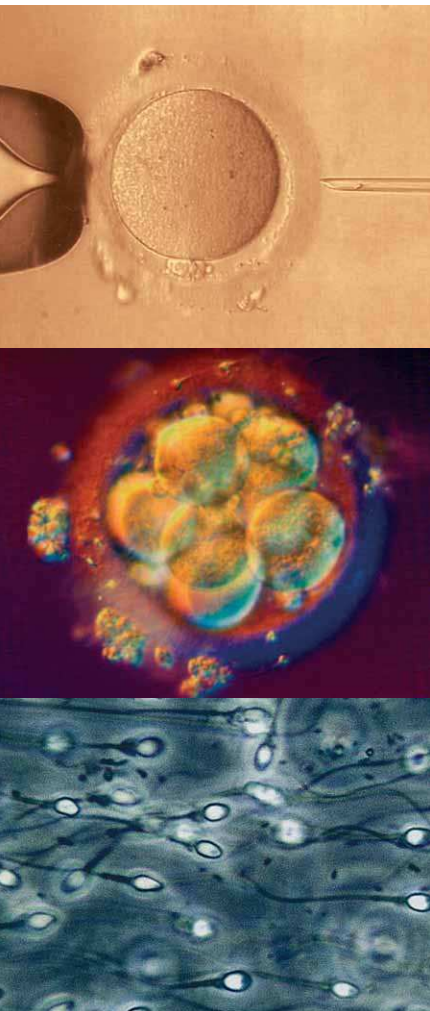


Journal für

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 2007; 4 (4), 219-230

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

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

Postmenopausale Miktionsprobleme, Inkontinenz und rezidivierende Harnwegsinfekte

LOKALE ESTROGENTHERAPIE WIRKUNGSVOLLER ALS SYSTEMISCHE BEHANDLUNG

Eine ausreichende Estrogenisierung ist Voraussetzung für den „reibungsfreien Ablauf“ der urogenitalen Funktionen. Deshalb klagen manche Patientinnen bereits in der frühen Postmenopause über atrophische Symptome, zum Teil auch unter einer systemischen Hormontherapie. Denn infolge der empfohlenen niedrigen Dosierungen läßt sich selten auch bei substituierten Frauen die „vaginale Gesundheit“ zu wünschen übrig.

Den Vertretern der Kassen ist oft nicht klar, daß trotz einer Hormontherapie die Estrogenspiegel im Urogenitaltrakt postmenopausaler Patientinnen nicht ausreichend sein können. Wie **Dr. Katrin Schaudig** vom Gynäkologikum in Hamburg berichtet, kommt es immer wieder zu Regreßansprüchen bei Ärzten, die zusätzlich zur Hormonbehandlung eine Lokaltherapie mit Estriol anordnen. Diese ist durchaus gerechtfertigt, wenn Zeichen einer Atrophie im Urogenitaltrakt vorliegen und die Patientin über entsprechende Symptome klagt.

Speziell bei Frauen ohne Hormontherapie sind Dyspareunie, Harninkontinenz, Nykturie und urogenitale Infektionen mit zunehmendem Abstand zur Menopause aufgrund des Hormonmangels häufiger. Diese Symptome sind durch die bewährte, konsequente Lokaltherapie mit Estriol zuverlässig und relativ schnell zu behandeln.

Estrogenrezeptoren sind in Vagina, Urethra, Blase und Beckenbodenmuskulatur nachgewiesen. Im Be-

reich der ableitenden Harnwege und des Beckenbodens wirken Estrogene über Estrogenrezeptoren, die sich in den Epithelien der Urethra, des Blasenhalses (insbesondere des Trigonum vesicae) sowie im Beckenbodengewebe (Muskulatur und Bindegewebsstrukturen) und im Halteapparat befinden. Die Stimulierung der Rezeptoren führt zu einer verstärkten Proliferation des Harnröhrenepithels und fördert auch die periurethrale Durchblutung sowie die Kollagensynthese im Bereich des Beckenbodens. Eine Erhöhung des urethralen Verschußdrucks durch eine vaginale Estrioltherapie ist belegt. Darüber hinaus normalisiert sich unter einer Estrogensubstitution der pH-Wert der Scheide und in der Folge auch die Scheidenflora. Wird für die lokale Substitution Estriol (wie etwa Oekolp®) nach dem üblichen Regime eingesetzt, sind keine unerwünschten Wirkungen auf Endometrium, Brust und Gefäße zu erwarten.

Besserung von Inkontinenz

Die Estrogentherapie ist bei reiner Streßinkontinenz umstritten, bei Dranginkontinenz und gemischten Formen dagegen ist die Wirkung durch zahlreiche Untersuchungen belegt. So zeigte eine prospektive Studie bei 600 postmenopausalen Frauen mit Symptomen der Streß- und/oder Dranginkontinenz nach sechswöchiger Therapie mit Estriol-Ovula (0,5 mg Estriol täglich über drei Wochen, danach zweimal wöchentlich) eine subjektive Besserung der Symptome. Die willkürliche Blasenkontrolle und Drangsymptomatik waren bei 80 % der Patientinnen gebessert, die erhöhte Miktionsfrequenz reduzierte sich auf die Hälfte [1].

Praktisch wichtig ist für Schaudig in diesem Zusammenhang vor allem die Wirkung auf die Nykturie: Mit der verminderten Zahl der nächtlichen „Episoden“ durch eine konsequente Estrogentherapie reduziert

sich die Sturzgefahr und damit das erhöhte Frakturrisiko älterer Patientinnen.

Wirksam ist die Lokaltherapie mit Estriol auch bei überaktiver oder instabiler Blase. 88 Patientinnen wurden mit 1-mg-Ovula oder Placebo über 6 Monate behandelt. In der Verumgruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der urogenitalen Atrophie, subjektiv besserte sich die Inkontinenz bei 68 % der Frauen in der Verum- und 16 % der Placebogruppe. Urodynamisch konnte ein ausgeprägter Anstieg des mittleren maximalen Urethral- und Verschußdrucks unter der Estrioltherapie belegt werden, zusätzlich eine verbesserte abdominale Druckübertragung zur proximalen Urethra [2].

Prophylaxe von rekurrenden Harnwegsinfekten

Nachweislich wirksam ist die vaginale Applikation von Estrogenen zur Prophylaxe rezidivierender Urogenitalinfekte, wie eine doppelblind-randomisierte placebokontrollierte Studie mit Estriol-Creme bei 93 postmenopausalen Patientinnen ausweist [3]: Im Verlauf der achtmonatigen Therapie war die Inzidenz von Harnwegsinfekten in der Verumgruppe signifikant niedriger als im Placeboarm (0,5 vs. 5,9 Episoden). Zusätzlich kam es bei knapp zwei Drittel der Frauen in der Estriolgruppe zur erneuten Kolonisation mit Laktobazillen. Der Scheiden-pH-Wert sank innerhalb von 4 Wochen von 5,5 auf 3,8 und lag bei Therapieende bei 3,6, während er unter Placebo nicht verändert wurde.

Daß die Lokaltherapie mit Estriol auch jungen Frauen helfen kann, die unter niedrig dosierten Pillenpräparaten über eine trockene Scheide klagen oder aber an rezidivierenden Harnwegsinfekten leiden, ist weniger bekannt. Eine österreichische Arbeitsgruppe [4] hat 30 dieser jungen, mehrfach antibiotisch

vorbehandelten Frauen detailliert untersucht und bei der Zystoskopie in allen Fällen Metaplasien im Trigonom und ein vulnerables, stark vaskularisiertes Urothel objektiviert – klare Zeichen atrophischer Veränderungen. Die vierwöchige Lokaltherapie mit 1 mg Estriol – über 14 Tage täglich, dann zweimal wöchentlich – führte zur Normalisierung des Blasenepithels und weitgehender Rezidivfreiheit über den Beobachtungszeitraum von nahezu einem Jahr.

Literatur:

1. Schmidbauer CP. [Vaginal estriol administration in treatment of postmenopausal urinary incontinence]. Urologe [A] 1992; 31: 384–9.
2. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, Marci R, Cosmi E. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. Menopause 2004; 11: 49–56.
3. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329: 753–6.
4. Pinggera GM, Feuchtnner G, Frauscher F, Rehder P, Strasser H, Bartsch G, Herwig R.

Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. Eur Urol 2005; 47: 243–9.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:

*Dr. Kade
Pharmazeutische Fabrik GmbH
René Munzert
D-12277 Berlin, Rigistraße 2
E-Mail: info@kade.de*

Optimierte Hormontherapie

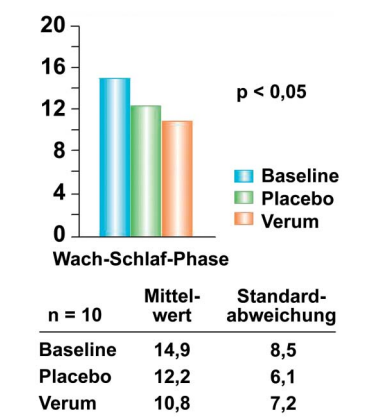
MIT NATÜRLICHEN HORMONEN DIE HÖCHSTE SICHERHEIT

Eine differenzierte Hormontherapie startet möglichst frühzeitig und niedrig dosiert. Optimal ist bei Estrogenen dazu die transdermale Zufuhr, da hierfür ein Zehntel der oralen Dosis ausreicht und das Thromboserisiko nicht ansteigt. Mikronisiertes Progesteron als idealer Kombinationspartner bewirkt dabei nach neuesten Studienergebnissen keine zusätzlichen Risiken, weder im venösen noch im arteriellen Schenkel, und führt auch nicht zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko. Es verfügt über einen willkommenen Zusatznutzen: Die abendliche Einnahme bessert Einschlafstörungen und reduziert Wachphasen im ersten Nachtdrittel auf die Hälfte.

Professor Alfred Wolf, Ulm, setzt bei der Hormontherapie fast nur noch auf transdermale Estrogene, weil sie eine minimale Dosierung erlauben. Verglichen mit der oralen Gabe entstehen bei gleicher Wirksamkeit keine überhöhten, sondern physiologische Serumspiegel (etwa 50 statt 100 pg/ml) – und damit weniger Nebenwirkungen, erklärte der Gynäkologe im Rahmen eines Symposiums des Unternehmens Dr. Kade/Besins bei der 7. Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging-Medizin in München. Im Gegensatz zur oralen Estrogengabe, unter der das Risiko für venöse Thrombosen auf das Vierfache steigt, nimmt diese Gefahr bei transdormaler Zufuhr (etwa in Form von Gynokadin®-Dosierring) nicht zu. Selbst bei Frauen mit Adipositas oder Gerinnungsstörungen resultiert keine wesentliche zusätzliche Steigerung.

Für das Thromboserisiko ist nach jüngsten Ergebnissen aber auch die Art des Gestagens wichtig: Für die

Abbildung 1: Zahl der Wach-Schlaf-Wechsel. Die Wach-Schlaf-Phasen verkürzten sich in der ersten Nachthälfte um 27 %. (Mod. nach [3]), Quelle: Dr. Kade/Besins



Kombination transdormaler Estrogene mit Norpregnan-Abkömmlingen weist die Fall-Kontroll-Studie ESTHER [1] ein erhöhtes Thromboserisiko aus. Das ist bei oraler Gabe von mikronisiertem Progesteron nicht der Fall.

Das natürliche Hormon als Kombinationspartner ist offensichtlich an der Brust am sichersten, wie die neueste Auswertung der Kohortenstudie E3N [2] mit inzwischen 80.377 Frauen und 2354 Mammakarzinomen zeigt: Sowohl bei der Therapie mit Estrogenen alleine (RR 1,29) als auch in Kombination mit synthetischen Gestagenen (RR 1,69) resultierte ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Wurden dagegen Estrogene mit mikronisiertem Progesteron kombiniert, war das Risiko nicht gesteigert (RR 1,00). Dieser Unterschied zwischen den Gestagenen ist vor kurzem auch in die Fachinformation aufgenommen worden.

Abendliches Progesteron bessert Einschlafprobleme

In der Peri- und Postmenopause leiden 40–70 % der Frauen an Schlafproblemen, insbesondere beim Einschlafen. Diese sind durch die abendliche Gabe von natürlichem

Progesteron (300 mg Utrogest®) objektiv und subjektiv zu bessern, berichtete **Dr. Petra Schüssler** aus München und zitierte dazu eine placebokontrollierte Cross-over-Studie [3] des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie: In der Polysomnographie nahmen die Wachphasen im ersten Nachtdrittel auf die Hälfte ab, die Wach-Schlaf-Phasen verkürzten sich in der ersten Nachthälfte um 27 % (Abb. 1). Unerwartet war für die Psychiater der Befund, daß unter Progesteron der REM-Schlaf zunahm, besonders ausgeprägt ebenfalls in der ersten Nachthälfte. Diese bessere Schlafkontinuität berichteten die Probandinnen im Fragebogen als „tieferen Schlaf und besseres Einschlafen“.

Insgesamt stuft die Referentin die Ergebnisse ihrer Studie mit Progesteron als eindeutiger ein als die Resultate der Schlaf-EEG-Untersuchungen, die bisher mit Estrogenen vorliegen.

Literatur:

1. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; ESTHER and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259–65.
2. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2007 (im Druck).
3. Schüssler P, Kluge M, Dresler M, Yassouridis A, Held K, Zihl J, Steiger A. Effects of progesterone on sleep and cognition in healthy postmenopausal women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 493 (P28).

Quelle:

Lunch-Symposium Dr. Kade/Besins Pharma GmbH, 7. Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Präventive und Anti-Aging Medizin (GSAAM), 11. Mai 2007, München.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:

Dr. Kade/Besins Pharma GmbH
René Munzert
D-12277 Berlin, Rigistraße 2
E-Mail: info@kade.de

PERGOVERIS® ZUGELASSEN

Pünktlich zum ESHRE-Kongreß ist das jüngste komplett rekombinante Produkt von Merck Serono zugelassen worden: Pergoveris®, das in einem konstanten Verhältnis von 2:1 rekombinantes FSH und LH enthält, ist zugelassen für Frauen mit ausgeprägtem Mangel an FSH und LH. Als schwerwiegender LH-Mangel ist ein Serumwert von unter 1,2 IU/l definiert. Das Produkt, das erstmals zwei konsistente und rekombinante

Gonadotropine kombiniert und exakt dosiert enthält, wird im Herbst 2007 in den deutschen Markt eingeführt. Pergoveris® komplettiert das Portfolio von Merck Serono in der Reproduktionsmedizin, das nun eine rekombinante Alternative zu HMG anbietet.

Das forschende Biotech-Unternehmen will nach Angaben seines weltweiten Marketing-Direktors, **Dr. Richard Douge**, auch in Zukunft die Forschung vorantreiben und jährlich 25 % der Erträge in Forschung und Entwicklung investieren.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



*Serono GmbH – Ein Unternehmen der Merck Serono S. A.
Dr. Stefan Kurze
D-85716 Unterschleißheim
Freisinger Straße 5
E-Mail:
stefan.kurze@merckserono.net*

GNRH-ANTAGONISTEN IN DER STIMULATIONSTHERAPIE

A. Chandra, J. Luckhaus, D. Foth, T. Frambach, A. Bilgicyldirim, S. von Otte, Th. Müller

Seit Schally 1971 [1] das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) erstmals isolierte, die Struktur aufklärte und die Synthese gelang, sind mehr als 3000 Analoga des GnRH synthetisiert worden. Agonisten wie Triptorelin, Leuprorelin, Goserelin und Buserelin werden heute häufig sowohl bei der Behandlung hormonabhängiger Tumoren als auch in der Reproduktionsmedizin eingesetzt.

Die Entwicklung von Antagonisten des GnRH dauerte wesentlich länger, da die ersten Präparate noch mit schweren allergischen Reaktionen assoziiert waren. Erst die GnRH-Antagonisten der dritten Generation, Cetrorelix und Ganirelix, die seit 1999 verfügbar sind, verfügen hier über die notwendige Sicherheit [2].

Die Antagonisten bieten vom Wirkprofil her klare Vorteile gegenüber den Agonisten. Antagonisten führen zu einer raschen und reversiblen Blockade des GnRH-Rezeptors. Dies erlaubt den Einsatz erst in der mittelfollikulären Phase, wenn ein LH-Anstieg tatsächlich droht. GnRH-Agonisten dagegen aktivieren den Rezeptor und führen zu einer Entleerung des hypophysären Gonadotropinspeichers und einer anschließenden Desensibilisierung der Rezeptoren. Damit wird der gewünschte Suppressionseffekt erst nach einer initialen Stimulationsphase, dem sogenannten „flare-up“ erzielt. Bedingt durch die erforderliche Vorbehandlung kann es gelegentlich zu ovariellen Zysten, Östrogenmangelsymptomen und einer verzögerten Ansprechbarkeit der Hypophyse nach dem Absetzen des Agonisten führen [3]. Zudem wird in der Regel eine höhere Gonado-

tropinmenge für die Stimulation benötigt.

Aufgrund der mangelnden Alternativen in den 1980er und 1990er Jahren etablierten sich die GnRH-Agonisten als „Goldstandard“ zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstiegs. Für sie gibt es einen langen Zeitraum der Erfahrung in der klinischen Anwendung. GnRH-Antagonistenprotokolle finden häufiger Anwendung als „second choice“ nach erfolgloser Therapie im Agonistenprotokoll oder bei Patientengruppen mit von vornherein schlechterer Prognose wie z. B. bei älteren Patientinnen [4, 5]. Dies führte dazu, daß bei den bisher durchgeführten Studien die erzielten Schwangerschaftsraten etwas niedriger ausgefallen sind als bei Agonistenprotokollen [6]. Analysiert man aber die Behandlungsprotokolle von Frauen mit gleichen Voraussetzungen, z. B. jüngere Frauen mit tubarer Sterilität, sind keine Unterschiede erkennbar [5].

Die klinische Akzeptanz der Antagonisten ist noch relativ gering, obwohl das Antagonistenprotokoll mit einer Reihe von Vorteilen verbunden ist. Die Gesamtbehandlungsdauer ist deutlich verkürzt und der durchschnittliche Gonadotropinverbrauch niedriger als im langen Agonistenprotokoll. Darüber hinaus zeigen die Studienergebnisse eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines schweren Überstimulationssyndroms (OHSS) [6, 7] und, wie oben erwähnt, kommen die mit dem „flare-up“ verbundenen möglichen Beschwerden bei den Antagonistenprotokollen nicht vor.

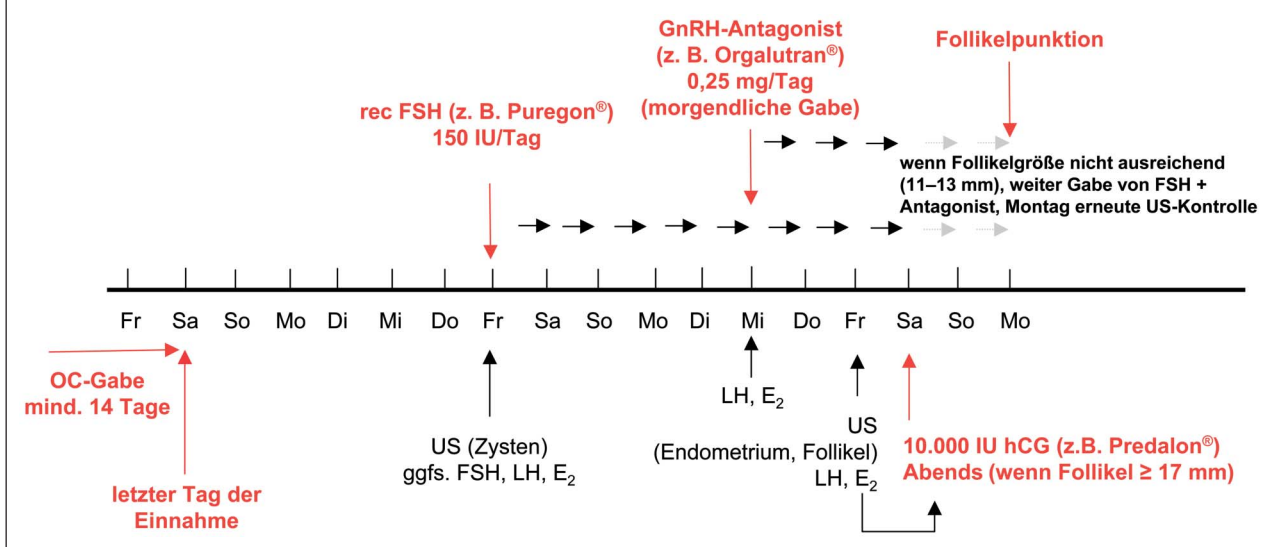
Die Stimulation mit GnRH-Antagonisten ist insgesamt milder und erlaubt zudem eine individuell auf die Patientin zugeschnittene Behandlung, indem der Antagonist erst dann verabreicht wird, wenn ein vorzeitiger LH-Anstieg droht. Ein Aspekt, der immer mehr an Bedeutung gewinnt, da für die Patientin nicht nur die Erfolgswahrscheinlichkeit pro

Stimulationszyklus, sondern auch die psychischen, körperlichen und finanziellen Belastungen während der gesamten Behandlungszeit wichtig sind. Nicht von ungefähr sind die Drop-out-Raten bei Kinderwunschbehandlungen heute noch sehr hoch. Kürzere und mildere Behandlungen, die weniger belasten, könnten diese reduzieren und so letztendlich zu einer höheren Effizienz führen [8].

Im folgenden soll ein „Standard“-Antagonistenprotokoll dargestellt werden, das bei allen Frauen mit normaler Reaktion auf Gonadotropin einsetzbar ist (Abb. 1).

- Da keine Vorbehandlung mit einem GnRH-Agonisten stattfindet, sollte mit der FSH-Stimulation am 3. Tag des Menstruationszyklus begonnen werden.
- Am Tag 6 nach der letzten OC-Einnahme beginnt die Stimulation mit 150 IU recFSH. Zuvor sollte noch eine Ultraschallkontrolle von Gebärmutter und Ovarium zum Ausschluß von Zysten erfolgen. Ggfs. ist eine Bestimmung von FSH, LH und Estradiol sinnvoll.
- Am Tag 6 nach der Stimulation wird zusätzlich 0,25 mg GnRH-Antagonist gegeben. Die Gabe erfolgt am günstigsten morgens, zuvor sollte eine Kontrolle von LH und Estradiol erfolgen.
- Zwei Tage nach Beginn der Antagonistengabe erfolgt eine Ultraschallkontrolle des Endometriums (mind. 8 mm) und der Follikelgröße, sowie eine erneute Kontrolle von LH und Estradiol.
- Wenn der Leitfollikel eine Größe von ≥ 17 mm erreicht hat, erfolgt spätestens 36 Stunden später eine einmalige Gabe von 10.000 IU hCG zur Ovulationsinduktion.
- Wenn die Follikelgröße noch nicht ausreichend ist, sollten FSH und Antagonist weiter gegeben und 2–3 Tage später erneut eine Ultraschalluntersuchung vorgenommen werden.
- Die Follikelpunktion erfolgt dann ca. weitere 36 Stunden später.

Abbildung 1: Empfehlung für ein Antagonistenprotokoll bei Normal-Respondern. Quelle: Organon GmbH.



Timing des Antagonistenprotokolls

Als ein Vorteil des Agonistenprotokolls wird die Planbarkeit der Behandlung angesehen. Nachdem nach ca. 7–10 Tagen der hypogonadotrope Status erreicht ist und damit der Zyklus der Frau außer Kraft gesetzt wurde, kann die Stimulation zu einem beliebigen Zeitpunkt begonnen werden. Im Antagonistenprotokoll ist der Beginn der Stimulation vom Menstruationszyklus abhängig. Die Gonadotropingabe beginnt in der Regel am 2. oder 3. Zyklustag, aber auch im Antagonistenprotokoll ist eine „Programmierung“ des Termins der Follikelpunktion möglich, indem man eine Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum vorschaltet. Negative Auswirkungen auf das Ergebnis der Stimulationstherapie durch die Vorbehandlung konnten in entsprechenden Untersuchungen nicht festgestellt werden [9, 10].

Wenn bei einem Beginn der Stimulation am 2. oder 3. Tag der Menstruation mit einer Follikelpunktion an einem Wochenende zu rechnen ist, kann der oben beschriebene

Behandlungszyklus mit Hilfe eines monophasischen oralen Kontrazeptivums (OC) entsprechend gesteuert werden. Hierbei empfiehlt sich folgendes Vorgehen (Abb. 1):

- Einnahme eines monophasischen oralen Kontrazeptivums über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen, letzte Einnahme an einem Samstag.
- Beginn der FSH-Stimulation am Tag 6 (Freitag) nach der letzten OC-Einnahme.
- Gabe des GnRH-Antagonisten am Tag 6 der FSH-Stimulation (Mittwoch).
- Ultraschallkontrolle 2 Tage nach Beginn der Gabe des GnRH-Antagonisten (Freitag).
- Ovulationsinduktion mit 10.000 IU hCG spätestens 36 Stunden später (Samstag abend).
- Follikelpunktion ca. 36 Stunden später (Montag morgen).
- Wenn die Follikelgröße noch nicht ausreichend ist, erneute Ultraschallkontrolle Montag morgen.

Bei „low respondern“ (ältere Frauen, erhöhter FSH-Wert am 3. Zyklustag) sollte auf eine OC-Vorbehandlung verzichtet werden, da da-

durch die Eizellausbeute möglicherweise zu gering ausfallen wird.

Die Antagonistengabe beginnt wie beim „Standardprotokoll“ am Tag 6 der FSH-Stimulation. Parallel empfiehlt sich eine Ultraschallkontrolle der Follikelgröße sowie eine E₂- und LH-Bestimmung. Zu beachten ist dabei, daß der Estradiolanstieg stetig sein sollte und LH konsequent supprimiert bleibt. Alternativ kann die Antagonistengabe ab einer Follikelgröße von 14 mm begonnen werden. Der LH-Wert sollte nicht höher als 1,5–2 IU/L liegen. Wenn der Wert höher als 3 IU/L liegt, deutet dies möglicherweise auf eine Pulsatilität hin. In diesem Fall empfiehlt sich, die Dosis des Antagonisten auf 2 × 0,25 mg täglich (verteilt auf morgens und abends) zu erhöhen. Gleiches gilt bei einer Follikelgröße ≥ 15/16 mm. Die Ovulationsinduktion mit 10.000 IU hCG sollte ebenfalls bei einer Größe des Leitfollikels von 17 mm erfolgen. Ein Zuwarten bringt keine Vorteile [11].

Bei Verdacht auf „high responder“ unterscheidet sich das Stimulationsprotokoll nur insofern, als die Stimu-

lation mit einer geringeren Dosis (100 IU) FSH begonnen werden sollte.

Literatur:

- Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH)- and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology and clinical studies. *Fertil Steril* 1971; 22: 703–21.
- Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmüller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788–91.
- Varney NR, Syrop C, Kubu CS, Struchen M, Hahn S, Franzen K. Neurophysiologic dysfunction in women following leuprolide acetate induction of hypooestrogenism. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 53–7.
- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Hum Reprod* 2005; 20: 2373–5.
- Engel JB, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction: pregnancy rate. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 84–7.
- Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH-analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 651–71.
- Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17: 874–5.
- Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, Broekmans FJ, Passchier J, Te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 369: 743–9.
- Fischl F, Huber JC, Obruca A. Zeitliche Optimierung der kontrollierten Hyperstimulation in Kombination mit GnRH-Antagonisten und Ovulationshemmer in einem IVF-Programm. *J Fertil Reprod* 2001; 11: 50–1.
- Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 352–7.
- Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Prolongation of the follicular phase in in vitro fertilization results in a lower ongoing pregnancy rate in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulation hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2004; 82: 102–7.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



Organon GmbH
D-85764 Oberschleißheim
Mittenheimer Straße 62
Tel. 089/31562-00
E-Mail: info@organon.de

MENOGON® HP – HOCHGEREINIGTES hMG

Exogene Gonadotropine, insbesondere hMG-Produkte, werden zur Behandlung der Infertilität seit den 1960er Jahren eingesetzt. Als Folge immer ausgereifterer Produktionstechniken wurde eine Vielzahl von Gonadotropin-Präparaten entwickelt.

Die aktive Substanz von Menogon® HP ist Menotropin bzw. humanes menopausales Gonadotropin (hMG). Menogon® HP enthält FSH- und LH-Aktivität in einem Verhältnis von 1:1. Jede Ampulle Menogon® HP enthält 75 IE FSH- und 75 IE LH-Aktivität.

Menogon® HP ist eine hochgereinigte Formulierung des Menotropins

Die hohe Reinheit von Menogon® HP hat zwei bedeutende Vorteile:

- Erstens kann die Applikation von Menogon® HP subkutan erfolgen, was meist einfacher und weniger schmerzhaft ist als eine intramuskuläre Injektion. Außerdem ist eine Selbstapplikation durch die Patientinnen möglich, was den Komfort für die Patientinnen und die Compliance zusätzlich erhöht.
- Zweitens enthält Menogon® HP bedeutend weniger inaktive Inhaltsstoffe als konventionelles hMG und verringert so die Bedenken von Patientinnen und Pflegepersonal hinsichtlich unerwünschter Reaktionen an der Injektionsstelle.

Menogon® HP bietet der Patientin gleichzeitig die klinischen Eigenschaften eines Kombinationspräparates aus FSH- und LH-Aktivität sowie den Komfort und die praktischen Vorzüge von subkutan verabreichten, hochgereinigten Produkten.

Der Herstellungsprozeß von Menogon® HP ist zu Beginn identisch mit der Produktion von herkömmlichem hMG.

Menogon® HP durchläuft dasselbe gründliche Screening, die Virenuntersuchung, die Sterilisation und die chromatographischen Reinigungsverfahren wie Menogon® und andere hMG-Produkte, um das Risiko einer Kreuz-Kontamination zu eliminieren und um Kontaminationsprodukte zu beseitigen.

Die weitere Entwicklung des Herstellungsprozesses von Menogon® HP hatte das Ziel, hMG noch weiter zu reinigen und die zur Affinitätschromatographie verwendeten biologisch abgeleiteten Liganden wie mono- oder polyklonale Antikörper, Rezeptoren und Lektine zu eliminieren.

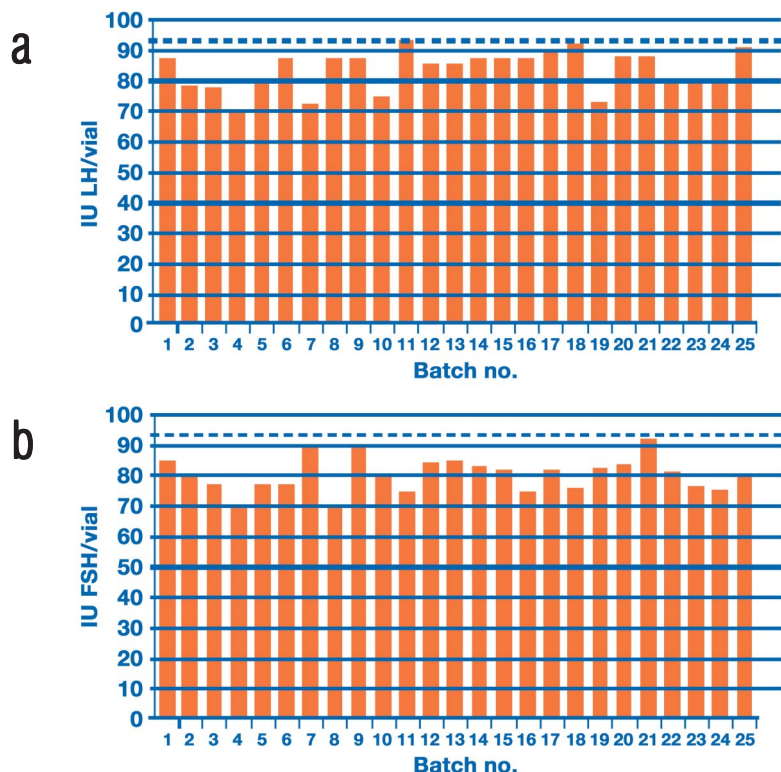
Bei diesem Herstellungsprozeß werden ausschließlich etablierte physiko-

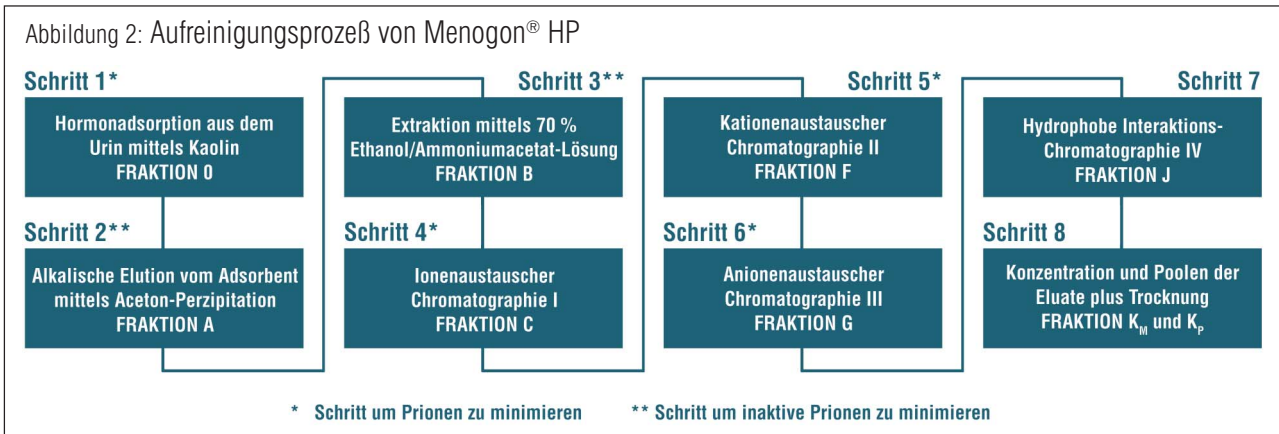
chemische Prozesse wie Ionenaustausch, hydrophobische Interaktion und Gelfiltrations-Chromatographie verwendet.

Menogon® HP wird am Ende des Herstellungsprozesses zusätzlichen chromatographischen Reinigungsschritten unterworfen, was eine Reduktion von inaktiven Inhaltsstoffen und eine Erhöhung der Reinheit um den Faktor 50 im Vergleich zu herkömmlichen hMG-Präparaten zur Folge hat.

Das Endprodukt wird zudem unter Verwendung von hochsensiblen Polymerase-Kettenreaktions-Techniken (PCR) getestet, um sicherzustellen, daß Viren, einschließlich HIV, Hepatitis B und C, entfernt wurden.

Abbildung 1: a) LH- und b) FSH-Aktivitätsergebnisse von 25 aufeinander folgenden Menogon® HP-Batches (gepunktete Linien: untere und obere Aktivitätsgrenze gemäß British Pharmacopeia)





Ferner sind die Produktionsschritte bei der Herstellung von Menogon® HP sorgfältig validiert und nachweislich in der Lage, große Mengen einer Vielzahl von Viren zu zerstören bzw. zu deaktivieren.

Die Reinigungsverfahren im Rahmen der Herstellung von Menogon® HP

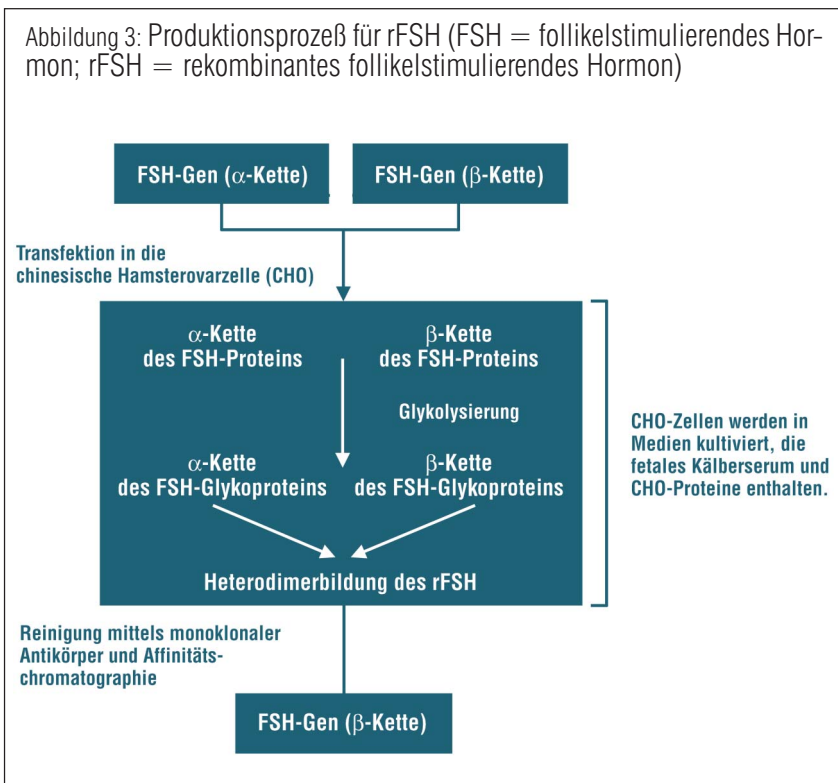
entfernen bzw. inaktivieren mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Prionen.

Der hohe Reinheitsgrad von Menogon® HP im Vergleich zu herkömmlichem hMG und rFSH läßt sich mittels SDS-PAGE-Analyse demonstrieren. Menogon® HP wird strengen Kontrollen unterzogen, um eine

Batch-zu-Batch-Konsistenz hinsichtlich der LH- und FSH-Aktivität sicherzustellen (Abb. 1a, b).

Eine neuere Studie hat bestätigt, daß Menogon® HP ein hohes Maß an Batch-zu-Batch-Konsistenz aufweist, vergleichbar mit rFSH (GONAL-F). Die Batch-zu-Batch-Varianz ist unabhängig vom Herstellungsverfahren (Filled-by-Bioassay oder Filled-by-Mass) für das rekombinante Präparat (GONAL-F).

Das gute biologische Sicherheitsprofil der urinären Produkte von Ferring wird garantiert durch die Urinsammlung in einem Land, das frei von BSE und der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung ist, sowie durch strenge Kriterien der Spenderinnenauswahl und einen Herstellungsprozeß, der die Kontamination mit Viren und Prionen minimiert [1]. Der Urin wird im Großraum Buenos Aires, Argentinien, gesammelt, der durch das „Committee for Proprietary Medicinal Products“ (CPMP) in die globale BSE-Risikokategorie I eingestuft wurde – die sicherste Stufe [2]. In der Kategorisierung des „Office International des Epizooties“ (OIE) der WHO gehört Argentinien zu den bisher einzigen vier BSE-sicheren Ländern. Laut WHO gehört Urin ferner zur niedrigsten Risikokategorie humaner Gonadotropinquellen. Spender werden gescreent und können aus verschiedenen



Gründen ausgeschlossen werden, z. B. wenn sie für einen gewissen Zeitraum außerhalb Südamerikas gelebt haben oder an neurologischen Krankheiten leiden.

Die Gonadotropine werden aus dem postmenopausalen Urin durch Filtration, Partionierungsschritte, sowie diverse chromatographische Verfahren separiert, wie in Abbildung 2 dargestellt.

Diese Art der Gonadotropingewinnung kann das Vorhandensein von Prionen reduzieren, wenngleich dies noch zu bestätigen ist. In den vergangenen 40 Jahren gab es keine berichteten Fälle von iatrogener Prionenerkrankung als Folge einer Infertilitätsbehandlung mit urinären

Gonadotropinen. Sollte ein solcher Fall aufgetreten sein, wäre er sicherlich entdeckt worden, wie beim Auftreten von vCJD nach der Behandlung mit humanen Wachstumshormonen.

Bei der Herstellung von Menogon® HP werden im Gegensatz zu rekombinanten Produkten die in Zellen chinesischer Hamsteroovarien (CHO) produziert und in fötalem Kälberserum kultiviert werden (Abb. 3), keine Zellkulturen oder Tierblutprodukte verwendet, die Kontaminationen aufweisen könnten.

Literatur:

1. Wolfenson C, Groisman J, Couto AS, Hedenfalk M, Cortvrindt RG, Smitz JE, Jespersen S. Batch-to-batch consistency of

human-derived gonadotrophin preparations compared with recombinant preparations. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 442–54.

2. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on the geographical risk of bovine spongiform encephalopathy (GBR) in Argentina. Available at: <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome-en.html>. 2003.

Weitere Informationen und verantwortlich für den Inhalt:



*Ferring Arzneimittel GmbH
Dr. Reiner Schmedemann
D-24103 Kiel, Fabrikstraße 7
Tel. 0431/5852-170
Fax 0431/5852-32*

*E-Mail:
reiner.schmedemann@ferring.com*

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
