

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Jonat)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

UNTERSUCHUNG DER RESPONSE AUF FOLLITROPIN
ALFA UND FOLLITROPIN BETA BEI
STERILITÄTSPATIENTEN

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
HEIKE HOPPE
aus Bremen
Kiel 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Mettler, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jünemann, Klinik für Urologie und Kinderurologie
Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2013
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 24.06.2013
gez.: Prof. Dr. Jonat

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 5 |
| 2. Material und Methoden | 10 |
| 2.1 Estradiolwerte der Stimulationszyklen | 10 |
| 2.2 Puregon | 13 |
| 2.3 Gonal-f | 16 |
| 2.4 Gonal-f vs. Puregon: Dosisgruppen im Vergleich | 17 |
| 2.5 Gonal-f vs. Puregon: Patientengruppen im Vergleich | 18 |
| 3. Ergebnisse | 20 |
| 3.1 Estradiolwerte der Gr. Puregon 200 IU | 20 |
| 3.2 Puregon | 25 |
| 3.3 Gonal-f | 34 |
| 3.4 Gonal-f und Puregon: Dosisgruppen im Vergleich | 41 |
| 3.5 Gonal-f und Puregon: Patientengruppen im Vergleich | 44 |
| 4. Diskussion | 47 |
| 4.1 Estradiolwerte der Stimulationszyklen | 47 |
| 4.2 Puregon | 49 |
| 4.3 Gonal-f | 51 |
| 4.4 Gonal-f vs. Puregon: Dosisgruppen im Vergleich | 52 |
| 4.5 Gonal-f vs. Puregon: Patientengruppen im Vergleich | 53 |
| 5. Zusammenfassung | 55 |

Literaturverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| Altersgr. | Altersgruppe |
| BMI | Body-Mass-Index |
| β-HCG-Messung | Messung der Beta Untereinheit des humanen Choriongonadotropin |
| CHO-Zellen | Ovarialzellen des chinesischen Hamsters |
| COH | kontrollierte ovarielle Stimulation |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| FSH | follikelstimulierendes Hormon |
| gew. Eizellen | gewonnene Eizellen |
| GIFT | Gamete-Intra-Fallopian-Transfer |
| Gr. | Gruppe |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| hCG | humanes Choriongonadotropin |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IU | international Units |
| IU/L | international Units/Liter |
| IVF | In-vitro-Fertilisation |
| MZP | Messzeitpunkt |
| SNP | Einzelnukleotidpolymorphismen |
| Tab. | Tabelle |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1. Einleitung

Der seit einigen Jahrzehnten zu verzeichnende spätere Kinderwunsch vieler Paare ist mit der Abnahme der natürlichen Fruchtbarkeit der Frau mit zunehmendem Alter ein häufiger Grund für ungewollte Kinderlosigkeit (Baird *et al.* 2005).

Dies hat im vergangenen Jahrzehnt zu einer deutlichen Zunahme reproduktionsmedizinischer Eingriffe geführt. Laut deutschem IVF-Register ist die Anzahl aller Eingriffe (IVF, ICSI, IVF/ICSI, GIFT- und Kryotransfer-Behandlungen) von 61.531 im Jahr 2000 auf 75.928 im Jahr 2010 gestiegen (deutsches IVF-Register).

Diese Zunahme hat zu einem erhöhten Forschungsbedarf im Bereich der Reproduktionsmedizin geführt, was die zahlreichen Studien und Veröffentlichungen, insbesondere zur In-vitro-Fertilisation, der letzten Jahre widerspiegeln.

Vor jeder IVF- oder ICSI-Behandlung findet eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation (COH) statt. Das klinische Problem der COH besteht darin, den Estradiolanstieg der nächsten Tage infolge der hohen Gonadotropingaben abzuschätzen, um eine Hyper- oder auch Hypostimulation zu vermeiden. In der klinischen Praxis hat sich die vereinfachende Annahme durchgesetzt, dass sich der Estradiolwert alle zwei Tage verdoppelt.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie ist es, diese Hypothese zu überprüfen. Hierfür wurden die Daten von 306 Patientinnen, die sich zwischen Januar 1999 und Juli 2000 in der Kinderwunschsprechstunde der Frauenklinik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ovariell hyperstimuliert haben lassen, analysiert. Von den 306 Patientinnen wurden 117 mit Follitropin alfa (Gonal-f) und 189 Patientinnen mit Follitropin beta (Puregon) im „long protocol“ ovariell hyperstimuliert. Der Zeitraum von Januar 1999 bis Juli 2000 wurde für die zu untersuchenden Stimulationszyklen ausgewählt, da während dieser Zeit beide Gonadotropine zu gleichen Teilen in der Stimulationstherapie eingesetzt wurden und kein Medikament bevorzugt wurde.

Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen zur Auswahl der optimalen Stimulationsdosis für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation (Check *et al.* 2007; Fernandez-Shaw *et al.* 2008; Lekamge *et al.* 2008; Popovic-Todovic *et al.* 2003; Rombauts *et al.* 2007; Siristatidis *et al.* 2007) und zu vorhersagbaren Faktoren für die ovarielle Response (Saldeen *et al.* 2007). Andere Autoren (Galache Vega *et al.* 2003; Orvieto *et al.* 2007) haben den Estradiolwert am Tag der HCG-Gabe durch die Anzahl der entnommenen Eizellen dividiert. Saucedo de la Llata *et al.* (2003) haben den Einfluss der Höhe des Estradiolwertes am Tag der HCG-Gabe auf die Schwangerschaftsrate näher untersucht.

Was in der Literatur bisher fehlte, ist eine Untersuchung zum pharmakodynamischen Anstieg des Estradiolspiegels infolge der hohen Gonadotropingaben.

Deshalb erfolgte in dieser Studie die Untersuchung pharmakodynamischer Aspekte der rekombinanten Gonadotropine, um die Dosis-Wirkungs-Beziehung besser zu verstehen. Zudem wurde untersucht, ob sich Puregon und Gonal-f bezüglich des Estradiolanstiegs unterscheiden.

Hierzu wurde die Response von Gonal-f und Puregon auf den Estradiolwert innerhalb der COH ab dem 6. Stimulationstag in Bezug auf das Alter und die tägliche Stimulationsdosis analysiert. Eine genauere Prognose des Estradiolspiegels, insbesondere in Bezug auf das Alter der Patientinnen, soll die Entscheidung über Dosisveränderungen während der Stimulationstherapie erleichtern, um die gewünschte Anzahl und Qualität an Eizellen zu erhalten.

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten geht es in der vorliegenden Studie nicht um die Auswertung der Daten bezüglich der Schwangerschaftsraten und der Anzahl gewonnener Eizellen, sondern um die Dosis-Wirkungsbeziehung von Puregon und Gonal-f auf den Estradiolwert.

Gonal-f und Puregon werden weltweit in der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation eingesetzt. Die Wirkstoffe Follitropin alfa sowie Follitropin beta werden beide von gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen)

hergestellt. Der Wirkstoff von Puregon ist Follitropin beta, der Wirkstoff von Gonal-f ist Follitropin alfa, beide sind rekombinante follikelstimulierende Hormone.

Puregon besteht aus der β -Untereinheit, Gonal-f aus der säurehaltigeren α -Untereinheit des körpereigenen FSH, daher unterscheiden sie sich bezüglich der Halbwertszeit, der biologischen Aktivität sowie der renalen Clearance (De Leeuw *et al.* 1996).

Ob Gonal-f und Puregon sich bezüglich der Response unterscheiden, bleibt nach wie vor umstritten. Nach Orvieto *et al.* (2009) führt die Anwendung von Puregon zu signifikant höheren Estradiolwerten bei signifikant geringerer Stimulationsmedikation. In vorherigen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Response von Puregon und Gonal-f festgestellt werden (Brinsden *et al.* 2000; Harlin *et al.* 2000; Williams *et al.* 2003).

In zahlreichen Studien (Balasch *et al.* 2000; Coelingh Bennink *et al.* 1998; Palagiano *et al.* 2004) wurden rekombinante Gonadotropine mit urinärem FSH verglichen. Die Vorteile des rekombinanten FSH lagen in der höheren Chargenkonformität und Reinheit. Die Studien konnten eine höhere Effizienz des rekombinanten FSH im Vergleich zu urinärem FSH zeigen. Eine aktuelle Arbeit von Matorras *et al.* (2011) konnte nachweisen, dass rekombinantes FSH im Vergleich zu urinärem FSH bei gleicher Stimulationsdosis mit höheren Schwangerschaftsraten assoziiert war. Die Schwangerschaftsrate der Gruppe, die mit urinärem FSH stimuliert wurde, war vergleichbar mit der rekombinanten FSH Gruppe, bei der mit der Hälfte der Dosis stimuliert wurde. Diese Forschungsergebnisse waren ein Grund dafür, weshalb urinäres FSH in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurde und der Focus auf der Auswertung der beiden rekombinanten Gonadotropine Puregon und Gonal-f lag.

Aktuelle, nach Abschluss der vorliegenden Studie erschienene Veröffentlichungen diskutieren den Vergleich von Follitropin alfa mit Corifollitropin alfa. Anders als bei Follitropin alfa oder beta, die täglich injiziert werden müssen, soll Corifollitropin alfa mit einer einzigen Dosis sieben Injektionen ersetzen, um die Eizellenproduktion anzuregen.

Das gentechnisch hergestellte Corifollitropin alfa ist ein modifiziertes, lang wirksames follikelstimulierendes Hormon (FSH). Corifollitropin alfa enthält das carboxyterminale Peptid der Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (hCG), welches die Halbwertszeit im Körper verlängert.

Nach einer randomisierten Doppelblindstudie von Fauser *et al.* (2010) war die Behandlung mit Corifollitropin alfa genauso wirksam wie eine Behandlung mit Follitropin alfa. Der Anstieg des Estradiols war ähnlich, obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften unterschiedlich sind.

Laut Devroey *et al.* (2009) stellt Corifollitropin alfa eine Behandlungsalternative bei „Normal Respondern“ innerhalb COH mit GNRH-Antagonisten dar. Die Schwangerschaftsrate lag bei einer einmaligen Gabe von 150 mg Corifollitropin alfa bei 38,1 % im Vergleich zu einer täglichen Dosis von 200 IU rekombinanten FSH bei 38,9%. In einer weiterführenden Studie sollte der Anstieg des Estradiols von Patientinnen verglichen werden, welche mit Follitropin alfa und mit Corifollitropin alfa behandelt wurden. Zudem sind Untersuchungen empfehlenswert, die zeigen, ob Corifollitropin alfa die tägliche Stimulation mit Follitropin alfa oder beta ersetzen kann.

Weitere neue Entwicklungen bei der ovariellen Hyperstimulation sind oral verfügbare Luteinisierungshormon- und FSH-Mimetika, die zurzeit in In-vitro-Versuchen und Tierexperimenten erforscht werden (Griesinger, Dietrich 2009).

Für die vorliegende Studie ist der Estradiolspiegel von wesentlicher Bedeutung, da er eine Schlüsselrolle während der Follikelreifung und bei der Vorbereitung des Uterus auf die Implantation spielt. Nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand hat der Estradiolspiegel einen konzentrationsabhängigen Effekt auf die Schwangerschaftsrate (Joo *et al.* 2010). Die Ergebnisse zeigen, dass ein optimaler Estradiolspiegel den Verlauf der IVF-Behandlung positiv beeinflusst und dieser optimale Estradiolspiegel altersabhängig ist. Die Autoren empfehlen für Patientinnen über 38 Jahre einen Estradiolspiegel von 3000 - 4000 pg/ml, unter 38 Jahre 2000 - 3000 pg/ml vor der Ovulationsinduktion.

Eine Studie von Mitwally *et al.* (2006) zeigt, dass zwischen dem Estradiolspiegel während der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation und der Schwangerschaftsrate eine signifikante Korrelation besteht: Hohe und auch niedrige Estradiolwerte sind assoziiert mit niedrigen Schwangerschaftsraten.

Hohe Estradiolspiegel scheinen mit geringen Schwangerschaftsraten assoziiert zu sein, wenn diese eine gewisse Grenze überschreiten. Insbesondere Patientinnen unter 35 Jahren scheinen empfindlicher auf zu hohe Estradiolspiegel zu reagieren (Mitwally *et al.* 2006). Hohe Estradiolspiegel sind nachteilig für die Implantation, jedoch nicht für die Qualität der Eizellen (Chen *et al.* 2007). Eine aktuelle Studie von Farhi *et al.* (2010) belegt, dass hohe Estradiolspiegel mit erhöhten Komplikationen während der Schwangerschaft einhergehen. Außerdem steigt mit erhöhten Estradiolspiegeln das Risiko für die Entstehung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (Imudia *et al.* 2012). Niedrige Estradiolspiegel sind assoziiert mit geringen Schwangerschaftsraten, besonders wenn die Ursache eine geringe ovarielle Reaktion ist und nicht die zu niedrige Dosis.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen helfen, optimale Estradiolspiegel während der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation zu erreichen.

2. Material und Methoden

Die retrospektive Kohortenstudie umfasst 306 IVF/ICSI Behandlungszyklen. 117 Patientinnen wurden mit Gonal-f und 189 Patientinnen mit Puregon im „long protocol“ zwischen Januar 1999 und Juli 2000 in der Kinderwunschsprechstunde der Frauenklinik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ovariell hyperstimuliert. Der Zeitraum von Januar 1999 bis Juli 2000 wurde für die zu untersuchenden Stimulationszyklen ausgewählt, da während dieser Zeit beide Gonadotropine zu gleichen Teilen in der Stimulationstherapie eingesetzt wurden und kein Medikament bevorzugt wurde.

Vorzeitig abgebrochene Stimulationszyklen sowie unvollständig dokumentierte Behandlungszyklen wurden nicht in das Kollektiv aufgenommen.

Der größte Teil der Patientendaten stammt von Recdate, einer relationalen Datenbank der Firma Serono. Sie wird zur Erfassung aller Daten zur Infertilität an der Universitäts-Frauenklinik Kiel genutzt.

Die Daten zu den täglichen Stimulationsdosen der Puregon- und Gonal-f-Patientinnen sowie die während der Stimulationszyklen gemessenen Estradiolwerte stammen aus den Akten des Archivs der Frauenklinik. Die erfassten Daten wurden mit der SPSS Software (SPSS Inc., Version 18.0) und Excel statistisch ausgewertet. Zur deskriptiven Statistik wurden die Häufigkeitsverteilungen mit Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung sowie der Median für die Zuwachsfaktoren bestimmt. Die Mittelwerte der quantitativen Variablen wurden stets mit ihren Standardabweichungen angegeben.

2.1 Estradiolwerte der Stimulationszyklen

Die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation aller Patientinnen wurde nach dem „long protocol“ durchgeführt. Die Downregulation der Patientinnen erfolgte mit GnRH-Agonisten. Verwendet wurde das Präparat Synarela® der Heumann Pharma GmbH mit dem Wirkstoff Narafelinacetat. Die Desensitivierung der Hypophyse im langen

Protokoll begann um den 21. Zyklustag. Die Applikation erfolgte nasal mit 2×100 µg Narafelin pro Tag im Abstand von 12 Stunden. Diese Einnahme wurde bis zur Ovulationsinduktion fortgeführt. Die Downregulation dauerte 14 Tage.

Bei einem Estradiolspiegel unter 50 IU/l wurde mit der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation begonnen (circa 2. – 3. Zyklustag). Stimuliert wurde mit den rekombinanten Gonadotropinen Gonal-f® 75/150 (Follitropin-alfa, Merck Serono) und Puregon® 100 (Follitropin-beta, Organon).

Die Startdosis wurde vom behandelnden Arzt festgelegt und betrug bei der Gruppe Gonal-f (n = 117) 150, 225, 300 oder 450 IU. Bei der Gruppe Puregon (n = 189) betrug die initiale Dosis 200 oder 300 IU. Diese verschiedenen Dosisgruppen ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform von Gonal-f (75 IU) und Puregon (100 IU).

Die subkutane Injektion erfolgte täglich und konnte nach einer entsprechenden Unterweisung des Arztes auch durch die Patientin oder deren Partner erfolgen. Die Kontrolle der Follikelreifung erfolgte durch Monitoring des Serum-Estradiolspiegels sowie durch Ultraschalluntersuchungen der Follikelgröße und Follikelanzahl (ca. 6.-7. Stimulationstag, 2. Messzeitpunkt). Die Dosis wurde ab dem 6. Stimulationstag der ovariellen Reaktion angepasst und bei Bedarf gesenkt oder erhöht.

Die maximale Dosis betrug in der Gruppe Gonal-f 450 IU täglich, in der Gruppe Puregon 400 IU täglich. Am 8., 9. oder 10. Stimulationstag wurde eine weitere Estradiolwertmessung (3. Messzeitpunkt) sowie Ultraschall durchgeführt.

Die Ursache für dieses uneinheitliche Messschema ist der Umstand, dass an jedem Wochentag mit der ovariellen Hyperstimulation begonnen und an den Wochenenden keine Messung durchgeführt wurde. Bei langen Stimulationszyklen wurde teilweise eine 4. Messung durchgeführt, welche in dieser Auswertung nicht näher berücksichtigt wurde.

Die Ovulation wurde bei einer Größe des Leitfollikels von 1x19 oder 3x16 mm durch einmalige subkutane Gabe von 5000-10000 IU hCG (Predalon®, Organon)

ausgelöst. Die vaginalsonographisch unterstützte Follikelpunktion wurde 36 Stunden später vorgenommen. Daraufhin erfolgte die extrakorporale Befruchtung mittels IVF oder ICSI. 48 Stunden nach der Eizellentnahme erfolgte der Embryotransfer, bei dem maximal drei Embryonen in die Gebärmutter zurück übertragen wurden. Zwei Wochen nach Embryotransfer erfolgte eine quantitative β -HCG-Messung des Serums. Eine Patientin wurde als schwanger gewertet, wenn der sonographische Befund positiv war.

Um die pharmakodynamischen Eigenschaften von Puregon und Gonal-f näher zu untersuchen, wurden die durchschnittlichen Estradiolspiegel des 1., 2. und 3. Messzeitpunktes der Stimulationszyklen grafisch dargestellt (siehe 3.1). Es erfolgte eine Gruppeneinteilung nach dem Medikament, der täglichen Stimulationsdosis, nach konstanter, erhöhter oder gesenkter Dosis, den Altersgruppen 1 - 4 (Gr. 1: ≤ 29 Jahre; Gr. 2: 30 - 34 Jahre; Gr. 3: 35 - 39 Jahre; Gr. 4: ≥ 40 Jahre) und den Messzeitpunkten (z. B. Tag 1-6-9 oder 1-7-10). Aufgrund der großen Inhomogenität der Daten wurden die Patientengruppen zunehmend kleiner.

Die an verschiedenen Stimulationstagen gemessenen absoluten Estradiolwerte führten auf der Suche nach den pharmakodynamischen Eigenschaften der rekombinanten Gonadotropine zu keiner weiteren Erkenntnis.

Da die zentrale Fragestellung - „Um wie viel steigt der Estradiolwert alle zwei Tage an?“ - lautet, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die Dosis-Wirkungs-Beziehung näher zu untersuchen. Nach dem Prinzip einer Dosis-Wirkungskurve führt die tägliche Gabe eines Medikaments zu einem sigmoiden Anstieg, nach dem Wendepunkt verhält sich der Anstieg annähernd wie eine Gerade.

Die grafische Darstellung der Estradiolwerte ähnelt solch einer Dosis-Wirkungskurve. Um den 2-tägigen Zuwachs des Estradiols zu berechnen, wurde, unter der Voraussetzung, dass der sigmoide Verlauf der Dosis-Wirkungskurve sich zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt annähernd linear verhält, bei den Patientinnen, bei denen zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt zwei Tage lagen, die beiden Messwerte zueinander ins Verhältnis gesetzt.

$$\text{Zuwachsfaktor} = \frac{\text{3. Messwert}}{\text{2. Messwert}}$$

Abb. 1 Formel zur Errechnung des Zuwachsfaktors

Für die Fälle bei denen der zeitliche Abstand zwischen den Messungen nicht zwei Tage betrug wurden die Werte für einen zweitägigen Zuwachs wie folgt berechnet: Unter der Voraussetzung, dass der sigmoide Verlauf der Dosis-Wirkungskurve sich zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt annähernd linear verhält wurde zunächst der Steigungsfaktor des Anstiegs berechnet. Mit diesem Steigungsfaktor konnte dann ein Wert für den Estradiolspiegel zwei Tage nach dem zweiten Messzeitpunkt berechnet werden. Dieser wurde nun wiederum zum Wert am zweiten Messzeitpunkt ins Verhältnis gesetzt. Diese Berechnung ermöglichte es, den zweitägigen Anstieg des Estradiols der einzelnen Stimulationszyklen vergleichen zu können.

Durch diese Berechnung ergab sich die Möglichkeit, den Estradiolanstieg in einem einfachen Faktor auszudrücken. Dieser Anstieg wurde für ein Intervall von zwei Tagen berechnet, da die ovarielle Reaktion mittels Sonografie und durch Kontrolle der Estradiolspiegel in der Regel in diesem Intervall erfolgte. Für jeden Stimulationszyklus wurde dieser Faktor ermittelt. Dieser errechnete Faktor wird in allen weiteren Auswertungen als „Zuwachsfaktor“ bezeichnet.

Innerhalb der einzelnen Alters- und Dosisgruppen wurde der Medianwert dieser Zuwachsfaktoren ermittelt. Der Median wurde dem Mittelwert vorgezogen, da dieser bei einem kleinen Kollektiv weniger anfällig gegenüber Extremwerten ist.

2.2 Puregon

Die gesamte Gruppe Puregon umfasste 189 Patientinnen, die anhand ihrer Startdosis von 200 oder 300 IU Puregon in Gruppen zusammengefasst wurden. Eine weitere Einteilung erfolgte nach konstanter Stimulationsdosis (*Gr. Puregon 200 IU*;

Gr. Puregon 300 IU) und erhöhter (*Gr. Puregon 200 IU +*) bzw. gesenkter Dosis (*Gr. Puregon 200 IU -*; *Gr. Puregon 300 IU -*).

Innerhalb dieser Gruppen erfolgte eine Einteilung in die Altersgruppen 1 - 4 (Gr. 1: ≤ 29 Jahre; Gr. 2: 30 - 34 Jahre; Gr. 3: 35 - 39 Jahre; Gr. 4: ≥ 40 Jahre).

Die Patientengruppen wurden hinsichtlich ihres Body-Mass-Index (BMI), der Anzahl der Stimulationstage, der Gesamtstimulationsdosis, der Anzahl der entnommenen Eizellen sowie auf signifikante Unterschiede bezüglich der Medianwerte der Zuwachsfaktoren der einzelnen Altersgruppen ausgewertet. Untersucht wurde die Abnahme des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgruppen 1 - 3 sowie der Unterschied zwischen Altersgruppe 1 vs. 2 und 2 vs. 3. Die Altersgruppe 4 wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da hier die Anzahl der Patientinnen < 5 war. Diese Medianwerte der Zuwachsfaktoren der einzelnen Altersgruppen werden anhand von Säulendiagrammen grafisch dargestellt.

Gr. Puregon 200 IU

Die Patientengruppe *200 IU Puregon* wies mit insgesamt 88 Patientinnen die höchste Patientenanzahl auf. Diese Patientinnen wurden täglich mit 200 IU Puregon stimuliert.

Gr. Puregon 200 IU -

Bei dieser Patientengruppe wurde die Stimulationsdosis ab dem 2. Messzeitpunkt bei allen 27 Patientinnen auf 100 IU Puregon gesenkt.

Puregon 200 IU +

Diese Patientengruppe umfasste insgesamt 8 Patientinnen der Altersgruppe 2. Die Stimulationsdosis wurde ab dem 2. Messzeitpunkt auf 300 IU Puregon erhöht.

Puregon 200 IU, 200 IU -, 200 IU + im Vergleich

Diese drei Puregon-Gruppen (200 IU, 200 IU -, 200 + IU) wurden miteinander verglichen, um zu untersuchen, ob eine Dosissenkung auf 100 IU oder eine Dosiserhöhung auf 300 IU ab dem 2. MZP zu signifikanten Unterschieden bezüglich des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgr. 1, 2 und 3 führt.

Puregon 300 IU

Die Gruppe Puregon 300 IU setzte sich aus 35 Patientinnen zusammen, die während des gesamten Stimulationszyklus konstant jeden Tag mit 300 IU Puregon stimuliert wurden.

Puregon 300 IU -

Diese Patientengruppe umfasste insgesamt 8 Patientinnen der Altersgruppe 2, die täglich mit 300 IU Puregon stimuliert wurden. Ab dem 2. Messzeitpunkt wurde die Stimulationsdosis auf 200 IU Puregon gesenkt.

Puregon 300 IU, 300 IU - im Vergleich

Die Gruppe mit der konstanten Stimulationsdosis wurde mit der Gruppe, in der die Dosis gesenkt wurde, verglichen, um herauszufinden, ob eine Dosissenkung auf 200 IU ab dem 2. MZP zu signifikanten Unterschieden bezüglich des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgr. 2 führt.

Puregon 200 IU, 300 IU im Vergleich

In dieser Auswertung wurden die konstanten Dosisgruppen Puregon 200 und 300 IU miteinander verglichen, um die Frage beantworten zu können, ob die unterschiedliche Stimulationsdosis zu signifikanten Unterschieden bezüglich des Zuwachsfaktors innerhalb Altersgr. 1, 2 und 3 führt.

2.3 Gonal-f

Die gesamte Gonal-f-Gruppe umfasste 117 Patientinnen, welche mit 150 IU, 225 IU, 300 IU oder 400 IU Gonal-f stimuliert wurden. Eine weitere Einteilung erfolgte nach konstanter Stimulationsdosis (*Gr. Gonal-f 150 IU, 225 IU, 300 IU, 450 IU*) und gesenkter Dosis (*Gr. Gonal-f 225 IU -*).

Innerhalb dieser Gruppen erfolgte eine Einteilung in die Altersgruppen 1 - 4 (Gr. 1: \leq 29 Jahre; Gr. 2: 30 - 34 Jahre; Gr. 3: 35 - 39 Jahre; Gr. 4: \geq 40 Jahre).

Die Patientengruppen wurden, ebenso wie bei der Gabe von Puregon, hinsichtlich ihres BMI, der Anzahl der Stimulationstage, der gesamten Stimulationsdosis, der Anzahl der entnommenen Eizellen sowie auf signifikante Unterschiede bezüglich der Medianwerte der Zuwachsfaktoren innerhalb der einzelnen Altersgruppen ausgewertet. Es wurde die Abnahme des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgruppen 1 - 3 sowie der Unterschied zwischen Altersgruppe 1 vs. 2 und Altersgruppe 2 vs. 3 untersucht. Die Altersgruppe 4 wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da in allen Gruppen die Anzahl der Patientinnen < 5 war. Diese Medianwerte der Zuwachsfaktoren der einzelnen Altersgruppen werden auch hier anhand von Säulendiagrammen grafisch dargestellt.

Gonal-f 150 IU

Diese Patientengruppe umfasste 7 Patientinnen der Altersgruppe 2, die konstant mit 150 IU Gonal-f täglich stimuliert wurden.

Gonal-f 225 IU

Diese Patientengruppe bestand aus 17 Patientinnen der Altersgruppe 2 und 12 Patientinnen der Altersgr. 3, die konstant mit 225 IU stimuliert wurden.

Gonal-f 225 IU -

Diese Patientengruppe setzte sich aus insgesamt 16 Patientinnen zusammen. Die Stimulationsdosis wurde ab dem 2. MZP auf 150 IU Gonal-f gesenkt.

Gonal-f 225 IU, 225 – IU im Vergleich

Beide Gruppen wurden verglichen, um herauszufinden, ob eine Dosisenkung auf 150 IU Gonal-f ab dem 2. MZP zu signifikanten Unterschieden bezüglich des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgr. 2 und 3 führt.

Gonal-f 300 IU

Die Gruppe Gonal-f 300 IU umfasste 13 Patientinnen, die während des gesamten Stimulationszyklus konstant jeden Tag mit 300 IU Gonal-f stimuliert wurden.

Gonal-f 450 IU

Diese Gruppe bestand aus 13 Patientinnen, die täglich mit der insgesamt höchsten Stimulationsdosis von 450 IU stimuliert wurden.

Gonal-f 300 IU, 450 IU im Vergleich

In dieser Auswertung wurden die konstanten Dosisgruppen Gonal-f 300 und 450 IU näher untersucht. Dabei stand die Frage im Vordergrund, ob die unterschiedliche Stimulationsdosis zu signifikanten Unterschieden bezüglich des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgr. 2 und 3 führt.

2.4 Gonal-f vs. Puregon: Dosisgruppen im Vergleich

In dieser Auswertung wurde die Dosisgruppe Gonal-f 225 IU, konstante Dosis, mit der Dosisgruppe Puregon 200 IU, konstante Dosis, bezüglich der Höhe der Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Altersgruppen 1 - 4 verglichen. Im Anschluss

wurde die Dosisgruppe 300 IU Gonal-f der Dosisgruppe 300 IU Puregon, konstante Dosis, gegenübergestellt. Die Daten wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede bezüglich der Medianwerte der Zuwachsfaktoren innerhalb der einzelnen Altersgruppen ausgewertet.

2.5 Gonal-f vs. Puregon: Patientengruppen im Vergleich

Insgesamt wurden 117 Patientinnen mit Gonal-f und 189 Patientinnen mit Puregon stimuliert. Ein Vergleich der beiden Gruppen Gonal-f und Puregon wurde vorgenommen unabhängig von der täglichen Stimulationsdosis, den Dosisveränderungen und der Altersgruppenzugehörigkeit der einzelnen Patientinnen.

Diese beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich des durchschnittlichen Alters aller Patientinnen, der Höhe des BMI, der Anzahl der Stimulationstage, der gesamten Stimulationsdosis, der Estradiolspiegel zum 1., 2. und 3. Messzeitpunkt, der entnommenen Eizellen und des Zuwachsfaktors verglichen. Alle Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt, der Zuwachsfaktor als Medianwert \pm Standardabweichung.

Der BMI wurde insgesamt bei 67 Patientinnen der Gonal-f-Gruppe und 116 Patientinnen der Puregon-Gruppe erfasst. Bei den übrigen Patientinnen fehlten die Angaben zum BMI. Die individuelle Berechnung des BMI erfolgte aus dem Verhältnis des Körpergewichtes in kg zur Körpergröße in m². Gemäß der Adipositas-Klassifikation der WHO liegen Werte von normalgewichtigen Personen zwischen 18,5 kg/m² und 24,9 kg/m².

Die Anzahl der Stimulationstage wurde in Tagen (d) angegeben. Die Gesamtstimulationsdosis wurde kumulativ über den gesamten Stimulationszyklus errechnet und in International Units (IU) festgehalten.

Die erste Messung der Estradiolspiegel der Stimulationszyklen erfolgte zu Beginn der Stimulation (1. MZP). Bei der Gr. Gonal-f fehlten bei 11 Patientinnen die Angaben dazu, bei der Gr. Puregon bei 21 Patientinnen. Nach der Downregulation mit

Synarela wurde bei einigen Patientinnen der standardisierte Wert < 5 beim 1. MZP im Stimulationsprotokoll dokumentiert. Die Estradiolspiegel wurden in IU/l angegeben.

Die 2. Messung erfolgte am 6., 7. oder 8., die 3. Messung am 8., 9., 10. oder 11. Stimulationstag. Nach der Follikelpunktion wurde die Anzahl der entnommenen Eizellen dokumentiert. Zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt wurde der Zuwachsfaktor errechnet (siehe Kapitel 2.1) und als Medianwert dargestellt.

3. Ergebnisse

Das Signifikanzniveau wurde für alle durchgeführten Tests auf 5 % festgelegt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant, ein p-Wert \leq 0.01 als stark signifikant und ein p-Wert \leq 0.001 als hoch signifikant bezeichnet. Die Auswertung erfolgte nach der Methode der Chi-Quadrat-Statistik. Aufgrund des Auswertungsverfahrens mit SPSS Version 18.0 ergab sich für die Signifikanzen entweder eine asymptotische Signifikanz (<) oder eine exakte Signifikanz (=).

3.1 Estradiolwerte der Gr. Puregon 200 IU

Zunächst wurden die Estradiolwerte der Gruppe Puregon 200 IU dargestellt. Die Messungen erfolgten an den Stimulationstagen 1-6-9, 1-7-9, 1-7-10 und 1-7-11.

Puregon 200 IU, Stimulationstag 1-6-9

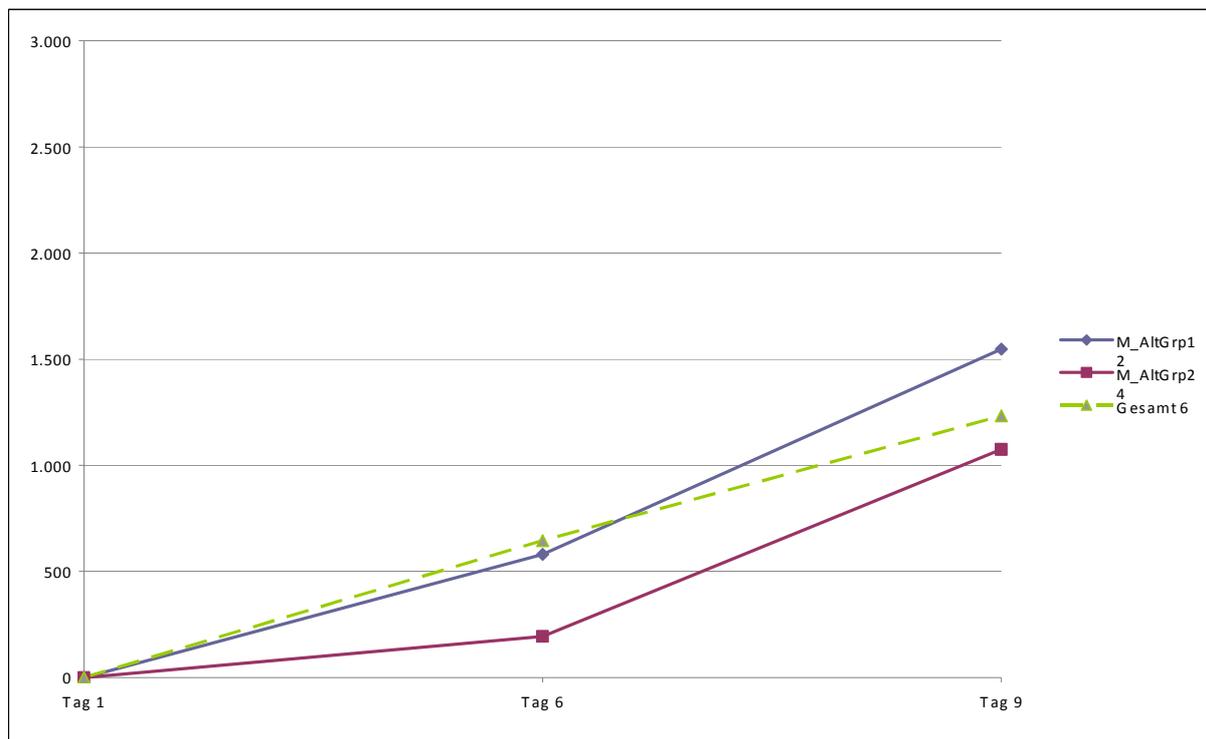


Abb. 2 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 2, gemessen am 1., 6. und 9. Stimulationstag

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Estradiolspiegel gemessen am 1., 6. und 9. Stimulationstag der Gruppe Puregon, die täglich mit 200 IU Puregon stimuliert wurde.

Der 1. Messzeitpunkt entspricht dem 1. Stimulationstag. Dieser Wert wurde bei allen Gruppen gleich Null gesetzt, da nach der Downregulation mit GNRH-Agonisten der Estradiolwert durchschnittlich weniger als 5 IU/l betrug. Die 2. Messung der Estradiolspiegel erfolgte bei dieser Gruppe am 6. Stimulationstag; es wurde keine Dosisveränderung vorgenommen. Die 3. Messung wurde am 9. Stimulationstag durchgeführt.

In der Altersgruppe 1 (n = 2) betrug der durchschnittliche Estradiolwert am 2. Messzeitpunkt 580 IU/l, beim 3. Messzeitpunkt 1547 IU/l, bei der Altersgruppe 2 (n = 4) am 2. Messzeitpunkt 194 IU/l, beim 3. Messzeitpunkt 1074 IU/l.

Tab. 1 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr.1 - 2, gemessen am 1., 6. und 9. Stimulationstag

| Altersgruppe | 1 | 2 |
|------------------------|----------|----------|
| Patientenanzahl | 2 | 4 |
| E2 IU/l 2. MZP | 580 | 194 |
| E2 IU/l 3. MZP | 1547 | 1075 |

Puregon 200 IU, Stimulationstag 1-7-9

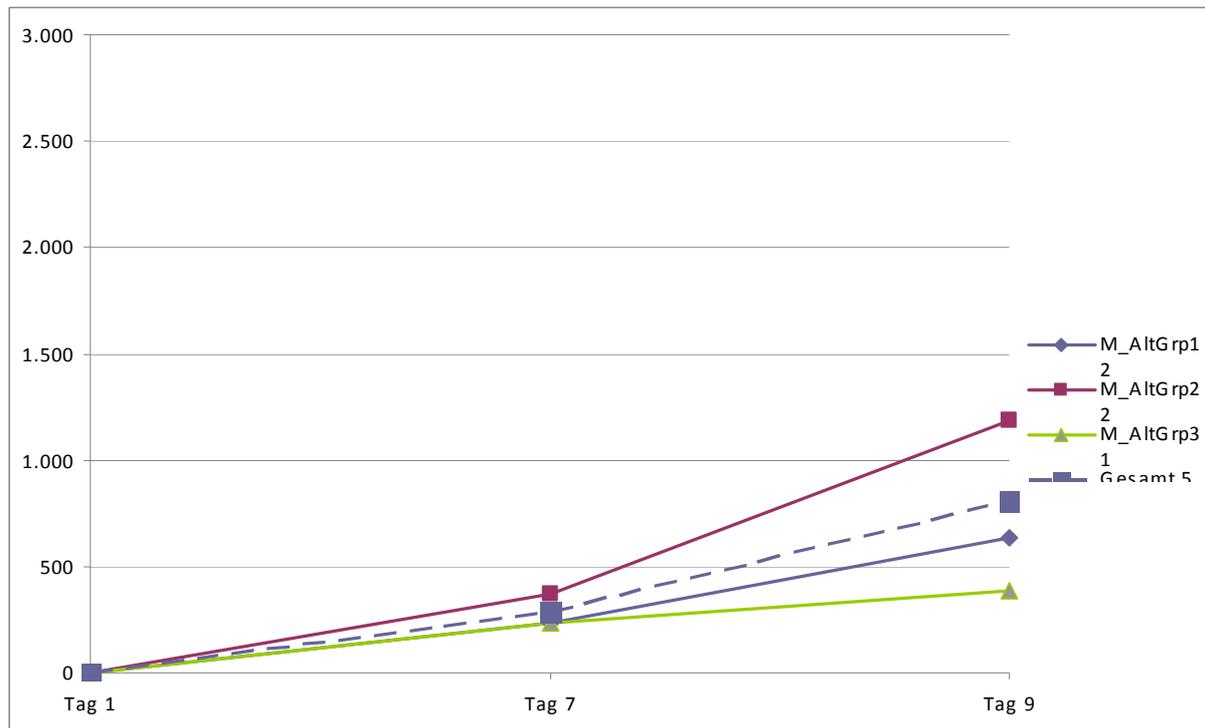


Abb. 3 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 3, gemessen am 1., 7. und 9. Stimulationstag

Bei der Altersgruppe 1 (n = 2) betrug der durchschnittliche Estradiolwert am 2. Messzeitpunkt 231 IU/l, beim 3. Messzeitpunkt 636 IU/l, bei der Altersgruppe 2 (n = 2) am 2. Messzeitpunkt 372 IU/l, beim 3. Messzeitpunkt 1185 IU/l. Bei der Altersgruppe 3 (n = 1) betrug der durchschnittliche Estradiolwert am 2. Messzeitpunkt 231 IU/l, beim 3. Messzeitpunkt 387 IU/l.

Tab. 2 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 3, gemessen am 1., 7. und 9. Stimulationstag

| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 |
|-----------------|-----|------|-----|
| Patientenanzahl | 2 | 2 | 1 |
| E2 IU/l 2. MZP | 231 | 372 | 231 |
| E2 IU/l 3. MZP | 636 | 1185 | 387 |

Puregon 200 IU, Stimulationstag 1-7-10

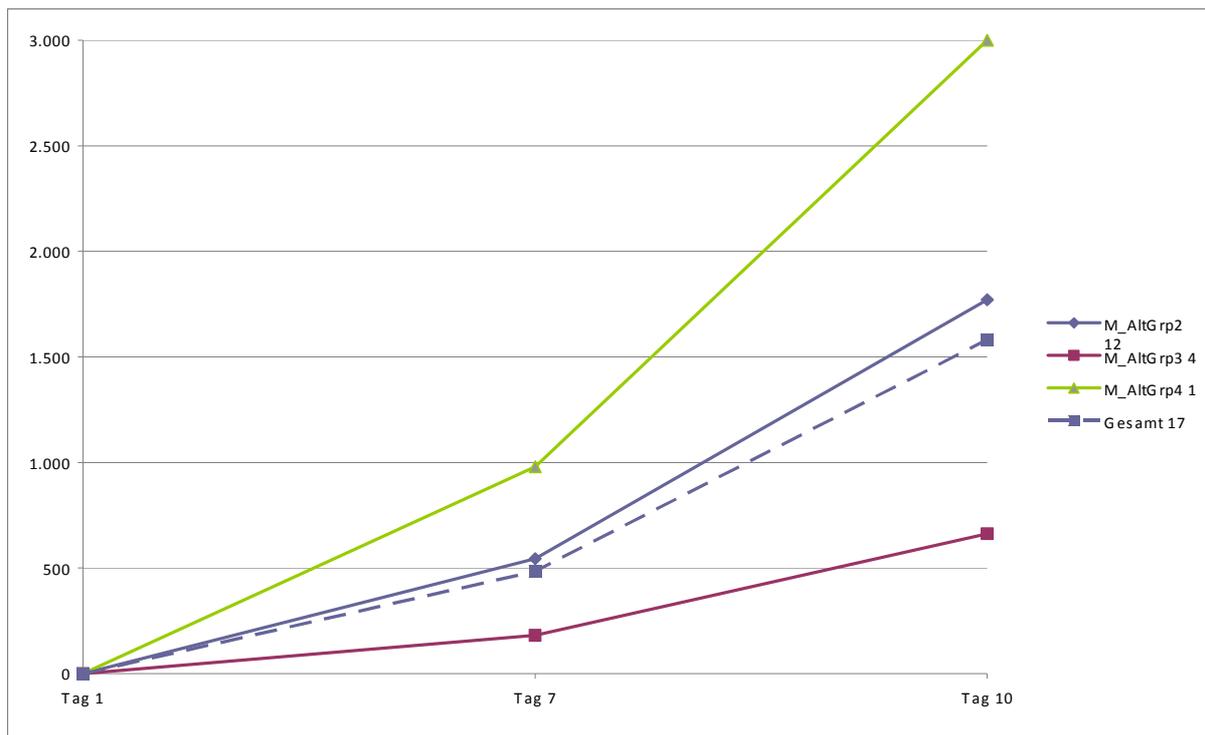


Abb. 4 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 4, gemessen am 1., 7. und 10. Stimulationstag

Tab. 3 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 4, gemessen am 1., 7. und 10. Stimulationstag

| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------|---|-------|-----|-------|
| Patientenanzahl | | 12 | 4 | 1 |
| E2 IU/ 2. MZP | | 545 | 182 | 981 |
| E2 IU/ 3. MZP | | 1.771 | 663 | 3.000 |

Puregon 200 IU, Stimulationstag 1-7-11

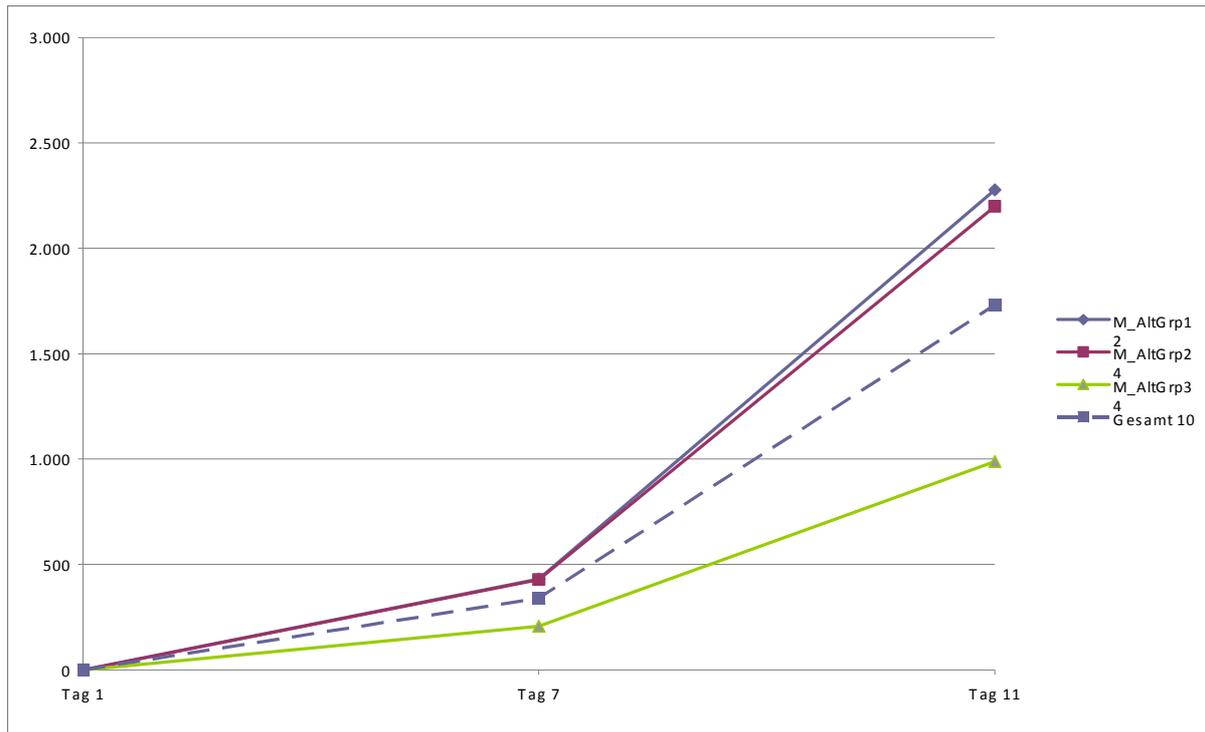


Abb. 5 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 3, gemessen am 1., 7. und 11. Stimulationstag

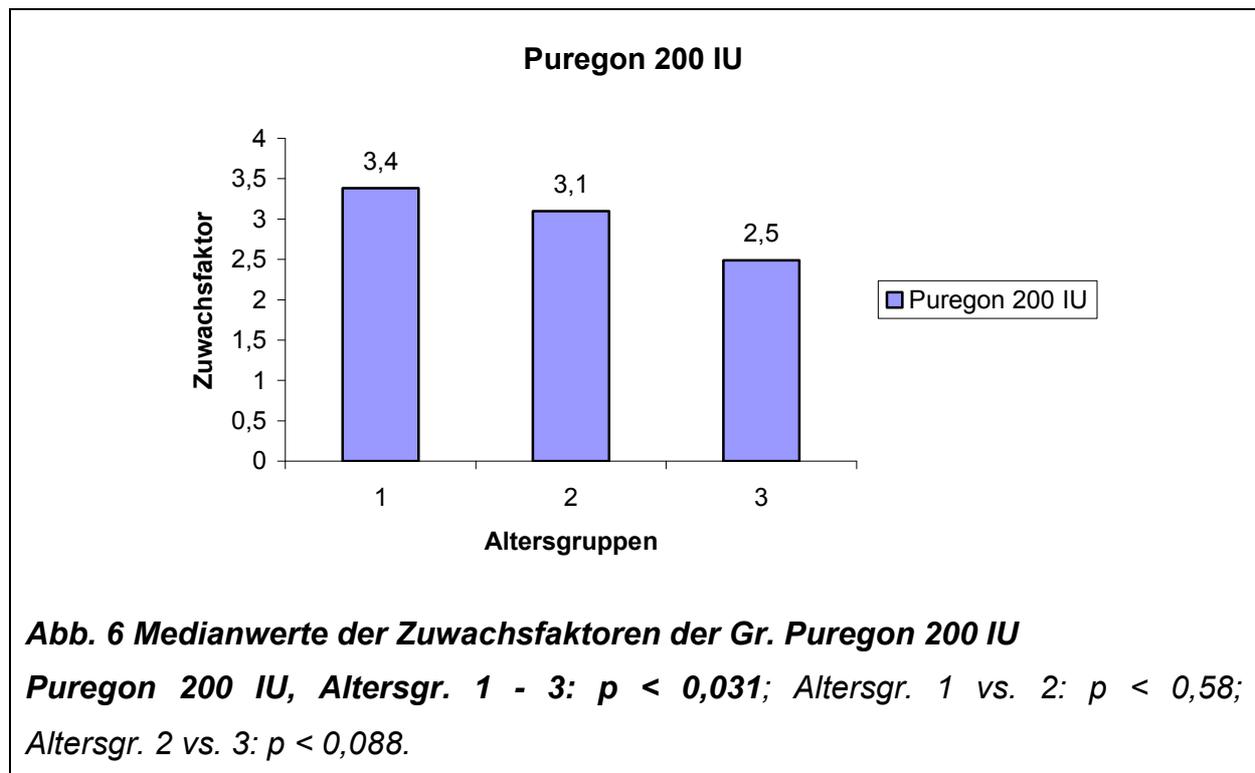
Tab. 4 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 3, gemessen am 1., 7. und 11. Stimulationstag

| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 |
|-----------------|-------|-------|-----|
| Patientenanzahl | 2 | 4 | 4 |
| E2 IU/ 2. MZP | 431 | 429 | 207 |
| E2 IU/ 3. MZP | 2.278 | 2.199 | 989 |

3.2 Puregon

Die gesamte Puregon-Gruppe umfasste 189 Patientinnen, welche entweder mit 200 IU oder 300 IU Puregon, konstanter, erhöhter oder gesenkter Dosis stimuliert wurde. Patientengruppen mit weniger als 5 Patientinnen wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Gr. Puregon 200 IU



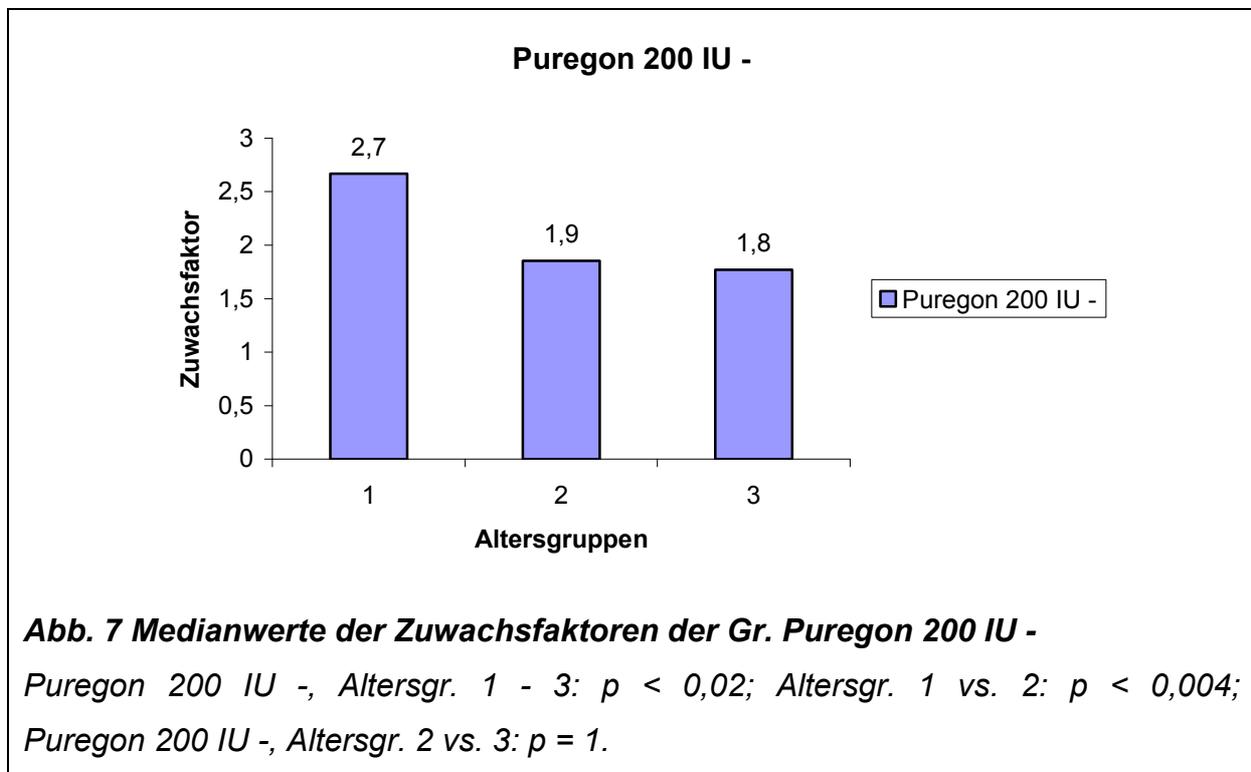
Die Patientengruppe 200 IU Puregon weist insgesamt die höchste Patientenzahl auf. Innerhalb der Altersgruppe 2 beträgt der Zuwachsfaktor 3,1. Der Estradiolwert dieser Gruppe verdreifachte sich also alle zwei Tage. In Altersgruppe 1 beträgt der Zuwachsfaktor 3,4 und in Altersgruppe 3 2,5. Die Abnahme des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgr. 1 - 3 ist statistisch signifikant ($p < 0,031$).

Tab. 5 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 200 IU

| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 | Signifikanz |
|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Patientenanzahl | 19 | 42 | 27 | |
| BMI (n =) | 23,3 ± 3,9 (12) | 22,5 ± 2,8 (29) | 23,7 ± 3,8 (17) | |
| Stimulationstage d | 10,3 ± 1,4 | 10,9 ± 1,3 | 10,6 ± 1,1 | |
| Gesamtdosis IU | 2031,6 ± 286,8 | 2142,9 ± 332,0 | 2074,1 ± 233,0 | |
| Gew. Eizellen | 7,9 ± 4,3 | 7,3 ± 3,1 | 7,5 ± 4,2 | |
| E2 IU/ 2. MZP | 699,5 ± 697,6 | 527,9 ± 539,1 | 543,4 ± 580,3 | |
| E2 IU/ 3. MZP | 1993,7 ± 1500,7 | 1361,7 ± 868,5 | 1480,5 ± 880,2 | |
| Zuwachsfaktor | 3,4 | 3,1 | 2,5 | 1 - 3: p < 0,031 |

Gr. Puregon 200 IU -

Bei dieser Patientengruppe wurde die Stimulationsdosis ab dem 2. Messzeitpunkt auf 100 IU Puregon gesenkt.



Die Zuwachsfaktoren der Gruppe 200 IU - Puregon fallen mit 2,7 (Altersgr. 1), 1,9 (Altersgr. 2) und 1,8 (Altersgr. 3) wesentlich niedriger aus als in der Gr. 200 IU Puregon mit konstanter Dosis. Die Abnahme des Zuwachsfaktors innerhalb der

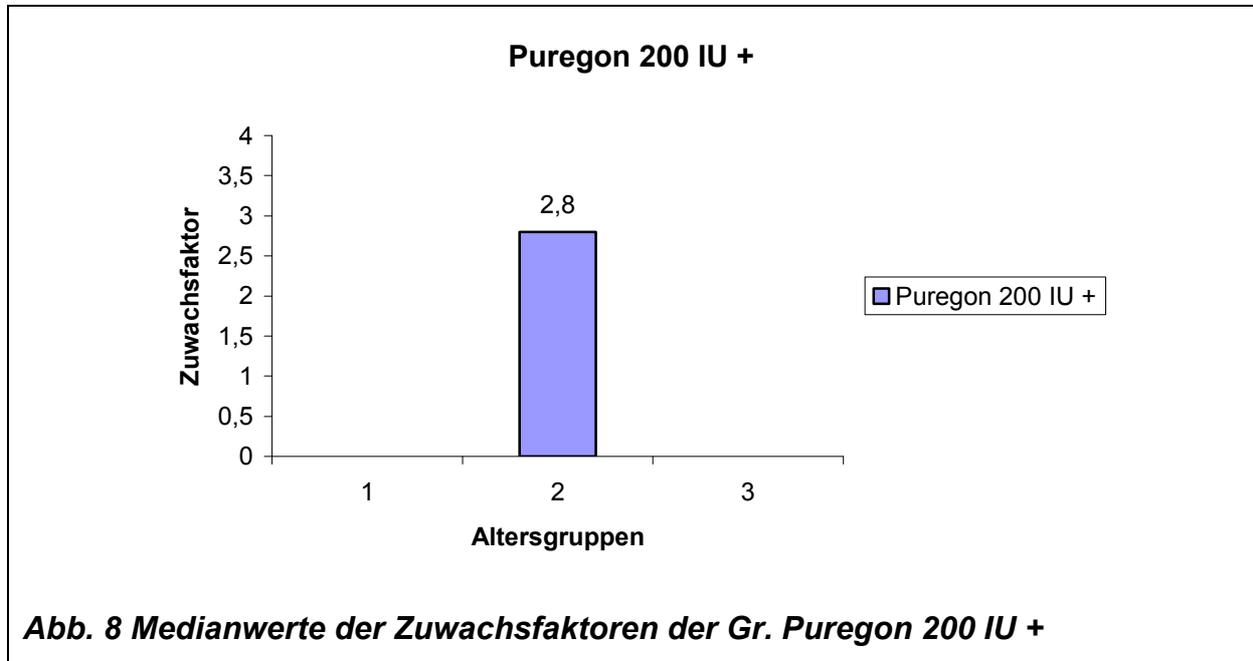
Altersgruppen 1 - 3 ist für die Gruppe Puregon 200 IU - mit gesenkter Dosis statistisch signifikant ($p < 0,02$) ebenso die Altersgr. 1 vs. 2 ($p < 0,004$). Der Unterschied zwischen Altersgr. 2 vs. 3 ist nicht signifikant ($p = 1$).

Tab. 6 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 200 IU -

| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 | Signifikanz |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| Patientenanzahl | 6 | 16 | 5 | |
| BMI (n =) | 20,5 ± 1,4 (4) | 22,9 ± 5,4 (9) | 24 ± 3,1 (3) | |
| Stimulationstage d | 10,0 ± 1,7 | 9,6 ± 0,8 | 10,0 ± 1,2 | |
| Gesamtdosis IU | 1575,0 ± 204,3 | 1540,6 ± 80,0 | 1650,0 ± 134,2 | |
| Gew. Eizellen | 8,5 ± 5,2 | 7,4 ± 3,4 | 9,2 ± 3,0 | |
| E2 IU/ 2. MZP | 702,3 ± 330,1 | 1128,1 ± 813,9 | 710 ± 475,3 | |
| E2 IU/ 3. MZP | 2230,3 ± 651,2 | 2059,9 ± 767,9 | 1340 ± 1001,9 | |
| Zuwachsfaktor | 2,7 | 1,9 | 1,8 | 1 - 3: p < 0,02 |

Puregon 200 IU +

Bei dieser Patientengruppe wurde die Stimulationsdosis von 200 IU ab dem 2. Messzeitpunkt auf 300 IU Puregon erhöht.

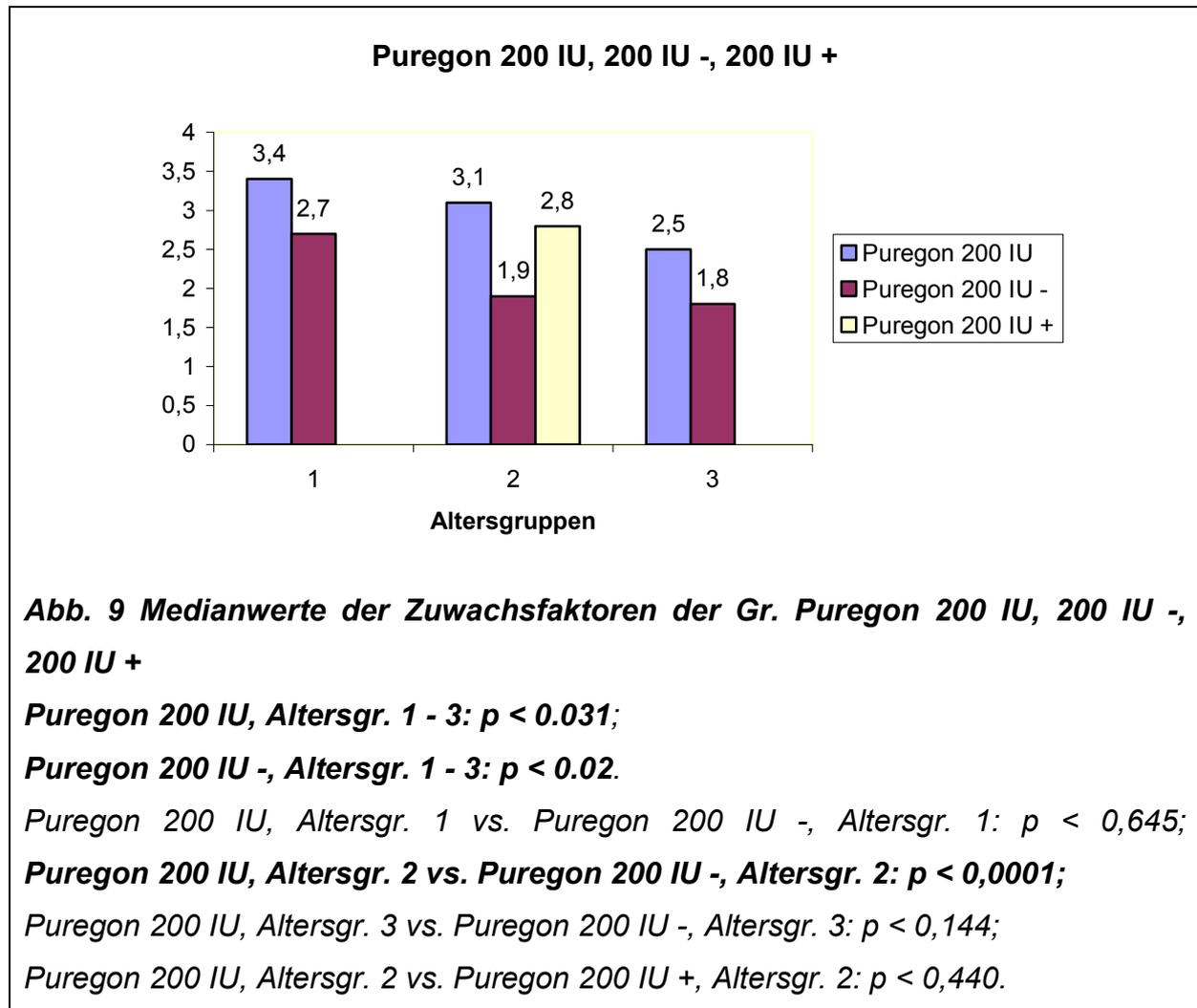


Der Zuwachsfaktor der 200 IU + Puregon-Gruppe beträgt 2,8, der Estradiolwert stieg ab dem 6. Stimulationstag im Median um das 2,8-Fache alle zwei Tage.

Tab. 7 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 200 IU +

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Altersgruppe | 2 |
| Patientenanzahl | 8 |
| BMI (n =) | 20,4 ± 0,9 (7) |
| Stimulationstage d | 12,4 ± 1,9 |
| Gesamtdosis IU | 3037,5 ± 518,1 |
| Gew. Eizellen | 5,8 ± 2,8 |
| E2 IU/I 2. MZP | 329,3 ± 447,3 |
| E2 IU/I 3. MZP | 754,9 ± 1031,6 |
| Zuwachsfaktor | 2,8 |

Puregon 200 IU, 200 IU -, 200 IU + im Vergleich



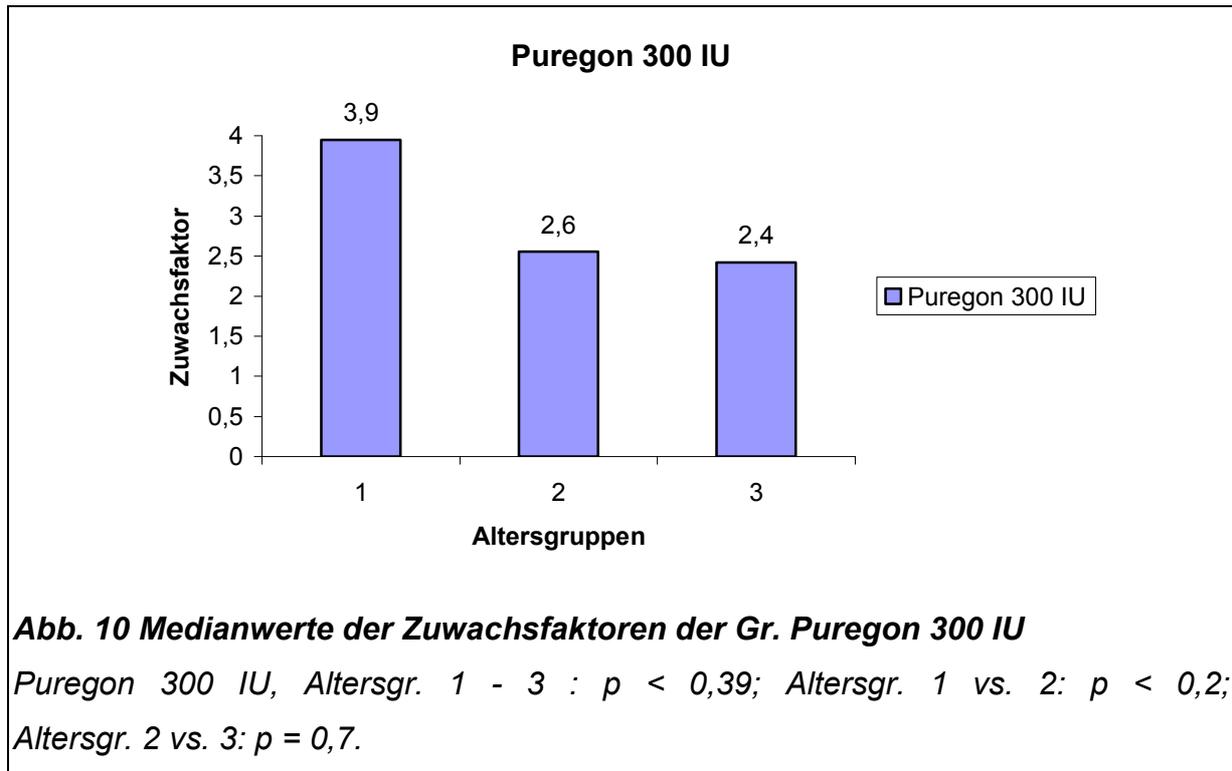
Diese Abbildung zeigt die drei Puregon-Gruppen 200 IU, 200 IU - und 200 IU + im Vergleich: Entweder blieb die Stimulationsdosis ab dem 2. Messzeitpunkt konstant (200 IU), wurde gesenkt (200 IU -) oder erhöht (200 IU +).

Die Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gruppe Puregon 200 – IU fallen in allen drei Altersgruppen deutlich geringer aus als in den entsprechenden Gruppen der konstanten Dosis.

Die Abnahme des Zuwachsfaktors zwischen den Puregon-Gruppen 200 IU und 200 IU - in der Altersgr. 2 ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Die übrigen Vergleiche innerhalb der Altersgruppen sind nicht signifikant.

Puregon 300 IU



In der Gruppe Puregon 300 IU ist die Abnahme des Zuwachsfaktors in Bezug auf die Altersgruppen nicht signifikant.

Tab. 8 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 300 IU

| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 | Signifikanz |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| Patientenanzahl | 7 | 18 | 10 | |
| BMI (n =) | 23,1 ± 2,1 (4) | 24,2 ± 4,0 (9) | 23,8 ± 4,4 (5) | |
| Stimulationstage d | 11,9 ± 2,4 | 11,2 ± 1,5 | 11,6 ± 1,5 | |
| Gesamtdosis IU | 3500 ± 761,6 | 3288,9 ± 399,8 | 3400 ± 449,7 | |
| Gew. Eizellen | 6,0 ± 3,2 | 5,4 ± 3,9 | 5,7 ± 3,1 | |
| E2 IU/ 2. MZP | 254,9 ± 298,2 | 248,4 ± 243,0 | 398,5 ± 470,1 | |
| E2 IU/ 3. MZP | 970,3 ± 815,7 | 839,7 ± 686,9 | 1103,7 ± 913 | |
| Zuwachsfaktor | 3,9 | 2,6 | 2,4 | 1 - 3: p < 0,39 |

Puregon 300 IU -

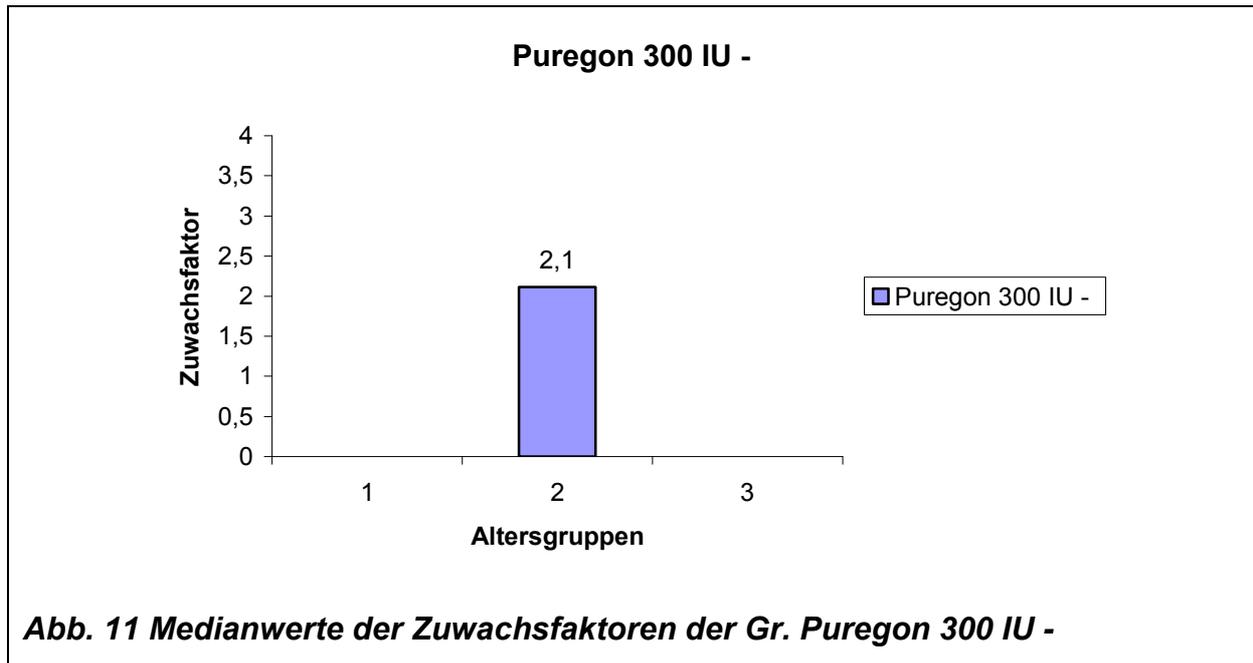


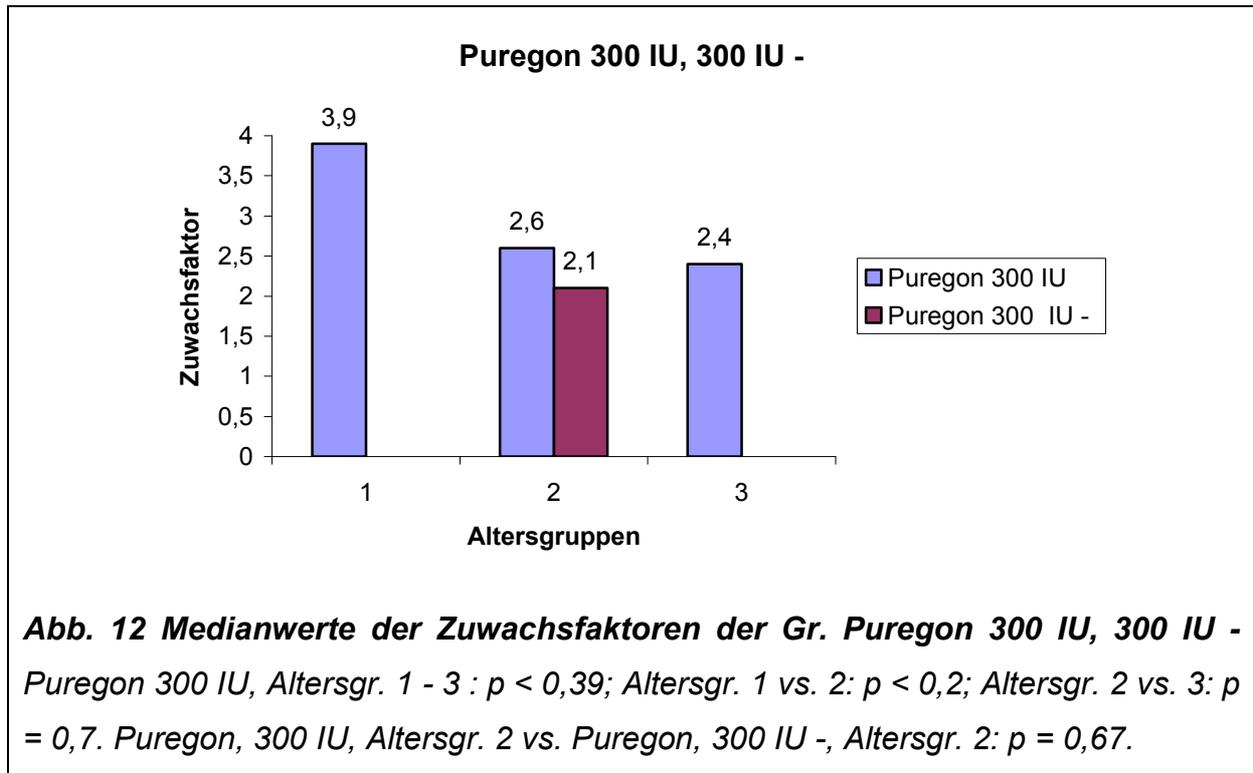
Abb. 11 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 300 IU -

Der Medianwert der Zuwachsfaktoren der Gruppe Puregon 300 IU -, Altersgr. 2 beträgt 2,1. Durchschnittlich stieg der Estradiolwert ab dem 6. Stimulationstag um das 2,1-Fache alle zwei Tage.

Tab. 9 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 300 IU -

| | |
|----------------------|-----------------------|
| Altersgruppe | 2 |
| Patientenanzahl | 8 |
| BMI (n =) | 22,4 ± 2,2 (5) |
| Stimulationstage d | 10,5 ± 1,2 |
| Gesamtdosis IU | 2537,5 ± 140,8 |
| Gew. Eizellen | 5,6 ± 2,9 |
| E2 IU/ 2. MZP | 450 ± 196,1 |
| E2 IU/ 3. MZP | 1115,5 ± 613,9 |
| Zuwachsfaktor | 2,1 |

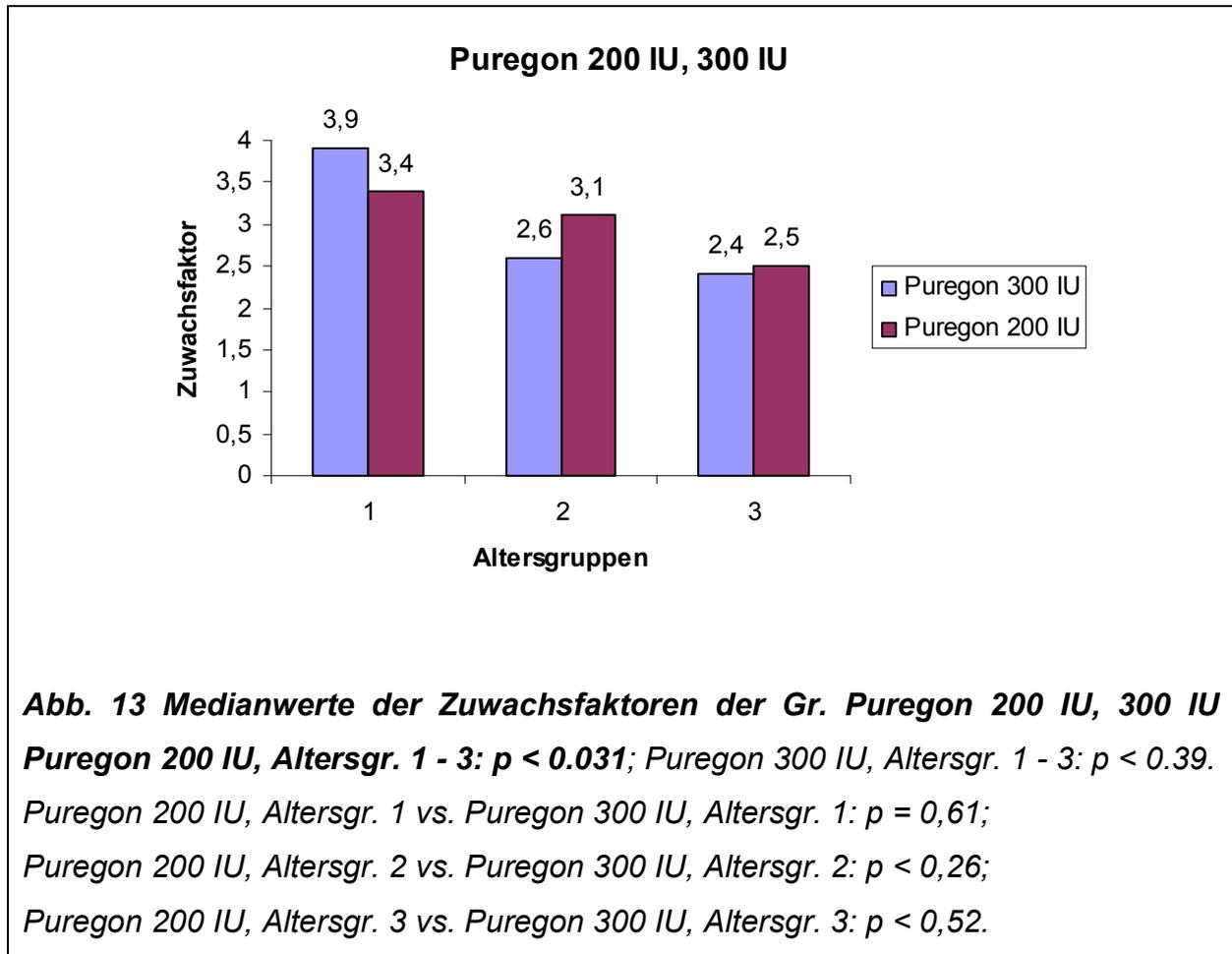
Puregon 300 IU, 300 IU - im Vergleich



In dieser Abbildung sind die Puregon-Gr. 300 IU und 300 IU - zusammengefasst. Der Zuwachsfaktor der Gruppe Puregon 300 IU (Altersgr. 1) ist mit 3,9 der höchste der gesamten Puregon-Gruppe.

Der Medianwert der Zuwachsfaktoren der Gruppe Puregon 300 IU - (Altersgr. 2) beträgt 2,1 und fällt damit geringer aus als der entsprechende Wert der Patientengruppe mit konstanter Dosis (300 IU). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Puregon 200 IU, 300 IU im Vergleich



Die Abbildung zeigt die Puregon-Gr. 200 IU und 300 IU im Vergleich. Innerhalb der einzelnen Altersgruppen der Puregon-Gr. 200 IU und 300 IU zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Medianwerte der Zuwachsfaktoren.

3.3 Gonal-f

Die gesamte Gonal-f-Gruppe umfasste 117 Patientinnen, welche mit 150 IU, 225 IU, 300 IU oder 450 IU Gonal-f stimuliert wurden.

Gonal-f 150 IU

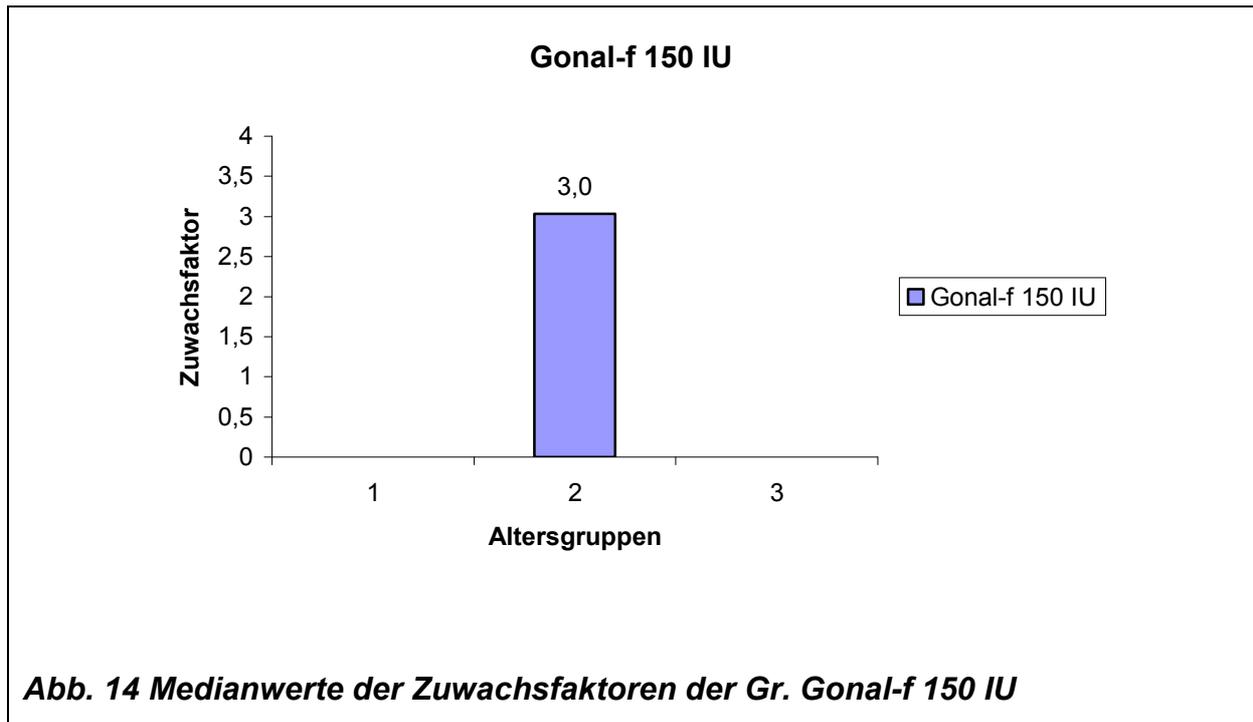
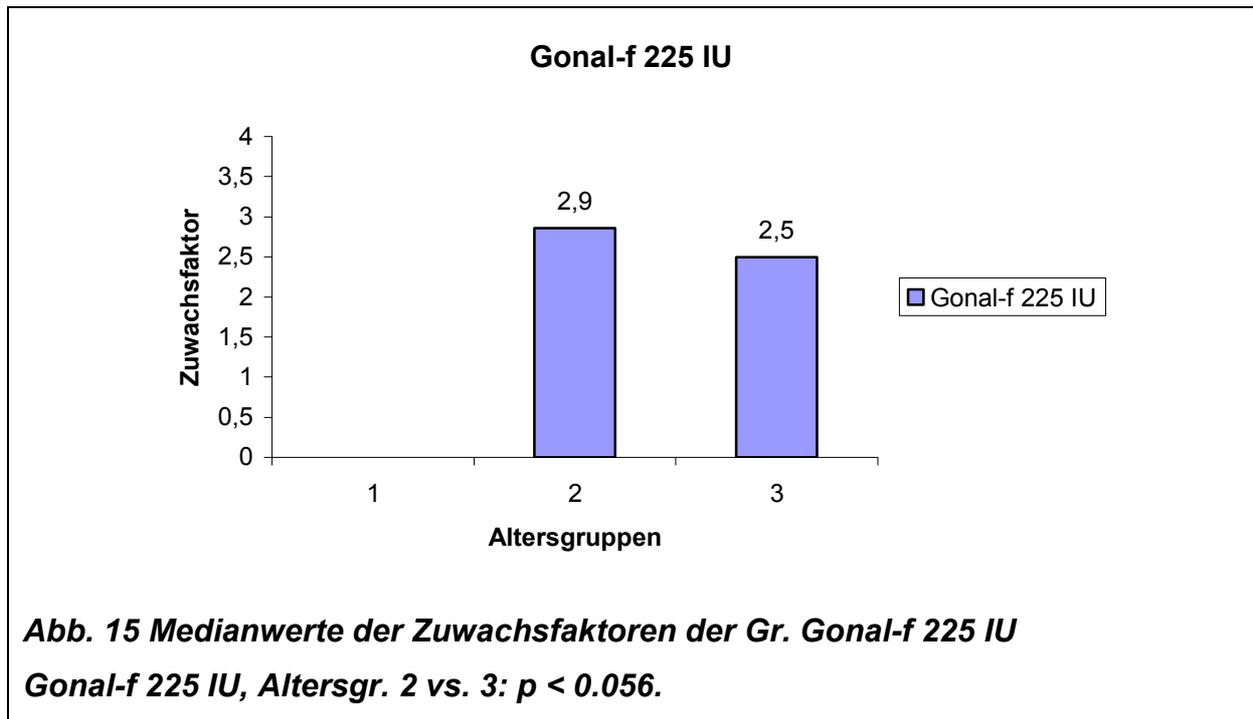


Abb. 14 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 150 IU

Tab. 10 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 150 IU

| | |
|-----------------------|----------------------|
| Altersgruppe | 2 |
| Patientenanzahl | 7 |
| BMI (n =) | 25,8 ± 3,6 (4) |
| Stimulationstage d | 10,3 ± 0,8 |
| Gesamtdosis IU | 1510,7 ± 125,7 |
| Gew. Eizellen | 6,6 ± 1,6 |
| E2 IU/I 2. MZP | 263,7 ± 128,6 |
| E2 IU/I 3. MZP | 991 ± 525,1 |
| Zuwachsfaktor | 3,0 |

Gonal-f 225 IU

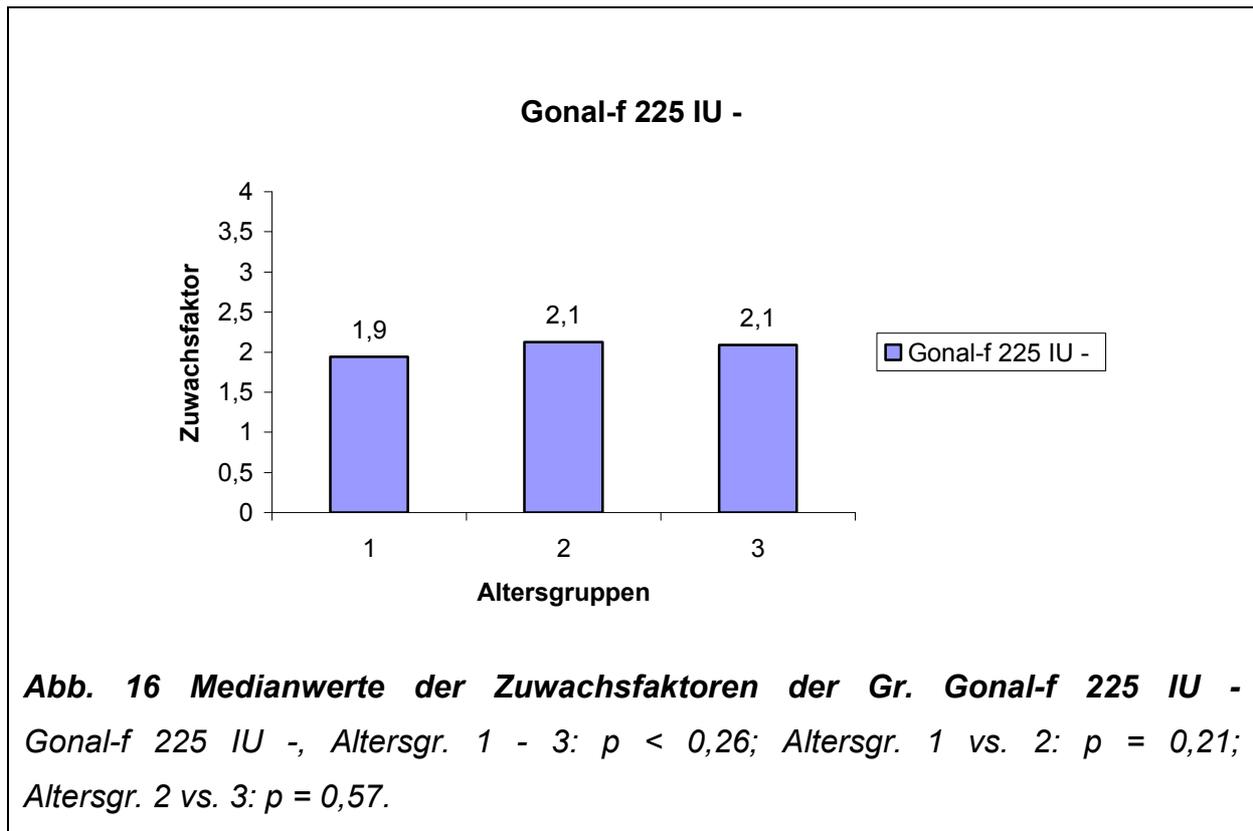


Auch bei diesen Patientengruppen zeigt sich eine Abnahme des Zuwachsfaktors von Altersgr. 2 (2,9) zu Altersgr. 3 (2,5). Dieser Unterschied ist statistisch nahezu signifikant ($p < 0,056$).

Tab. 11 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 225 IU

| Altersgruppe | 2 | 3 | Signifikanz |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| Patientenanzahl | 17 | 12 | |
| BMI (n =) | 24,2 ± 4,3 (9) | 26,7 ± 1,9 (6) | |
| Stimulationstage d | 10,6 ± 0,9 | 10,8 ± 0,6 | |
| Gesamtdosis IU | 2344,9 ± 221,9 | 2342,7 ± 171,8 | |
| Gew. Eizellen | 7,1 ± 3,1 | 6,4 ± 4,1 | |
| E2 IU/ 2. MZP | 337,9 ± 275,2 | 361,2 ± 232,3 | |
| E2 IU/ 3. MZP | 1345,9 ± 781,5 | 1286,6 ± 771,1 | |
| Zuwachsfaktor | 2,9 | 2,5 | 1 - 3: $p < 0,056$ |

Gonal-f 225 IU -

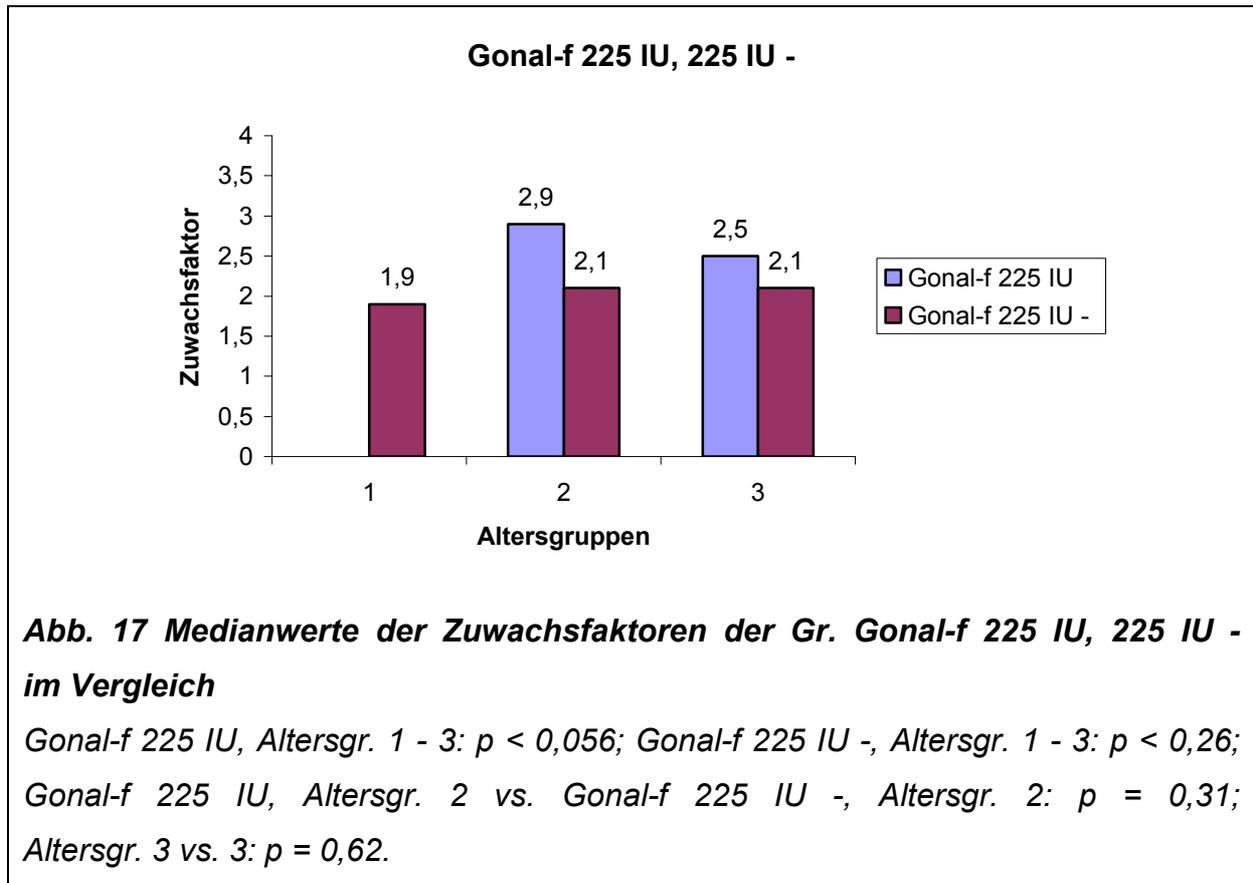


Der Unterschied des Zuwachsfaktors innerhalb der Altersgruppen 1 - 3 sowie von 1 vs. 2 und 2 vs. 3 ist statistisch nicht signifikant ($p < 0.82$; $p = 1$; $p = 1$).

Tab. 12 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 225 IU -

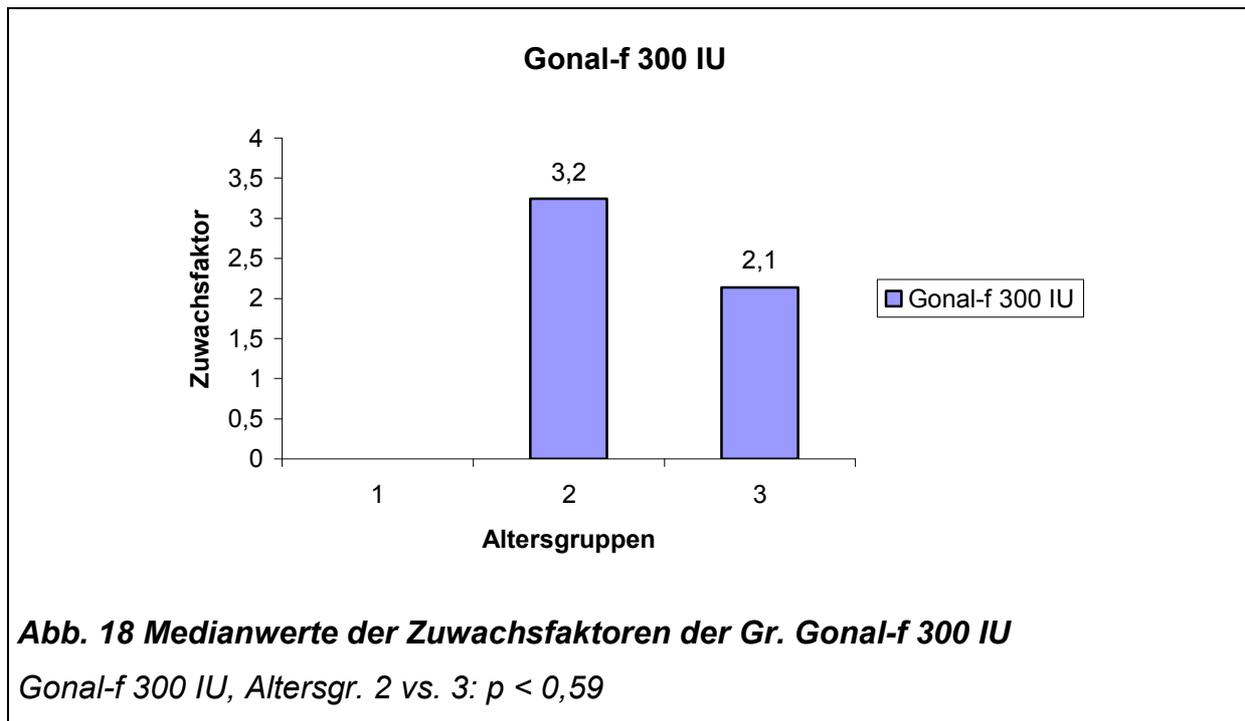
| Altersgruppe | 1 | 2 | 3 | Signifikanz |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| Patientenanzahl | 5 | 5 | 6 | |
| BMI (n =) | 24,0 ± 3,5 (3) | 20,8 ± 1,1 (3) | 21,8 ± (3) | |
| Stimulationstage d | 10,2 ± 0,8 | 9,8 ± 1,1 | 9,8 ± 0,4 | |
| Gesamtdosis IU | 1927,5 ± 134,2 | 1815 ± 179,1 | 1850 ± 122,5 | |
| Gew. Eizellen | 6,6 ± 2,9 | 10,0 ± 3,7 | 8,7 ± 3,8 | |
| E2 IU/I 2. MZP | 625 ± 272,2 | 575,9 ± 385,4 | 492,2 ± 232,9 | |
| E2 IU/I 3. MZP | 1638,2 ± 997,7 | 1474 ± 864,1 | 1321,8 ± 847,3 | |
| Zuwachsfaktor | 1,9 | 2,1 | 2,1 | 1 - 3: $p < 0,26$ |

Gonal-f 225 IU, 225 IU - im Vergleich



Die Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gruppe Gonal-f 225 IU - fallen mit 2,1 in Altersgr. 2 und 3 niedriger als in den entsprechenden der konstanten Dosisgruppe aus. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Gonal-f 300 IU

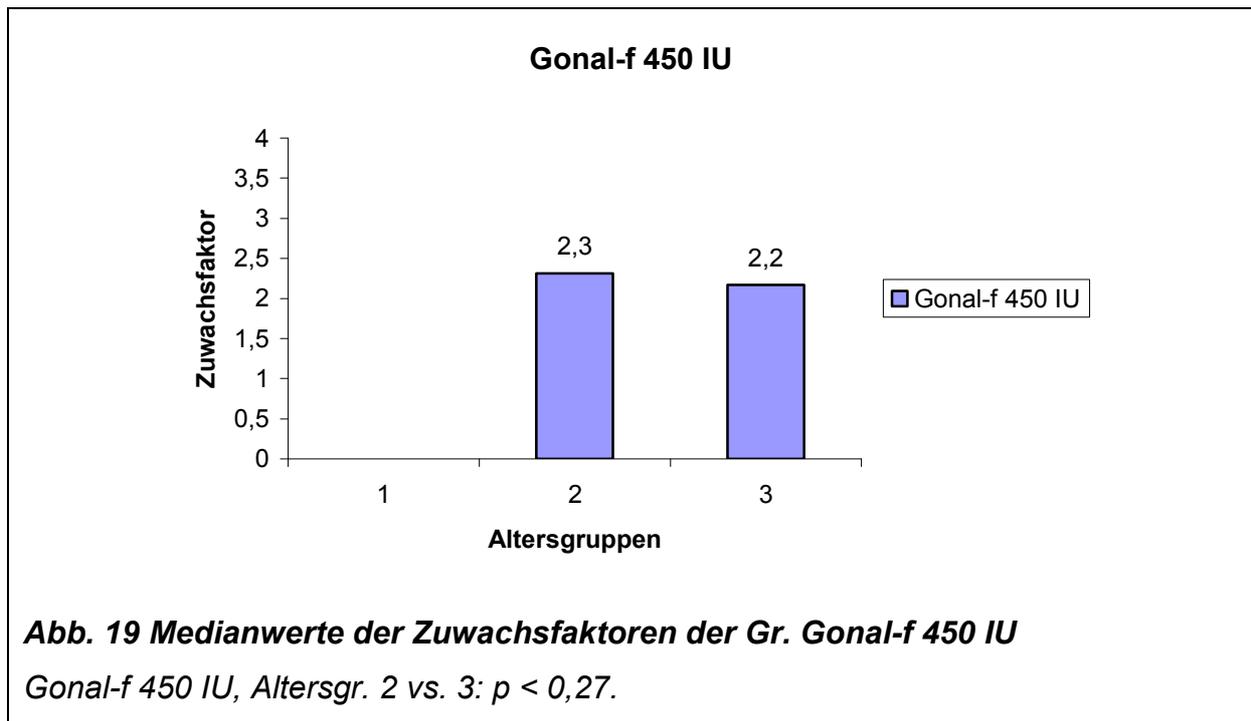


Die Abnahme der Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Altersgr. 2 vs. 3 ist nicht signifikant. Der Zuwachsfaktor der Gruppe Gonal-f 300 IU, Altersgr. 2 ist mit 3,2 höher als der entsprechende Wert der geringeren Dosisgruppen. Im Median stieg der Estradiolwert dieser Gruppe ab dem 6. Stimulationstag um das 3,2-Fache alle zwei Tage.

Tab. 13 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 300 IU

| Altersgruppe | 2 | 3 | Signifikanz |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--|
| Patientenanzahl | 7 | 6 | |
| BMI (n =) | 24,1 ± 2,7 (4) | 30,9 ± 1,9 (3) | |
| Stimulationstage d | 12,1 ± 3,9 | 10,2 ± 0,4 | |
| Gesamtdosis IU | 3921,4 ± 1854,2 | 3000 ± 189,7 | |
| Gew. Eizellen | 4,7 ± 3,6 | 3,8 ± 2,5 | |
| E2 IU/I 2. MZP | 281,7 ± 235,7 | 352,5 ± 282,6 | |
| E2 IU/I 3. MZP | 1113 ± 870,2 | 926,8 ± 642,2 | |
| Zuwachsfaktor | 3,2 | 2,1 | 2 - 3: $p < 0,59$ |

Gonal-f 450 IU

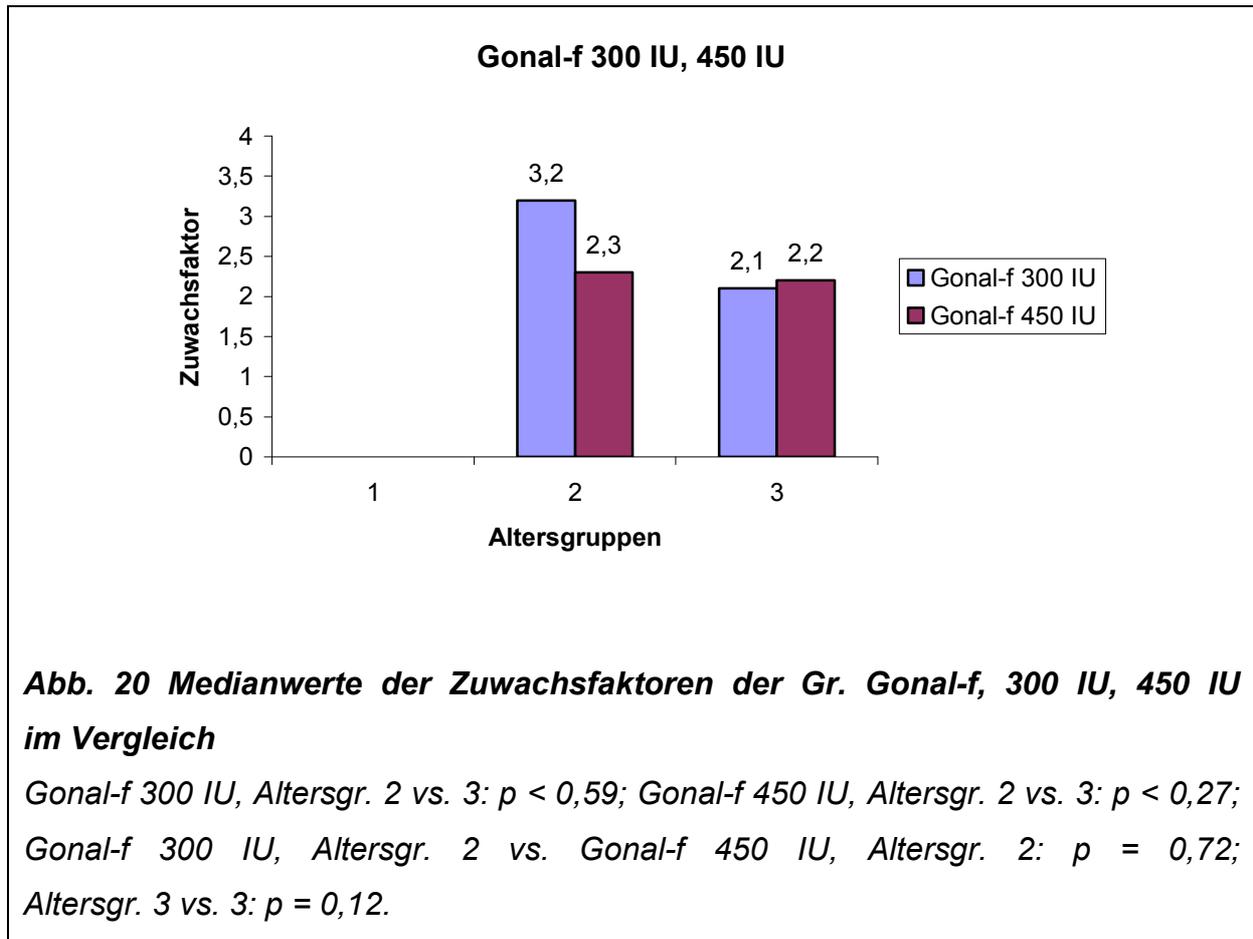


Die niedrigsten Zuwachsfaktoren zeigen sich in der höchsten Dosisgruppe, der Gruppe Gonal-f 450 IU. Der Unterschied der Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Altersgr. 2 vs. 3 ist nicht signifikant.

Tab. 14 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 450 IU

| Altersgruppe | 2 | 3 | Signifikanz |
|----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| Patientenanzahl | 8 | 5 | |
| BMI (n =) | 26 ± 6,2 (5) | 22,2 ± 3,5 (4) | |
| Stimulationstage d | 12,8 ± 2,8 | 11,8 ± 1,3 | |
| Gesamtdosis IU | 5643,8 ± 1297,6 | 5310 ± 586,7 | |
| Gew. Eizellen | 4,0 ± 2,8 | 3,8 ± 1,6 | |
| E2 IU/ 2. MZP | 397,5 ± 285 | 184,0 ± 191,1 | |
| E2 IU/ 3. MZP | 786,1 ± 999,5 | 806,2 ± 1054,1 | |
| Zuwachsfaktor | 2,3 | 2,2 | 2 - 3: $p < 0,27$ |

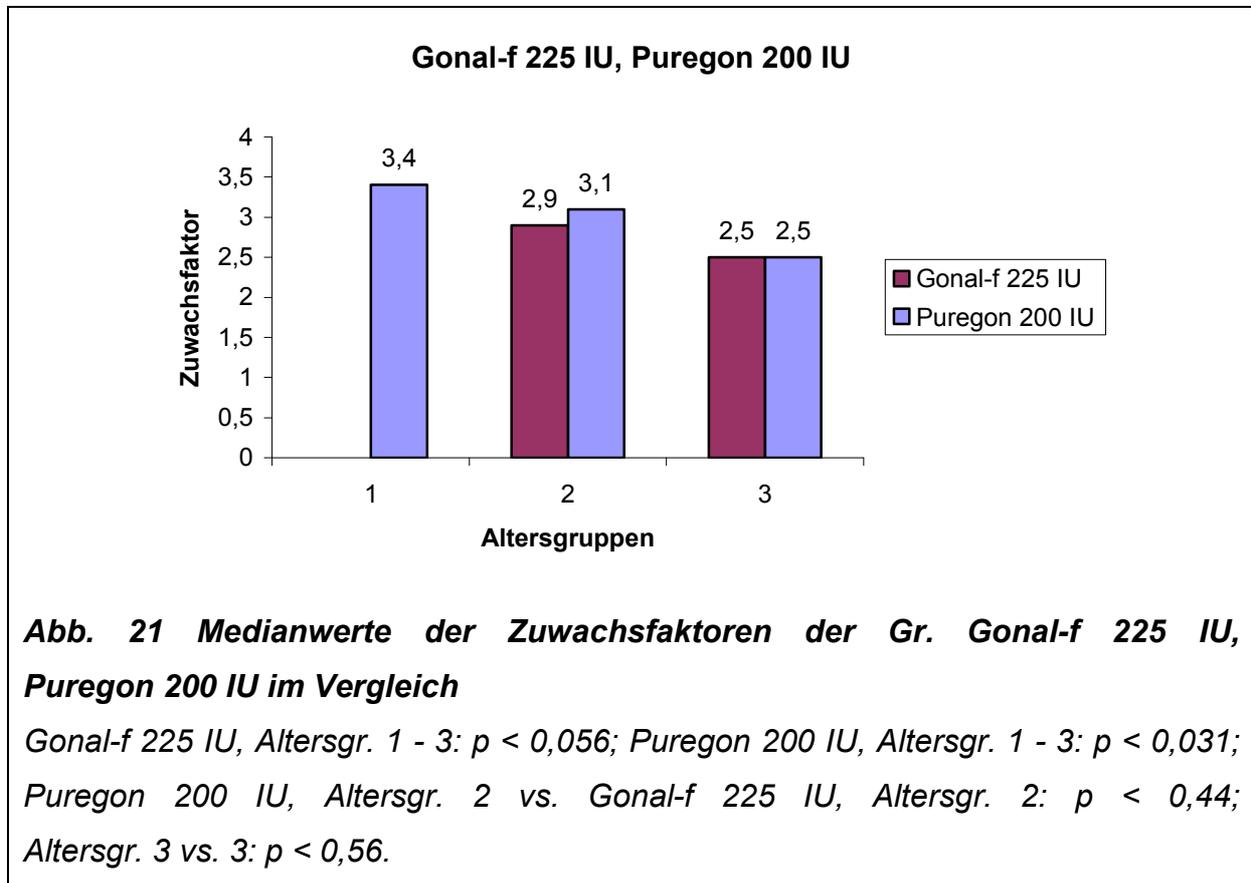
Gonal-f 300 IU, 450 IU im Vergleich



In beiden Gruppen ist der Unterschied von Altersgr. 2 vs. 3 sowie das Gefälle innerhalb der Altersgruppen der verschiedenen Dosisgruppen nicht signifikant.

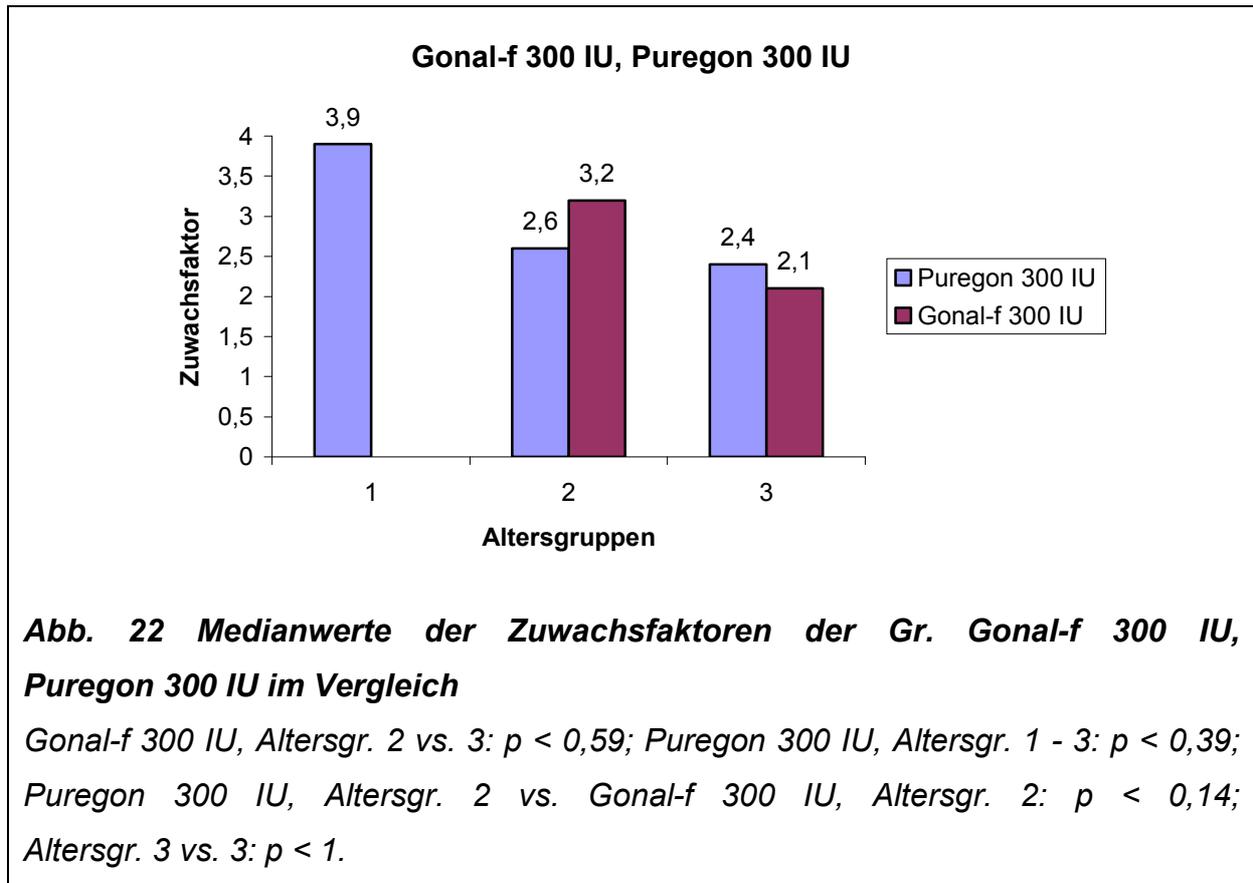
3.4 Gonal-f und Puregon: Dosisgruppen im Vergleich

Gonal-f 225 IU, Puregon 200 IU im Vergleich



Die Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gonal-f-Gruppe 225 UI fallen mit 2,9 in Altersgr. 2 geringer aus als in der Gruppe Puregon 200 IU (Altersgr: 2: 3,1). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Gonal-f 300 IU, Puregon 300 IU im Vergleich



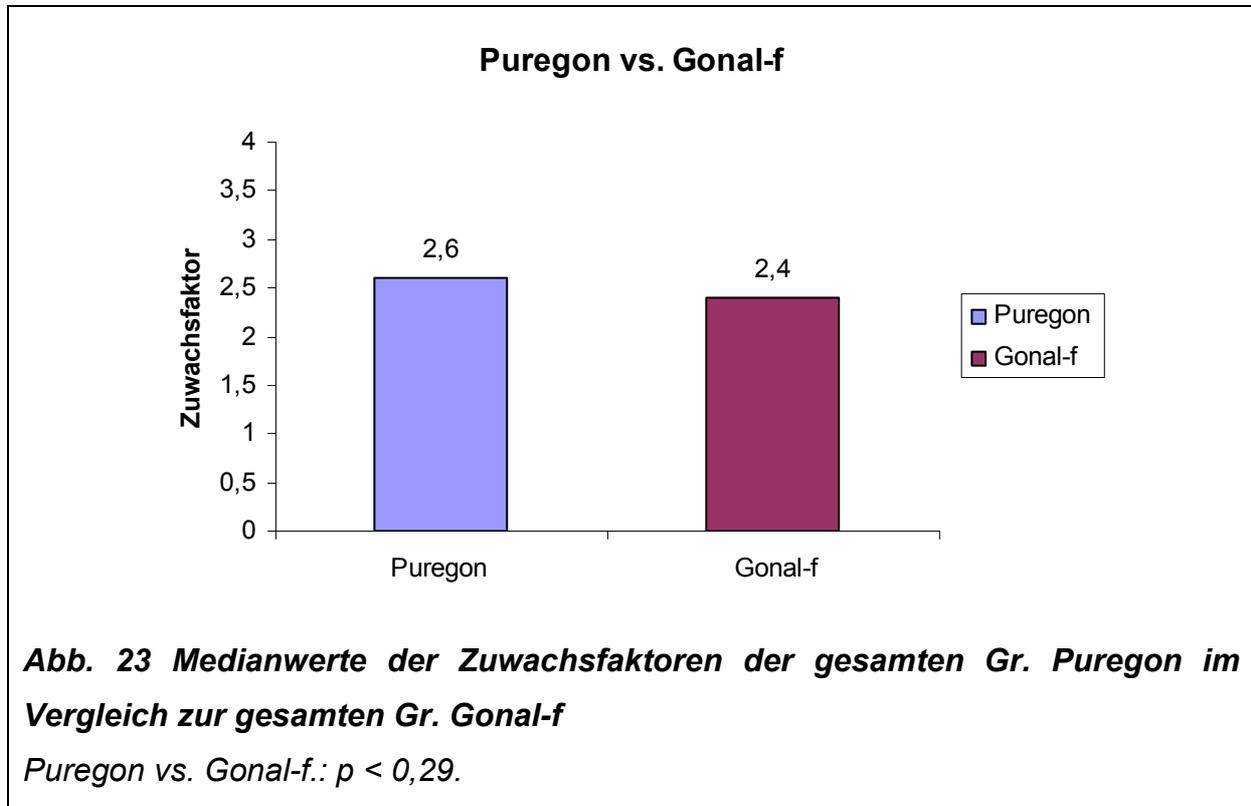
Zwischen den Gruppen Puregon 300 IU und Gonal-f 300 IU Altersgr. 2 sowie Altersgr. 3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gonal-f und Puregon: alle Dosisgruppen im Vergleich

Tab. 15: Medianwerte der Zuwachsfaktoren aller Dosisgruppen von Gonal-f und Puregon im Vergleich

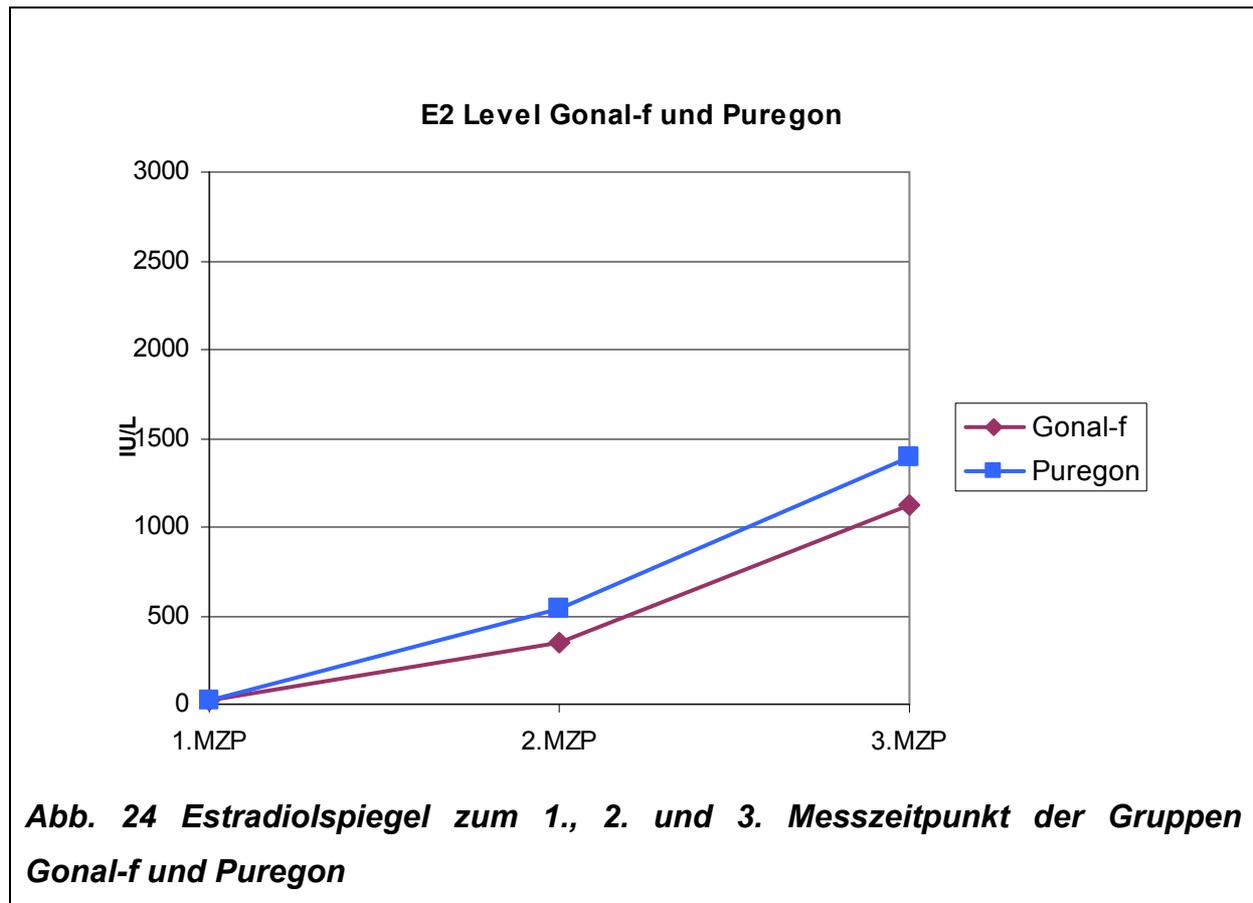
| Dosis | 1 | Pat. | 2 | Pat. | 3 | Pat. | Signifikanz |
|------------------|-----|------|-----|------|-----|------|--|
| 200 IU Puregon | 3,4 | 19 | 3,1 | 42 | 2,5 | 27 | 1 - 3: p < 0,0031 1 - 2: p < 0,58 2 - 3: p < 0,088 |
| 200 IU - Puregon | 2,7 | 6 | 1,9 | 16 | 1,8 | 5 | 1 - 3: p < 0,02 1 - 2: p < 0,004 2 - 3: p = 1 |
| 200 IU + Puregon | | | 2,8 | 8 | | | |
| 300 IU Puregon | 3,9 | 7 | 2,6 | 18 | 2,4 | 9 | 1 - 3: p < 0,39 1 - 2: p < 0,20 2 - 3: p = 0,7 |
| 300 IU - Puregon | | | 2,1 | 9 | | | |
| 150 IU Gonal-f | | | 3,0 | 7 | | | |
| 225 IU Gonal-f | | | 2,9 | 18 | 2,5 | 12 | 2 - 3: p < 0,056 |
| 225 IU - Gonal-f | 1,9 | 5 | 2,1 | 5 | 2,1 | 6 | 1 - 3: p < 0,264 1 - 2: p = 0,21 2 - 3: p = 0,57 |
| 300 IU Gonal-f | | | 3,2 | 7 | 2,1 | 6 | 2 - 3: p < 0,59 |
| 450 IU Gonal-f | | | 2,3 | 8 | 2,2 | 5 | 2 - 3: p < 0,27 |

3.5 Gonal-f und Puregon: Patientengruppen im Vergleich



Tab. 16 Charakteristika der Patientengruppen

| Gonadotropin | Puregon | Gonal-f | Signifikanz |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Patienten | 189 | 117 | |
| Patientenalter (Jahre) | 32,8 ± 3,8 | 34,4 ± 4,2 | p < 0,01 |
| BMI (n =) | 22,8 ± 3,4 (n = 116) | 24,5 ± 5,3 (n = 67) | p < 0,09 |
| Stimulationstage d | 10,7 ± 1,5 | 10,9 ± 1,7 | p < 0,47 |
| Gesamtdosis IU | 2407,1 ± 738 | 2813,4 ± 1358,3 | p < 0,001 |
| E2 IU/I 1. MZP | 20,2 ± 25,5 (n = 168) | 23,9 ± 50,7 (n = 106) | p < 0,49 |
| E2 IU/I 2. MZP | 535,3 ± 558,8 | 352,4 ± 294,2 | p < 0,001 |
| E2 IU/I 3. MZP | 1388,4 ± 1027,8 | 1123,5 ± 911 | p < 0,032 |
| Entnommene Eizellen | 7 ± 3,8 | 6,4 ± 3,7 | p < 0,13 |
| Zuwachsfaktor (Median) | 2,6 ± 1,1 | 2,4 ± 1,5 | p < 0,29 |



Insgesamt wurden 306 Behandlungszyklen von 206 verschiedenen Patientinnen untersucht. Das Probandenkollektiv (n = 306) setzte sich aus 117 Patientinnen zusammen, die mit Follitropin alfa (Gonal-f) und 189 Patienten, welche mit Follitropin beta (Puregon) stimuliert wurden. Alle Angaben zu den Patientengruppen sind Mittelwerte \pm Standardabweichung. Der Zuwachsfaktor ist als Medianwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Das Durchschnittsalter des Probandenkollektivs der Gonal-f-Gruppe betrug 34,4 Jahre, in der Puregon-Gruppe 32,8 Jahre. Im Durchschnitt waren die Patientinnen der Gr. Puregon 1,6 Jahre jünger. Dieser Altersunterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Der BMI der Gonal-f-Gruppe betrug im Durchschnitt 24,5, wobei nur von 67 Patientinnen Angaben dazu zur Verfügung standen. In der Puregon-Gruppe lag der durchschnittliche BMI bei 22,8. Dieser Wert bezieht sich auf 116 Patientinnen, bei 73 Behandlungszyklen fehlten dazu die Angaben. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich des BMI statistisch nicht signifikant ($p < 0,09$).

Die Anzahl der Stimulationstage (d) betrug im Durchschnitt in der Gonal-f-Gruppe 10,9 Tage, bei der Puregon-Gruppe 10,7 Tage. In Bezug auf die Anzahl der Stimulationstage unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p < 0,473$). In beiden Gruppen dauerte die kürzeste Stimulationstherapie 7 Tage, die längste 17 (Gonal-f) bzw. 19 Tage (Puregon).

Die Gesamtstimulationsdosis der Gonal-f-Gruppe betrug durchschnittlich $2813,4 \pm 1358,3$ IU; bei der Puregon-Gruppe fiel die Gesamtdosis mit durchschnittlich $2407,1 \pm 738$ IU deutlich geringer aus. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der **Estradiolspiegel zum 1. Messzeitpunkt** zu Beginn der Stimulationstherapie wurde nur bei 106 Patientinnen der Gonal-f-Gruppe dokumentiert und betrug 23,9; bei der Puregon-Gruppe betrug er 20,2 ($n = 168$). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p < 0,49$).

Der **Estradiolspiegel zum 2. Messzeitpunkt** betrug bei Gonal-f 352 ± 294 vs. $535 \pm 558,8$ bei Puregon. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der **Estradiolspiegel zum 3. Messzeitpunkt** betrug bei Gonal-f $1123,5 \pm 911$ versus $1388,4 \pm 1027,8$ bei Puregon. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,032$).

Durchschnittlich wurden bei der Gonal-f-Gruppe $6,4 \pm 3,7$ **Eizellen entnommen** zur weiterführenden IVF- oder ICSI-Behandlung, bei der Puregon-Gruppe $7 \pm 3,8$. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p < 0,132$).

Der Medianwert der Zuwachsfaktoren der Puregon-Gruppe betrug 2,6. Der Estradiolspiegel innerhalb dieses Kollektivs erhöhte sich ab dem 6. Stimulationstag im Median alle zwei Tage 2,6-fach. Innerhalb der Gonal-f-Gruppe kam es nur zu einer 2,4-fachen Erhöhung alle zwei Tage, bei einer durchschnittlich höheren Stimulationsmedikation pro Behandlungszyklus von 406,3 IU. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,29$).

4. Diskussion

Wie in der Einleitung der vorliegenden Arbeit beschrieben, sollten mit der retrospektiven Kohortenstudie die pharmakodynamischen Aspekte der rekombinanten Gonadotropine analysiert werden, um genauere Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Puregon und Gonal-f auf den Anstieg des Estradiols zu erlangen und somit die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zu optimieren.

4.1 Estradiolwerte der Stimulationszyklen

Die hohen Werte bei den Standardabweichungen der durchschnittlichen Estradiolwerte zeigen, dass die Estradiolspiegel der einzelnen Patientinnen sehr variieren. Innerhalb der verschiedenen Dosierungs- und Altersgruppen traten immer wieder „Ausreißer“ auf, die als sog. „Low Responder“ besonders gering auf die ovarielle Hyperstimulation ansprachen sowie sog. „High Responder“, welche mit einem raschen Estradiolanstieg auf die Stimulationstherapie reagierten. Aus diesem Grund erfolgte die Darstellung der Zuwachsfaktoren als Median, da dieser unempfindlicher gegenüber „Ausreißern“ ist.

In der Literatur gibt es nach wie vor keine einheitliche Definition für „Low Responder“ (Kamble *et al.* 2011; Loutradis *et al.* 2008). Ferraretti *et al.* (2011) haben eine Definition für „poor Response“ in einem Workshop in Bologna ausgearbeitet. Zwei der folgenden drei Kriterien müssen zutreffen, damit nach dieser neuen Definition von „poor Response“ gesprochen werden kann. Die drei Kriterien sind das fortgeschrittene Alter der Patientin (≥ 40 Jahre) oder andere Risikofaktoren für eine geringe ovarielle Reserve, die Anzahl der gewonnenen Eizellen in einem konventionellen Stimulationsprotokoll (≤ 3 Eizellen) und ein untypisches Testergebnis der ovariellen Reserve ($< 5 - 7$ antrale Follikel oder Anti-Müller-Hormon $< 0,5-1,1$ ng/ml).

Eine Erklärung für die „Low Responder“ und auch „High Responder“ können unter anderem Einzelnukleotidpolymorphismen des FSH-Rezeptor-Gens sein, die nach

aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand (Altmäe *et al.* 2011; Laan *et al.* 2012) großen Einfluss auf die ovarielle Response haben.

Diese Variationen einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang des FSH-Rezeptor-Gens können die Response des FSH-Rezeptor-Proteins zu exogenem FSH beeinflussen (Achrekar *et al.* 2009; Lussiana *et al.* 2008).

Unter den vielen Variationen der FSH-Rezeptoren sind bisher zwei dieser Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) näher erforscht: an Position 307, welche die Ligand-Rezeptor-Bindung codiert und zu einer höheren Sensivität des FSH-Rezeptors zu exogenem FSH führt (Achrekar *et al.* 2009), sowie an Position 680, welche an der Signaltransduktion beteiligt ist. Die Folge ist eine veränderte Aminosäuresequenz, die zu einer veränderten biologischen Aktivität des FSH-Rezeptors führt. Dadurch kann das Risiko für die Entstehung eines Überstimulationssyndroms zunehmen.

Dolfin *et al.* (2011) konnten nachweisen, dass bei Frauen mit einem Überstimulationssyndrom signifikant mehr Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) des FSH-Rezeptor-Gens an Position 307 auftraten als bei „Normal Respondern“.

Desai *et al.* (2011) konnten zeigen, dass eine geringe ovarielle Response signifikant in Zusammenhang mit einem SNP des FSH-Rezeptor-Gens an Position 29 steht, der zu einer geringeren Rezeptorausprägung führt.

Nach Anagnostou *et al.* (2011) ist die Kombination des Polymorphismus des FSH-Rezeptors an Position 680 und des Östrogenrezeptors assoziiert mit einer geringen ovariellen Response.

Ein SNP-Screening vor der IVF-Behandlung stellt laut Mohiyideen *et al.* (2010) zurzeit keinen Vorteil dar, da bisher keine Veränderung der Response durch Variationen der Allele im In-vitro-Modell nachgewiesen werden konnte.

Weitere Studien sowie die Entwicklung mathematischer Rechenmodelle sind notwendig, um ein SNP-Screening vor einer IVF-Behandlung standardmäßig einzusetzen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die gemessenen Estradiolwerte der Behandlungszyklen aufgrund der intraindividuellen Unterschiede der Patientinnen stark variieren. Die Darstellung der Estradiolspiegel führte während der Auswertung der Daten zu keiner neuen Erkenntnis.

4.2 Puregon

Wie an anderer Stelle dargelegt, hat sich in der klinischen Praxis die vereinfachende Annahme durchgesetzt, dass sich der Estradiolwert alle zwei Tage verdoppelt. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die Response von Puregon auf den Estradiolwert innerhalb der COH ab dem 6. Stimulationstag analysiert, um diese in der Praxis geltende Annahme zu überprüfen. Im Vordergrund stand dabei die Response von Puregon in Bezug auf die unterschiedlichen Altersgruppen der Patientinnen sowie auf die unterschiedlichen Stimulationsdosen.

Die Studie konnte erstmals belegen, um welchen Faktor (Zuwachsfaktor) der Estradiolwert alle zwei Tage in den verschiedenen Altersgruppen ansteigt.

Bei den Patientinnen, die täglich mit 200 IU Puregon stimuliert wurden, nahm der Anstieg des Estradiols bzw. der Zuwachsfaktor von den unter 30-jährigen Patientinnen bis zu den über 35-jährigen Patientinnen signifikant ab. Unter 35 Jahren führte die Gabe von 200 IU Puregon täglich eher zu einer Verdreifachung, über 35 Jahren eher zu einem 2,5-fachen Anstieg des Estradiolwertes alle zwei Tage. Die Ergebnisse der Patientengruppe, die täglich mit 200 IU Puregon stimuliert wurde, sind sehr aussagekräftig, da diese Gruppe von den einzelnen Dosisgruppen die höchste Patientenanzahl aufweist und die Dokumentation der Stimulationszyklen lückenlos war.

Bei den Patientinnen, die mit 200 IU stimuliert wurden und die Dosis ab dem 2. Messzeitpunkt auf 100 IU gesenkt wurde, nahm der Zuwachsfaktor bei den unter 30-Jährigen (2,7) im Gegensatz zu den über 30-Jährigen (1,9) signifikant ab. Die Ergebnisse bestätigen den wissenschaftlichen Kenntnisstand, wonach die Response auf rekombinante Gonadotropine mit zunehmendem Alter signifikant abnimmt (Chen *et al.* 2010; Farhi *et al.* 2010; Roest *et al.* 1996; Williams *et al.* 2003), insbesondere in Kombination mit erhöhtem BMI der Patientinnen (Petanowski *et al.* 2011). Laut Sneed *et al.* (2008) hat ein erhöhter BMI besonders bei jungen Patientinnen einen negativen Einfluss auf die Fertilität; ab 36 Jahren soll der BMI nur noch einen geringen Einfluss auf die Fertilität haben. Laut Martinuzzi *et al.* (2008) beeinflusst das Übergewicht junger Frauen die Schwangerschaftsraten im Rahmen der IVF-Behandlung nicht nachteilig.

Die Ergebnisse des ESHRE-Workshops von 2005 zum Thema „Alter und Fertilität“ zeigen, dass die Abnahme der Fertilität Mitte 30 eine klinische Relevanz bekommt. Diese altersabhängige Verringerung der Schwangerschaftsraten nach einer IVF-Behandlung liegt größtenteils an der stetigen Abnahme der Anzahl der ovariellen Follikel mit zunehmendem Alter bis zur Menopause sowie der nachlassenden Qualität der Eizellen. Die Abnahme der Qualität zeigt sich zum einen in der hohen Inzidenz früher Fehlgeburten nach IVF bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Alter. Ein weiterer Faktor ist die Zunahme von Non-Disjunction der homologen Chromosomen während der Meiose, die zur Aneuploidie führt, wie z. B. bei Trisomie 21.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten zeigen, dass der pharmakodynamische Anstieg des Estradiols mit zunehmendem Alter signifikant abnimmt. Mit der Abnahme des Zuwachsfaktors bei zunehmendem Alter korrelierte die Abnahme der gemessenen Estradiolwerte sowie die Abnahme der Anzahl der gewonnenen Eizellen.

Die Ergebnisse erlauben folgende Schlussfolgerung: Diese Studie kann erstmals zeigen, dass bei unter 35-jährigen Patientinnen während der Stimulation mit Puregon im „long protocol“ eher eine Verdreifachung des Estradiolwertes ab dem 6. Stimulationstag, bei über 35-Jährigen eher ein 2,5-facher Anstieg zu erwarten ist.

Die Auswertung zeigt darüber hinaus, dass auch Dosisveränderungen zu signifikanten Unterschieden bezüglich der Response führen können. Die Senkung der täglichen Stimulationsdosis von 200 IU Puregon auf 100 IU nach dem 6. Stimulationstag führte im Vergleich zur Kontrollgruppe mit konstanter Dosis von 200 IU Puregon täglich zu einem signifikant geringeren Zuwachsfaktor.

Bei den Patientinnen, die mit 300 IU stimuliert wurden, kam es bei den unter 30-Jährigen zu einem 3,9-fachen Anstieg des Estradiols alle 2 Tage, bei den über 30-Jährigen zu einem 2,6-fachen und bei den über 35 Jahre alten Patientinnen zu einem 2,4-fachen Anstieg des Estradiolwertes alle zwei Tage. Die tägliche Anwendung von 300 IU Puregon führte im Vergleich zu einer täglichen Anwendung von 200 IU zu einem höheren Zuwachsfaktor in Altergruppe 1 und 2. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In der Literatur finden sich wenige Studien über Dosisveränderungen während eines Stimulationszyklus. In einer Studie von Popovic-Todovic *et al.* (2004) wurden die Patientinnen im 1. Stimulationszyklus mit 150 IU rekombinatem FSH stimuliert, und beim 2. Stimulationszyklus wurde die Dosis individuell angepasst und entweder gesenkt oder erhöht. Die Autoren konnten zeigen, dass diese Dosisveränderungen einen signifikant positiven Einfluss auf die ovarielle Response haben.

4.3 Gonal-f

Die Ergebnisse bestätigen die zu überprüfende Hypothese, dass sich der Estradiolwert im Rahmen der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation alle zwei Tage verdoppelt. Bei den Patientinnen über 35 bis 40 Jahren und einer täglichen Stimulationsmedikation von 225 IU -, 300 IU und 450 IU (Zuwachsfaktor 2,1; 2,1; 2,2) kam es nahezu zu einer Verdoppelung des Estradiolwertes alle zwei Tage. Unter 35 Jahren kam es bei den Patientinnen, die mit 150 IU, 225 IU, 300 IU stimuliert wurden (Zuwachsfaktor 3,0; 2,9; 3,2) eher zu einer Verdreifachung des Estradiolwertes alle zwei Tage. Bei den 30- bis 35-jährigen Patientinnen, die mit 225 IU stimuliert wurden, erhöhte sich der Estradiolwert um das 2,5-Fache alle zwei Tage.

Weitere in der Literatur beschriebene vorhersagbare Faktoren für die ovarielle Response sind Patientenalter, BMI, Zykluslänge, Raucherstatus, Serum FSH, Inhibin B Level, Estradiolwert, LH, ovarielles Volumen, Anzahl der antralen Follikel und Doppler Score (Popovic-Todovic *et al.* 2003). Die Anzahl der antralen Follikel und die Höhe der ovariellen Blutzirkulation (Doppler Score), gemessen mit der Doppler Sonografie, sind laut dieser Studie die signifikantesten vorhersagbaren Faktoren für die Anzahl der entnommenen Eizellen. Des Weiteren ist das Alter der Patientinnen ein signifikanter vorhersagbarer Faktor für die Anzahl der Follikel und auch für die Anzahl der Eizellen (Baird *et al.* 2005; Popovic-Todovic *et al.* 2003).

Ein weiterer prädiktiver Faktor für die ovarielle Response ist der Raucherstatus der Patientin. Nichtraucherinnen benötigen während der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation signifikant niedrigere Gonadotropindosen als Raucherinnen (Farhi *et al.* 2009).

Die ovarielle Response auf die Stimulation mit FSH innerhalb der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation ist variabel und schwierig vorhersagbar, bislang sind noch nicht alle Wirkungsvariablen auf die ovarielle Reaktion identifiziert. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

4.4 Gonal-f vs. Puregon: Dosisgruppen im Vergleich

Die Gruppen 200 IU Puregon und 225 IU Gonal-f erreichten bei den über 35-Jährigen gleiche Medianwerte der Zuwachsfaktoren. Beim Vergleich 300 IU Puregon vs. 300 IU Gonal-f war der Zuwachsfaktor bei Gonal-f in Altersgruppe 2 höher und bei Puregon in Altersgr. 3. Diese Vergleiche führten zu keinen signifikanten Ergebnissen.

Vergleicht man alle Medianwerte der Zuwachsfaktoren der konstanten Dosisgruppen, zeigt sich deutlich, dass es bei den unter 35-Jährigen eher zu einer Verdreifachung des Estradiolwertes alle 2 Tage, bei den über 35-Jährigen eher zu einem zwei bis 2,5-fachen Anstieg des Estradiols kommt.

4.5 Gonal-f vs. Puregon: Patientengruppen im Vergleich

Primär lag der Fokus dieser Studie auf dem pharmakodynamischen Anstieg des Estradiols infolge der Stimulation mit Puregon und Gonal-f. Der Medianwert der Zuwachsfaktoren betrug für die gesamte Gr. Puregon 2,6 – für die gesamte Gr. Gonal-f 2,4. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug der Zuwachsfaktor 2,5. Die zu überprüfende Hypothese muss dahingehend korrigiert werden, dass der Estradiolwert alle zwei Tage um das 2,5-Fache ansteigt.

Bei der Auswertung der Daten zeigten sich außerdem signifikante Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten. Puregon erreichte signifikant höhere Estradiolspiegel bei signifikant niedrigeren Stimulationsdosen. Folglich war auch die Anzahl der entnommenen Eizellen bei Puregon höher als bei Gonal-f ($7 \pm 3,8$ vs. $6,4 \pm 3,7$). Allerdings war das durchschnittliche Patientenalter bei Puregon schwach signifikant geringer.

Dies bestätigt den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand, wonach die Anwendung von Puregon zu signifikant höheren Estradiolwerten bei signifikant geringerer Stimulationsmedikation führt (Orvieto *et al.* 2009). Allerdings zeigte die Gr. Puregon der Studie von Orvieto *et al.* (2009) eine geringere klinische Schwangerschaftsrate als bei Gonal-f. Laut Orvieto könnte eine Erklärung für diese höheren Estradiolspiegel die größere biochemische Ähnlichkeit von Puregon zu humanem Menopausengonadotropin (hMG) aufgrund der LH-Konstante (luteininisierendes Hormon) sein.

Dagegen haben Studien aus den Jahren 2000 und 2003 keine signifikanten Unterschiede zwischen der Response von Puregon und Gonal-f feststellen können (Brinsden *et al.* 2000; Harlin *et al.* 2000; Williams *et al.* 2003).

Bei den Studien von Orvieto und Harlin waren die untersuchten Patientenkollektive ungefähr gleich groß (233 vs. 296 Patientinnen), die randomisierte Studie von Brinsden untersuchte nur 44 Patientinnen.

Weitere Langzeitstudien sind notwendig, um die unterschiedlichen Effekte der rekombinanten Gonadotropine auf die ovarielle Hyperstimulation zu untersuchen.

Schlussfolgerung:

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass bei der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation bei normaler Response bis 35 Jahren eher eine Verdreifachung des Estradiolwertes, über 35 Jahre ein 2-2,5-facher Anstieg alle zwei Tage ab dem 6. Stimulationstag zu erwarten ist. Diese Abnahme der Response von Puregon mit zunehmendem Alter ist statistisch signifikant.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass die Anwendung von Puregon im Vergleich zu Gonal-f zu signifikant höheren Estradiolwerten bei signifikant geringerer Stimulationsmedikation führt.

Die ovarielle Hyperstimulation birgt Nebenwirkungen und psychische Belastungen für die Patientinnen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen, Behandlungsrisiken zu verringern. Ein ab dem 6. Stimulationstag gemessener Estradiolwert eines Stimulationszyklus kann mit dem Zuwachsfaktor der entsprechenden Alters- und Dosisgruppe multipliziert werden, um eine genauere Prognose des Estradiolanstiegs vornehmen zu können. Mithilfe dieser Prognose wird die Entscheidung der Dosiserhöhung oder auch Dosisenkung erleichtert.

5. Zusammenfassung

Untersuchung der Response auf Follitropin alfa und Follitropin beta bei Sterilitätspatientinnen

Einleitung

Ein klinisches Problem der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation besteht darin, den Estradiolanstieg der nächsten Tage infolge der hohen Gonadotropingaben abzuschätzen, um eine Hyper- oder auch Hypostimulation zu vermeiden. Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen zur Auswahl der optimalen Stimulationsdosis für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation (Check *et al.* 2007; Lekamge *et al.* 2008; Popovic-Todovic *et al.* 2003; Rombauts *et al.* 2007; Siristatidis *et al.* 2007) und zu vorhersagbaren Faktoren für die ovarielle Response (Saldeen *et al.* 2007). Was in der Literatur bisher fehlt, ist eine Untersuchung zum pharmakodynamischen Anstieg des Estradiolspiegels infolge der Stimulation mit rekombinantem FSH.

Deshalb erfolgte in dieser Studie die Untersuchung pharmakodynamischer Aspekte von Follitropin alfa (Gonal-f) und Follitropin beta (Puregon), um diese Dosis-Wirkungs-Beziehung besser zu verstehen.

Ziel dieser Studie war es, die Response von Gonal-f und Puregon innerhalb der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation ab dem 6. Stimulationstag in Bezug auf das Alter und die tägliche Stimulationsdosis zu untersuchen. Eine genauere Prognose des Estradiolspiegels soll die Entscheidung über Dosisveränderungen erleichtern, um die gewünschte Anzahl und Größe an Eizellen bei minimalen Nebenwirkungen zu erhalten.

Methodik

Die retrospektive Kohortenstudie umfasste 306 konsekutive IVF/ICSI Behandlungszyklen. 117 Patientinnen wurden mit Gonal-f und 189 Patientinnen mit Puregon im „long protocol“ zwischen Januar 1999 und Juli 2000 stimuliert. Dieser Zeitraum wurde ausgewählt, da während dieser Zeit beide Gonadotropine zu gleichen Teilen in der Stimulationstherapie eingesetzt wurden und kein Medikament

bei der Auswahl bevorzugt wurde. Die Downregulation erfolgte mit Synarela. Ab dem 6. Stimulationstag wurde die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst. Die Patientinnen wurden in 4 Altersgruppen (1: ≤ 29 Jahre; 2: 30 - 34 Jahre; 3: 35 - 39 Jahre; 4: ≥ 40 Jahre) und nach der täglichen Stimulationsdosis (Puregon 200 und 300 IU, Gonal-f 150, 225, 300 und 450 IU) sowie konstanter, erhöhter oder gesenkter Dosis eingeteilt. Der Estradiolspiegel wurde am 1. Stimulationstag und ab dem 6. Stimulationstag alle 2 - 4 Tage gemessen. Der zweitägige Anstieg des Estradiols zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt wurde bei jedem Stimulationszyklus berechnet und als „Zuwachsfaktor“ bezeichnet. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der gesamten Gruppe Puregon im Vergleich zur gesamten Gruppe Gonal-f sowie der einzelnen Dosisgruppen.

Ergebnisse

Der Estradiolwert der gesamten Gr. Puregon betrug durchschnittlich zum 2. MZP $535,3 \pm 558,8$ IU/l, der Gr. Gonal-f $352 \pm 294,2$ IU/l; zum 3. MZP vor der HCG-Gabe bei Puregon 1388 ± 1027 IU/L und bei Gonal-f $1123,5 \pm 911$ IU/L. Der aus dem 2. und 3. MZP für jeden Stimulationszyklus errechnete zweitägige Anstieg des Estradiols („Zuwachsfaktor“) betrug im Median für Puregon 2,6 und für Gonal-f 2,4. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p < 0,29$). Für das gesamte Patientenkollektiv betrug der Zuwachsfaktor 2,5.

Puregon erreichte signifikant höhere Estradiolspiegel (2. MZP: $p < 0,001$; 3. MZP: $p < 0,032$) bei signifikant niedrigeren Stimulationsdosen ($p < 0,001$), allerdings bei einem signifikant geringeren Durchschnittsalter von 1,6 Jahren ($p < 0,01$) und einem geringeren BMI.

Für die Gruppe Puregon 200 IU betrug der mediane Zuwachsfaktor für Altersgr. 1 3,4 für 2 3,1 und für 3 2,5. Der Unterschied zwischen Altersgr. 1 - 3 ist statistisch signifikant ($p < 0,031$). Der durchschnittliche Estradiolwert zum 2. MZP betrug für Altersgr. 1: $699,5 \pm 697,6$ IU/l; 2: $527,9 \pm 539,1$ IU/l; 3: $543,4 \pm 580,3$ IU/l; zum 3. MZP: Altersgr. 1: $1993,7 \pm 1500,7$ IU/l; 2: $1361,7 \pm 868,5$ IU/l; 3: $1480,5 \pm 880,2$ IU/l.

Für die Gruppe mit der gesenkten Dosis Puregon 200 IU - betrug der mediane Zuwachsfaktor für Altersgr. 1 2,7, für 2 1,9 und für 3 1,8. Der Unterschied im

Anstieg des Estradiols zwischen Altersgr. 1 und 2 ist statistisch signifikant ($p < 0,004$) sowie die Abnahme des Zuwachsfaktors von Altersgruppe 1 – 3 ($p < 0,02$).

Der Unterschied zwischen den Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 200 IU und Puregon 200 – IU Altersgr. 2 ist statistisch hoch signifikant (Puregon 200 IU: 3,1 vs. Puregon 200 – IU: 1,8: $p < 0,0001$).

Für Gonal-f 225 IU betrug der mediane Zuwachsfaktor der Altersgr. 2 2,9, für Altersgr. 3 2,5 ($p < 0,056$). Dieser Unterschied zwischen den Altersgr. ist nahezu signifikant. Für Gonal-f 300 IU Altersgr. 2 ergab sich ein Zuwachsfaktor von 3,2 und Altersgr. 3 2,1 ($p < 0,10$; nicht signifikant).

Schlussfolgerung

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass bei der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation mit Puregon bei normaler Response bis 35 Jahre eher eine Verdreifachung des Estradiolwertes, über 35 Jahre ein Anstieg um das 2,5-Fache alle zwei Tage ab dem 6. Stimulationstag zu erwarten ist. Diese Abnahme der Response von Puregon mit zunehmendem Alter ist statistisch signifikant.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass die Anwendung von Puregon im Vergleich zu Gonal-f zu signifikant höheren Estradiolwerten bei signifikant geringerer Stimulationsmedikation führt.

Die ovarielle Hyperstimulation birgt Nebenwirkungen und psychische Belastungen für die Patientinnen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen, Behandlungsrisiken zu verringern. Ein ab dem 6. Stimulationstag gemessener Estradiolwert eines Stimulationszyklus kann mit dem Zuwachsfaktor der entsprechenden Alters- und Dosisgruppe multipliziert werden, um eine genauere Prognose des Estradiolanstiegs vornehmen zu können. Mithilfe dieser Prognose wird die Entscheidung der Dosiserhöhung oder auch Dosisenkung erleichtert.

Literaturverzeichnis

Achrekar SK, Modi DN, Desai SK, Desai DK, Mangoli VS, Mangoli RV, Mahale SD: Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (Thr306Ala) is associated with variable ovarian response and hyperstimulation syndrome in Indian women. *Fertil Steril.* 91 (2009), Nr. 2, S. 432-439.

Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A: Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update* 17 (2011), Nr. 6, S. 813-28.

Anagnostou E, Mavrogianni D, Theofanakis C, Drakakis P, Bletsas R, Demiriol A, Gurgan T, Antsaklis A, Loutradis D.: ESR1, ESR2 and FSH Receptor Gene Polymorphisms in Combination: A Useful Genetic Tool for the Prediction of Poor Responders. *Curr Pharm Biotechnol.* 13 (2012), Nr. 3, S. 426-34.

Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B; ESHRE Capri Workshop Group: Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 11 (2005) Nr. 3, S. 261-76.

Balasz J, Fábregues F, Creus M, Peñarrubia J, Vidal E, Carmona F, Puerto B, Vanrell JA.: Follicular development and hormonal levels following highly purified or recombinant follicle-stimulating hormone administration in ovulatory women undergoing ovarian stimulation after pituitary suppression for in vitro fertilization: implications for implantation potential. *J Assist Reprod Genet.* 17 (2000), Nr. 1, S. 20-27.

Brinsden P, Akagbosu F, Gibbons LM, Lancaster S, Gourdon D, Engrand P, Loumaye E: A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 73 (2000), Nr. 1, S. 114-116.

Check JH: Mild ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet.* (2007), Nr. 12, S. 621-7.

Chen H, Wang WJ, Chen YZ, Mai MQ, Ouyang NY, Chen JH, Tuo P: Effects of body mass index and age on the treatment of in vitro fertilization-embryo transfer among patients with non-polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 31 (2010), Nr. 5, S. 567-571.

Chen QJ, Sun XX, Li L, Gao XH, Wu Y, Gemzell-Danielsson K, Cheng LN: Effects of ovarian high response on implantation and pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation (with GnRH agonist and rFSH). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86 (2007), Nr. 7, S. 849-54.

Coelingh Bennink HJ, Fauser BC, Out HJ.: Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective,

multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *Fertil Steril.* 69 (1998), Nr. 1, S.19-25.

De Leeuw R, Mulders J, Voortman G, Rombout F, Damm J, Kloosterboer L: Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 2 (1996) Nr. 5, S.361-9.

Desai SS, Achrekar SK, Pathak BR, Desai SK, Mangoli VS, Mangoli RV, Mahale SD: Follicle-Stimulating Hormone Receptor Polymorphism (G-29A) Is Associated with Altered Level of Receptor Expression in Granulosa Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 96 (2011) Nr. 9, S. 2805-12.

Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC: A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 12 (2009), Nr. 14, S. 3063-72.

Dolfín E, Guani B, Lussiana C, Mari C, Restagno G, Revelli A: FSH-receptor Ala307Thr polymorphism is associated to polycystic ovary syndrome and to a higher responsiveness to exogenous FSH in Italian women. *J Assist Reprod Genet.* (2011) Nr. 10, S. 925-30.

Farhi J, Ben-Haroush A, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, Fisch B, Ashkenazi J: High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed Online.* (2010), Nr. 3, S. 331-337.

Farhi J, Orvieto R: Influence of smoking on outcome of COH and IUI in subfertile couples. *J Assist Reprod Genet.* (2009), Nr. 7, S. 421-4.

Farhi J, Orvieto R: Cumulative clinical pregnancy rates after COH and IUI in subfertile couples. *Gynecol Endocrinol.* (2010) Nr. 7, S. 500-4.

Fauser BC, Alper MM, Ledger W, Schoolcraft WB, Zandvliet A, Mannaerts BM: Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online* (2011), S. 23-31.

Fernández-Shaw S, Pérez Esturo N, Cercas Duque R, Pons Mallo I: Mild IVF using GnRH agonist long protocol is possible: comparing stimulations with 100 IU vs. 150 IU recombinant FSH as starting dose. *J Assist Reprod Genet.* (2009), Nr. 26, S. 75-82.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L: ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 26 (2011), Nr. 7, S. 1616-24.

Galache Vega P, Saucedo de la Llata E, Treviño Rodríguez A: Prognostic values of oestradiol/oocyte rate in ICSI patients. *Ginecol Obstet Mex.* 71 (2003), S. 600-4.

G. Griesinger, K. Diedrich: Neue Entwicklungen bei der hormonellen Stimulation. Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau 49 (2009), Nr. 2, S. 55-61.

Harlin J, Csemiczky G, Wramsby H, Fried G: Recombinant follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization treatment - clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. Hum Reprod. 15 (2000), Nr. 2, S. 239-244.

Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, Styer AK.: Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. Fertil Steril. 97 (2012) Nr. 6, S. 1374-9.

Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS: Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration - dependent manner. Fertil Steril. 93 (2010), Nr. 2, S. 442-446.

Kamble L, Gudi A, Shah A, Homburg R: Poor responders to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation (IVF). Hum Fertil 14 (2011), Nr. 4, S. 230-45.

Laan M, Grigorova M, Huhtaniemi IT: Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 19. (2012), Nr. 3, S. 220-7.

Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP: Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. J Assist Reprod Genet. 25 (2008), Nr. 11-12, S. 515-21.

Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P: Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. Curr Opin Obstet Gynecol. 20 (2008), Nr. 4, S. 374-8.

Lussiana C, Guani B, Mari C, Restagno G, Massobrio M, Revelli A: Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (FSHR) gene: clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene. Obstet Gynecol Surv. 63 (2008), Nr. 12, S. 785-795.

Martinuzzi K, Ryan S, Luna M, Copperman AB: Elevated Body mass index (BMI) does not adversely affect in vitro fertilisation outcome in young women. J Assist Reprod Genet. 25 (2008): 169-175.

Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI.: Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. Fertil Steril. 95 (2011), Nr. 6, S. 1937-42.

Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, Sullivan MW, Batt RE, Yeh J: Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization – embryo transfer. Fertil Steril. 86 (2006), Nr. 3, S. 588-596.

Mohiyideen L, Nardo LG: Single nucleotide polymorphisms in the FSH receptor gene and ovarian performance: Future role in IVF. *Hum Fertil* 13 (2010) Nr. 2, S. 72-8.

Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J, Anteby EY, Meltcer S: Follitropin-alpha (Gonal-F) versus Follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril* 91 (2009), Nr. 4, S. 1522-1525.

Orvieto R, Zohav E, Scharf S, Rabinson J, Meltcer S, Anteby EY, Homburg R: The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 23 (2007), Nr. 2, S. 72-5.

Palagiano A, Nesti E, Pace L.: FSH: urinary and recombinant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 115 (2004), Nr. 1, S. 30-3.

Petanovski Z, Dimitrov G, Ajdin B, Hadzi-Lega M, Sotirovska V, Matevski V, Stojkovska S, Saltirovski S, Suslevski D, Petanovska E: Impact of body mass index (BMI) and age on the outcome of the IVF process. *Prilozi* 32 (2011), Nr. 1, S. 155-71.

Popovic-Todorovic B, Loft A, Ejdrup Bredkjær H, Bangsbøll S, Nielsen IK, Andersen AN: A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a standard dose of 150 IU/day in standard patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Human Reproduction* 18 (2003), Nr. 11, S. 2275-2282.

Popovic-Todorovic B, Loft A, Ziebe S, Nyboe Andersen A: Impact of recombinant FSH dose adjustments on ovarian response in the second treatment cycle with IVF or ICSI in "standard" patients treatment cycle with 150 IU/day during the first cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83 (2004), Nr.9, S. 842-849.

Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Andersen AN: A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod.* 18 (2003), Nr. 4, S. 781-7.

Roest J, van Heusden AM, Mous H, Zeilmaker GH, Verhoeff A: The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. *Fertil Steril.* 66 (1996) Nr. 6, S. 969-73.

Rombauts L: Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet.* (2007) Nr. 8, S. 343-9.

Saldeen P, Källen K, Sundström P: The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86 (2007), Nr. 4, S. 457-61.

Saucedo de la Llata E, Moraga Sánchez MR, Pezino Rodríguez J: High concentrations of serum estradiol in assisted reproduction. *Ginecol Obstet Mex.* 71 (2003), S. 585-9.

Siristatidis CS, Hamilton MP: What should be the maximum FSH dose in IVF/ICSI in poor responders? *J Obstet Gynaecol.* (2007) Nr. 4, S. 401-5.

Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN: Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod.* 23 (2008), Nr. 8, S.1835-9.

Williams RS, Vensel T, Sstrom CL, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, Drury K: Pregnancy rates in varying age groups after in vitro fertilization: a comparison of Follitropin alfa (Gonal F) and follitropin beta. *Am J Obstet Gynecol* (2003), Nr. 189, S. 342-347.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

1. Abbildungen

- Abb. 1 Formel zur Errechnung des Zuwachsfaktors
- Abb. 2 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 2, gemessen am 1., 6. und 9. Stimulationstag
- Abb. 3 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 4, gemessen am 1., 7. und 9. Stimulationstag
- Abb. 4 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 4, gemessen am 1., 7. und 10. Stimulationstag
- Abb. 5 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 4, gemessen am 1., 7. und 11. Stimulationstag
- Abb. 6 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 200 IU
- Abb. 7 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 200 IU -
- Abb. 8 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 200 IU +
- Abb. 9 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 200 IU, 200 IU -, 200 IU +
- Abb. 10 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 300 IU
- Abb. 11 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 300 IU -
- Abb. 12 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 300 IU, 300 IU -
- Abb. 13 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Puregon 200 IU, 300 IU
- Abb. 14 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 150 IU
- Abb. 15 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 225 IU
- Abb. 16 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 225 IU -
- Abb. 17 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 225 IU, 225 IU - im Vergleich
- Abb. 18 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 300 IU
- Abb. 19 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 450 IU
- Abb. 20 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 300 IU, 450 IU im Vergleich
- Abb. 21 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 225 IU, Puregon 200 IU im Vergleich
- Abb. 22 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der Gr. Gonal-f 300 IU, Puregon 300 IU im Vergleich

Abb. 23 Medianwerte der Zuwachsfaktoren der gesamten Gr. Puregon im Vergleich zur gesamten Gr. Gonal-f

Abb. 24 Estradiolspiegel zum 1., 2. und 3. Messzeitpunkt der Gruppen Gonal-f und Puregon

2. Tabellen

Tab. 1 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr.

Tab. 2 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 3, gemessen am 1., 7. und 9. Stimulationstag

Tab. 3 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 4, gemessen am 1., 7. und 10. Stimulationstag

Tab. 4 Mittelwerte der Estradiolspiegel der Gr. Puregon 200 IU, Altersgr. 1 - 2, gemessen am 1., 7. und 11. Stimulationstag

Tab. 5 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 200 IU

Tab. 6 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 200 IU -

Tab. 7 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 200 IU +

Tab. 8 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 300 IU

Tab. 9 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Puregon 300 IU -

Tab. 10 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 150 IU

Tab. 11 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 225 IU

Tab. 12 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 225 IU -

Tab. 13 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 300 IU

Tab. 14 Einflussfaktoren auf den Zuwachsfaktor der Gr. Gonal-f 450 IU

Tab. 15 Medianwerte Zuwachsfaktoren aller Dosisgruppen von Gonal-f und Puregon im Vergleich

Tab. 16 Charakteristika der Patientengruppen

Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Name: Heike Hoppe
Geburtsdatum: 05. Juni 1980
Geburtsort: Bremen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1986 – 1990 Grundschule Paul-Singer-Straße, Bremen
1990 – 1996 Schulzentrum Rockwinkel, Bremen
1996 – 1999 Gymnasium Vorkampsweg, Bremen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

2000 – 2005 Studium der Zahnmedizin an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2005 Staatsexamen Zahnmedizin
Approbation als Zahnärztin
Mai 2006 – Okt. 2007 Assistenz Zahnärztin in einer zahnärztlichen Praxis, Berlin
Nov. 2007 – Juli 2009 Weiterbildungsassistentin in einer Praxis, Berlin
Juli 2009 – Jan. 2011 Weiterbildungsassistentin an der
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Nov. 2010 Facharztprüfung für das Fachgebiet Kieferorthopädie
seit Feb. 2011 Angestellte Kieferorthopädin in einer Fachpraxis, Berlin

Veröffentlichung

Hoppe H, Sievers K, Salmassi A, Mettler L, Schmutzler A. Untersuchung der Response auf Follitropin alfa und Follitropin beta bei Sterilitätspatienten. 24. Jahrestreffen der deutschen IVF-Zentren, München, 11. – 13. November 2010. J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7(6):508.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Danksagung

Ich danke Frau Professorin Dr. Liselotte Mettler für die Überlassung dieses Themas und die Möglichkeit zur Promotion. Ferner danke ich Herrn Dr. Andreas Schmutzler und seiner Sekretärin Frau Claudia Sekunde für die umfassende Betreuung und Unterstützung sowie Herrn Dr. Knud Sievers für die Begleitung bei der statistischen Auswertung.