

Signifikant mehr Lebendgeburten nach Therapie mit HP-hMG

Aktuelle Studienresultate bei IVF-behandelten Frauen zeigen, dass die ovarielle Stimulation mit hochgereinigtem (= Highly Purified: HP) hMG (= HP-hMG, Menotropin, Menopur®) besonders vorteilhaft wirkt: Die kombinierte Analyse der wegweisenden Studien MERiT und EISG ergab, dass es unter HP-hMG zu signifikant mehr Lebendgeburten kam verglichen mit rekombinantem FSH (r-FSH, Gonal-F®). Erklärt wird dies mit der unterschiedlichen Zusammensetzung beider Präparate sowie dem günstigeren endokrinen Profil, das unter HP-hMG erzeugt wird.

Die neuen Studienresultate wurden auf dem diesjährigen Jahreskongress der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Prag präsentiert und diskutiert.

Studiendesign nach strengen EBM-Kriterien

MERiT (= Menotropin vs. Recombinant in vitro Fertilisation Trial) (1, 6) ist die bisher grösste prospektive, randomisierte, assessorverblindete und nach strengen evidenzbasierten Kriterien konzipierte Vergleichsstudie von HP-hMG und r-FSH bei IVF-Patientinnen. Das State-of-the-ART-Studiendesign beinhaltet innovative Ansätze zur Bewertung der Embryoqualität, zur Analyse der intrafollikulären endokrinen Hormonprofile sowie zu Zyklen mit eingefrorenen Embryonen. Bereits auf dem ESHRE-Kongress im letzten Jahr war berichtet worden, dass bei den eingeschlossenen 731 Frauen unter HP-hMG (Menopur®) eine signifikant höhere Rate anhaltender Schwangerschaften in IVF-Zyklen entstanden waren, wenn nur Top-Quality-Embryonen (TQE) übertragen worden waren. Dabei handelt es sich um Embryonen nach festgelegten Mindestkriterien (vgl. Kasten 1: Definition).

Signifikante Ergebnisse

In der aktuellen kombinierten Analyse (3) wurden sowohl Daten der multinationalen MERiT- (von 731 Frauen) als auch Daten der EISG-Studie (2) aus dem IVF-Untersuchungsarm (von 255 Frauen) einbezogen. Es zeigten sich signifikante

Die Rate der Lebendgeburten lag ebenfalls signifikant höher (26% vs. 21% [$p < 0,05$]). (vgl. Abbildung 1)

Unter beiden Substanzen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Therapiesicherheit, Fehlgeburten, Mehrlingsschwangerschaften oder ektopischer Schwangerschaften.

Erklärungsmodelle zur endokrinen Milieuoptimierung

Bedeutung der hCG-bedingten LH-Aktivität

Für die signifikanten Unterschiede in den Resultaten wird die unterschiedliche Zusammensetzung der Vergleichspräparate verantwortlich gemacht: Während die Studiensubstanz HP-hMG das follikelstimulierende Hormon (FSH) und eine hCG-gesteuerte Luteinhormon (LH)-Aktivität im Verhältnis 1:1 enthält, weist das r-FSH lediglich FSH-Aktivität auf. Es ist inzwischen bekannt, dass die natürliche Fortpflanzung von einer koordinierten FSH- und LH-Aktivität abhängt. Die Experten erklären den Behandlungserfolg unter HP-hMG mit dem kontinuierlichen

Kasten 1:

Definition «Top-Quality-Embryonen (TQE)» in der MERiT-Studie:

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

Unterschiede zugunsten der HP-hMG-Gruppe:

- Die anhaltende Schwangerschaftsrate pro begonnenem Zyklus war signifikant höher (27% vs. 21% [$p = 0,05$]).

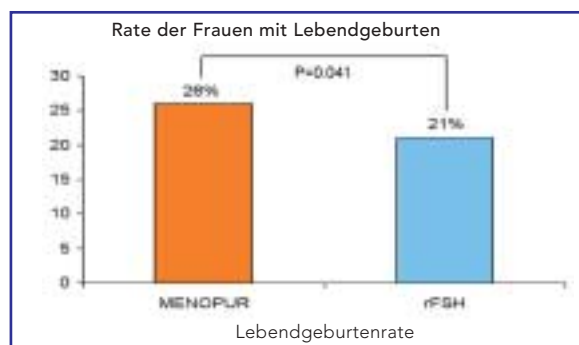


Abbildung 1: Die ovarielle Stimulation mit HP-hMG führte zu einer signifikant höheren Lebendgeburtenrate nach frischen IVF-Zyklen im Vergleich zur Stimulation mit r-FSH (3).



Abbildung 2: In MERiT hatten die Frauen mit höheren hCG-Spiegeln signifikant mehr TQE ($p < 0,05$) (4).

Einfluss der hCG-bedingten LH-Aktivität, die zu einem anderen endokrinen Serumprofil als mit r-FSH führt, was die Embryoqualität beeinflussen kann. Zwischen den hCG-Spiegeln am Tag 6 der Stimulation und der Anzahl der TQE konnte eine direkte Korrelation festgestellt werden: Bei hCG-Spiegeln von weniger als 25 Prozent am Tag 6 kam es statistisch zu 0,6 TQE; bei hCG-Spiegeln von mehr als 75 Prozent zu 1,3 TQE (4) (vgl. *Abbildung 2*). Patientinnen mit höherer hCG-Konzentration am Tag 6 entwickelten signifikant mehr TQE ($p < 0,05$). Die anhaltende Schwangerschaftsrate betrug unter HP-hMG 48 Prozent, wenn nur TQE übertragen wurden, verglichen mit 32 Prozent unter r-FSH.

Bedeutung des veränderten endokrinen Milieus

Unter der Stimulation mit HP-hMG entstand ein günstigeres endokrines Profil für die reifende Eizelle verglichen mit den Frauen, die mit r-FSH behandelt wurden. Unter HP-hMG wurden höhere Spiegel aromatisierbarer Androgene erzeugt, was letztlich zu höheren Östradiolspiegeln in der zweiten Hälfte der Follikelphase führte (5). Die Östradiolspiegel waren am letzten Stimulationstag in der HP-hMG-Gruppe signifikant höher ($p < 0,05$). Die Progesteronspiegel dagegen waren am letzten Stimulationstag in der r-FSH-Gruppe signifikant höher ($p < 0,001$). Hohe Progesteronspiegel am Ende der Stimulation führen zu einer geringeren anhaltenden Schwangerschaftsrate. Innerhalb der r-FSH-Gruppe war die anhaltende Schwangerschaftsrate mit 15 Prozent signifikant geringer bei hohen Progesteronwerten ($> 4 \text{ nmol/l}$); bei geringeren Progesteronwerten ($\leq 4 \text{ nmol/l}$) lag die Schwangerschaftsrate dagegen bei 26 Prozent ($p = 0,035$) (6).

Einfluss auf das Endometrium

Am Ende der Stimulation kam es in der r-FSH-Gruppe zu einer statistisch signifikanten Veränderung in der Echogenität des Endometriums in Richtung »hyper-echogen« (6) verglichen mit der HP-hMG-Gruppe ($p = 0,023$). Innerhalb der r-FSH-Gruppe hatten Patientinnen mit hohen Progesteronwerten ($> 4 \text{ nmol/l}$) am Ende der Stimulation signifikant häufiger ein »hyperechogenes« Endome-

Kasten 2:

Staatlich geförderte ART – Teil der Familienpolitik?

Eine generelle Kostenübernahme der Assistierte Reproduktive Techniken (ART), wie die IVF beispielsweise, bei infertilen Paaren mit Kinderwunsch könnte helfen, den Geburtenrückgang in den EU-Ländern aufzuhalten. Dies ergab eine Studie des unabhängigen Markt- und Demografieforschungsinstituts RAND Europe, welche auf dem ESHRE-Kongress 2006 erstmals präsentiert wurde.

Ausgehend von Daten über die stark rückläufigen Geburtenraten in allen EU-Ländern, einer sehr wahrscheinlich zunehmenden Zahl subfertiler Paare und der zu erwartenden Überalterung der Bevölkerung – 2040 wird 1 von 4 Europäern über 65 Jahre alt sein – untersuchte die Studie den möglichen Einfluss einer generell staatlichen Kostenübernahme der ART auf die Geburtenrate. Eine solche Massnahme wäre als Teil der nationalen Familienpolitik zur Förderung der Familienbildung (wie steuerliche Anreize, Bereitstellung von Kindergartenplätzen usw.) zu verstehen, so der Standpunkt.

In der Studie wurden zwei europäische Länder, Grossbritannien und Dänemark, mit unterschiedlichen Kosten-erstattungssystemen bei ART miteinander verglichen: Analysiert wurde der Effekt einer öffentlichen Kosten-erstattung der ART, wie es in DK der Fall ist, auf die sogenannte totale Fertilitätsrate (TFR) respektive Geburtenrate. Es ergab sich, dass in GB die Rate der durch ART gezeugten Kinder in gleichem Masse angehoben würde, wie es in DK der Fall ist, nämlich von 0,2 (aktuell) auf 0,6 (in DK liegt die TFR aktuell bei 0,7). Laut Dr. Jonathan Grant, Direktor des Instituts, besteht hiermit der Nachweis, dass öffentlich geförderte ART als Teil einer sinnvollen Familienpolitik gelten kann.

Europäer hätten gern mehr Kinder – unter optimalen Bedingungen

Der aktuelle Trend zu einer Überalterung der Bevölkerung mit seinen klaffenden ökonomischen Herausforderungen für künftige Generationen beschäftigt EU-Parlament und -Kommission. Im »Green Paper« der EU wurde erkannt, dass die Europäer gern mehr Kinder hätten, aber aus wirtschaftlichen und sozialen Gründen immer häufiger darauf verzichten. Dr. med. Irena Belohorska, EU-Parlamentsabgeordnete und selbst Gynäkologin, lancierte kürzlich den Appell ans Parlament, dass die aus öffentlicher Hand bezahlte ART die Geburtenrate massgeblich steigern könnte. Dies sei umso wichtiger, weil schon heute 1 von 7 Paaren subfertil sei und sich diese Proportion künftig vermutlich steigern wird – vor allem weil sich immer mehr Frauen erst nach dem 35. Lebensjahr erstmals Kinder wünschten (Gründe: Berufstätigkeit, Partnerschaft, Folgen unerkannter Chlamydieninfektionen usw.).

Quellen:

Grant, J. et al.: www.rand.org/pubs/monographs/2004/RAND_MG206.sum.pdf

Green Paper: www.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/com/2005/com2005_0094en01.pdf

trium verglichen mit denen mit geringeren Progesteronwerten ($\leq 4 \text{ nmol/l}$). Es ist bekannt, dass Implantations- und Schwangerschaftsraten bei Frauen mit hoher Echogenität des Endometriums am Ende der Stimulation niedriger sind (7).

Dr. med. André Hazout, Paris, einer der Referenten am Symposium fasste zusammen: »Der grundlegende Differenzierungsfaktor zwischen Menopur® und r-FSH ist die hCG-bedingte LH-Aktivität. Die wissenschaftlichen und klinischen Resultate zeigen, dass das Vorhandensein von hCG mit einer besseren endokrinen und endometrialen Umgebung für eine optimale Follikelentwicklung und damit der Erzeugung von Top-Qualitätsembryonen für Implantation, Schwangerschaft und Lebendgeburtenrate verbunden ist.« (8) ■

Bärbel Hirrle

Quellen:

New perspectives on ART in the 21st century: clinical advances and public policy.

Symposium 1: The merit of science in ART; Symposium 2: Population ageing in Europe: The contribution of ART in mitigating demographic trends.

Media Briefing; organisiert von Ferring Pharmaceuticals anlässlich der 22. Jahrestagung der European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE 2006), Prag/CZ, 18. bis 21. Juni 2006.

Referenzen:

1. Nyboe Andersen A, Devroey P, Arce J-C for the MERIT (Menotrophin vs Recombinant FSH in vitro Fertilisation Trial) Group. A randomised trial (MERIT) comparing highly purified menotrophin and recombinant FSH in IVF. (Abstract O-054) Hum Reprod 2005; 20 (Suppl 1): i19.

2. European and Israeli Study Group on highly purified hMG versus rFSH. Efficacy and safety of highly purified menotrophin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fert Steril 2002; 78(3): 520–528.

3. Sørensen P and Arce J-C. Live birth rate in IVF cycles is significantly higher after stimulation with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH. 22nd Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology; June 18–21 2006; Prague, Czech Republic (Poster 322).
4. Arce J-C, Platteau P, Nyboe Andersen A, Ziebe S, Sørensen P, Smitz J. Impact of hCG levels in the mid-follicular phase during treatment with highly purified menotrophin on embryo quality and outcome in IVF cycles. 22nd Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology; June 18–21 2006; Prague, Czech Republic (Poster 369).
5. Smitz J et al.: Endocrine profile after stimulation with highly purified menotrophin and recombinant FSH in IVF cycles. *Human Reproduction* 2005; 20, Suppl. 1: Abstract O-0-56.
6. Nyboe Andersen, P Devroy Arce J-C: Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial, *Human Reproduction*, Advance Access published July 27th 2006.
7. Fanchin R et al.: New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in-vitro-fertilisation-embryo-transfer. *Fertility/Sterility* 2000; 74 (2): 274–281.
8. Prof. André Hazout, EHSRE Kongress 2006, Ferring-Symposium 1 («The merit of science in ART»), June 19th 2006, Abstract Book: 8–9.

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