver-schreibungspflichtig. Version 01**

## MENOGON HP® – Konsistent in Forschung und Anwendung Sind es die Ergebnisse, die zählen?

Die Behandlung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch stellt für jeden Reproduktionsmediziner immer wieder eine Herausforderung dar. Aus psychologischer Sicht ist er der stützende Begleiter und Vertraute, in den große Hoffnungen gesetzt werden, um das Elternwerden wahr werden zu lassen.

Die ovarielle Stimulation für die Frau mit Kinderwunsch hat sich heutzutage bewährt und wird routiniert in der täglichen Praxis eingesetzt. Seit fast 20 Jahren ist in Deutschland das humane Menopausengonadotropin (Handelsname MENOGON HP®, auch HP-hMG) für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zugelassen. Weltweit sind es über 130 Länder, in denen MENOGON HP® zur Verfügung steht. Viele Reproduktionsmediziner in Deutschland und weltweit können wahrscheinlich auf jahrelange Erfahrungen mit MENOGON HP® zurückblicken.

### Was unterscheidet MENOGON HP® von anderen Präparaten?

Die Besonderheit von MENOGON HP® lässt sich auf 3 Punkte kondensieren: die Herkunft, die Zusammensetzung und die Wirkweise.

Durch die humane Quelle, aus dem MENOGON HP® gewonnen wird, enthält das Arzneimittel in hochaufgereinigter Form FSH, hCG und LH. Die LH-Bioaktivität wird größtenteils durch hCG generiert. MENOGON HP® ist eine fixe Kombination der beiden Gonadotropine FSH und LH in einem Verhältnis von 1:1.

Da LH und hCG strukturell ähnlich sind [1], binden beide an den LH-Rezeptor [2]. Verglichen mit LH hat hCG jedoch eine größere Stabilität und eine längere Halbwertszeit [3, 4]. Im natürlichen Zyklus wird LH in der Follikelphase pulsatil alle 90 min von der Hypophyse sezerniert.

Darüber hinaus zeigen LH und hCG Unterschiede z.B. bezüglich des endokrinen Profils oder der Rezeptivität des Endometriums [5–8]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass LH und hCG sich unterschiedlich verhalten, was die Progesteronspiegel am Tag der hCG-Gabe betrifft [9].

### MENOGON HP®: Beeindruckende klinische Evidenz

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MENOGON HP® ist im Rahmen von inzwischen 4 großen, randomisiert-kontrollierten klinischen Prüfungen (im GnRH-Agonisten- als auch GnRH-Antagonistenprotokoll) untersucht worden [8, 10–12]. In diese wurden insgesamt über 2800 Patientinnen eingeschlossen.

Als Ergebnis dieser Studien zeigten sich konsistenterweise tendenziell höhere fortlaufende Schwangerschaftsraten für MENOGON HP® verglichen mit rekombinantem Follitropin alpha [8, 10, 12] bzw. Follitropin beta [11].

Ziel eines kürzlich erschienenen systematischen Reviews mit Meta-Analyse war es, die benötigten Gonadotropinmengen pro klinische Schwangerschaft und pro Lebendgeburt zu analysieren. Dabei schauten sich die Autoren u. a. die Unterschiede zwischen HP-hMG und rFSH an. Für diesen Vergleich wurde 7 Studien (n = 3397) berücksichtigt, in denen HP-hMG mit rFSH verglichen wurde. 3220 Frauen davon starteten eine Behandlung mit Gonadotropinen. Die Analyse zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den benötigten Mengen an HP-hMG und rFSH gibt, jedoch die Mengen, um eine klinische Schwangerschaft oder Lebendgeburt zu erreichen, tendenziell niedriger für HP-hMG verglichen mit rFSH waren. Darüber hinaus wurden die klinischen Schwangerschaftsraten, die Lebendgeburtenraten sowie die kumulativen Lebendgeburtenraten, letztere in 2109 Frauen, analysiert. Dabei zeigten sich höhere klinische Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtenraten zugunsten von HP-hMG. Für die kumulativen Lebendgeburtenraten gab es ungenügende Evidenz eines Unterschiedes zwischen den beiden Gonadotropinen [13].

Für MENOGON HP® kann auf umfangreiche klinische Forschung in den letzten beiden Jahrzehnten zurückgeblendet werden. Diese umfasst Studien in den unterschiedlichsten Patientenpopulationen, nicht zuletzt auch in PCOS-Patientinnen [14]. Auch für letztere Patientengruppe ist MENOGON HP® zugelassen, nachdem die Patientin auf eine Behandlung

mit Clomifencitrat nicht angesprochen hat [15].

Die klinischen Daten belegen die Bedeutung von MENOGON HP®, welches auch heute noch aufgrund der Zusammensetzung und Wirkweise einen großen Stellenwert in der Reproduktionsmedizin hat.

FERRING entwickelt seit über 50 Jahren Behandlungen für Frauen mit Kinderwunsch. Als forschendes Unternehmen treibt FERRING den Fortschritt im Bereich Kinderwunschbehandlung mit hohem wissenschaftlichem Anspruch weiter voran.

### Literatur:

1. Rao CV, et al. The past, present and future of nongonadal LH/hCG actions in reproductive biology and medicine. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 2–8.
2. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 102.
3. Schall DS, et al. Measurement of human luteinizing hormone in plasma by radioimmunoassay. *J Clin Invest* 1968; 47: 665–78.
4. Faiman C, et al. Serum FSH and HCG during human pregnancy and puerperium. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 1323–9.
5. Becker J, et al. Distinct responses of human granulosa luteal cells after hCG or LH stimulation in a spheroidal cell culture system. *Mol Reprod Dev* 2007; 74: 1312–6.
6. Bourdage RJ, et al. Differential steroidogenic responses of ovine luteal cells to ovine luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 175: 483–6.
7. Roess DA, et al. The rotational diffusion of LH receptors differs when receptors are occupied by hCG versus LH and is increased by cytochalasin D. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1357: 98–106.
8. Andersen AN, et al. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 3217–27.
9. Sebag-Peyrelevalde S, et al. [The influence of exogenous LH/hCG activity on serum progesterone levels on the day of hCG administration in vitro fertilization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44: 524–31.
10. The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril* 2002; 78: 520–8.
11. Devroey P, et al. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2012; 97: 561–71.
12. Witz CA, et al. Highly purified human menotropin (HP-hMG) versus recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) in high responders undergoing in vitro fertilization (IVF): MEGASET-HR trial outcomes. *Fertil Steril* 2017; 108: e21–e22.
13. Bordewijk EM, et al. Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* 2019; 2019: hoz008.
14. Platteau P, et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotropin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1798–804.
15. Fachinformation MENOGON HP®, Stand: Juni 2015

Pflichttext/Fachkurzinformation siehe Inserat MENOGON HP® auf Seite 206.

**Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:**  
FERRING Arzneimittel GmbH  
Fabrikstraße 7, D-24103 Kiel



# 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](#)