

## Mehr Schwangerschaften in IVF-Zyklen

Mit einer wegweisenden Studie (MERiT) ist ein neues Verständnis in die komplexen Vorgänge der Reproduktionsmedizin und der IVF gelungen. In einem direkten Vergleich zweier Gonadotropine zur Stimulation des Follikelwachstums im Rahmen einer IVF hat Menopur® (Menotropin bzw. HP-hMG = hochgereinigtes humanes Menopausengonadotropin) gegenüber Gonal-F® (= rekombinantes FSH) klinisch relevante Vorteile belegt. Für die Experten spielt die koordinierte FSH- und LH-Aktivität, welche wie in der natürlichen Fortpflanzung durch das Menotropin vermittelt wird, eine bedeutende Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schwangerschaften.

Die Resultate der MERiT-Studie wurden auf dem diesjährigen Jahreskongress der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Kopenhagen präsentiert und diskutiert.

MERiT (= **M**enotropin vs. **R**ekombinant in vitro Fertilisation **T**rial) ist die bisher grösste prospektive, randomisierte, assessorverblindete und nach strengen Evidence-based-Medicine (EBM)-Kriterien konzipierte Vergleichsstudie bei IVF-Patientinnen unter Gonadotropin-Behandlung. Während die Substanz Menotropin das follikelstimulierende Hormon (FSH) und LH-Aktivität (LH und hCG) im Verhältnis 1:1 enthält, weist das r-FSH lediglich FSH-Aktivität auf.

### MERiT-Studiendesign

In der multinationalen Studie wurden mehr als 730 Frauen randomisiert. Sie wurden im Rahmen der IVF einer kontrollierten ovariellen Stimulation unterzogen. Das Design der Studie entspricht den State-of-the-Art-Kriterien und beinhaltet innovative Ansätze zur Bewertung der Embryoqualität, zur Analyse der intrafollikulären endokrinen Hormonprofile sowie zu Zyklen mit eingefrorenen Embryonen. Die Patientinnen erhielten subkutan entweder das Studienpräparat Menopur® (HP-hMG) oder r-FSH injiziert (vgl. *Abbildung 1*).

Die Auswertung der endokrinen Serumprofile erfolgte zentral. Die Embryonenqualität wurde nach strengen Kriterien

sowohl in den beteiligten Zentren als auch zentral bewertet. Der Transfer von ein oder zwei Embryonen mit einer genau definierten Mindestqualität erfolgte am dritten Tag nach der Eigewinnung.

### Fünf zusätzliche Schwangerschaften auf 100 behandelte Frauen

In Übereinstimmung mit früheren Studien (1, 2) zeigen die MERiT-Resultate einen vorteilhaften Einfluss der LH-Aktivität, welche durch LH und hCG bedingt ist, auf die fortbestehende Schwangerschaftsrate («ongoing pregnancy rate») in IVF-Zyklen. Die Stimulation mit Menotropin führte zu einer «ongoing pre-

gnancy rate» von 27 Prozent, während diejenige unter r-FSH trotz höherer Oozytenzahl nur 22 Prozent erreichte (3) (vgl. *Abbildung 2*). Damit konnten durch die Stimulation mit Menotropin fünf zusätzliche Schwangerschaften auf 100 behandelte Frauen erreicht werden, was als klinisch relevante Verbesserung angesehen wird (6).

Nach Ansicht von Prof. Johan Smits, Laboratorium für Follikelbiologie und Zentrum für Reproduktionsmedizin der Freien Universität Brüssel, Belgien, liegt der Schlüssel für den potenziellen Durchbruch und die neuen Erkenntnisse im hCG (= humanes Choriongonadotropin), welches ein Bestandteil des Studienpräparates Menotropin ist: Die natürliche Fortpflanzung hängt von der koordinierten FSH- und LH-Aktivität ab. Die erhöhten hCG-Spiegel am Tag 6 der Stimulationsbehandlung und die resultierende konstante LH-Aktivität scheinen ein bedeutender Faktor sowohl für die Embryoqualität als auch für die Schwangerschaftsraten zu sein (4).

### Beurteilung der Embryonenqualität

Besonderes Augenmerk wurde auf die Beurteilung der Embryonenqualität gelegt, die nach strikten Kriterien durch

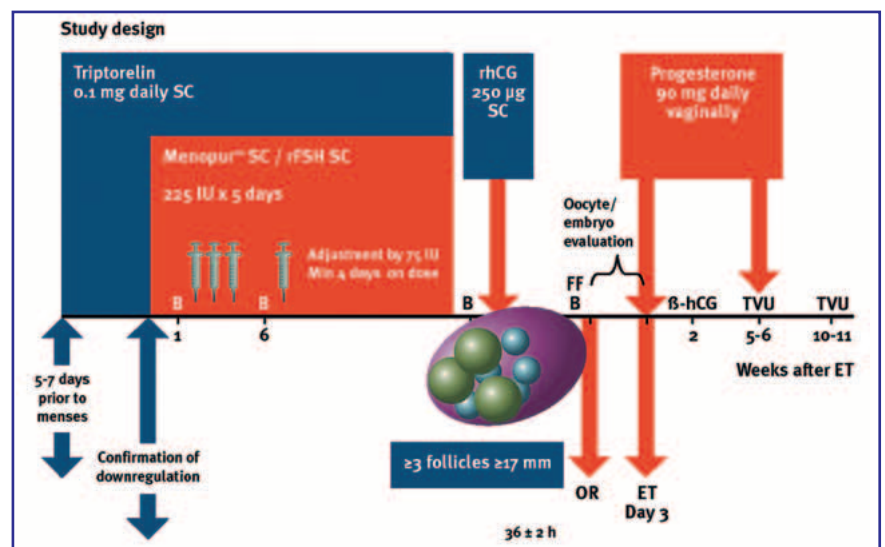


Abbildung 1: MERiT-Studiendesign

OR = Oocyte retrieval ET = Embryo transfer

**Was sind «Top-Quality-Embryos (TQE)»?**

In der MERiT-Studie wurden «Top-Quality-Embryos (TQE)» wie folgt definiert:

- 4 bis 5 Zellen am Tag 2
- 7 oder mehr Zellen am Tag 3
- Blastomeren in ähnlicher Grösse (Tag 3)
- 20% oder geringere Fragmentation am Tag 3
- keine Multinukleation (zu keinem Zeitpunkt)

den Embryologen in der lokalen Klinik und zusätzlich zentral durch drei unabhängige Embryologen bewertet wurde. Es wurden mehr Oozyten mit r-FSH gewonnen, unter Menotropin teilten sich die Oozyten aber früher. So entstanden unter Menotropin mehr Vier- oder Mehrzellstadien nach 44 Stunden und mehr als Sieben- oder Mehrzellstadien nach 68 Stunden, was zur Entwicklung von so genannten Top-Qualitätsembryonen (TQE) führte (3) (vgl. Definition im Kasten). Die TQE, die durch Stimulation mit Menotropin entstanden waren, hatten eine signifikant höhere Implantationskapazität und führten zu einer deutlich erhöhten «ongoing pregnancy rate» verglichen mit r-FSH (3). *Abbildung 3* zeigt mit 48 Prozent eine signifikant höhere Rate nach der Stimulation mit Menotropin als mit r-FSH (32%), wenn nur diese Top-Qualitätsembryonen transferiert werden (3).

**Endokrines Profil**

Menotropin erzeugt ein anderes endokrines Profil als r-FSH. Die kontinuierliche Stimulation mittels LH-Aktivität im Studienpräparat erzeugt höhere Spiegel aromatisierbarer Androgene, was zu höheren Östradiolspiegeln in der zweiten Hälfte der Follikelphase führt (5). Die Östradiolspiegel waren am letzten Stimulationstag signifikant höher ( $p < 0,05$ ) in der Menotropin-Gruppe als in der r-FSH-Gruppe (vgl. *Abbildung 4*). Die Progesteronspiegel waren am sechsten Stimulationstag in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, während sie am letzten Stimulationstag in der r-FSH-Gruppe signifikant höher waren ( $p < 0,001$ ) (*Abbildung 4*). In der Menotropin-Gruppe betrug der hCG-Spiegel am letzten Stimulationstag  $2,9 (\pm 1,2)$  IU/L.

**Die MERiT-Studie geht weiter**

Die gegenwärtigen Resultate basieren auf frischen Zyklen. Daten zur Lebendgeburtenrate werden derzeit ausgewertet. Zusätzlich wurden mehr als 1000 Embryonen während der Studie eingefroren; Daten von Kryozyklen werden gesammelt.

**Schlussfolgerungen**

Die Studienleiter führen die positiveren Ergebnisse in der Menotropin-Gruppe auf die Zusammensetzung des Studienpräparats zurück, welches ein günstigeres endokrines Milieu für die reifende Eizelle und ebenfalls für die Embryoentwicklung bildet.

Bärbel Hirrle

Quelle:

\*Media Briefing/Unterlagen «MERiT – New Data and New Science in the Treatment of Infertility», 20. Juni 2005, anlässlich der 21. Jahrestagung der European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE 2005), Kopenhagen/DK, 19. bis 22. Juni 2005.

Referenzen:

1. European and Israeli Study Group: Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 520–528.
2. Platteau et al.: Exogenous luteinizing hormone activity may influence the treatment outcome in in vitro fertilization but not in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 1401–1404.
3. Ziebe, S. et al.: Comparison of embryo quality after stimulation with highly purified menotropin and recombinant FSH in IVF cycles. *Human Reproduction* 2005; 20, Suppl. 1: Abstract O-205.
4. Speaking at the Ferring MERiT Study press conference during the time of the ESHRE congress, Bella Centre, Copenhagen, 20 June 2005.
5. Smits, J. et al.: Endocrine profile after stimulation with highly purified menotropin and recombinant FSH in IVF cycles. *Human Reproduction* 2005; 20, Suppl. 1: Abstract O-056.
6. Nyboe Andersen, A. et al.: A randomized trial (MERiT) comparing highly purified menotropin and recombinant FSH in IVF. *Human Reproduction* 2005; 20, Suppl. 1: Abstract O-054.

*Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich bei dem Studienpräparat Menotropin bzw. HP-hMG um Menopur® (Ferring Pharmaceuticals) handelt. Damit können die für Menopur® dokumentierten positiven Resultate zur Embryoqualität und «Ongoing pregnancy rate» nicht auf andere ähnlich zusammengesetzte Präparate übertragen werden.*

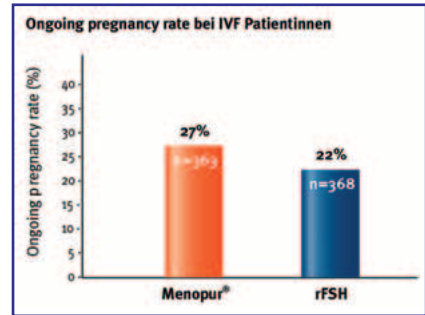


Abbildung 2: Ongoing pregnancy rate Die Stimulation mit Menotropin (Menopur) führt zu 5 zusätzlichen Schwangerschaften in 100 IVF-Zyklen. Dies stellt eine klinisch relevante Verbesserung dar (6).

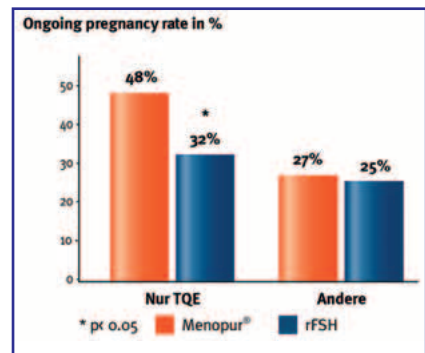


Abbildung 3: Menotropin (Menopur) führt zu einer signifikant besseren «ongoing pregnancy rate» verglichen mit r-FSH nach dem Transfer von «Top Quality Embryos» (3).

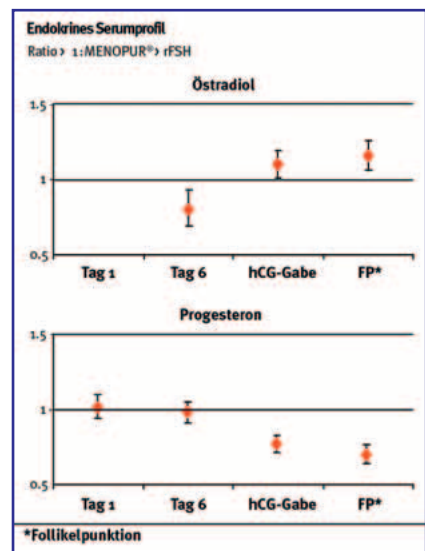


Abbildung 4: Am Tag der Follikelpunktion wurden mit Menotropin (Menopur) verglichen mit r-FSH (5) signifikant höhere Östradiolkonzentrationen und signifikant geringere Progesteronwerte erreicht.