

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

BEHRE HM

*Klinische Wirksamkeit von rekombinantem hCG für die Behandlung  
des unerfüllten Kinderwunsches bei der Frau*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (2) (Ausgabe  
für Österreich), 33-35*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

# KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON REKOMBINANTEM HCG FÜR DIE BEHANDLUNG DES UNERFÜLLTEN KINDERWUNSCHES BEI DER FRAU

## EINLEITUNG

Bei der Behandlung der Frau mit unerfülltem Kinderwunsch wird humanes Choriongonadotropin (hCG) verabreicht, um die Ovulation und Luteinisierung bei anovulatorischen oder oligo-ovulatorischen Patientinnen nach Stimulation des Follikelwachstums auszulösen oder um im Rahmen von Therapieformen der assistierten Reproduktion (IVF/ICSI) nach der Stimulation des Follikelwachstums die abschließende Follikelreifung und Luteinisierung zu erreichen.

Über viele Jahre wurden hierfür hCG-Präparate genutzt, die aus dem Urin von Spenderinnen gewonnen wurden. Durch Einführung moderner DNA-Technologien werden in den letzten Jahren zunehmend die verschiedenen Gonadotropine rekombinant hergestellt, da diese Präparate aufgrund der standardisierten und konsistent ablaufenden Herstellung eine sehr hohe Reinheit und Chargenkonformität aufweisen [1]. Aufgrund dieser hohen Chargenkonformität ist es auch möglich geworden, die Abfüllung des rekombinanten hCG

(Ovitrelle® 250 Mikrogramm, Serono) nicht nach der biologischen Aktivität, sondern nach Gewicht vorzunehmen.

Durch pharmakokinetische Studien konnte gezeigt werden, daß zwischen r-hCG in einer Liquid-Formulierung und Lyophilisat-Formulierung Bio-äquivalenz besteht [2]. Nach subkutaner Verabreichung von 250 µg r-hCG (Liquid oder Lyophilisat) und 5.000 IE u-hCG (Lyophilisat) werden vergleichbare Serumkonzentrationen des hCG sowohl bei Frauen und Männern gemessen (Abb. 1).

Im folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse von vier randomisierten kontrollierten Studien dargestellt, in denen die klinische Effektivität von rekombinatem im Vergleich zu urinärem hCG zur Kinderwunschtherapie bei der Frau überprüft wurde.

## KLINISCHE ERGEBNISSE

### Ovulationsauslösung mit r-hCG bei an- bzw. oligo-ovulatorischen Frauen der WHO-Gruppe II

Ziel einer multizentrischen, prospektiven, doppelblinden, randomisierten,

kontrollierten Doppel-Placebo-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit – besonders an der Injektionsstelle – von r-hCG und u-hCG nach subkutaner Verabreichung. 198 an- bzw. oligo-ovulatorische Frauen der WHO-Gruppe II erhielten randomisiert entweder 250 µg r-hCG oder 5.000 IE u-hCG nach Stimulation der Follikelreifung mit r-FSH. Der primäre Zielparame- ter „Ovulation“ wurde definiert als mitt- zyklischer Progesteronwert  $\geq 30$  nmol/l bzw. als Eintritt einer klinischen Schwangerschaft. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind in der Ta- belle 1 aufgeführt. Insgesamt konnte bei 92 % der Frauen nach Behandlung mit r-hCG und bei 86 % nach Behan- dlung mit u-hCG eine Ovulation nach- gewiesen werden (kein signifikanter Unterschied, Tab. 1). Nach Gabe von r-hCG wurden signifikant höhere Serumkonzentrationen von hCG und Progesteron gemessen. Die Schwan- gerschaftsrate und Lebendgeburten- rate war in beiden Gruppen vergleich- bar. Lokale Unverträglichkeiten an der Injektionsstelle waren in der r-hCG-Gruppe signifikant seltener als in der u-hCG-Gruppe. Durch diese Studie konnte gezeigt werden, daß

Abbildung 1: Mittlere ( $\pm$  SD) Serumkonzentration von hCG nach subkutaner Injektion von 250 µg r-hCG als Liquid- (A) oder Lyophilisat-Formulierung (B) und 5000 I.E. u-hCG als Lyophilisat-Formulierung (C) bei 12 Frauen (Alter: 20–38 Jahre, Gewicht: 53–72 kg) und 12 Männern (Alter: 22–37 Jahre, Gewicht: 58–87 kg). Verabreichung in randomisierter Reihenfolge nach jeweils 3 Wochen (Reprinted from [2] with permission from Reproductive Healthcare Ltd.).

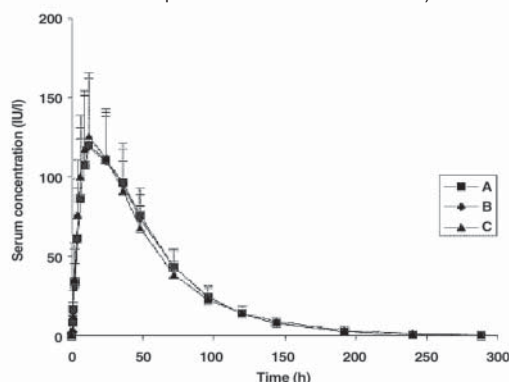


Tabelle 1: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Doppelblind-, Doppel-Placebo-Studie zur Ovulationsauslösung bei an- bzw. oligo-ovulatorischen Frauen der WHO-Gruppe II nach Stimulation mit rekombinatem FSH (nach [3])

	u-hCG (5.000 IE s.c.)	r-hCG (250 µg s.c.)	Signifikanz
Patientinnen (n)	99	99	
Alter der Patientinnen (Jahre) (MW $\pm$ SD)	28,5 $\pm$ 3,5	29,2 $\pm$ 3,7	NS
Basaler FSH-Wert (IE/l) (MW $\pm$ SD)	6,5 $\pm$ 1,8	6,6 $\pm$ 1,8	NS
Nachgewiesene Ovulation (%) <sup>(1)</sup>	85,9	91,9	NS
Serum-hCG (µg/l) (MW)			
1 Tag nach hCG-Gabe	3,74	5,41	p < 0,001
2–3 Tage nach hCG-Gabe	2,26	3,64	p < 0,001
5–7 Tage nach hCG-Gabe	0,44	0,84	p < 0,001
Progesteronwert 5–7 d nach hCG-Gabe (nmol/l) (MW) <sup>(2)</sup>	56,77	77,25	p = 0,0361
Maximaler Progesteronwert 5–10 d nach hCG (nmol/l) <sup>(2)</sup>	67,69	87,95	p = 0,0325
Klinische Schwangerschaftsrate (%)	29	22	NS
Lebendgeburtenrate (%)	20	14	NS
Patientinnen mit Reaktionen an der Injektionsstelle (%)	34	16	p = 0,0015

NS = statistisch nicht signifikant, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung,  
(1) = primärer Zielparame- ter, (2) = Analyse bei n = 92 (u-hCG) bzw. n = 85 (r-hCG)

die subkutane Verabreichung von 250 µg r-hCG und 5.000 IE u-hCG zur Ovulationsinduktion bei an- bzw. oligo-ovulatorischen Frauen vergleichbar effektiv ist, wobei die lokale Verträglichkeit von r-hCG an der Injektionsstelle signifikant besser ist. Ein schweres Überstimulationssyndrom (OHSS) trat weder nach Gabe von r-hCG noch von u-hCG auf.

Klinische Wirksamkeit von rekombinantem hCG zur abschließenden Follikelreifung und Luteinisierung im Rahmen einer IVF/ICSI-Therapie

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden drei prospektive, randomi-

sierte Untersuchungen durchgeführt, zwei Doppelblind-, Doppel-Placebo-Studien und eine offene kontrollierte Untersuchung [4–6]. Der primäre Zielparameter dieser drei Studien war jeweils die Anzahl der gewonnenen Oozyten. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien sind in den Tabellen 2 bis 4 dargestellt.

In den Doppelblind-, Doppel-Placebo-Studien zeigte sich, daß nach Verabreichung von 250 µg r-hCG oder 5.000 IE u-hCG eine vergleichbare Anzahl von Oozyten gewonnen werden konnte (Tab. 2 und 3) [4, 5]. Die hCG- und Progesteronkonzentrationen

waren nach Gabe von r-hCG signifikant höher. Die klinischen Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtenraten unterschieden sich nicht signifikant. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines ovariellen Überstimulationssyndroms.

In der offenen randomisierten kontrollierten Studie [6] wurden 250 µg r-hCG, 500 µg r-hCG und 10.000 IE u-hCG verglichen. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen als primärer Zielparameter der Untersuchung war in allen Gruppen vergleichbar (Tab. 4). Die klinische Schwangerschaftsrate und die Anzahl der Lebendgeburten waren ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Durch die Verdopplung der Dosis des r-hCG

Tabelle 2: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Doppelblind-, Doppel-Placebo-Studie zur Induzierung der Eizellreifung und Luteinisierung der Follikel mit urinärem vs. rekombinantem hCG im Rahmen einer IVF/ICSI-Therapie (nach [4])

	u-hCG (5.000 IE i.m.)	r-hCG (250 µg s.c.)	Signifikanz
Patientinnen (n)	40	44	
Basaler FSH-Wert (IE/l) (MW ± SD)	4,3 ± 1,9	4,6 ± 2,1	NS
Applizierte Gesamtdosis von r-FSH (IE) (MW ± SD)	2067 ± 910	2141 ± 725	NS
Anzahl gewonnener Eizellen (MW ± SD) <sup>(1)</sup>	10,3 ± 5,1	10,8 ± 4,5	NS
Anzahl befruchteter Eizellen (2 Pronuclei) (MW ± SD)	5,6 ± 3,5	6,6 ± 3,6	NS
hCG-Konzentration am Tag des Embryotransfers (IE/l) (MW ± SD)	32,8 ± 28,1	45,7 ± 17,9	p < 0,0001
Progesteron-Konzentration 6–7 Tage nach hCG-Gabe (nmol/l) (MW ± SD)	234,1 ± 129,4	353,2 ± 215,1	p < 0,004
Klinische Schwangerschaftsrate (fetale Herzaktion) (%)	15,0	13,6	NS
Fortlaufende Schwangerschaften (%)	10,0	13,6	NS

NS = statistisch nicht signifikant, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, (1) = primärer Zielparameter

Tabelle 3: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Doppel-Placebo-Studie zur Induzierung der Eizellreifung und Luteinisierung der Follikel mit urinärem vs. rekombinantem hCG im Rahmen einer IVF/ICSI-Therapie (nach [5])

	u-hCG (5.000 IE s.c.)	r-hCG (250 µg s.c.)	Signifikanz
Patientinnen (n)	93	97	
Anzahl gewonnener Eizellen (MW ± SD) <sup>(1)</sup>	10,7 ± 6,1	11,4 ± 6,5	NS
hCG-Konzentration am Tag des Embryotransfers (µg/l) (MW) <sup>(2)</sup>	1,6	2,1	p = 0,0001
Serum-Progesteron-Wert 6–7 Tage nach hCG-Applikation (nmol/l) (MW) <sup>(2)</sup>	315,9	391,9	p = 0,03
Klinische Schwangerschaftsrate (%)	24,7	33,0	NS
Lebendgeburtenrate (%)	22,6	26,8	NS
Patientinnen mit Reaktionen an der Injektionsstelle (%)	30,1	7,2	p = 0,0001

NS = statistisch nicht signifikant, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, (1) = primärer Zielparameter, (2) = Analyse bei n = 84 (u-hCG) bzw. n = 88 (r-hCG)

Tabelle 4: Ergebnisse einer prospektiven, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie zur Induzierung der Eizellreifung und Luteinisierung der Follikel mit urinärem vs. rekombinantem hCG im Rahmen einer IVF/ICSI-Therapie (nach [6])

	u-hCG (10.000 IE i.m.)	r-hCG (250 µg s.c.)	r-hCG (500 µg s.c.)	r-hCG 250 µg im Vergleich zu r-hCG 500 µg	r-hCG 250 µg im Vergleich zu u-hCG 10.000 IE
Patientinnen (n)	92	94	89		
Anzahl gewonnener Eizellen (MW ± SEM) <sup>(1)</sup>	13,7 ± 0,8	13,6 ± 0,8	14,6 ± 0,8	NS	NS
Anzahl befruchteter Eizellen (2 Pronuclei) (MW ± SEM)	7,8 ± 0,6	7,2 ± 0,5	8,8 ± 0,6	p = 0,020	NS
Serum-Progesteron-Wert in der mittleren Lutealphase (ng/ml) (MW ± SEM)	147,41 ± 8,88	133,04 ± 8,42	163,55 ± 9,04	p = 0,031	NS
Klinische Schwangerschaftsrate (%)	35,9	35,1	36,0	NS	NS
Lebendgeburtenrate (%)	30,4	30,9	30,3	NS	NS

NS = statistisch nicht signifikant, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, (1) = primärer Zielparameter

auf 500 µg konnten zwar eine höhere Anzahl befruchteter Eizellen und ein höherer Progesteron-Wert zur Mitte der Lutealphase erzielt werden (Tab. 4), gleichzeitig kam es jedoch zu einer nicht-signifikanten Erhöhung des Anteils der Patientinnen mit ovariellen Überstimulations-Syndrom. Lokale Unverträglichkeiten an der Injektionsstelle waren in dieser offenen Studien insgesamt sehr selten, statistische Unterschiede wurden zwischen den drei Präparaten nicht festgestellt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Verabreichung von 250 µg r-hCG für die Ovulationsauslösung bzw. abschließende Follikelreifung und Luteinisierung nach Stimulation des Follikelwachstums ist nach den Ergebnissen der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien

ebenso effektiv wie die Gabe von 10.000 IE u-hCG. In zwei von drei Doppelblind-, Doppel-Placebo-Studien konnte eine signifikant bessere lokale Verträglichkeit nach Verabreichung des r-hCG im Vergleich zur u-hCG dokumentiert werden. Die Gabe von 250 µg r-hCG ist effektiv und sicher für die Ovulationsauslösung bei anovulatorischen Patientinnen der WHO-Gruppe II als auch für die abschließende Follikelreifung und Luteinisierung bei IVF/ICSI-Behandlungen.

## Literatur

1. Gervais A, Hammel YA, Pelloux S, Lepage P, Baer G, Carte N, Sorokine O, Strub JM, Koerner R, Leize E, Van Dorsselaer A. Glycosylation of human recombinant gonadotrophins: characterization and batch-to-batch consistency. *Glycobiology* 2003; 13: 179–89.
2. Trinchard-Lugan I, Khan A, Porchet HC, Munafò A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human chorionic gonadotrophin in healthy male and female volunteers. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 106–15.
3. The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory

women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001; 75: 1111–8.

4. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000; 15: 1305–10.
5. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment: recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446–51.
6. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, O'Dea L. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 76: 67–74.

## Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann M. Behre  
Klinikum der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg  
D-06097 Halle, Magdeburger Straße 16  
E-Mail:  
Hermann.Behre@medizin.uni-halle.de

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)