

Von FSH bis Clomifen – wie soll ein Mensch das nur versteh'n!

UniKid

Universitäres Interdisziplinäres
Kinderwunschzentrum Düsseldorf

Prof. Dr. Jan-S. Krüssel
Koordinator UniKid



1993-1995

Assistenzarzt Uni-Frauenklinik Düsseldorf,
Sprechstunde für gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



1996/1997

Forschungsaufenthalt an der Stanford University, Palo Alto, USA als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft



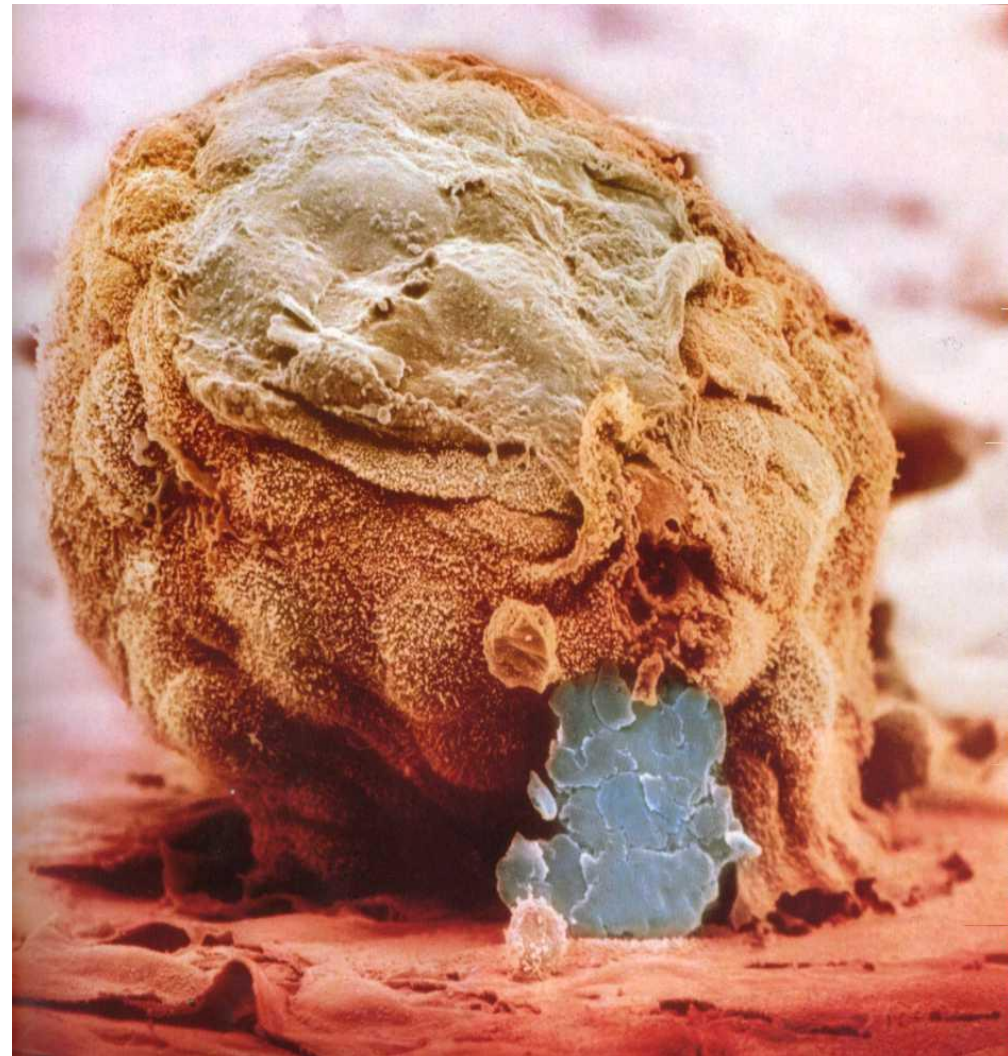
1998

Rückkehr an die Uni-Frauenklinik Düsseldorf

2001

Oberarzt

Forschungsschwerpunkte:
Unerfüllter Kinderwunsch
Künstliche Befruchtung
Embryonalentwicklung
und Einnistung





9/2005

Koordinator UniKid

UniKiD

Im UniKiD arbeiten Angehörige aller Disziplinen, die sich mit den vielfältigen Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten des unerfüllten Kinderwunsches beschäftigen, zusammen:

- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Andrologie
- Urologie
- Humangenetik
- Psychosomatik

UniKiD

Grundgedanke:

Vorteile der Universität mit den Vorteilen der Praxis verbinden

- Hohe Qualität der medizinischen Versorgung
- Wissenschaftliches know-how
- Serviceorientiertheit
 - Patientenfreundliche Sprechzeiten
 - Individuelle Behandlung in angenehmer Atmosphäre
 - Jederzeit erreichbar („Notfall“-Handy)

UniKid
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Von FSH bis Clomifen – wie soll ein Mensch das nur versteh'n!

UniKid

Universitäres Interdisziplinäres
Kinderwunschzentrum Düsseldorf

Prof. Dr. Jan-S. Krüssel
Koordinator UniKid





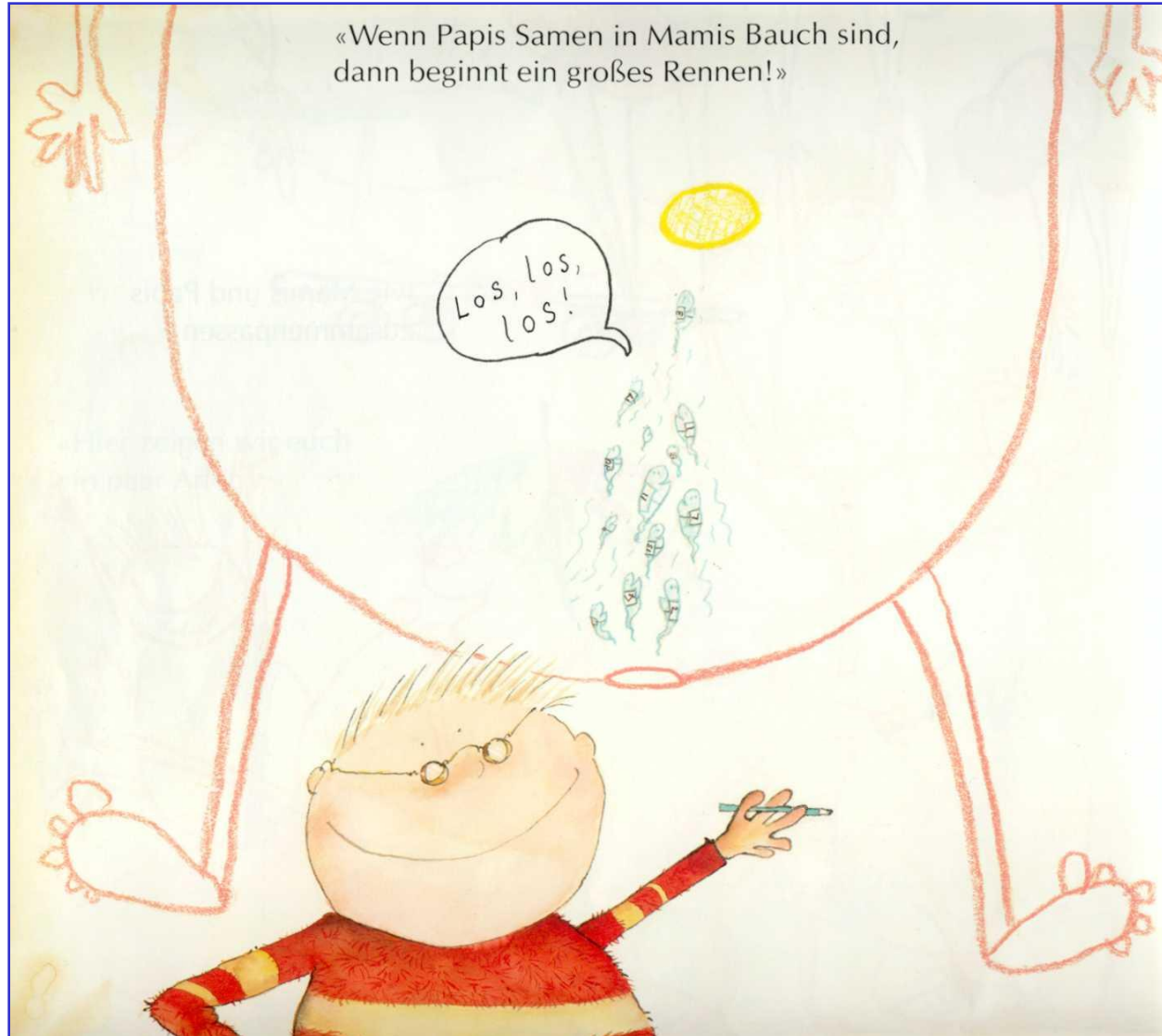
MIT SCHRECKEN WURDE SICH SCHWESTER HILDE DER TATSACHE BEWUßT, DAB SIE SICH AUF DER SÄUGLINGSSTATION ANGESTECKT HATTE.

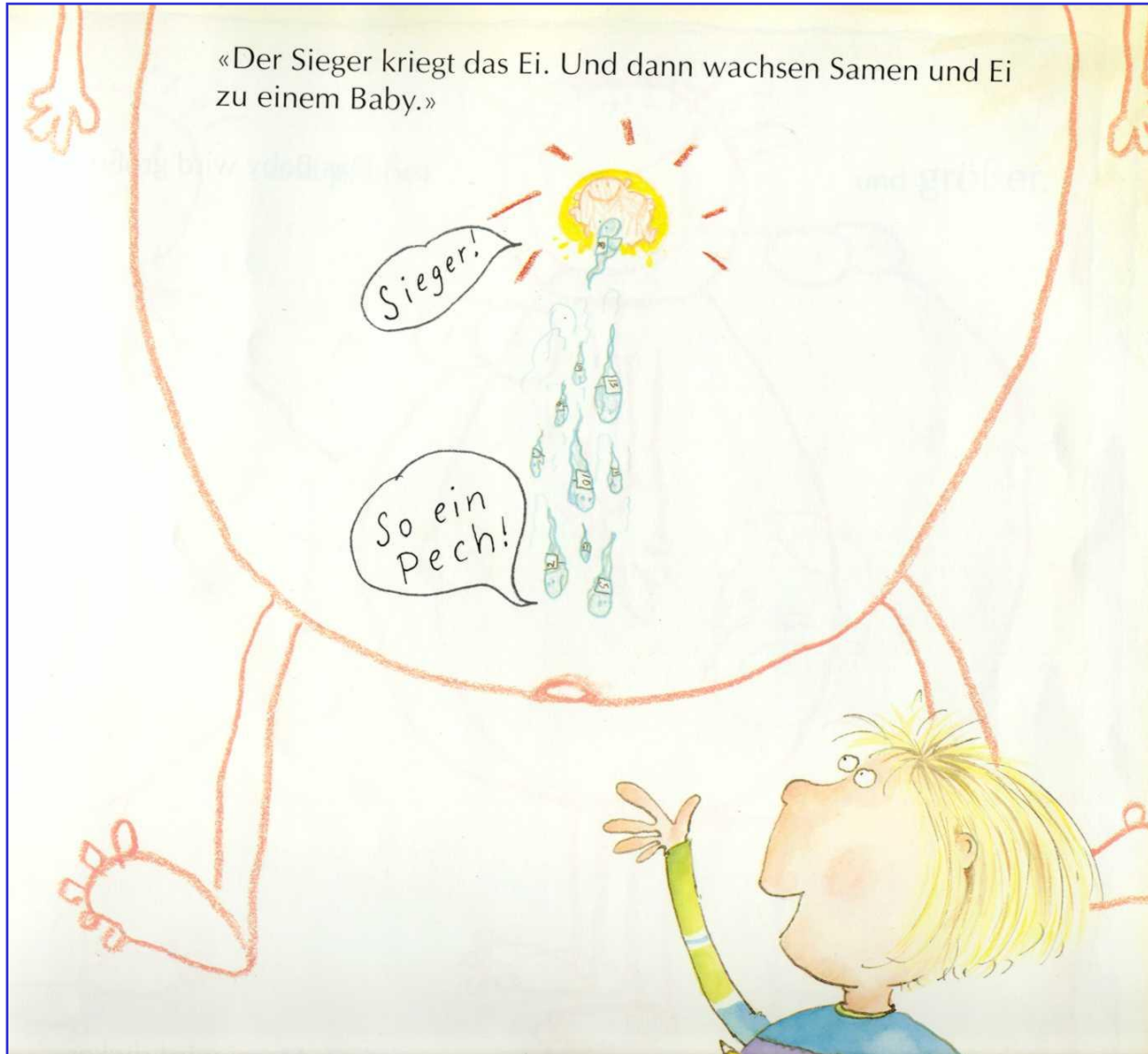






«Papi hat Samen,
die sind in Samensäckchen
an seinem Bauch untendran.»





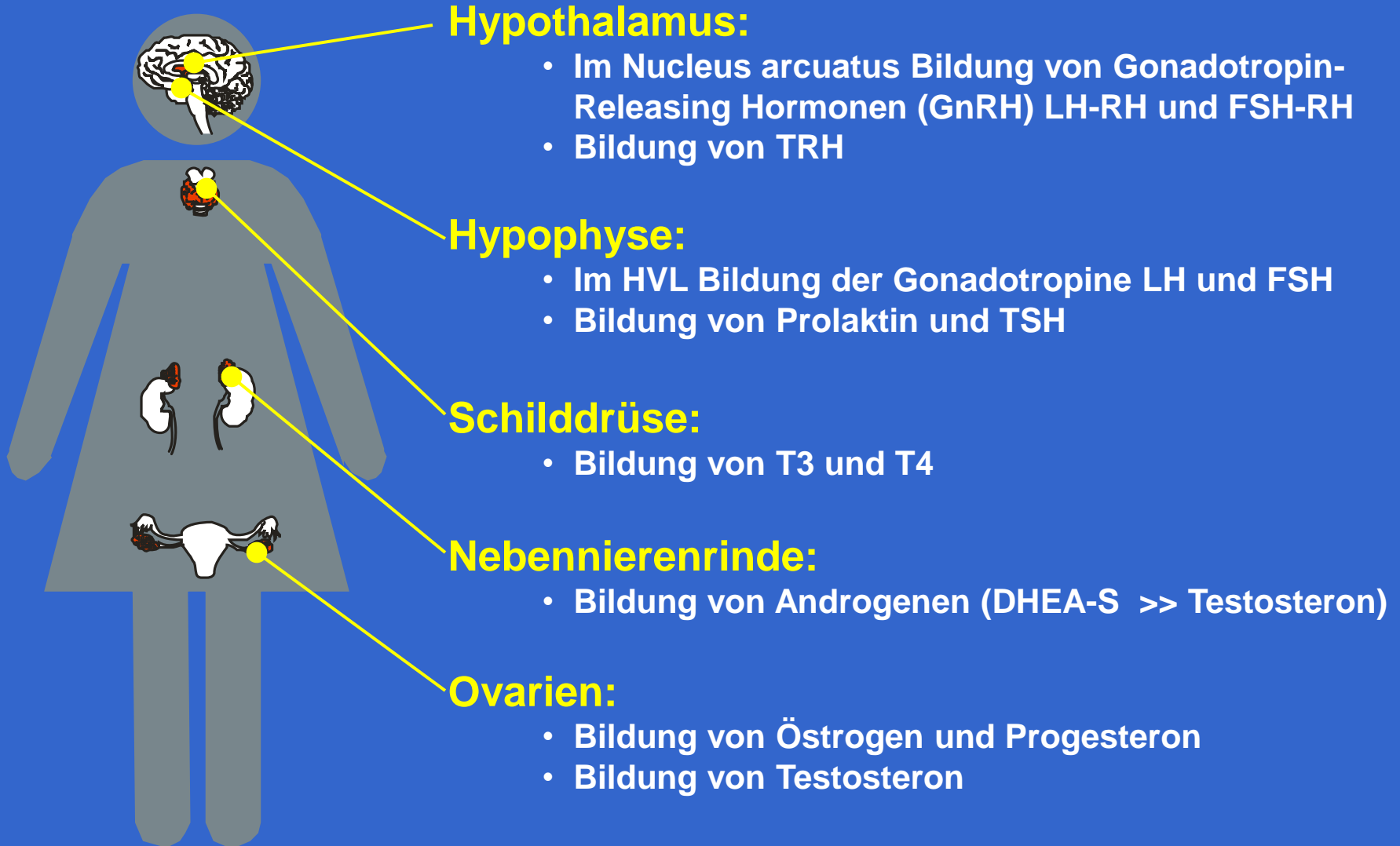
«Wenn es fertig ist, kommt das Baby raus.»



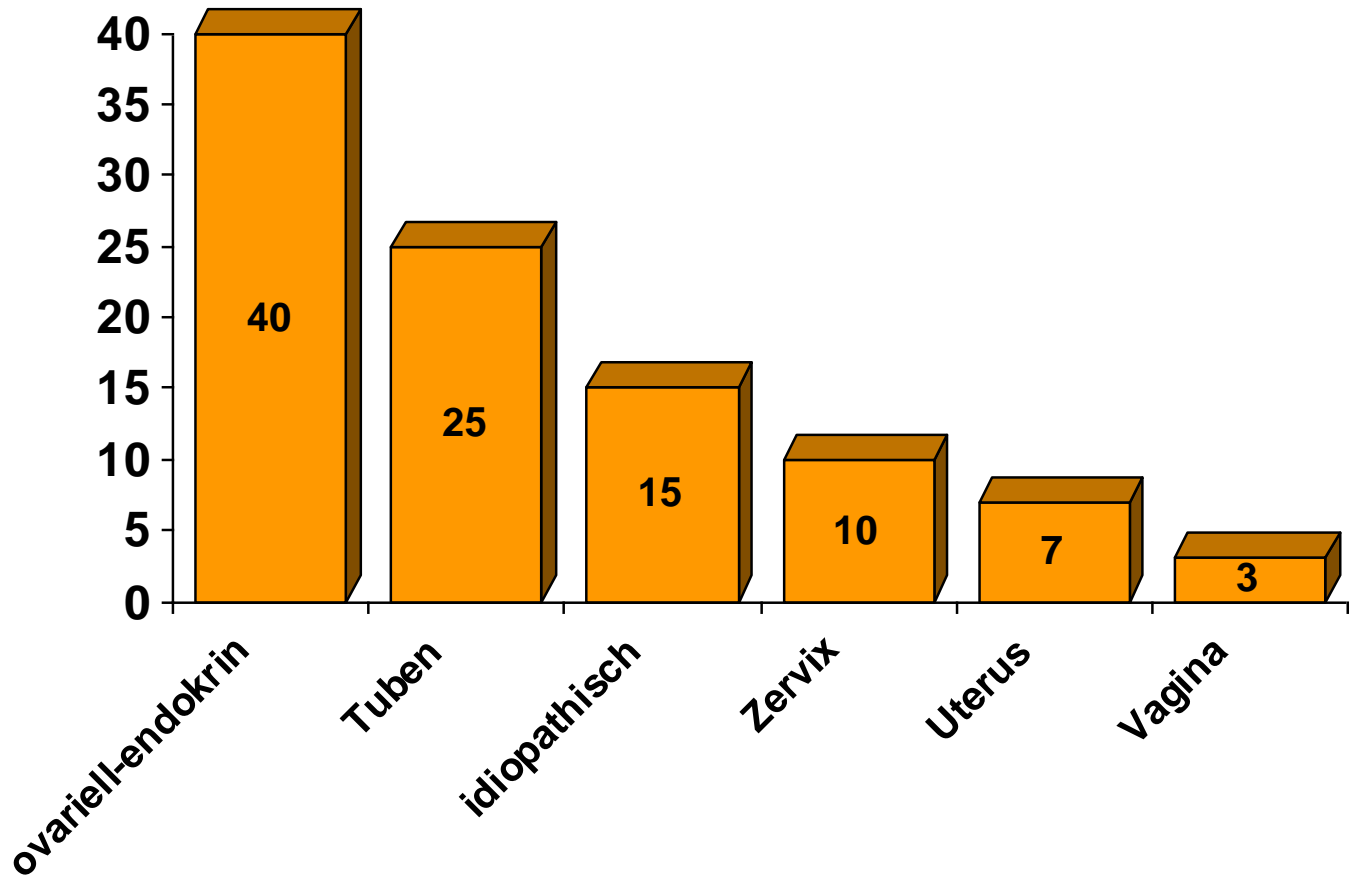
Definitionen und Fakten:

- Trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr kommt es nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft
- Ca. 20% aller Paare mit Kinderwunsch leiden unter Sterilität
- In Deutschland ca. 200.000 Behandlungszyklen pro Jahr, dies entspricht ca. 90.000 Paaren
- 12,4% der Frauen haben bereits Kinderwunschbehandlung in irgendeiner Form mitgemacht
- Jede 6. Ehe in Deutschland ist betroffen
- >3% aller Lebendgeburten sind Z.n. Sterilitätsbehandlung

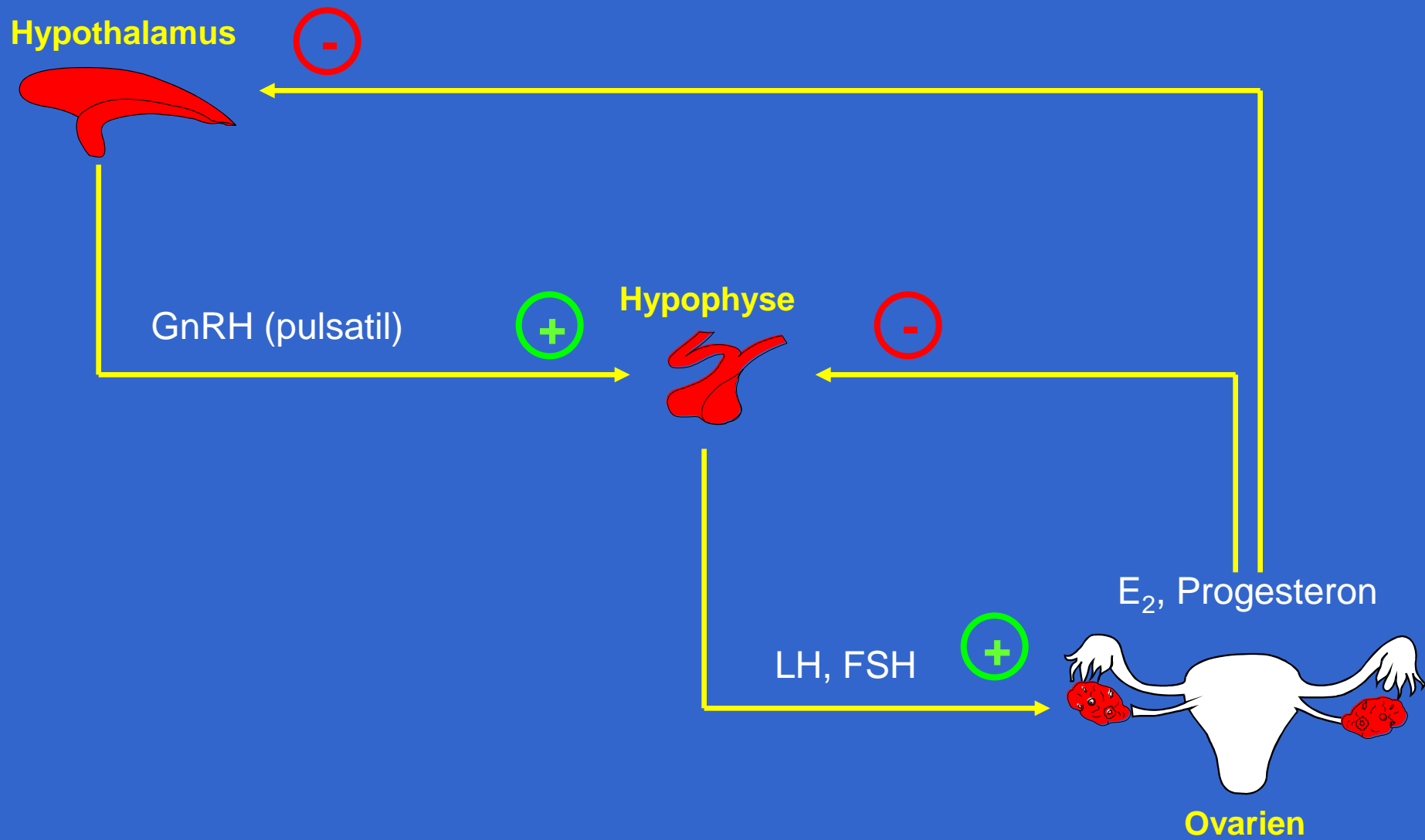
Hormone



Ursachen der weiblichen Sterilität:



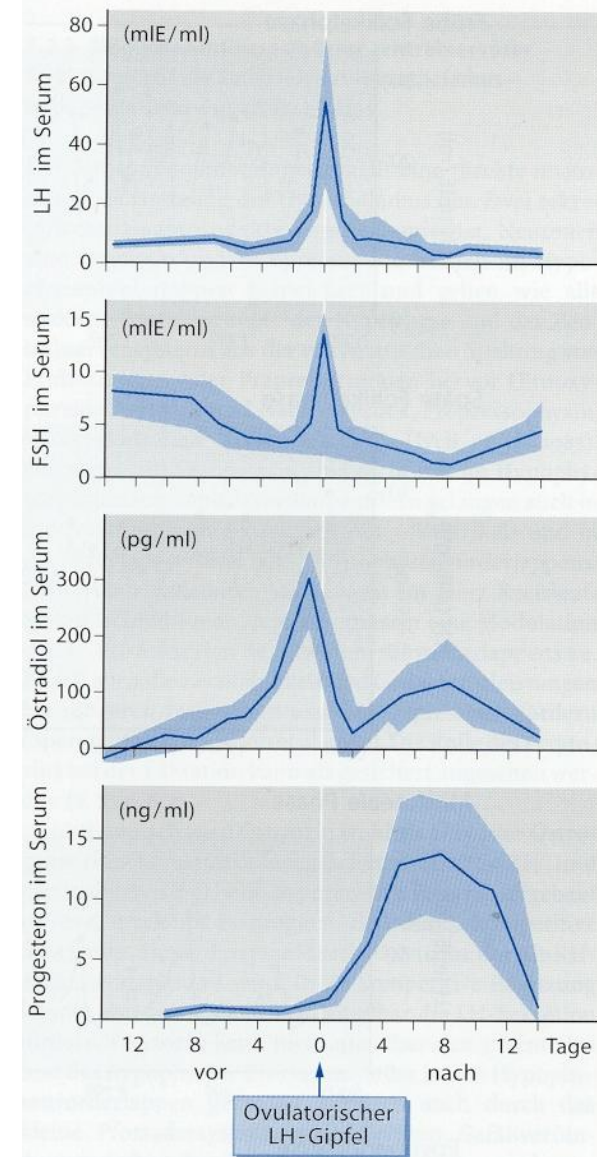
Regulation des Zyklus





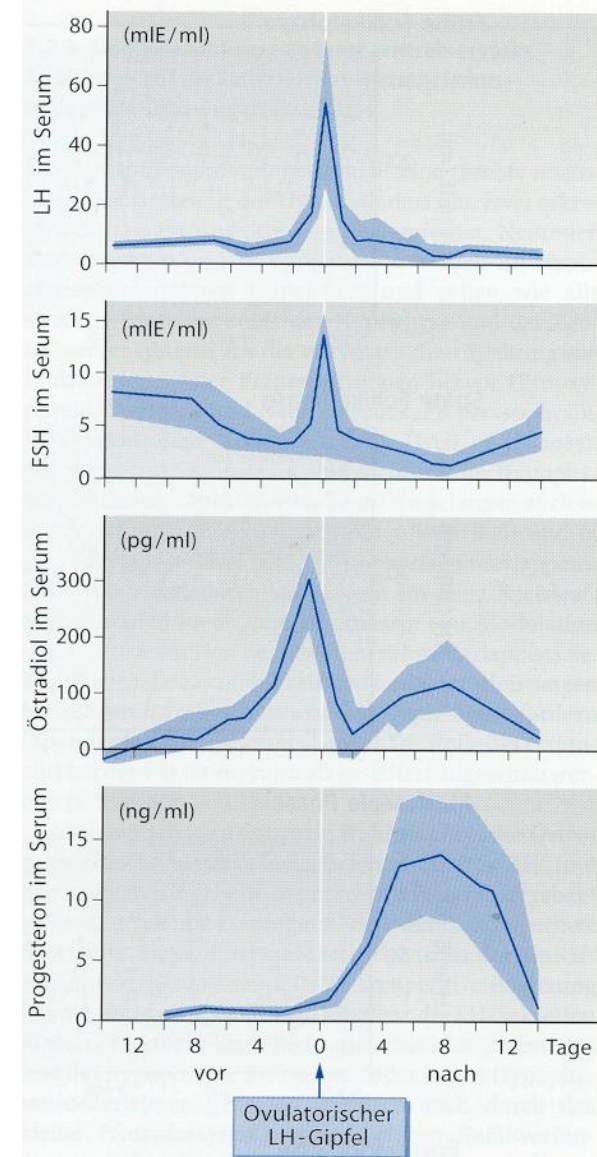
Zyklus: Follikelphase

- Pulsatile GnRH-Sekretion bewirkt LH- und FSH-Sekretion
- FSH-induziert Aromatasebildung. Aromatisierung von Androgenen (unter LH-Einfluss in Thekazellen gebildet) in Granulosazellen führt zu E₂-Produktion
- Selektion des dominanten Follikels
- FSH und E₂ stimulieren das Granulosazellwachstum
- Peripheres E₂ führt zur Synthese und Speicherung von LH in der Hypophyse

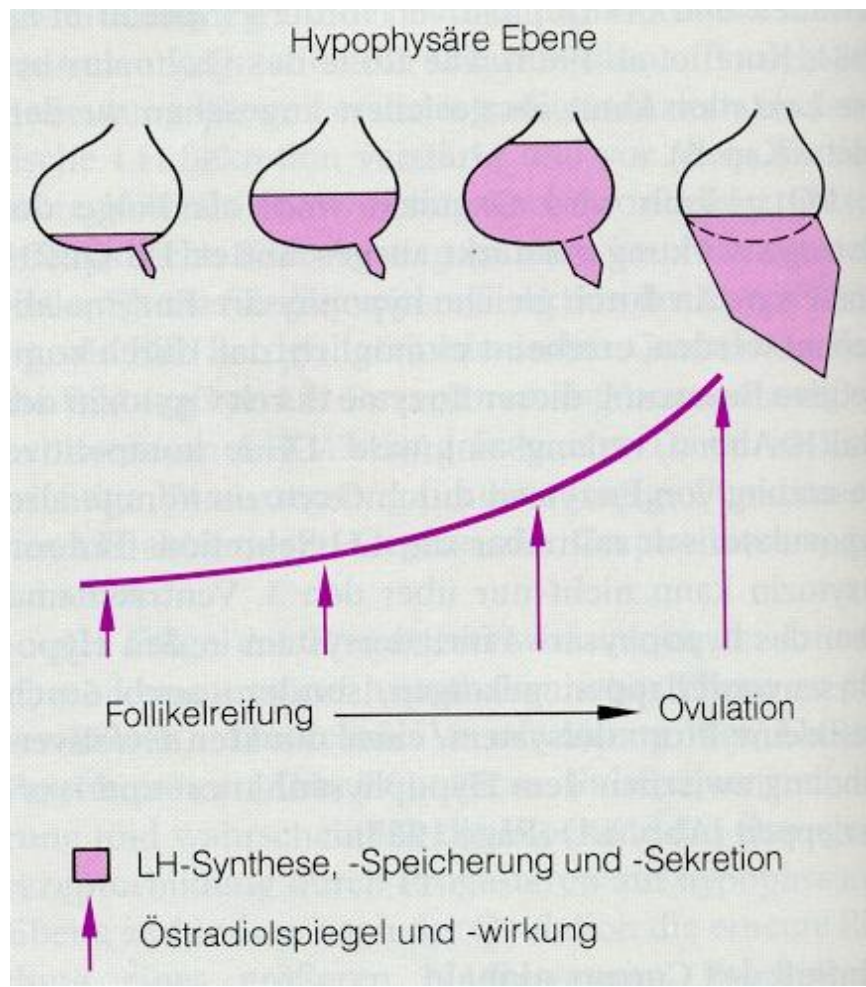


Zyklus: Ovulation

- E₂-Produktion des dominanten Follikels übersteigt Schwellenwert, wodurch ovulatorischer LH-peak ausgelöst wird
- Große Mengen von LH induzieren Prostaglandinsynthese im Ovar, dadurch Kaskade von Proteasen und Auflösung der Basalmembran
- Ruptur des Follikels und Ausstoßung der Eizelle in den Eileiter

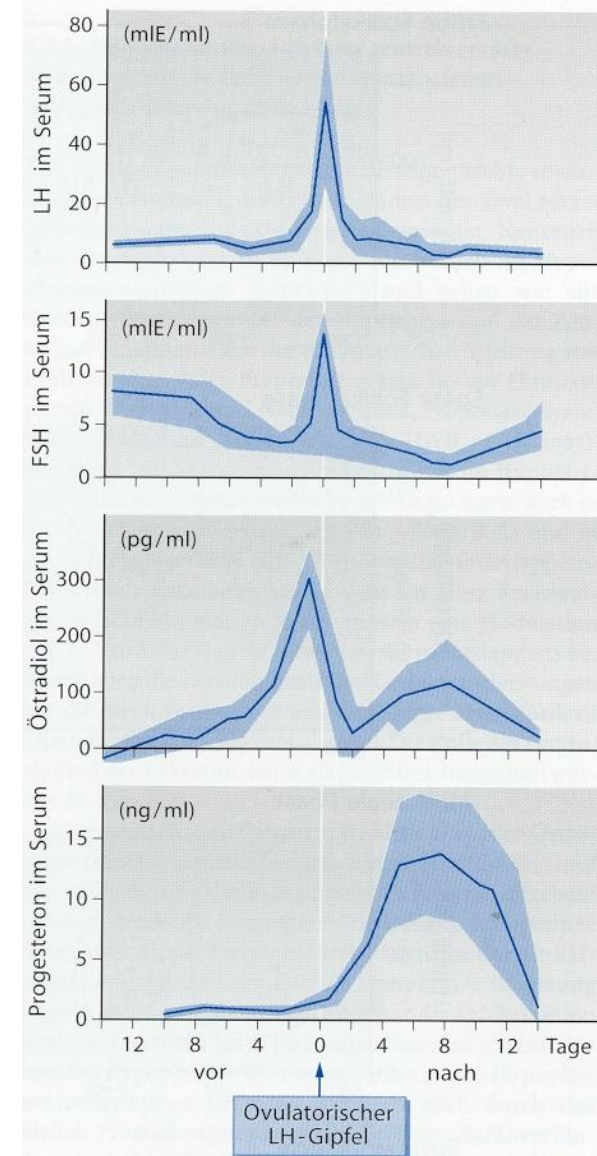


Zyklus: Ovulation



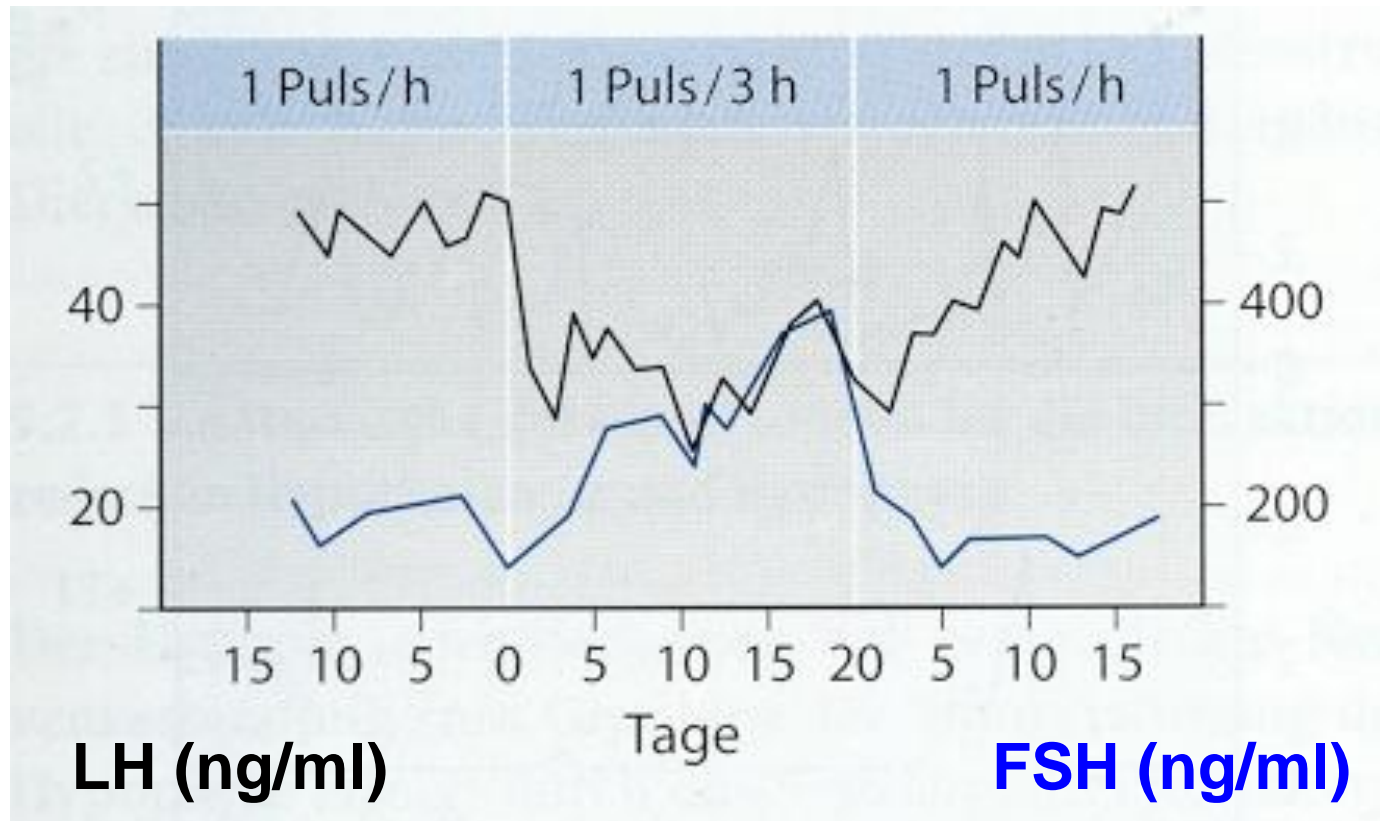
Zyklus: Lutealphase

- Unmittelbar nach der Ovulation entwickelt sich aus dem rupturierten Follikel das Corpus luteum, Beginn der Progesteronproduktion bereits vor der Ovulation
- Luteinisierung der Theka- und Granulosazellen unter LH-Einfluss:
 - Verstärkte Vaskularisierung (VEGF)
 - Cholesterinspeicherung (gelbe Farbe)
 - Im Falle einer Schwangerschaft: Erhalt des CL durch HCG

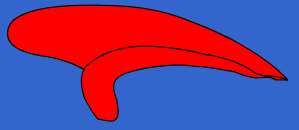


Pulsatilität ist wichtig!

GnRH-Pulsfrequenz bestimmt LH- und FSH-Spiegel:



Hypothalamus



(-)

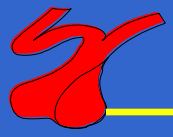
TRH

(-)

GnRH (pulsatil)

(+)

Hypophyse



(-)

Prolaktin

(-)

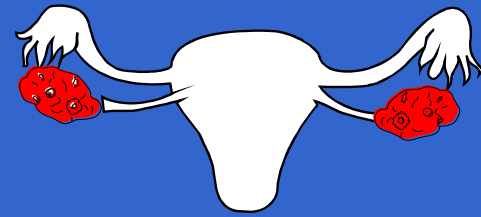
Androgene (DHEA-S, Testosteron)

LH, FSH

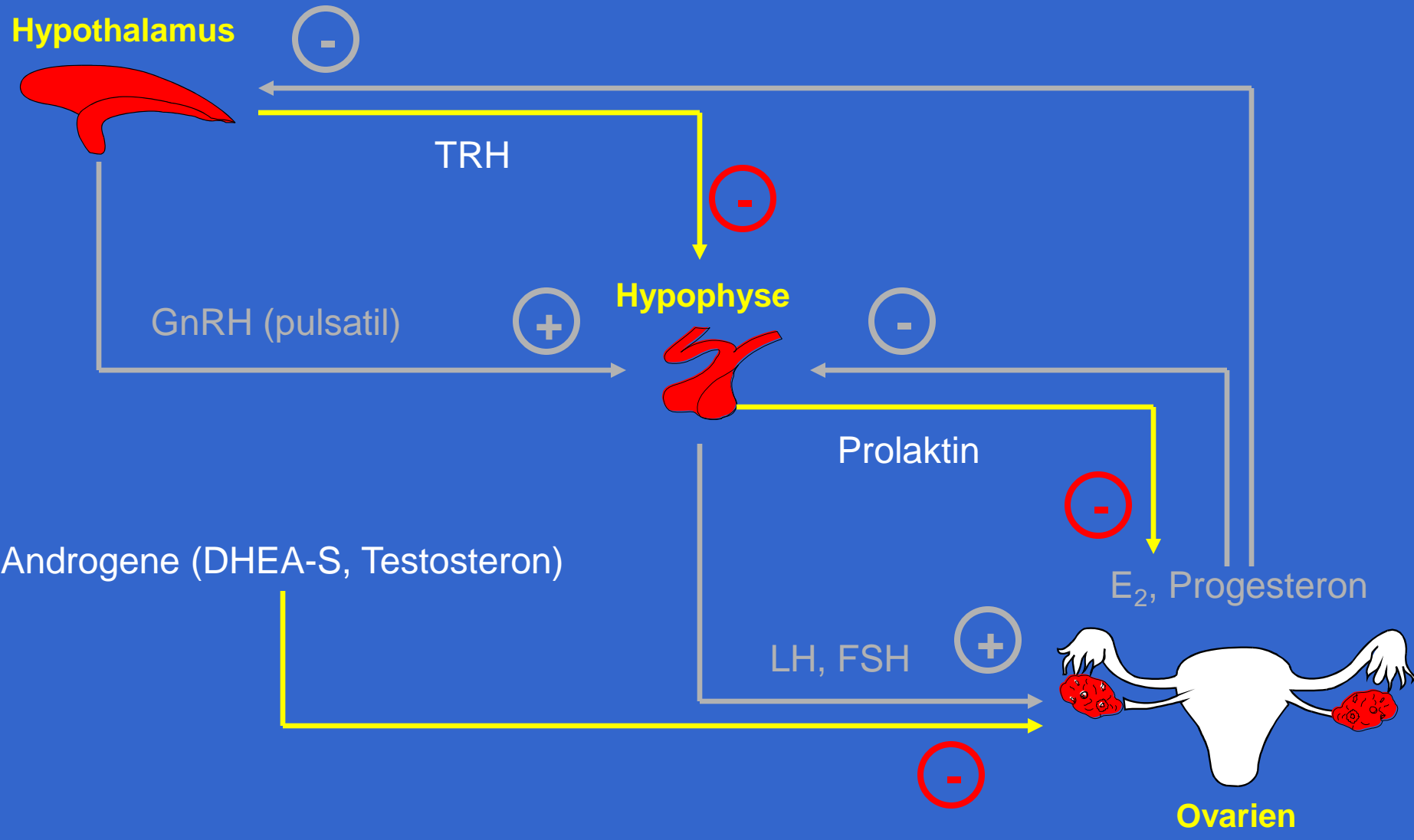
(+)

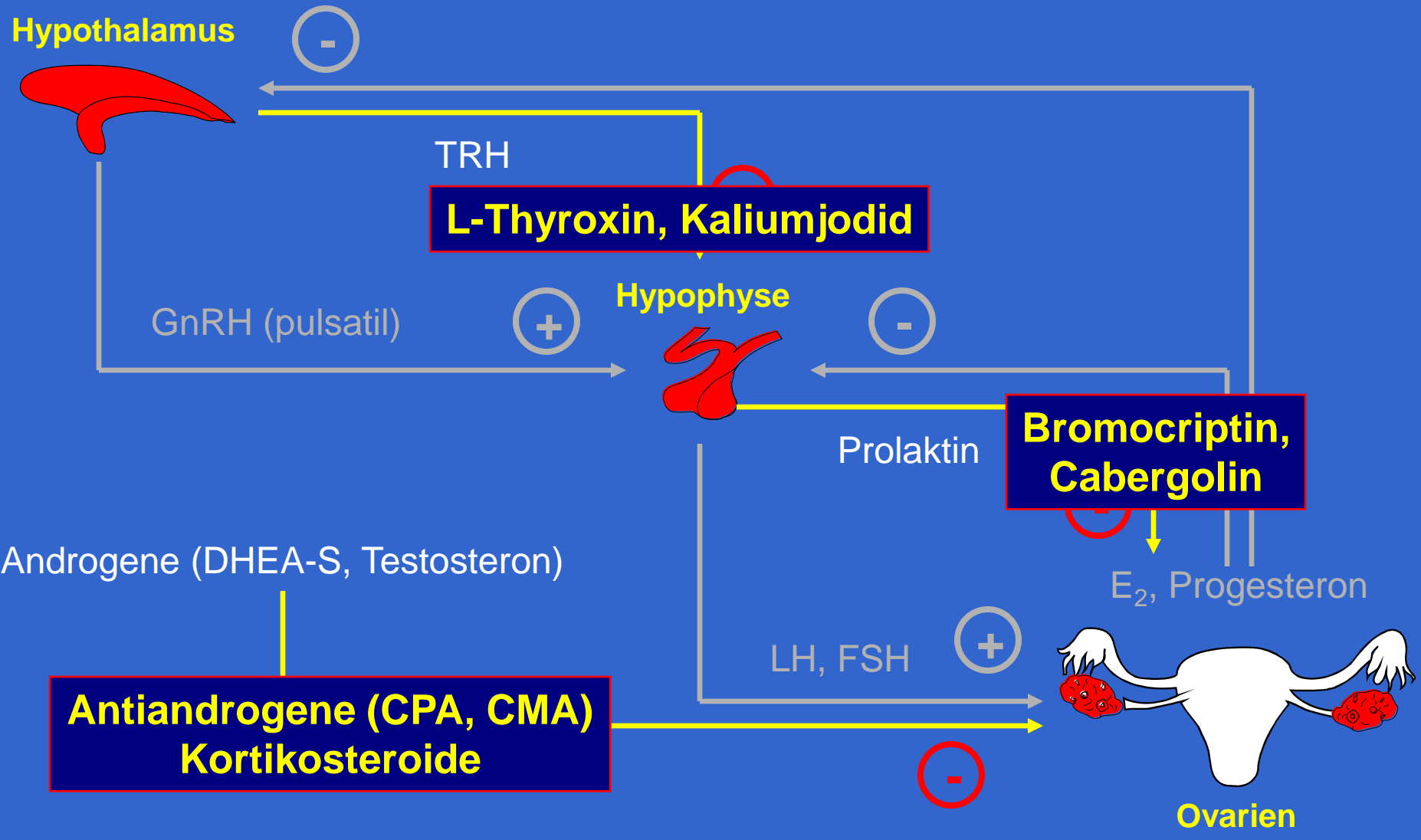
E₂, Progesteron

(-)



Ovarien





Medikamente zur Stimulation

Medikamente in der Reproduktionsmedizin:

- Zur Eizellreifung
- Zur Auslösung des Eisprungs
- Zur Unterdrückung des Eisprungs
- Zur Unterstützung der Einnistung
- Zur Unterstützung anderer Hormonsysteme

Medikamente zur Eizellreifung:

- Indirekt:
 - Östrogenrezeptorantagonisten: *Clomifenzitrat*
 - Aromatasehemmer: *Anastrozol, Arimidex, Femara*
- Direkt:
 - Humanes Menopausen Gonadotropin (HMG):
Menogon HP (FSH=LH), Bravelle (FSH>>LH)
 - Rekombinante Präparate:
rFSH: *Gonal F, Puregon*
rLH: *Luveris*
rFSH + rLH (2:1): *Pergoveris*

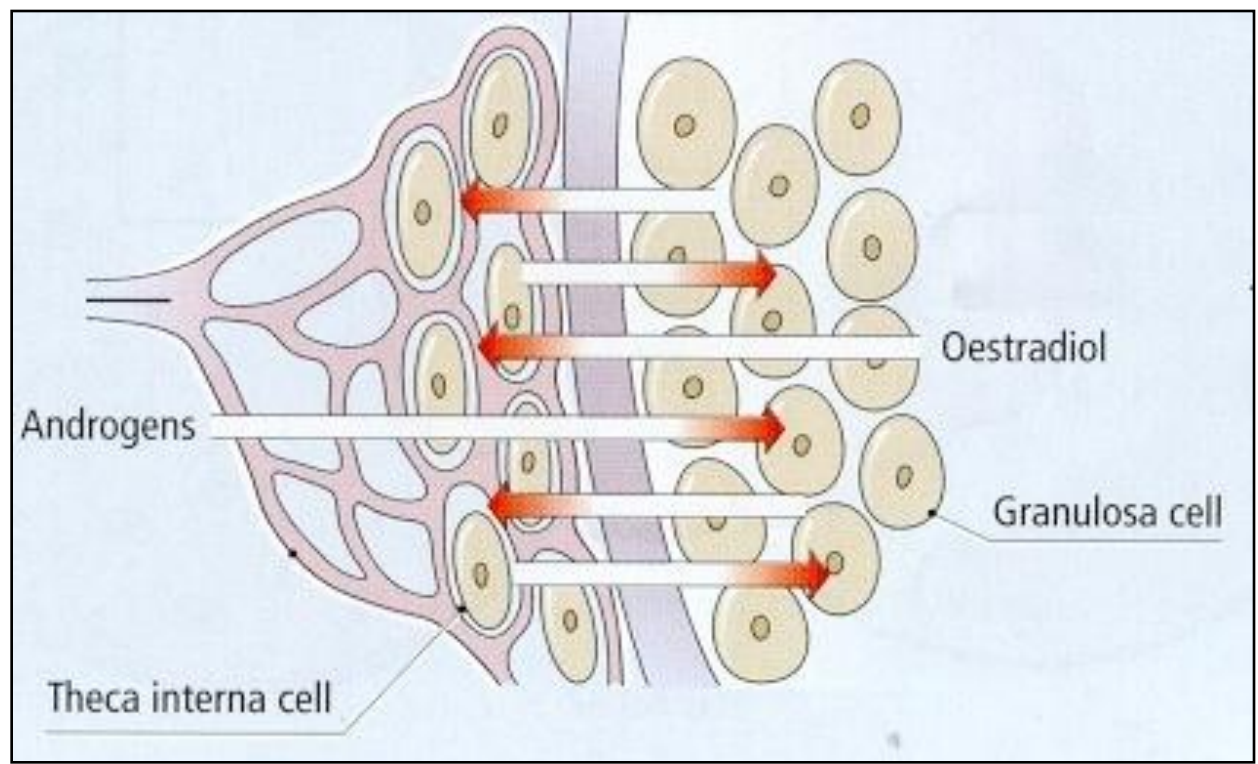
- Eizellreifung (Indirekt):
 - Östrogenrezeptorantagonisten: *Clomifenzitrat*
- Was ist das?
 - SERM = selektiver Estrogenrezeptor Antagonist
- Wie gibt man das?
 - 1-3 Tabletten/Tag für 5 Tage (3.-7. oder 5.-9. ZT)
- Wie wirkt das?
 - Blockiert die Östrogenrezeptoren, hauptsächlich in Hypophyse und Hypothalamus
 - Unterbricht den negativen feedback



Schwimmer-wird-Taucher - Effekt

- Eizellreifung (Indirekt):
 - Östrogenrezeptorantagonisten: *Clomifenzitrat*
- Wie wirkt das?
 - Regelkreis wird getäuscht, der Körper glaubt, es gibt zu wenig Östrogen
 - Zum Ausgleich wird mehr FSH ausgeschüttet
 - Dadurch wird das Eizellwachstum vermehrt angeregt
 - Meist 1, manchmal 2-3 Follikel
- Nachteile?
 - Manchmal werden auch Östrogenrezeptoren in der Gebärmutter Schleimhaut blockiert
 - Oft Aufbau der Schleimhaut und Einnistung schlecht

- **Eizellreifung (Indirekt):**
 - Aromatasehemmer: *Anastrozol, Arimidex, Femara*
- **Was ist das?**
 - Hemmstoff des Enzyms Aromatase
- **Wie gibt man das?**
 - Tabletten täglich
- **Wie wirkt das?**
 - Durch Hemmung der Aromatase werden Androgene schlechter in Östrogen umgewandelt
 - Niedriger Östrogenspiegel



Aromatase



Loch-im-Kasten - Effekt

- **Eizellreifung (Indirekt):**
 - Aromatasehemmer: *Anastrozol, Arimidex, Femara*
- **Wie wirkt das?**
 - Regelkreis funktioniert, niedriger Östrogenspiegel wird korrekt gemessen
 - Zum Ausgleich wird mehr FSH ausgeschüttet
 - Dadurch wird das Eizellwachstum vermehrt angeregt
 - Meist 1, manchmal 2-3 Follikel
- **Nachteile?**
 - Auswirkungen auf Eizellqualität noch unklar
 - Durch niedrigen Östrogenspiegel mögliche Wechseljahresbeschwerden

Stimulationsverlauf:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
				50mg CC	50mg CC	50mg CC	50mg CC	50mg CC					5000iE HGC				
Menstruation																	
	US										US E2 LH				- U -		
Ovar re.:	<0,8 cm												1,7 0,9				
Ovar li.:	<0,8 cm												<0,8				
E2: LH:	<20 2,3												189 3,8				

Medikamente zur Eizellreifung:

- Direkt:
 - Humanes Menopausen Gonadotropin (HMG):
Menogon HP (FSH=LH), Bravelle (FSH>>LH)
 - Rekombinante Präparate:
rFSH: *Gonal F, Puregon*
rLH: *Luveris*
rFSH + rLH (2:1): *Pergoveris*

- Eizellreifung (direkt):
 - HMG: *Menogon HP (FSH=LH), Bravelle (FSH>>LH)*
- Was ist das?
 - Mischung aus FSH und LH, gewonnen aus dem Urin von Frauen in den Wechseljahren



Bundesarchiv, Bild 102-06523
Foto: o. Ang., | September 1928







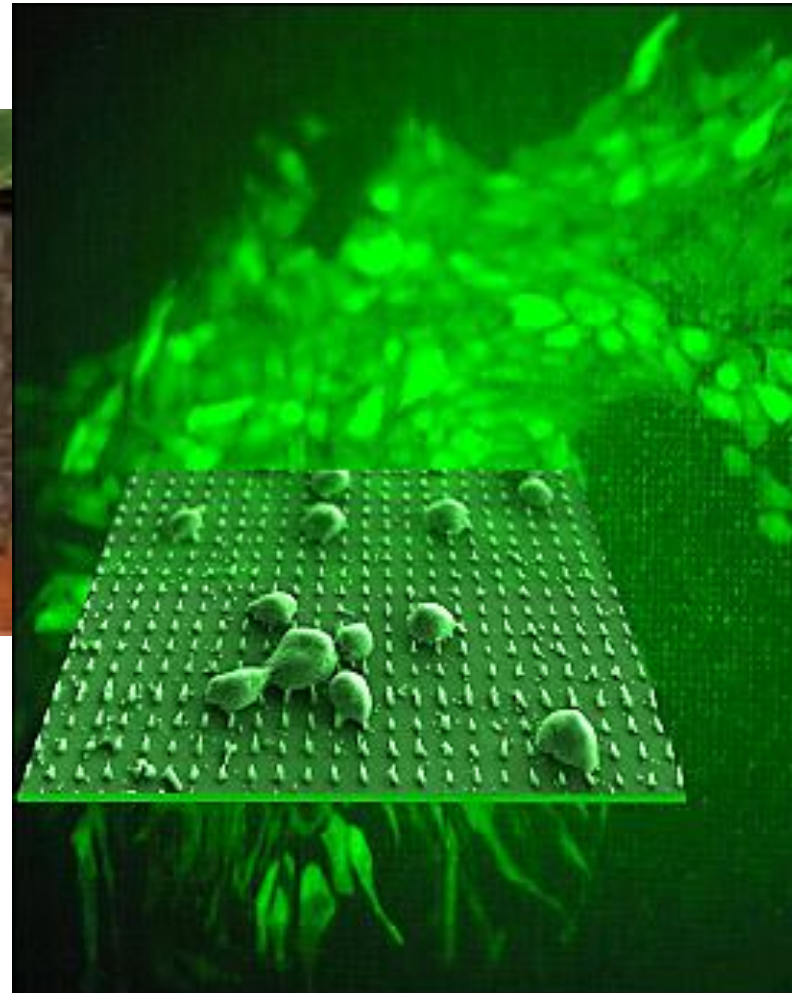
- **Eizellreifung (direkt):**
 - HMG: *Menogon HP (FSH=LH), Bravelle (FSH>>LH)*
- **Was ist das?**
 - Mischung aus FSH und LH, gewonnen aus dem Urin von Frauen in den Wechseljahren
 - Ist zwar hochgereinigt (HP), enthält aber trotzdem noch weitere Proteine
- **Wie gibt man das?**
 - Spritzen s.c. täglich, selber mischen
- **Wie wirkt das?**
 - Wie das körpereigene FSH (und LH)
 - Abhängig von der Dosis auch mehrere Eizellen

- Eizellreifung (direkt):
 - Rekombinant: *Gonal F, Puregon, Luveris, Pergoveris*
- Was ist das?
 - Gentechnisch hergestellt, damit nahezu 100% Wirkstoff
 - CHO

- CHO = chinese hamster ovaries

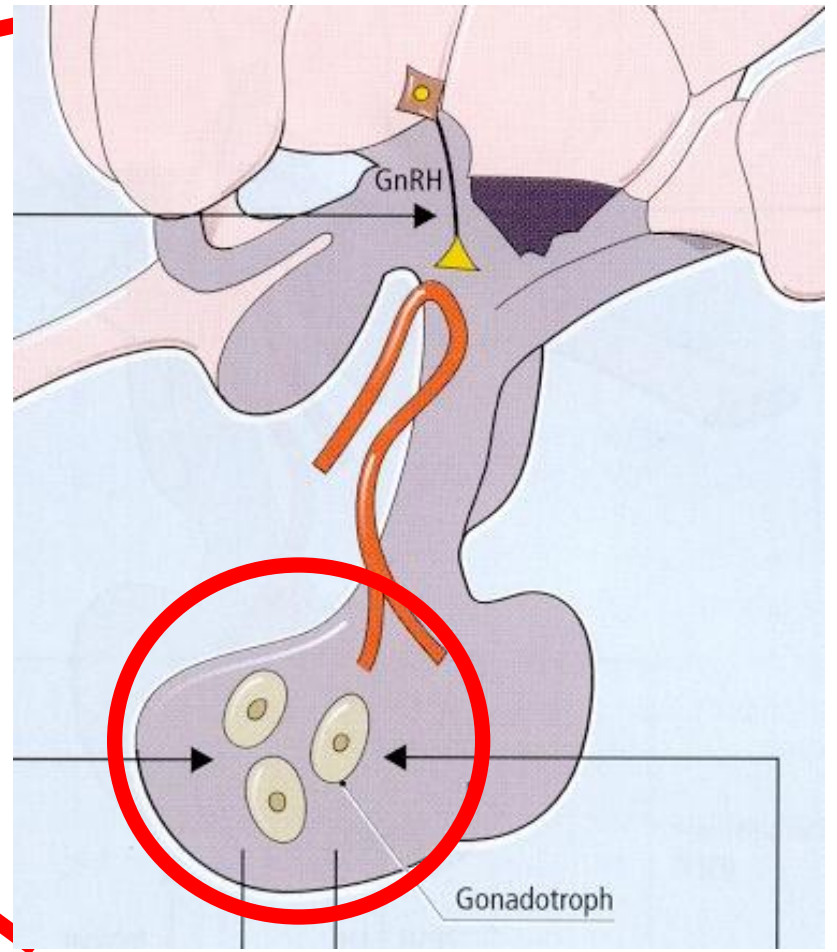
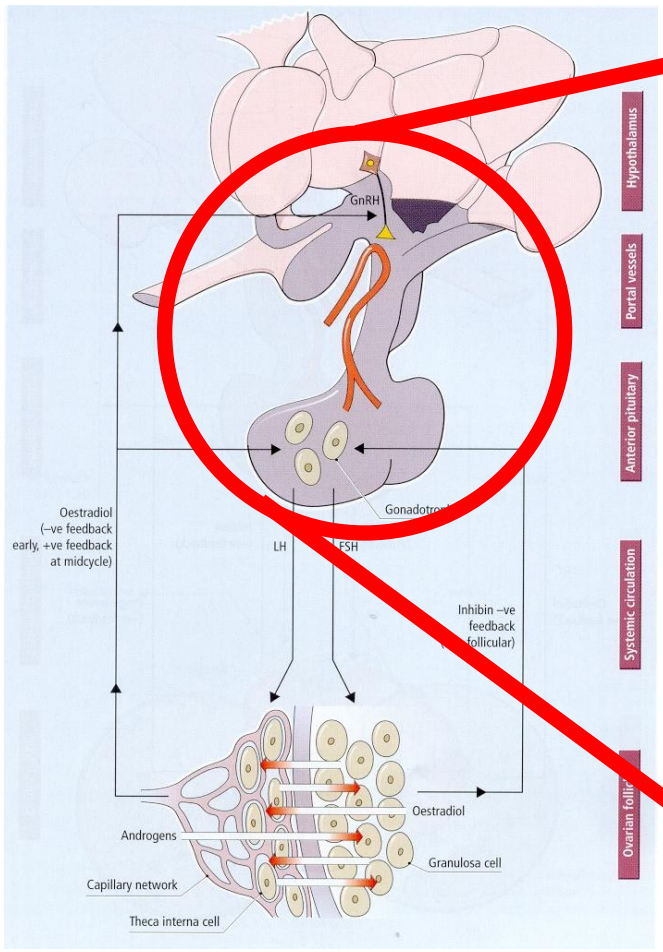


- CHO = chinese hamster ovaries



- **Eizellreifung (direkt):**
 - Rekombinant: *Gonal F, Puregon, Luveris, Pergoveris*
- **Was ist das?**
 - Gentechnisch hergestellt, damit nahezu 100% Wirkstoff
 - CHO
- **Wie gibt man das?**
 - Spritzen s.c. täglich. Einzel, Pen oder Multidose
- **Wie wirkt das?**
 - Wie das körpereigene FSH (und LH)
 - Abhängig von der Dosis auch mehrere Eizellen

Gonadotropinstimulation:



Gonadotropinstimulation:

FSH

führt zur Follikelreifung

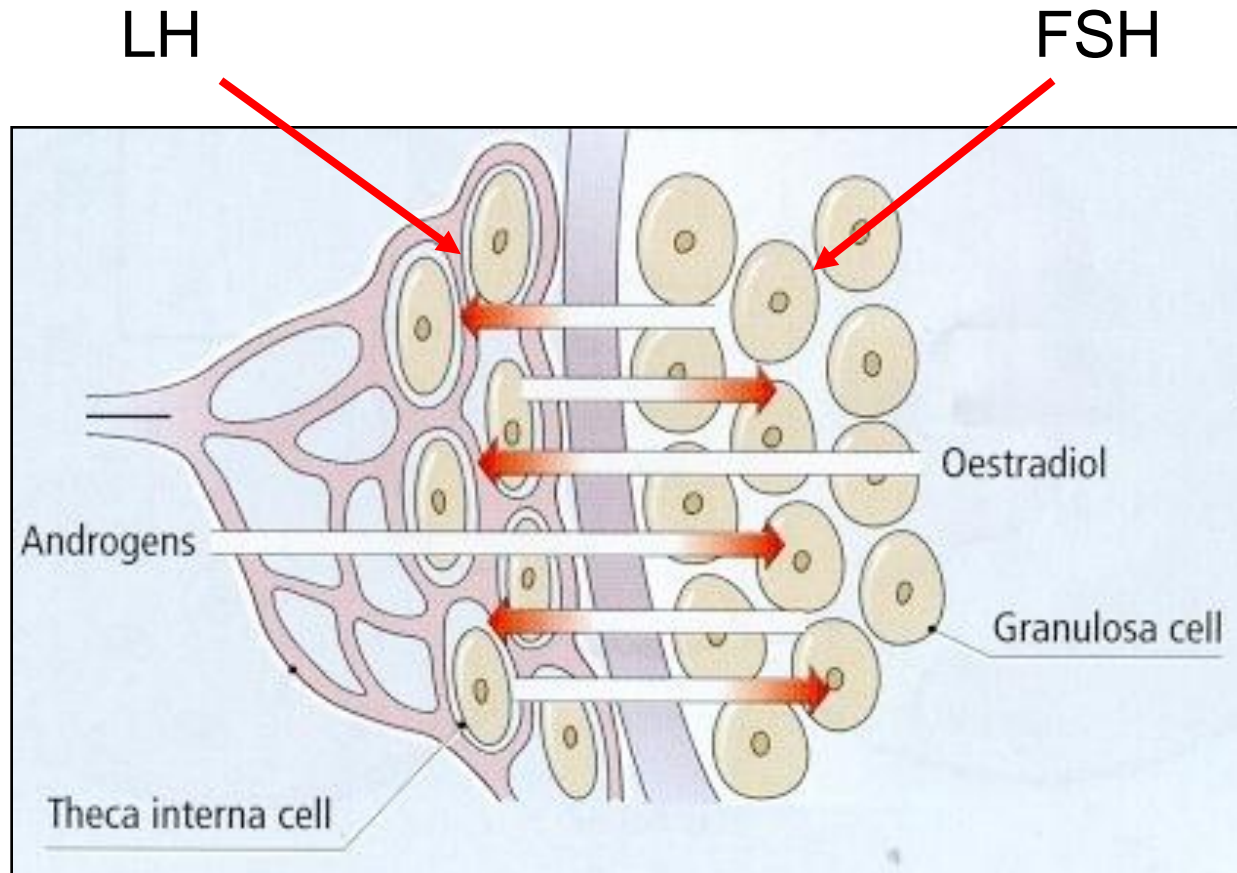
bewirkt an den Granulosazellen die Produktion von Östradiol

LH

bewirkt an den Thekazellen die Produktion der Androgene Testosteron und Androstendion (Vorstufen des Östradiols)

Massiver LH-peak führt zur Ovulationsauslösung und zur Luteinisierung von Theka- und Granulosazellen mit nachfolgender Progesteronbildung

Gonadotropinstimulation:



Stimulationsverlauf (PCO):

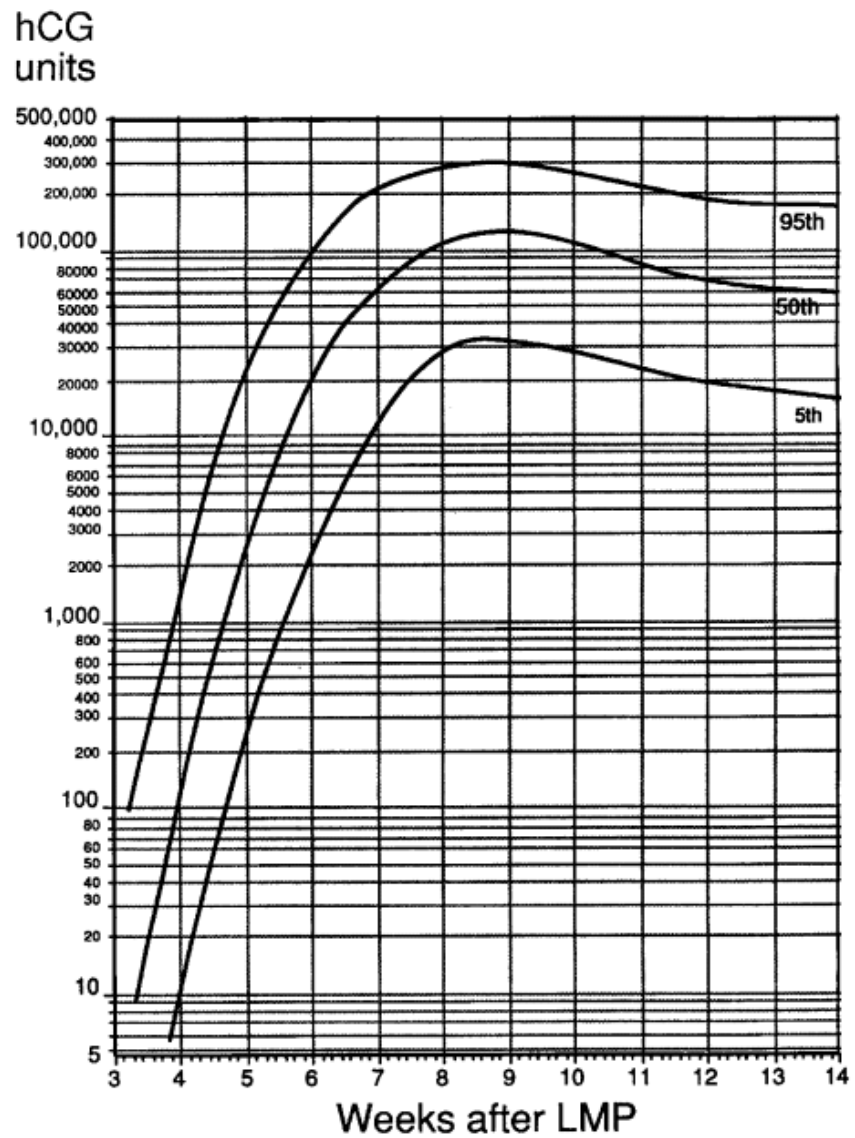
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
	Dexamethason 0,25 mg/d																									
	37,5 IE rFSH/d								75 IE rFSH/d																	
	Menstruation																									
	US								US E2 LH							US E2 LH			US E2 LH	H C G	GV	P C T				
Ovar re.:									<0,8							1,2 1,0			1,7 1,6							
Ovar li.:									<0,8							<0,8			1,1							
E2									<20							56			289							
LH									3,9							4,2			4,1							

Medikamente zum Auslösen des Eisprungs:

- HCG
 - urinär:
Brevactid 5000, Choragon 5000, Predalon 5000
 - rekombinant:
Ovitrelle

Medikamente zum Auslösen des Eisprungs:

- HCG urinär oder rekombinant:
- Was ist das?
 - DAS Schwangerschaftshormon, wird von Zellen des Mutterkuchens gebildet
 - Ist fast identisch mit dem LH, welches den Eisprung auslöst



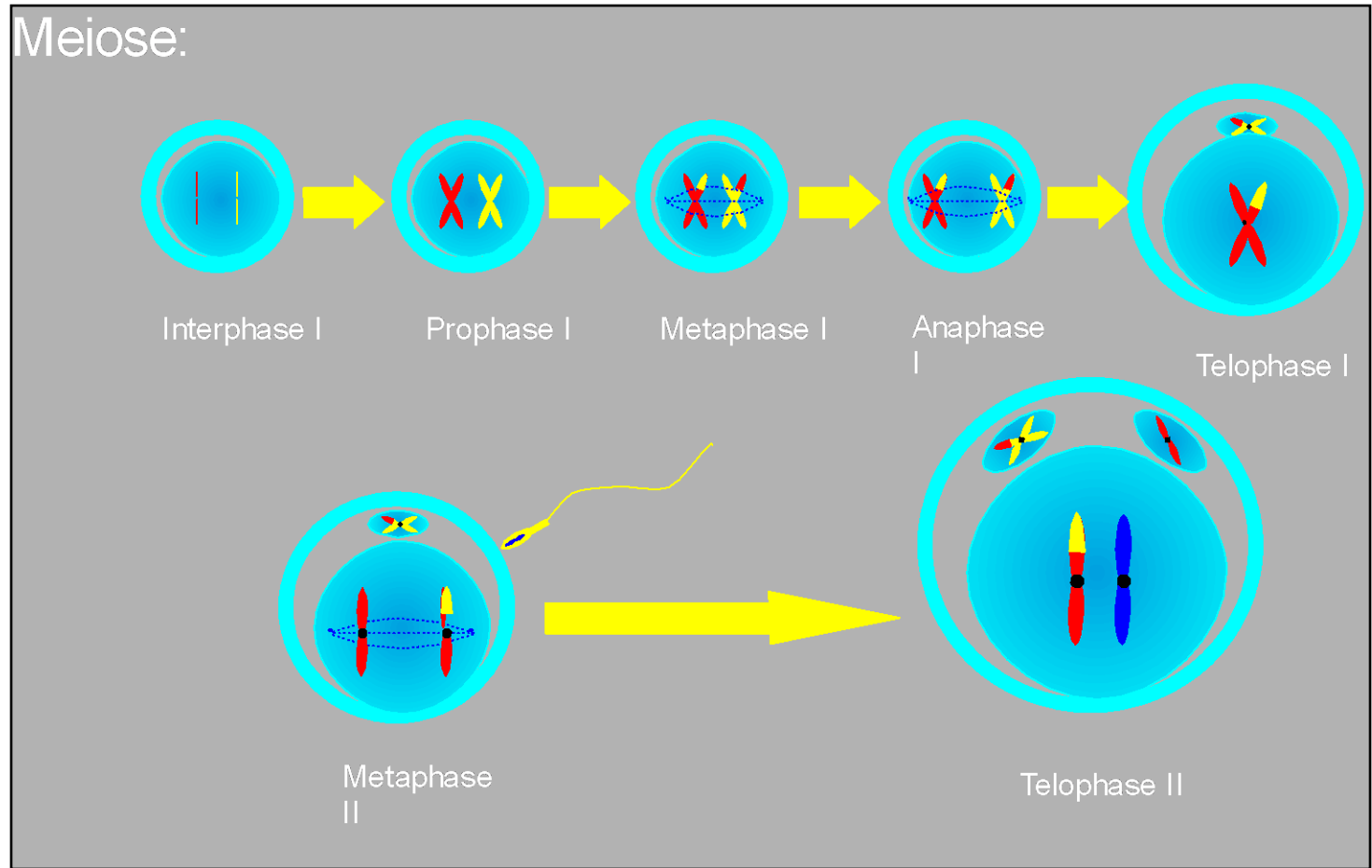




Medikamente zum Auslösen des Eisprungs:

- HCG urinär oder rekombinant:
- Was ist das?
 - DAS Schwangerschaftshormon, wird von Zellen des Mutterkuchens gebildet
 - Ist fast identisch mit dem LH, welches den Eisprung auslöst
- Wie gibt man das?
 - Spritze i.m. oder s.c. einmalig
- Wie wirkt das?
 - Löst den Eisprung und die Reifungsvorgänge der Eizelle aus

Humanes Chorion Gonadotropin (HCG):



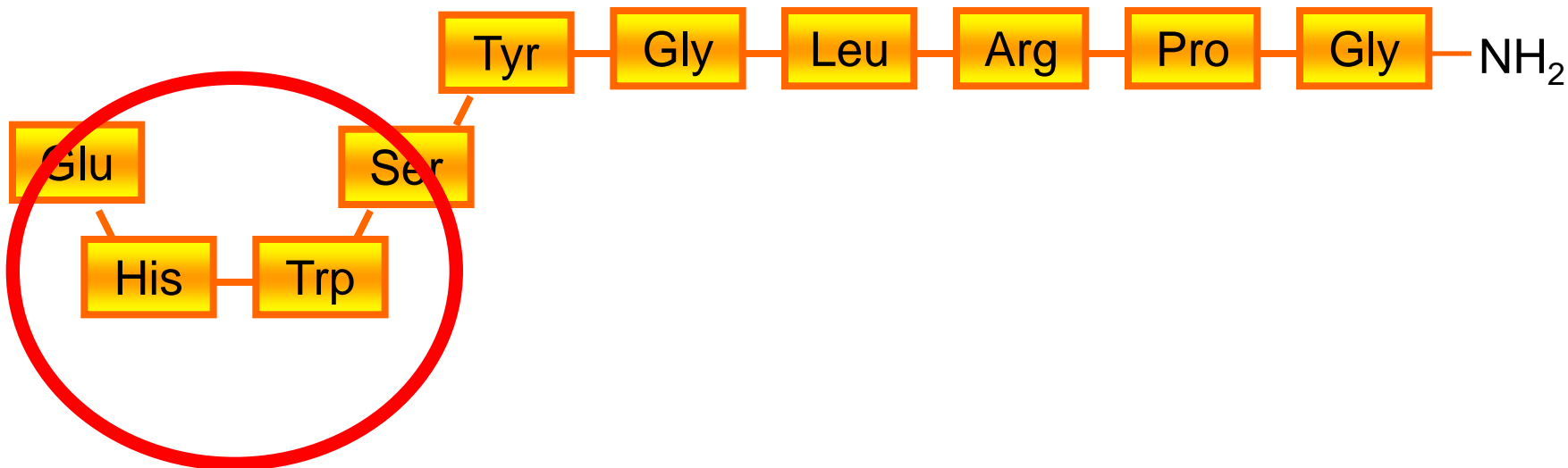
Medikamente zur Unterdrückung des Eisprungs:

- GnRH-Agonisten:
 - Kurzfristig wirksam:
Nasensprays *Metrelef, Synarela*
Tägliche Injektionen *Decapeptyl 0,1*
 - Langfristig wirksam (mind. 1 Monat):
Depotpräparate *Decapaptyl gyn, Enantone, Zoladex*
- GnRH Antagonisten:
 - Täglich oder als Depot (5 Tage): *Cetrotide, Orgalutran*

- **GnRH-Agonisten:** *Metrelef, Synarela, Deca 0,1, Deca gyn, Enantone, Zoladex*
- **Was ist das?**
 - Künstlich hergestelltes Eiweiß, bestehend aus 10 Aminosäuren
 - Unterschiedliche Halbwertszeiten und Wirkdauern

Unterdrückung der Ovulation (GnRH-Agonisten):

- Ziel: Unterdrückung der vorzeitigen Ovulation bei Erreichen des Östradiol-Schwellenwertes im Rahmen der kontrollierten polyfollikulären Stimulation

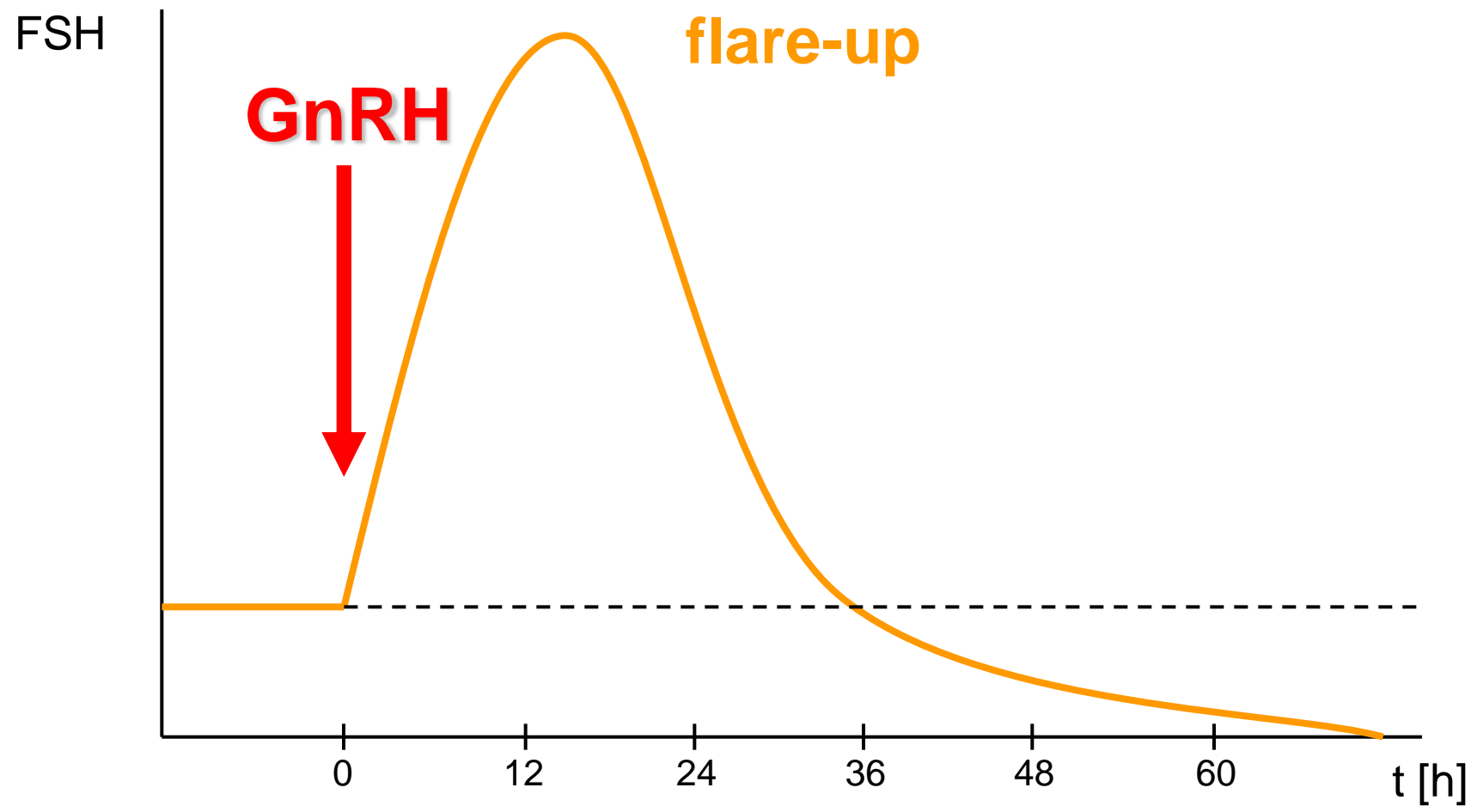


Unterdrückung der Ovulation (GnRH-Agonisten):

Wirkungsweise:

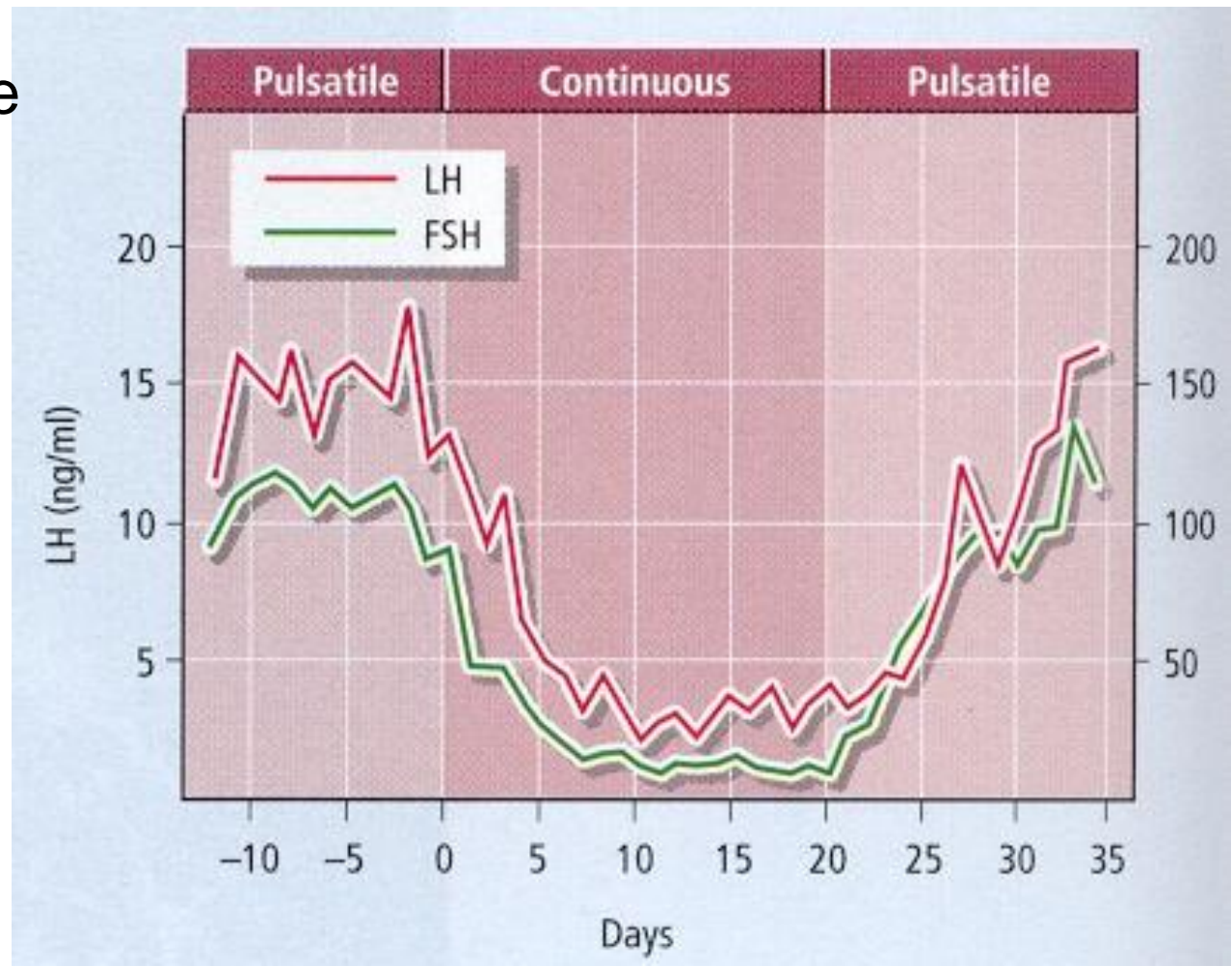
1. Kurzfristig: durch akutes Anfluten des GnRH-Agonisten schwallartige Ausschüttung von FSH und LH aus Speichervesikeln in der Hypophyse (=„flare-up“)
2. Langfristig: Kontinuierliche Gabe von GnRH-Agonisten führt zu einem Abfall der LH- und FSH-Sekretion und zur Behinderung der Follikelreifung durch Aufhebung der Pulsatilität und hypophysäre Downregulation von GnRH-Rezeptoren

Unterdrückung der Ovulation (GnRH-Agonisten):

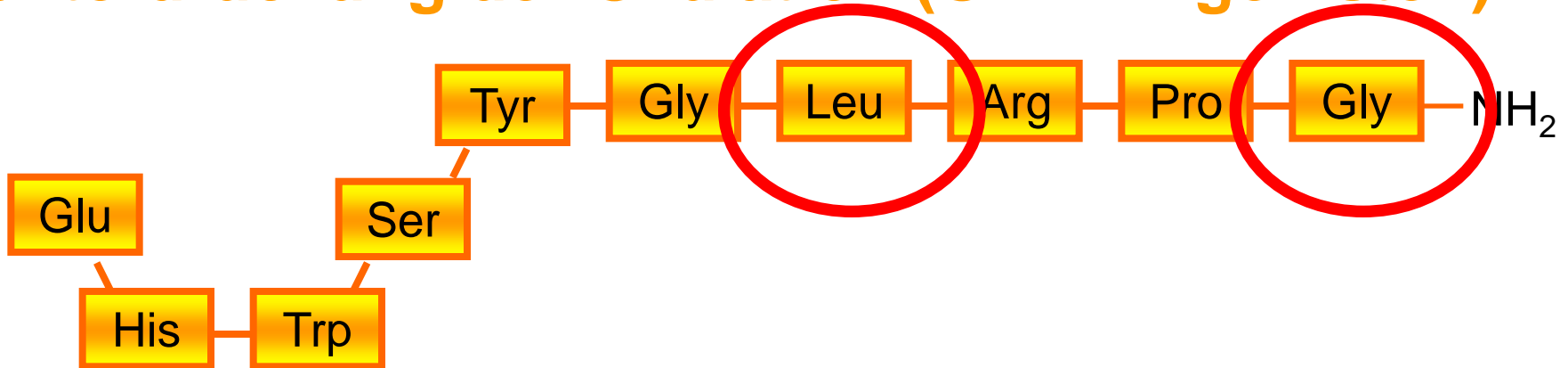


Unterdrückung der Ovulation (GnRH-Agonisten):

Kontinuierliche GnRH-Gabe senkt LH- und FSH-Spiegel:



Unterdrückung der Ovulation (GnRH-Agonisten):



- Austausch von Leucin (Position 6) gegen D-Aminosäuren führt zu verminderter Affinität zu proteolytischen Enzymen – Verlängerte Halbwertszeit
- Austausch der N-terminalen Aminosäure Glycin gegen Ethylamid führt zu erhöhter Bindungsaffinität zu hypophysären GnRH-Rezeptoren

Unterdrückung der Ovulation (GnRH-Agonisten):

Einsatz:

- Long-protocol: ab 21. Tag des Vorzyklus vor Beginn der ovariellen Stimulation, kontinuierlich bis zur Ovulationsauslösung
- Short-protocol: Ab Stimulationsbeginn, kontinuierlich bis zur Ovulationsauslösung (Ausnutzen des „flare-up“-Effektes)
- Ultra-short-protocol: Ab Stimulationsbeginn, für 3-5 Tage (Ausnutzen des „flare-up“-Effektes, minimale Beeinflussung der Ovarialfunktion. Gel. dennoch vorzeitige Ovulation)

- **GnRH-Agonisten:** *Metrelef, Synarela, Deca 0,1, Deca gyn, Enantone, Zoladex*
- **Was ist das?**
 - Künstlich hergestelltes Eiweiß, bestehend aus 10 Aminosäuren
 - Unterschiedliche Halbwertszeiten und Wirkdauern
- **Wie gibt man das?**
 - Spritze i.m. (depot), Spritze s.c. 1x/Tag, Nasenspray 2-4x/Tag
- **Wie wirkt das?**
 - Durch kontinuierlich hohen Spiegel wird die pulsatile Ausschüttung „übertrumpft“

Fall 6: Stimulationsprotokoll

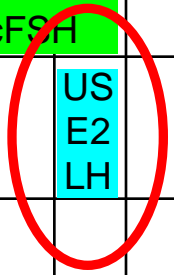
20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH									
	OH																							
									Menstruation															
											75iE HMG + 150iE recFSH													
											US													

Ovar links: 3x 1,1cm
 3x 1,0cm

Ovar rechts: 2x 1,1cm
 4x 1,0cm

E2: 356pg/ml

LH: <0,7mIU/ml



Fall 6: Stimulationsprotokoll

20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16									
	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	Ovar links: 1,7cm 3x 1,6cm 1,5cm 1,4cm 3x 1,2cm Ovar rechts: 2x 1,7cm 2x 1,6cm 2x 1,5cm 2x 1,2cm E2: 1243pg/ml LH: <0,7mIU/ml									GnRH	GnRH														

OH

US
 E2
 LH

Fall 6: Stimulationsprotokoll

20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH		
OH																								

Menstruation

75iE HMG
 + 150iE recFSH

US

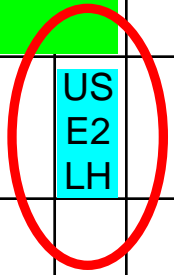
US
 E2
 LH

US
 E2
 LH

US
 E2
 LH

Fall 6: Stimulationsprotokoll

20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16									
	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Ovar links: 2,1cm 2x 2,0cm 2x 1,9cm 2x 1,8cm 3x 1,5cm</p> <p>Ovar rechts: 2x 2,0cm 3x 1,9cm 2x 1,8cm 2x 1,5cm</p> <p>E2: 2812pg/ml LH: <0,7mIU/ml</p> </div>										GnRH	GnRH										
	OH																																
									Menstruation																								



Fall 6: Stimulationsprotokoll

20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH	GnRH			
	OH																								
									Menstruation																
											75iE HMG + 150iE recFSH														
											US					US E2 LH				US E2 LH				US E2 LH	
																							H C G		O P U

- GnRH Antagonisten: *Cetrotide, Orgalutran*
- Was ist das?
 - Kompetitiver Antagonist am GnRH-Rezeptor
 - Wirkt SOFORT
- Wie gibt man das?
 - Spritze s.c. (depot), Spritze s.c. 1x/Tag,
- Wie wirkt das?
 - Verhindert die Bindung von GnRH und damit die LH-Ausschüttung

Medikamente zur Unterstützung der Einnistung:

- Progesteron
 - Intravaginal: *Crinone 4% o. 8%, Utrogest*
 - i.m.: *Progesteron depot Jenapharm*
- HCG
 - *Brevactid 1500/5000, Choragon 1500/5000, Predalon 500/5000*

- **Progesteron** intravaginal: *Crinone 4% o. 8%, Utrogest*, i.m.: *Progesteron depot Jenapharm*
- **Was ist das?**
 - Natürliches Gelbkörperhormon
- **Wie gibt man das?**
 - intravaginal, oral, i.m.
- **Wie wirkt das?**
 - Wandelt die Schleimhaut um, so dass die Einnistung erfolgen kann
 - Verhindert Abstoßung der Schleimhaut
 - „Pest oder Cholera?“

- **HCG:** *Brevactid 1500/5000, Choragon 1500/5000, Predalon 500/5000*
- **Was ist das?**
 - bekannt!
- **Wie gibt man das?**
 - i.m., s.c.
- **Wie wirkt das?**
 - Unterstützt – wie das körpereigene LH – die Progesteronproduktion des Gelbkörpers
 - Aber: höhere Rate an OHSS bei Gabe in der Lutealphase





Vielen Dank!