

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Verbesserung der Lebensqualität bei Kinderwunsch-Behandlung durch den Gebrauch patientenfreundlicher Follitropin-Fertigpens

J. Bitzer, M. Emery

Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS)

T. Sander, A. Borcard

RUBRIKEN

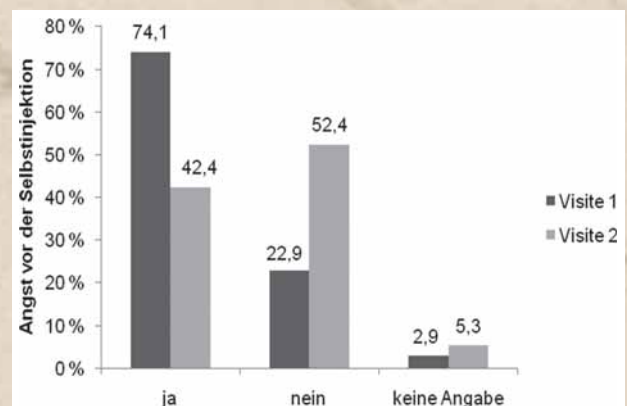
Aktuelles

News-Screen

Für Sie gelesen

Pharma-News

Terminkalender



Angst vor der Selbstinjektion vor (Visite 1) und nach (Visite 2) der Behandlung mit Gonal-f®-Pen (n = 170)

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

DELIA®

DIE MODERNE PILLE

PAUL IM KOPF,
DELIA® IN DER
TASCHE!



Fachkurzinformation siehe Seite 34, 35



IHR ÖSTERREICHISCHER PARTNER
IN DER GYNÄKOLOGIE

Kwizda
Pharma

Inhalt

Editorial	5
F. Fischl	
Verbesserung der Lebensqualität bei Kinderwunsch-Behandlung durch den Gebrauch patientenfreundlicher Follitropin-Fertigpens	6
J. Bitzer, M. Emery	
Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS)	12
T. Sander, A. Borcard	

RUBRIKEN

Aktuelles

Eine prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich zweier Embryo-Kultursysteme nach IVF/ICSI: Sequential media in 5 % O₂-Atmosphäre und Single medium in 21 % O₂-Atmosphäre	16
P. Kemeter, J. Hajek, L. Carli, W. Feichtinger	
MEGASET-Studie: Menotropin genauso gut wie rekombinantes FSH	22
News-Screen Menopause	24
P. Frigo	
Für Sie gelesen	26
Pharma-News	27
Terminkalender	30
Impressum	32

Titelbild: Angst vor der Selbstinjektion vor (Visite 1) und nach (Visite 2) der Behandlung mit Gonal-f®-Pen (n = 170). Aus: J. Bitzer et al. Verbesserung der Lebensqualität bei Kinderwunsch-Behandlung durch den Gebrauch patientenfreundlicher Follitropin-Fertigpens, Abb. 2, S. 9.

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
Offizielles Organ der Österreichischen Menopausegesellschaft
Offizielles Organ der Schweizerischen Menopausegesellschaft
Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft für Andropause und Menopause (SLAM)

Herausgeber:

F. Fischl, Wien (Editor in Chief)
P. Stute, Bern

Editorial Board:

J. Bitzer, Basel
Ch. De Geyter, Basel
A. D. Ebert, Berlin
D. Foth, Köln

G. Freude, Wien
L. K. Fuith, Eisenstadt
S. Ginter, Luxemburg
J. C. Huber, Wien

J. Keckstein, Villach
M. Metka, Wien
A. O. Mück, Tübingen

W. Rossmannith, Karlsruhe
H. R. Tinneberg, Gießen
R. Wenzl, Wien



Coming
soon

Neue und verbesserte Eigenschaften

- Dosierungsschritte in 12,5 und 37,5 IU
- ein Dosierschritt ohne weitere Vorbereitung
- Dosierknopf in beide Richtungen drehbar
- Einfache Korrekturmöglichkeit bei falscher Dosiswahl
- Kontrollanzeige
- sichtbare Skala

Merck Serono Fertility | *Leben gemeinsam gestalten*

Kurzfassung der Fachinformation:

GONAL-f 300 I.E./0,5 ml (22 Mikrogramm/0,5 ml), Injektionslösung in einem Fertigpen, **GONAL-f 450 I.E./0,75 ml (33 Mikrogramm/0,75 ml)**, Injektionslösung in einem Fertigpen, **GONAL-f 900 I.E./1,5 ml (66 Mikrogramm/1,5 ml)**, Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Pro ml Lösung sind 600 I.E. Folitropin alfa* (entspricht 44 Mikrogramm) enthalten. Ein Fertigpen zur Mehrfachdosierung enthält 300 I.E. (entspricht 22 Mikrogramm) in 0,5 ml, bzw. 450 I.E. (entspricht 33 Mikrogramm) in 0,75 ml, bzw. 900 I.E. (entspricht 66 Mikrogramm) in 1,5 ml. Sonstige Bestandteile: Poloxamer 188, Sucrose, Methionin, Natriumdihydrogenphosphat-1H₂O, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, m-Cresol, konzentrierte Phosphorsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene Frauen: Anovulation (einschließlich polyzystisches Ovarialsyndrom [PCOS]) bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifencitrat nicht angesprochen haben. Stimulation einer multifollikulären Entwicklung bei Frauen, die sich einer Superovulation zur Vorbereitung auf eine Technik der assistierten Reproduktion, wie In-vitro-Fertilisation (IVF), Intratubarem Gametentransfer oder Intratubarem Zygotentransfer unterziehen. GONAL-f wird zusammen mit luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel <1,2 I.E./l definiert. Erwachsene Männer: GONAL-f wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Folitropin alfa, FSH oder einen der sonstigen Bestandteile, Tumoren des Hypothalamus und der Hypophyse, Vergrößerung der Ovarien oder Zysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Ovarial-, Uterus- oder Mammarkarzinom. GONAL-f darf nicht angewendet werden, wenn abzusehen ist, dass das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wie zum Beispiel bei: primärer Ovarialinsuffizienz; Missbildungen der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft unmöglich machen; fibrösen Tumoren der Gebärmutter, die eine Schwangerschaft unmöglich machen, primärer testikulärer Insuffizienz. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropine. **ATC-Code:** G03GA05 **Zulassungsinhaber:** MERCK SERONO EUROPE LIMITED, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungs/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2011.

Weitere Angaben zu den Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Nach einem wettermäßig durchsetzten Sommer, der in seinem Abschluss doch noch sehr schön und warm wurde, melden wir uns mit einer spannenden und interessanten 3. Ausgabe des *Journals für Gynäkologische Endokrinologie* wieder zurück und hoffen, auch Sie hatten einige schöne erholsame Urlaubstage und freuen sich auf unser Journal.

T. Sander gibt in seinem Artikel einen interessanten Überblick über die Problematik des ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS), verbunden mit einer ausführlichen und aktuellen, bis in das Jahr 2011 reichenden Literaturübersicht. Das OHSS zählt gerade bei den Stimulationsbehandlungen in der assistierten Reproduktion zu einer der häufigsten Komplikationen mit deutlichen, verschiedenen schweren Ausprägungen. Angefangen von der Pathophysiologie über die Risikofaktoren, wie das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS), bis hin zu den verschiedenen Möglichkeiten der Ovulationsinduktion, um das Risiko des Auftretens eines OHSS zu minimieren, gibt der Autor eine komplexe Zusammenfassung über diese Problematik. Weiters geht er auf das Erscheinungsbild, präventive Maßnahmen und Therapiestrategien ein, mit dem Ziel, die Komplikationsrate so niedrig wie möglich zu halten, verbunden mit einer möglichst hohen Schwangerschaftsrate.

J. Bitzer et al. setzen sich in ihrem Beitrag „Verbesserung der Lebensqualität bei Kinderwunsch-Behandlung durch den Gebrauch patientenfreundlicher Follitropin-Fertigpens“ mit den Vorteilen moderner Verabreichungsformen von Hormonen bei den Stimulationstherapien in der assistierten Reproduktion auseinander. Die Kinderlosigkeit, aber auch die intensive Behandlung derselben mithilfe der Reproduktionsmedizin, bedeutet für Paare nicht unerheblichen Stress und Belastung. Dazu kommen in der Stimulationstherapie durch Fremd- oder Selbstinjektion für viele Frauen noch zusätzliche Angstzustände. Moderne, unkomplizierte und einfach zu bedienende Applikationssysteme, die auch deutlich schmerzärmer sind, verbessern die Lebens- und Behandlungsqualität der Betroffenen und führen somit auch zu einer deutlich höheren Akzeptanz dieser Behandlungen, die ja oftmals mehrfach angewendet werden müssen, um zu einem Erfolg zu führen. Der Autor und sein Team konnten nachweisen, dass die Injektionspens mit rekombinantem FSH von den betroffenen Patientinnen als deutlich stressfreier, weniger schmerzhaft und komfortabler in der Selbstanwendung empfunden wurden.

P. Kemeter et al. untersuchen in ihrer Pilotstudie „Eine prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich zweier Embryo-Kultursysteme nach IVF/ICSI: Sequential media in 5 % O₂-Atmosphäre und Single medium in 21 % O₂-Atmosphäre“, ob eine reduzierte Sauerstoff-Spannung für die Eizell- und Embryonenkultur zu einer besseren Entwicklung dieser Zellen führen kann und damit eine Erhöhung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtsrate bewirkt. Letztendlich fanden die Autoren keine wesentlichen Vorteile in der Verwendung von Sequential media in Kombination mit niedriger O₂-Atmosphäre gegenüber einem Single medium in Kombination mit einer hohen O₂-Atmosphäre.

Ein News-Screen, Für Sie gelesen, Pharma-News und ein Kongresskalender runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab. Der Verlag und ich wünschen Ihnen für den kommenden Herbst eine interessante und spannende Lektüre mit vielen Anregungen für die Praxis.

Ihr

Franz Fischl,
Herausgeber



Verbesserung der Lebensqualität bei Kinderwunsch-Behandlung durch den Gebrauch patientenfreundlicher Follitropin-Fertigpens

J. Bitzer¹, M. Emery²

Kurzfassung: Zur Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches unterziehen sich viele Frauen einer assistierten Reproduktionstherapie mit ovarieller Stimulation. Dazu erfolgen tägliche subkutane Injektionen mit Gonadotropinen, welche die Patientinnen eigenständig durchführen können. Häufig haben Patientinnen dabei Angst vor Spritzen und injektionsbedingten Schmerzen.

Die vorliegende Beobachtungsstudie zum Einfluss der Anwendung des Follitropin alfa-Fertigpens (Gonal-f®-Pen) auf die Lebensqualität der Patientinnen zeigt die Ergebnisse einer Befragung von 170 Frauen zu Angst und Zufriedenheit mit diesem Applikationssystem. Die Erfahrungen wurden vor und nach den Behandlungszyklen auf numerischen Analogskalen quantifiziert und nachfolgend verglichen.

Die Studie ergab, dass durch die Verwendung des Gonal-f®-Pens die Angst vor der Injektion

und vor Schmerzen signifikant abnahm. Zudem waren die Patientinnen mit dem Applikationssystem äußerst zufrieden.

Schlüsselwörter: Follikelstimulierendes Hormon, Infertilität, Fertigpen, Patientenzufriedenheit, Lebensqualität

Abstract: Improvement of Quality of Life During Infertility Treatment by Use of Patient-Friendly Follitropin Pen Device. Many women suffer from infertility, and thus undergo assisted reproductive therapy with ovarian stimulation. During treatment, gonadotrophins need to be applied through injections on a daily basis. This drug administration can be carried out by the patients themselves. However, many patients are reluctant to do self-injections because they

are afraid of syringes and the pain associated with injections.

The present observational study focuses on the fear of injection and patient satisfaction with an injection pen device (Gonal-f® Pen) and outlines the results of patient questionnaires of 170 women who underwent therapy with follitropin alfa. Experiences with the device were quantified on numeric analogue scales before and after the therapy cycles and compared afterwards.

Fear of injection and pain declined significantly after the application of the pen device. Patients were generally very satisfied with this application system. **J Gynäkol Endokrinol 2011; 21 (3): 6–11.**

Key words: follicle stimulating hormone, infertility, pen device, patient satisfaction, quality of life

Infertilität ist für viele kinderlose Paare ein einschneidendes, psychisch belastendes Thema. Die Reproduktionsmedizin kann Abhilfe schaffen, birgt aber wiederum eigene Belastungen wie Anspannung, ein Wechselbad zwischen Hoffnung und Enttäuschung, Unsicherheit etc. Unter anderem sind damit einhergehende hormonelle Behandlungen oft mit Angst vor der Injektion und damit verbundenen Schmerzen gekoppelt. Sowohl die Selbst- als auch die Fremdinjektion ist somit für die Beteiligten zusätzlich belastend. Die Verwendung moderner, unkomplizierter und weniger schmerzhafter Applikationssysteme kann aber helfen, die Lebensqualität der Betroffenen deutlich zu verbessern, was möglicherweise auch zu einer höheren Therapie-treue führt.

Es gibt vielfältige Ursachen für eine ungewollte Kinderlosigkeit. Während beim Mann primär die Spermienzahl und -qualität im Vordergrund stehen, können bei der Frau u. a. Oligo- oder Anovulation, Tubenblockaden, Endokrinopathien oder eine beeinträchtigte Follikulargenese für das Ausbleiben einer Schwangerschaft verantwortlich sein.

Weltweit schätzt man, dass etwa 80 Mio. Menschen an eingeschränkter Fertilität leiden [1]. Besteht dennoch der Wunsch nach einem eigenen Kind, kann eine Ovulationsinduktion (OI) mit nachfolgender intrauteriner Insemination (IUI) erfolgen, oder die Frau unterzieht sich im Rahmen einer assistierten Reproduktionstherapie (ART) einer multifollikulären Stimulation

mit anschließender In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (intracytoplasmic sperm injection, ICSI).

■ Ovarielle Stimulation

Die Stimulation der Follikelreifung wird mithilfe selektiver Estrogenrezeptormodulatoren (z. B. Clomifencitrat) oder dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) erzielt. Die heutzutage zur Verfügung stehenden FSH-Präparate erlauben eine subkutane Injektion mit dem Vorteil der Selbstinjektion durch die Patientinnen oder Dritte. Dies hat die Akzeptanz bei den Patientinnen stark verbessert und unter anderem zu einer geringeren Zahl an Zyklusabbrüchen geführt [2]. Neben den aus dem Urin von postmenopausalen Frauen gewonnenen Gonadotropinen stehen auch biotechnologisch hergestellte Hormonpräparate zur Verfügung. Diese neuen Verfahren haben zu einer neuen Generation von Gonadotropinen geführt, die eine höhere Reinheit und eine bessere Konsistenz der Qualität aufweisen. In einer Meta-Analyse konnte zudem gezeigt werden, dass rekombinante Gonadotropine eine höhere Bioaktivität aufweisen, die mit einer höheren Anzahl an reifen Follikeln bei Verwendung einer geringeren Gesamtdosis einhergeht [3].

■ Aspekte der Lebensqualität unter Stimulationstherapie

Oftmals setzen sich ungewollt kinderlose Paare im Rahmen einer Infertilitätsbehandlung unter großen Erfolgsdruck: Eine Schwangerschaft soll möglichst bald herbeigeführt werden.

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsspital Basel, und dem ²Centre de Procréation Médicalement Assistée, Lausanne, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Johannes Bitzer, Facharzt FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe, Vorsteher/Chefarzt Frauenklinik, Universitätsspital Basel, CH-4031 Basel, Spitalstrasse 21; E-Mail: jbitzer@uhbs.ch

Bleibt diese aus, können Schuld- und Minderwertigkeitsgefühle einsetzen oder Schwierigkeiten im Bereich des sexuellen Erlebens und der sexuellen Identität auftreten [4, 5]. Wird dieser Stress durch unangenehme oder angsteinflößende Therapie-regimes intensiviert, so kann der Behandlungserfolg ausbleiben, die Behandlungsdauer zunehmen und die Belastung für das Gesundheitssystem steigen [6].

Ferner kann die Medikamenteninjektion für die betroffenen Frauen sehr belastend sein und sie geht oft mit Angst vor der Spritze und den auftretenden Schmerzen einher. Weitere Befürchtungen sind Fehler beim Aufziehen des Präparats und die falsche Dosierung [7].

■ Fertigpens in der Insulintherapie

Am Beispiel der subkutanen Injektion von Insulin wird deutlich, dass Injektionsängste von Patienten abhängig vom angewendeten Applikationssystem sind: Insulin-Fertigpens mit gebrauchsfertigen Insulinpatronen werden im Allgemeinen bevorzugt gegenüber konventionellen Spritzen eingesetzt. Patienten einer dazu veröffentlichten Studie gaben an, sich mithilfe der Fertigpens leichter, sicherer, akkurater und diskreter behandeln zu können [8, 9]. Insgesamt bevorzugten 74 % der Diabetiker einen Pen gegenüber einer Spritze. Eine weitere Studie belegt, dass 97 % der behandelnden Ärzte einen Pen zur Insulingabe ebenfalls bevorzugten und 88 % berichteten, dass Patienten den Umgang mit diesem System deutlich schneller lernten als mit Ampulle und Spritze [10].

■ Weiterentwicklung von Fertigpens in der Follitropintherapie

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden in den vergangenen Jahren vergleichbare Applikationssysteme mit Fertigpens für die Injektion von rekombinanten Gonadotropinen hergestellt. Diese Entwicklung war erst Ende des 20. Jahrhunderts möglich, da Gonadotropine zuvor als Lyophilisate vorlagen und erst kurz vor der Injektion rekonstituiert werden konnten [11]. Untersuchungen der Vorteile gegenüber konventionellen Applikationssystemen zeigten, dass die Verabreichung mittels Fertigpen deutlich weniger schmerzhaft war [12]. Andere Studien verdeutlichten die Sicherheit und Effizienz von Injektionspens anhand der mittleren Behandlungsdauer, der benötigten Dosis und des Behandlungserfolgs [11]. Zudem zeigte sich, dass die Anwendung des Injektionspens einfacher und komfortabler war als ein herkömmliches Spritzensystem. Befragte Patientinnen berichteten ferner von einer geringeren Nervenbelastung bei Verwendung eines Fertigpens und dass sie dieses Applikationssystem anderen Frauen weiterempfehlen würden [7].

■ Mildern Fertigpens die Injektionsangst?

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob Patientenängste vor der Injektion durch die Verwendung eines Fertigpens gemildert werden können. Dazu wurden Patientenbefragungen in der Zeit von Januar 2007 bis Juli 2010 bei Frauen durchgeführt, die sich einer Hormonbehandlung im Rahmen

einer monofollikulären Stimulation oder ovariellen Superstimulation unterzogen. Zur Anwendung kam dabei Follitropin alfa als Injektionslösung in einem Fertigpen (Gonal-f®-Pen, Merck KGaA, Division Merck Serono, Genf). Die Befragung erfolgte in den zwei aufeinanderfolgenden Studienphasen GαPPS (Gonal-f alfa Pen Post-Marketing Study) und GαPPS II, bei denen zwei Entwicklungsstufen des Fertigpens (First Generation Pen und New Generation Pen) eingesetzt wurden. Diese unterschieden sich durch Verbesserungen der Dosisanzeige, der Beschriftungsmöglichkeit und der Drehbarkeit des Injektionsknopfes in Studie II gegenüber der ersten Studie.

■ Verlauf der GαPPS-Studien

Die teilnehmenden Frauen wurden vor Behandlungsbeginn zu einer ersten Visite einbestellt und in die Handhabung des Fertigpens eingeführt. Der behandelnde Arzt bestimmte die individuelle Follitropin-Dosis, die mit dem Injektionspen eingestellt wurde. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte gemeinsam mit dem behandelnden Arzt anhand für die Studie entwickelter Fragebögen hinsichtlich

- Alter,
- Dauer und Art der Infertilität,
- eventueller Vorbehandlungen und
- der Methode der Einweisung in die Behandlung.

Zudem wurden mit der Behandlung assoziierte Erwartungen und Befürchtungen dokumentiert, wie

- generelle Belastung,
- Angst vor Spritzen bei Selbst- oder Fremdinjektion,
- Angst vor Injektionsschmerzen und
- Sorge vor Injektionsfehlern.

Die Fragen wurden entweder anhand einer 10-stufigen numerischen Analogskala (NAS) oder 2-stufig (Ja/Nein) beantwortet. 10-stufige Skalen wurden bei der Auswertung gegebenenfalls dichotomisiert: Stufe 1 bedeutete dabei eine negative Einstufung, während die Stufen 2 bis 10 als positive Bewertung interpretiert wurden.

Nach der ersten Visite wurden bis zu drei Therapiezyklen pro Patientin mit dem Fertigpen durchgeführt. Abschließend fand eine zweite Visite (Follow-up) statt, in der erneut ein Fragebogen zur Erfassung der Therapieerfahrungen ausgefüllt wurde. Dieser erfasste folgende Parameter:

- Veränderung der Angst vor der Selbst- und Fremdinjektion,
- Veränderung der Angst vor Schmerzen,
- Anwenderfreundlichkeit des Pens,
- hilfreiche Eigenschaften des Pens und
- Patientenzufriedenheit.

Auch hier erfolgte die Beantwortung der Fragen anhand einer 10-stufigen NAS, wobei 1 Punkt generell für eine schwache, 10 Punkte für eine starke Ausprägung der jeweiligen Antwort standen. Die Fragebögen gingen nach der Erfassung anonymisiert in die Analyse ein.

Alle unerwünschten Ereignisse wurden regelkonform auf separaten Formblättern dokumentiert und an die zuständige Behörde weitergeleitet.

Statistische Analyse

Die deskriptive Auswertung der Daten umfasste die Parameter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum sowie unteres (Q_{25}) und oberes Quartil (Q_{75}). Zur Bewertung der Ergebnisse wurden die Erwartungen der Patienten aus Visite 1 mit den Erfahrungen des Fertigpens aus Visite 2 verglichen und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest auf statistisch signifikante Abweichungen hin geprüft.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

Die Studie G α PPS (Jan. 07–Apr. 08) schloss 150 Teilnehmerinnen aus 23 Studienzentren ein, wohingegen in der nachfolgenden zweiten Studie (Aug. 08–Jan. 10) 35 Patientinnen aus 6 Zentren eingeschlossen wurden (Abb. 1). Die Daten beider Kollektive wurden aufgrund der geringen Fallzahl aus der G α PPS-II-Studie zusammengeführt, sodass insgesamt 185 Patientinnen erfasst wurden. Da für 15 Frauen kein Follow-up stattfand, gingen die Erfahrungsberichte von 170 Patientinnen in die Analyse ein.

Patientendaten an Visite 1

Die Stammdaten der Patientinnen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das mittlere Alter betrug $34,6 \pm 4,7$ Jahre. In 48,8 % der Fälle war die Ursache der Infertilität auf die weibliche Partnerin zurückzuführen, in 18,8 % auf den männlichen Partner, in 21,2 % waren Komplikationen bei beiden Partnern feststellbar und in 11,2 % der Fälle lag eine idiopathische Infertilität vor. 74,1 % der Patientinnen unterzogen sich nur einem Behandlungszyklus, während 22,9 % mehr als eine Behandlung erhielten. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (62,4 %) war vor Beginn der Studie bereits anderweitig vorbehandelt. Dabei hatten sich 31,2 % einer OI/IUI, 18,8 % ausschließlich einer medikamentösen Behandlung mit Clomifencitrat und 9,4 % assistierten Reproduktionstherapien (IVF/ICSI) unterzogen. 71 Teilnehmerinnen (41,7 %) hatten bereits Erfahrungen mit anderen Injektionshilfen.

Medikamentöse Behandlung

Während der Visite 1 wurde 86,5 % der Patientinnen angeraten, die Stimulation ausschließlich mit dem Fertigpen durchzuführen, während den restlichen 13,5 % für die ovarielle Stimulation eine Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten empfohlen wurde. Zu Visite 2 zeigte sich, dass 84,7 % der Frauen allein mit dem Fertigpen behandelt worden waren. Die mittlere

Zeitspanne zwischen Visite 1 und 2 betrug $38,8 \pm 28,5$ Tage (Median 32 Tage).

Ergebnisse der Patientenbefragung an Visite 2

Einweisung in die Behandlung

Im Rahmen von Visite 1 wurde die Handhabung des Injektionspens in 88,8 % der Fälle mithilfe eines Demopens und/oder zusammen mit einer Broschüre (49,4 % der Fälle) vorgeführt. Die Unterweisung fand zumeist durch Krankenschwestern statt, 31,2 % der Patientinnen war ein Arzt behilflich. Die Einführung in den Gebrauch des Pens wurde im Mittel mit $9 \pm 1,2$ Punkten bewertet.

Dauer der Selbst- und Fremdinjektion

Die Injektion wollten 81,2 % der Teilnehmerinnen selbst durchführen, 17,1 % wollten die Injektion durch Dritte durchführen lassen und 1,2 % der Teilnehmerinnen wollten beide Optionen wahrnehmen. 14,1 % der Teilnehmerinnen injizierten sich innerhalb von < 15 Sekunden, 49,4 % benötigten im Durchschnitt 15–30 Sekunden für die Injektion mithilfe des Fertigpens, für 31,2 % waren 1–2 Minuten notwendig und 4,1 % nahmen sich > 2 Minuten dafür Zeit.

Angst vor der Selbstinjektion und vor der Injektion durch Dritte

Vor der Behandlung (Visite 1) hatten 74,1 % der Teilnehmerinnen Angst vor der Selbstinjektion. Nach der Behandlung mit dem Gonal-f®-Pen (Visite 2) sank dieser Anteil auf 42,4 % (Abb. 2). Dieser Trend zeigte sich auch in der Veränderung der NAS-Scores im Median zwischen beiden Visiten: Die Angst vor der Selbstinjektion sank von 5 Punktwerten ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 8$) auf 2

Tabelle 1: Patientendaten zu Visite 1 und zur medikamentösen Behandlung zwischen Visite 1 und 2

	n	%
Gesamtkollektiv	170	100,0
Alter < 35 Jahre	81	47,6
Alter $\geq$ 35 Jahre	89	52,4
Vorbehandlung		
Nein	64	37,6
Ja	106	62,4
Vorbehandlung – Visite 1*		
Nur OI	36	21,2
OI/IUI	95	55,9
IVF und/oder ICSI	37	21,8
n/a	2	1,2
Therapie – Visite 1 & 2		
Ausschließlich Gonal-f®-Pen	137	80,6
Gonal-f®-Pen und andere Maßnahmen	33	19,4
Injektion durch ... – Visite 1		
– Patientin selbst	138	81,2
– Dritte	29	17,1
– Beide	2	1,2
– n/a	1	0,6
Anzahl der ART-Zyklen – Visite 2		
1	126	74,1
> 1	39	22,9
n/a	5	2,9
Klinische Schwangerschaften – Visite 2		
Ja	37	21,8
Nein	127	74,7
n/a	6	3,5

*Mehrfachangaben möglich. OI: ovarielle Induktion; IUI: intrauterine Insemination; IVF: In-vitro-Fertilisation; ICSI: intracytoplasmatic sperm injection; ART: assistierte Reproduktionstherapie; n/a: keine Angabe

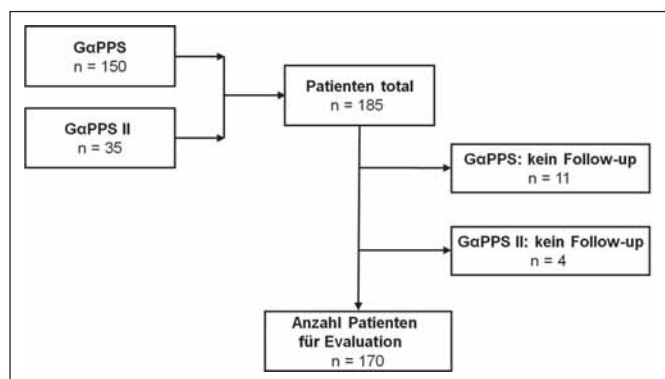


Abbildung 1: Patientenkollektive der G α PPS-Studien

($Q_{.25} = 1$, $Q_{.75} = 4$) ab (Abb. 3). Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$).

Ähnlich verhielt es sich bezüglich der Angst vor der Injektion durch Dritte. Der Anteil der Patientinnen mit Angst sank von 63,5 auf 38,8 % (Abb. 4). Im Behandlungsverlauf nahm der Median des NAS-Scores diesbezüglich ebenfalls höchst signifikant ab ($p < 0,001$) und verbesserte sich von 4 Punktwerten ($Q_{.25} = 2$, $Q_{.75} = 7$) auf 2 ($Q_{.25} = 1$, $Q_{.75} = 4$) (Abb. 5).

Schmerzen bei der Injektion

Die Angst vor Schmerzen bei der Injektion nahm während des Behandlungsverlaufs statistisch signifikant ab ($p < 0,001$), und der Median des NAS-Scores sank von 3 Punktwerten ($Q_{.25} = 2$, $Q_{.75} = 4$) auf 2 ($Q_{.25} = 1$, $Q_{.75} = 2$).

Vorteile des Fertigpens

Bei der Beurteilung der Eigenschaften des Fertigpens, welche als besonders hilfreich empfunden wurden, bewerteten die Teilnehmerinnen vor allem die Einfachheit der Medikamentenverabreichung (71,2 %) und der Dosiseinstellung (62,9 %), das problemlose Ablesen der Dosis (51,8 %), das einfache Mitnehmen (41,8 %) und die Möglichkeit der Aufbewahrung bei Raumtemperatur nach dem Öffnen (37,6 %) positiv (Tab. 2).

Patientenzufriedenheit und -präferenz

Die Zufriedenheit mit dem Fertigpen wurde mit einem Durchschnittswert von $8,5 \pm 1,8$ beurteilt (Score 1 = unzufrieden, Score 10 = sehr zufrieden). Ebenso bestand die Tendenz, den Fertigpen anderen Injektionshilfen vorzuziehen: Jene Patientinnen ($n = 71$), die bereits Erfahrungen mit anderen Injektions-

Tabelle 2: Bevorzugte Eigenschaften des Gonal-f®-Pens ($n = 170$ Patientinnen); Mehrfachnennungen möglich

Eigenschaft	n	%
Einfachheit der Medikamentenverabreichung	121	71,2
Einfachheit der Dosiseinstellung	107	62,9
Problemloses Ablesen der Dosis	88	51,8
Praktisch zum Mitnehmen	71	41,8
Aufbewahrung bei Raumtemperatur nach dem Öffnen	64	37,6
Visuelle Bestätigung*	8	4,7
Anderes	8	4,7
Keine Antwort	1	0,6

*nur in Studie GαPPS II erfragt

hilfen gesammelt hatten, bewerteten ihre Präferenz zugunsten des Gonal-f®-Fertigpens durchschnittlich mit $8,4 \pm 1,7$ Punkten (Abb. 6).

Diskussion

Verbesserung der Lebensqualität

Der Erfolg jeder Therapie ist abhängig von der Art der Behandlung, von den damit verbundenen Handlungsabläufen und von der Fähigkeit und Bereitschaft der Patienten, die Anwendung durchzuführen [2]. Zu den Faktoren mit einem Einfluss auf die Patientencompliance gehören z. B. der Komfort, die Schmerzlosigkeit, die Verbraucherfreundlichkeit, die Einfachheit, die Möglichkeit der diskreten Applizierung und die soziale Akzeptanz der Anwendung [13]. Gerade bei der Behandlung von Fertilitätsstörungen können negative psychische Faktoren bestehen, die sich direkt auf die Lebensqualität der Patientinnen

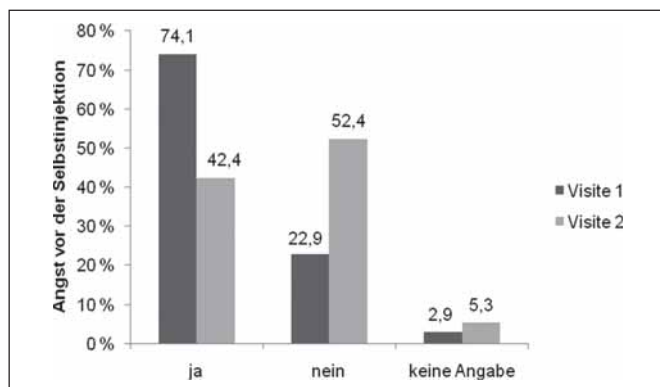


Abbildung 2: Angst vor der Selbstinjektion vor (Visite 1) und nach (Visite 2) der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 170$)

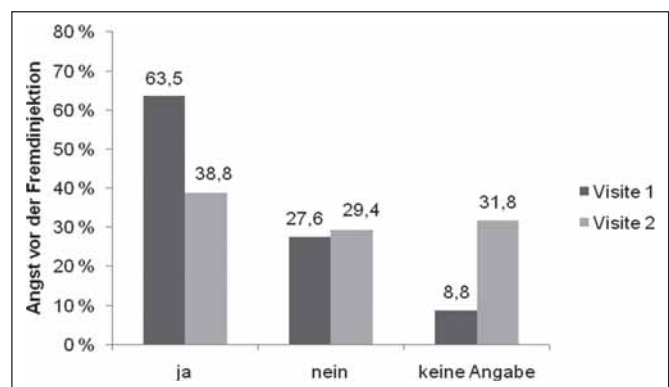


Abbildung 4: Angst vor der Fremdinjektion vor (Visite 1) und nach (Visite 2) der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 170$)

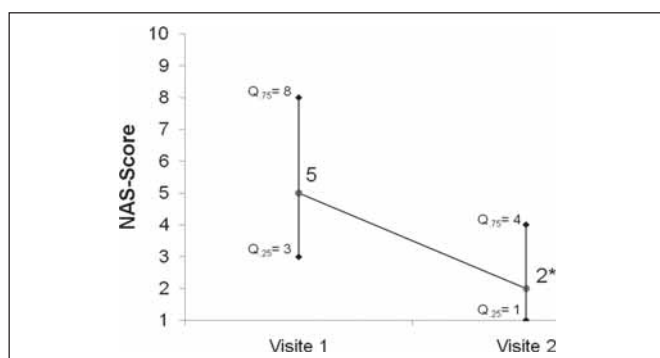


Abbildung 3: Veränderung des NAS-Scores (Median) bezüglich der Angst vor der Selbstinjektion vor und nach der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 121$). $Q_{.25}$: unteres Quartil, $Q_{.75}$: oberes Quartil, * $p < 0,001$ (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)

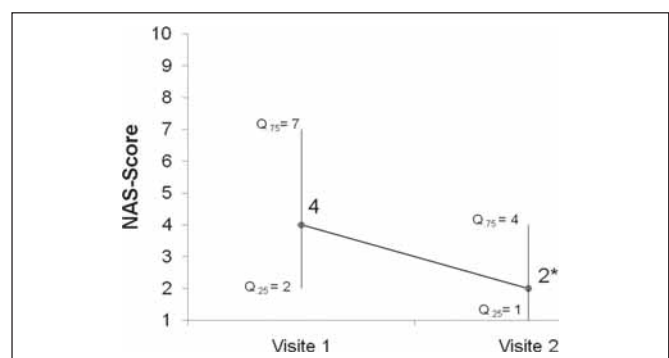


Abbildung 5: Veränderung des NAS-Scores (Median) bezüglich der Angst vor der Fremdinjektion vor und nach der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 82$). $Q_{.25}$: unteres Quartil, $Q_{.75}$: oberes Quartil, * $p < 0,001$ (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)

und damit auf die Therapie auswirken: Stimmungsschwankungen, Stress, Erfolgsdruck und etwaige Enttäuschungen haben nachweislich einen negativen Einfluss auf den Therapieerfolg und resultieren in niedrigen Empfängnisraten [14]. Entsprechend hoch sollte die Motivation sein, eine Fertilitätsbehandlung für die Patientinnen so kurz und/oder angenehm wie möglich zu gestalten. Daher ist es zielführend, patientenfreundliche Injektionshilfen einzusetzen. Oftmals ziehen Patienten zwar vor, sich Medikamente nicht selbst zu geben, was am Beispiel der Anwendung von Kontrazeptiva nachgewiesen wurde [15]. Dennoch geben viele Frauen an, dass gerade das Gefühl des Ausgeliefertseins und der Hilflosigkeit bei Infertilität und die damit einhergehende Behandlung gemildert werden, wenn die Möglichkeit der Selbstbehandlung bestehe, da dies zu einem Gefühl der Selbstständigkeit ver helfe [16].

Geringere körperliche Belastung mit Fertigpens

Vorausgegangene Studien zeigen, dass bei der Verwendung eines Injektionspens zur Fertilitätsbehandlung die eingesetzten Nadeln kleiner, die zu injizierenden Volumina besser einstellbar und der Medikamentenverlust pro Anwendung durch die Möglichkeit der Mehrfachanwendung geringer sind als bei der Injektion durch Spritzen. Zudem sind geringere Mengen an Gonadotropin nötig [17, 18]. Weiters sind die verringerte Schmerzhaftigkeit, der Komfort und die einfache, sichere Anwendung bei verbesserter Effizienz von Fertigpens als Vorzüge belegt [17]. Diese Vorteile bedeuten im Allgemeinen eine bessere Verträglichkeit und geringere körperliche Belastung für die Patientinnen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtungsstudie bestätigen nun weitere wünschenswerte Eigenschaften des Gonal-f®-Pens zur Injektion von Follitropin alfa. Voraussetzung für eine erfolgreiche Selbstbehandlung ist die verständliche Instruktion der Anwendung. Generell waren die Patientinnen mit der Einweisung in den Gebrauch des Pens sehr zufrieden (8,5 von 10 Punkten). Diese Tatsache spiegelt sich auch im geringen Zeitaufwand für die Injektion wider, welcher in 64 % der Fälle < 30 Sekunden betrug.

Die Angst vor der Injektion konnte mit dem Gebrauch des Fertigpens signifikant verringert werden. Diese Besserung betrug bei der Selbstinjektion 3 Punkte, bei der Fremdinjektion 2 Punkte. Beide Resultate zeigten eine hohe statistische Signifikanz ($p < 0,001$). Bedenkt man, dass die Angst vor Schmerzen nach der Anwendung des Fertigpens ebenfalls statistisch signifikant um 1 Punkt abnahm, liegt die Vermutung einer Kopplung von

Schmerz und Angst nahe. Da dieser Unterschied jedoch deutlich geringer war als die Besserung der Angst alleine, spielen wahrscheinlich zusätzliche Faktoren eine Rolle. Etwa gibt es Patienten mit expliziter Angst vor der Spritze im Gegensatz zum Injektionsschmerz. Da die Nadel bei Gebrauch des Fertigpens kaum sichtbar ist, trägt möglicherweise dessen Design bereits zur Milderung der Angst bei.

Weiterhin wurde der Behandlung mit dem Fertigpens eine hohe Patientenzufriedenheit nachgewiesen, wobei neben der einfachen Anwendung die Einstellung und Ablesbarkeit der Dosierung als hilfreichste Eigenschaften angegeben wurden. Diese Eigenschaften tragen sicher dazu bei, eventuelle Ängste vor einer Fehldosierung zu mildern.

Studienlimitationen

Es gilt zu bedenken, dass den vorliegenden Ergebnissen subjektive Eindrücke zugrunde liegen und die Erfassung solcher Daten mithilfe von Patientenfragebögen auf natürliche Grenzen stößt: So lässt sich nicht ausschließen, dass Patienten einzelne Fragen nicht beantworten. Zudem ist es schwer möglich, die Konsistenz der Antworten zwischen Visite 1 und 2 zu gewährleisten, denn dazwischen fanden unterschiedlich viele ART-Zyklen statt: Die Frauen mussten sich über verschiedene Zeiträume injizieren und konnten sich an die Anwendung des Injektionspens gewöhnen.

Dennoch lag der Fokus dieser Untersuchung gerade im subjektiven, nachhaltigen Eindruck der Patientinnen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine Verringerung der psychischen Gesamtbelastung die Lebensqualität der betroffenen Frauen optimiert, wodurch auch eine Verbesserung des Behandlungserfolges zu erwarten ist.

■ GαPPS Study Group

Die ausgewerteten Daten wurden gesammelt von: Dr. M. Belavia (CHUV, Lausanne), Dr. B. F. Bourrit (Genève), Dr. P. Chabloz (Hôpital neuchâtelois Pourtalès), Dr. S. Crazzolaro (CARE, Biel), Dr. N. R. P. de Quay (Hôpital de Sierre-Loèche), Dr. D. de Ziegler (CHUV, Lausanne), Dr. M. Diaz Bria (Gland), Dr. B. Diserens (Pully), Dr. N. D. Erb (Bern), Dr. C. Esteve (Genève), Dr. M. Fehr-Kuhn (Frauenfeld), Dr. H. Fontana-Klaiser (Zollikon), Dr. U. Köferl-Puorgen (CARE, Biel), Dr. A. Kratzer (Kantonsspital Baden), Dr. Y. Lagnaux (Onex), Dr. H. R. Linder (Bern), Dr. P. Martin (Wohlen), Dr. E. Maurer-Major (Zürich), Dr. P. Mock (Genève), Dr. A. Mohr (Kreuzlingen), Dr. N. Pavic-Bosshard (Fertilitas, Basel), Dr. M. J. Pidoux (Petit-Lancy), Dr. K. W. Raszka (Neuchâtel), Dr. H. Schams (Klinik Marienfried, Niederuzwil), Dr. P. Scott (Trimbach), Dr. A. M. Stalberg (Genève), Dr. R. Stiller (Universitätsspital Zürich), Dr. S. Sturm (Schaffhausen), Dr. C. Urech-Ruh (Brugg).

■ Danksagung

Wir danken Lorenzo Hess (brunner & hess software ag) für die Unterstützung in der statistischen Auswertung der Daten und Gregor Wenzel (MEDAHCON GmbH) für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

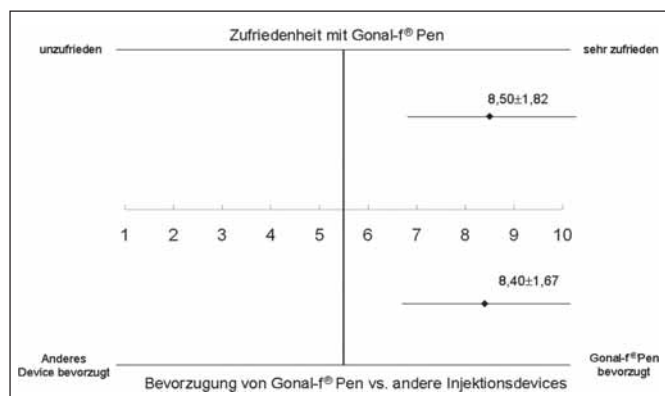


Abbildung 6: Patientenzufriedenheit mit Gonal-f®-Pen (n = 170) und Bevorzugung gegenüber anderen Injektionshilfen (n = 82); Mittelwert ± Standardabweichung

Fazit für die Praxis

- Eine Vielzahl von Patientinnen hat große Angst vor Spritzen oder dem Injektionsprozess selbst, sowohl bezüglich der Selbst- als auch der Fremdinjektion. Dies bedeutet zusätzlichen Stress, der sich negativ auf das Behandlungsergebnis auswirken kann.
- Injektionspens für die Behandlung mit rekombinantem humanem FSH haben sich in der Vergangenheit als sicheres und effizientes Applikationssystem herausgestellt, das zudem weniger schmerzhaft, komfortabler und stressfreier in der Anwendung ist als konventionelle Spritzen.
- Fertigpens mit Follitropin alfa werden von Patientinnen mit signifikant geringerer Angst vor der Injektion bei gleichzeitig geringerer Schmerzempfindung eingesetzt als herkömmliche Spritzen. Patientinnen schätzen die unkomplizierte Verabreichung und Dosiseinstellung im Vergleich zu anderen Applikationssystemen.

Interessenkonflikt

Prof. J. Bitzer war als wissenschaftlicher Berater bei der Erstellung der Studie tätig. Er ist Mitglied in zahlreichen Advisory Boards von Bayer Health Care, MSD, Solvay-Abbott, Eli Lilly und hat zahlreiche eingeladene und honorierte Vorträge zu Themen der Kontrazeption, Infertilität, Sexualmedizin und Psychosomatik gehalten.

Dr. M. Emery war als Berater bei der Erstellung der Studie tätig. Sie arbeitet im psychosozialen Bereich und hat keinen Interessenkonflikt für diese Untersuchung.

Die Untersuchung wurde von Merck Schweiz AG finanziert.

Literatur:

- Shahid S. Depression in infertile couples. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 395–6.
- Porter R, Kissel C, Saunders H, et al. Patient and nurse evaluation of recombinant human follicle-stimulating hormone administration methods: comparison of two follitropin injection pens. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 727–35.
- Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotropin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 16: 112.
- Jacob MC, McQuillan J, Greil AL. Psychological distress by type of fertility barrier. *Hum Reprod* 2007; 22: 885–94.
- Pottinger AM, McKenzie C, Fredericks J, et al. Gender differences in coping with

infertility among couples undergoing counselling for In Vitro Fertilization treatment. *West Indian Med J* 2006; 55: 237–42.

6. Ebbesen SM, Zachariae R, Mehlsen MY, et al. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod* 2009; 24: 2173–82.

7. Somkuti SG, Schertz JC, Moore M, et al. Patient experience with follitropin alfa prefilled pen versus previously used injectable gonadotropins for ovulation induction in oligoovulatory women. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1981–96.

8. Kadir A, Chraïbi A, Marouan F, et al. Comparison of NovoPen 3 and syringes/vials in the acceptance of insulin therapy in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41: 15–23.

9. Bohannon NJ. Insulin delivery using pen devices. Simple-to-use tools may help young and old alike. *Postgrad Med* 1999; 106: 57–8, 61–4, 68.

10. Bohannon NJ, Ohannesian JP, Burdan AL, et al. Patient and physician satisfaction with the Humulin/Humalog Pen, a new 3.0 mL prefilled pen device for insulin delivery. *Clin Ther* 2000; 22: 1049–67.

11. Platteau P, Laurent E, Albano C, et al. An open, randomized single-centre study to compare the efficacy and convenience of follitropin beta administered by a pen device with follitropin alpha administered by conventional syringe in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2003; 18: 1200–4.

12. Craenmehr E, Bontje PM, Hoomans E, et al. Follitropin-beta administered by pen device has superior local tolerance compared with follitropin-alpha administered by conventional syringe. *Reprod Biomed Online* 2001; 3: 185–9.

13. Summers KH, Szeinbach SL, Lenox SM. Preference for insulin delivery systems among current insulin users and nonusers. *Clin Ther* 2004; 26: 1498–505.

14. Boivin J, Schmidt L. Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertil Steril* 2005; 83: 1745–52.

15. Lakha F, Henderson C, Glasier A. The acceptability of self-administration of subcutaneous Depo-Provera. *Contraception* 2005; 72: 14–8.

16. Calaf Alsina J, Ruiz Balda JA, Romeu Sarrió A, et al. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *BJOG* 2003; 110: 1072–7.

17. Christianson MS, Barker MA, Schouweiler C, et al. A retrospective comparison of clinical outcomes and satisfaction using reconstituted recombinant gonadotropins (rFSH) or cartridge rFSH with a pen device in donor oocyte cycles. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 865–70.

18. Greco E, Polonio-Balbi P, Ferrero S, et al. Use of a fully automated injector for self-administration of follitropin alpha in an IVF/ICSI programme. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 415–20.

Prof. Dr. med. Johannes Bitzer

Geboren 1950 in Taiflingen, Deutschland. 1985 Abschluss der Ausbildung und Anerkennung als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitäts-Frauenklinik Basel (Vorsteher: Prof. H. Ludwig). 1993 Habilitation für gynäkologische und geburtshilfliche Psychosomatik. Seit 1994 Leiter der Abteilung „Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik“ der Universitäts-Frauenklinik Basel (Vorsteher a. o. Prof. A. C. Almendral, seit 1995 Prof. W. Holzgreve). Seit 1997 Titularprofessur in psychosomatischer Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit 1998 Präsident der Internationalen Gesellschaft für Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe ISPOG. Ab 1999 Extraordinariat für Gynäkologie und Geburtshilfe.



Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS)

T. Sander¹, A. Borcard²

Kurzfassung: Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) ist eine relativ häufige Komplikation bei der künstlichen Befruchtung bzw. bei einer ovariellen Stimulationsbehandlung. Es wird über die Pathophysiologie berichtet, die durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit einer Flüssigkeitsverschiebung in den extravasalen Raum bedingt ist, vermutlich getriggert durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Junge Frauen mit hyperandrogenämischen Zyklusstörungen und polyzystischem Ovar-syndrom (PCOS) haben ein erhöhtes Risiko und eine Ovulationsinduktion mit HCG (humanem Choriongonadotropin) sollte vermieden werden.

Erscheinungsbild, Präventionsmaßnahmen und Therapie werden mit dem Ziel erläutert, die Komplikationsrate niedrig und die Schwangerschaftsrate so hoch wie möglich zu halten.

Schlüsselwörter: ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS), IVF, Ovulationsinduktion, HCG, Antagonistenprotokoll.

Abstract: Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a relatively common complication after IVF or hormonal ovarian stimulation. In the pathophysiology the vascular en-

dothelial growth factor seems to be the mediator followed by a fluidshift into the third space. It occurs mainly in young women with hypergonadotropic hormonal problems mainly in combination with PCOS and followed by ovulation induction with HCG. Clinical appearance, prevention and therapy are discussed. The main goal is a low incidence of side effects and a high baby-take-home rate. **J Gynäkol Endokrinol 2011; 21 (3): 12–4.**

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), IVF, ovulation induction, HCG, antagonist protocol.

■ Einleitung

Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist ein künstlich herbeigeführter und potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der von einer exzessiven ovariellen Stimulationsreaktion resultiert. Die Inzidenz von schweren Formen liegt bei 0,2–1 % aller IVF-Zyklen und von diesen entwickeln 2 % eine Thrombose [1].

Auslöser ist das humane Choriongonadotropin (HCG). Einen absoluten Schutz vor diesem Ereignis gibt es leider nicht. Vielmehr befindet man sich oft auf einer Gratwanderung bei der Gonadotropingabe. Ist diese zu niedrig, kommt es zu einem unzureichenden Follikelwachstum und Zyklusabbruch. Ist sie zu hoch, folgt die gefürchtete Überstimulation. Das OHSS bildet sich normalerweise innerhalb von 1–2 Wochen, bei Eintritt einer Schwangerschaft meist nach 3 Monaten spontan zurück, die pathologischen Laborwerte können noch länger bestehen bleiben.

■ Das ovarielle Überstimulationssyndrom

Stadieneinteilung

Das frühe OHSS [2] entwickelt sich kurz nach der Follikelaspiration und wird durch die exogene HCG-Gabe induziert.

Das späte OHSS [3] beginnt 12–18 Tage nach der HCG-Gabe und wird entweder durch die exogene Lutealphasenunterstützung mittels HCG oder durch endogenes HCG bei Eintritt einer Schwangerschaft verursacht und tritt bei Mehrlingen zusätzlich verstärkt auf [4].

Klinisch kann das OHSS nach der Schwere des Erscheinungsbildes nach den Kriterien von Rizk und Aboulghar [5] in ein leichtes, mäßiges und schweres OHSS eingeteilt werden.

Humaidan [6] hat eine neue, praktischere und individueller anwendbare Einteilung vorgestellt, die den Transvaginalschall und die Laborparameter stärker berücksichtigt.

Objektive Kriterien

Azites im Douglasraum, zusätzlich im Becken und um Darm-schlingen, Hämatokrit > 45 %, Leukozyten > 15.000/mm³, verminderte Urinausscheidung (< 600 ml/24 h), Kreatinin > 1,5 mg/dl, erhöhte Leberwerte, Gerinnungsstörung mit oder ohne Thrombose, Pleuraerguss.

Subjektive Kriterien

Aufgeblähter Bauch, Schmerzen im Beckenbereich, Dyspnoe, akute abdominale Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Vergrößerung der Ovarien, Eintritt einer Schwangerschaft.

Pathophysiologie

Der Hauptmediator scheint die durch HCG getriggerte Produktion von vaskulären, endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) zu sein, die zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität führen [7].

Risikofaktoren

Primär ist es wichtig, die Risikopatientin herauszufiltern. Hierzu gehören: junge Frauen, das PCOS, Bestimmung des AMH (> 7 ng/ml), antrale Follikelanzahl (> 14 Follikel im AFC) [8, 9].

Sekundäre Risikofaktoren sind das erhöhte E2 (> 5000 ng/l), weitere erfolgversprechende Marker sind Inhibin B, Interleukine und der VEGF.

■ Präventionsmaßnahmen

Primäre Präventionsmaßnahmen

Speziell junge Frauen sollten Gonadotropine so wenig wie möglich erhalten und intensiv auf diätetische Maßnahmen vor einer Hormon- oder IVF-Behandlung hingewiesen werden. Hier sollte ein „low-dose“, „Step-up“- oder „Step-down“-Protokoll [10] in Betracht gezogen werden. Die ungefährlichste Stimulation erfolgt mit dem GnRH-Antagonisten-Protokoll und nach-

Aus dem ¹Kinderwunschzentrum Dr. Sander, Bendern/Eschen, Fürstentum Liechtenstein, und der ²Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Spital Grabs, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med Thomas Sander, Kinderwunschzentrum Dr. Sander, FL-9487 Bendern/Eschen, Aeule 1; E-Mail: eschen@frauenarzt-sander.li

folgender Ovulationsauslösung durch einen GnRH-Agonisten: Hier zeigen verschiedene Metaanalysen unterschiedliche Resultate [11]. Kolibianakis [12] fand keinen Unterschied, Al-Inany [13] einen Abfall in der Schwangerschaftsrate beim Antagonistenprotokoll. Die In-vitro-Maturation ist wegen der reduzierten Geburtenrate noch nicht sehr verbreitet [14]. Metformin (insulin-sensitizing agent) bewirkt eine Reduktion der Hyperinsulinämie [15, 16] und wird gerne als begleitende Medikation gegeben. Eine wichtige Strategie ist die Vermeidung von HCG als Lutealphasenunterstützung und *Ultima ratio* der Zyklusabbruch, um eine Katastrophe zu verhindern.

Sekundäre Präventionsmaßnahmen

Beim Coasting werden die Gonadotropine gestoppt, wenn die führenden Follikel 19 mm erreicht haben. HCG wird erst nach dem Absinken der E2-Spiegel injiziert [17]. Mit diesem Vorgehen kann das OHSS-Risiko nur reduziert werden. Leider geht es auch mit einer deutlichen Verschlechterung der Schwangerschaftsrate einher [18]. Reduzierte HCG-Gaben zur Ovulationsauslösung [19, 20] enden oft mit dem Totalverlust des Zyklus. Eine Rettung des Zyklus gelingt oft mit der Kryokonservierung [17, 21] aller Embryonen, hat aber auch eine Reduktion der Schwangerschaftsrate zur Folge. Eine neuere Therapie speziell zur Verhütung des frühen OHSS in Kombination mit Kryokonservierung und damit Vermeidung des späten OHSS bieten die Dopaminagonisten (Cabergolin/Dostinex 0,5 mg) über 7–14 Tage. Diese agieren mit dem VEGF-Rezeptor und vermindern die Gefäßpermeabilität [22]. Eine Option wäre auch, nur einen Embryo zu transferieren und dadurch das Zwillingsrisiko zu minimieren. Hydroxyethylstärkeinfusionen (HÄS 10 % 1000 ml/24 h) oder Humanalbumin [23] (50 g in 1000 ml NaCl-Lösung) können für 3 Tage als Therapie oder auch prophylaktisch am Punktionsstag gegeben werden. Nicht sehr etabliert sind Glukokortikoide, die die Gefäßwand zu stabilisieren scheinen [24]. Eine neue Untersuchung empfiehlt Kalziuminfusionen [25], vielleicht ein zukunftssträchtiger Ansatzpunkt. Natürlich ist in allen Fällen eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin angezeigt.

■ Behandlung des ovariellen Überstimulationssyndrom [26]

Beim leichten und mäßigen Überstimulationssyndrom sollten engmaschige ambulante Kontrollen, eventuell mittels Ultraschall kombiniert, und eine Aufklärung über Verhaltensregeln durchgeführt werden. Weitere Maßnahmen sind körperliche Schonung, Bettruhe, viel trinken und eine proteinreiche Kost.

Die Therapie des schweren Überstimulationssyndroms sollte in einem Krankenhaus stattfinden, das Erfahrung auf diesem Gebiet hat und über eine Intensivstation verfügt:

- Bei Hämatokrit > 45 % Gabe von hochmolekularer Hydroxyäthylstärke (10 %) bis zu einer Menge von 1000 ml/24 h für max. 3 Tage [26]
- Die Diurese muss gesichert werden!
- Bei ausgeprägtem Aszites mit Behinderung der Atmung und/oder der Nierenperfusion Aszitespunktion oder Cysto-fix
- Pleurapunktion in Ausnahmesituationen bei ausgeprägten Pleuraergüssen

- Niedrigmolekulares Heparin, Kompressionsstrümpfe
- Ausgleich von Elektrolytverschiebungen
- Bei Hypalbuminämie (< 20 g/l) ggf. Humanalbuminsubstitution
- Bei Schmerzen Paracetamol
- Bei Übelkeit Dimenhydrinat
- Eventuell eine OP bei Zystenruptur, Stieldrehung oder Tubargravidität
- Schwangerschaftsabbruch als *Ultima ratio*

■ Zusammenfassung

Das schwere ovarielle Überstimulationssyndrom ist ein potenziell lebensbedrohender Zustand, der absolut nur durch Zyklusabbruch verhindert werden kann. Dabei kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer massiven Flüssigkeitsverschiebung in den extravasalen Raum (Aszites, Hydrothorax, Zystenflüssigkeit). Die Hämokonzentration geht mit einem erhöhten Thrombose- und Embolierisiko einher. Andere lebensbedrohende Risiken sind abdominelle Blutungen und stielgedrehte Zysten. Solche gefährdeten Patientinnen müssen stationär in einem Krankenhaus aufgenommen werden, das Erfahrung auf dem Gebiet des OHSS hat und in dem eine Intensivstation vorhanden ist. Das Ereignis kann für die Patientin und deren Partner sehr traumatisierend sein und das subjektive Unbehagen des Paares sollte sehr ernst genommen werden.

■ Relevanz für die Praxis

Unter dem Motto „Prävention ist besser als heilen“ muss versucht werden, die gefährdete Patientin vorweg herauszufinden. Dann sollte die Behandlung mit dem Antagonistenprotokoll und die Ovulationsinduktion mit GnRH-Analoga oder rLH durchgeführt werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? Hum Reprod 1999; 14: 2181–3.
2. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod 1994; 9: 792–9.
3. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, et al. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 901–7.
4. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. Hum Reprod 2005; 20: 636–41.
5. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003; 9: 275–89.
6. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril 2010; 94: 389–400.
7. Kosaka K, Fujiwara H, Yoshioka S, et al. Vascular endothelial growth factor production by circulating immune cells is elevated in ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2007; 22: 1647–51.
8. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8: 559–77.
9. Kwee J, Elting ME, Schats R, et al. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol 2007; 5: 9.
10. Christin-Maitre S, Hugues JN; Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2003; 18: 1626–31.

11. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou E; on behalf of the 'The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group'. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? Hum Reprod Update 2011; 17: 510–24.
12. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006; 12: 651–71.
13. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD001750.
14. Suikkari AM. In-vitro maturation: its role in fertility treatment. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20: 242–8.
15. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006; 21: 1387–99.
16. Swanton A, Lighten A, Granne I, et al. Do women with ovaries of polycystic morphology without any other features of PCOS benefit from short-term metformin co-treatment during IVF? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Hum Reprod 2011; 26: 2178–84.
17. D'Angelo A, Amso N. „Coasting“ (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002: CD002811.
18. Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. Hum Reprod Update 2002; 8: 291–6.
19. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, et al. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. Fertil Steril 2004; 82: 841–6.
20. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, et al. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2007; 88: 1382–8.
21. Griesinger G, Schultz L, Bauer T, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a „freeze-all“ strategy: a prospective multicentric study. Fertil Steril 2011; 95: 2029–33, 2033.e1.
22. Alvarez C, Alonso-Muriel I, García G, et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. Hum Reprod 2007; 22: 3210–4.
23. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002: CD001302.
24. Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. Microcirculation 2000; 7: 147–61.
25. Gurgan T, Demirel A, Guven S, et al. Intravenous calcium infusion as a novel preventive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome for patients with polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril 2011; 96: 53–7.
26. Binder H, Griesinger G, Kiesel L. Ovarielles Überstimulationssyndrom. Gynäkologische Endokrinologie 2007; 5: 203–11.

Dr. med. Thomas Sander

Jahrgang 1956. 1979–1985 Medizinstudium an der Universität Innsbruck. 1985–1989 Ausbildung zum praktischen Arzt in Schruns, Bludenz, Feldkirch und Neuseeland. 1989–1993 Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik in Innsbruck. 1993–1997 leitender Oberarzt der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe am Krankenhaus Spittal/Drau. 1999–2008 stellvertretender ärztlicher Leiter am Institut für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Bregenz. 2011 Leiter des 1. Liechtensteinischen Kinderwunschzentrums in Eschen/Fürstentum Liechtenstein.



HERBSTTAGUNG 2011

DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR
GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE – OEGGG

gemeinsam mit der
Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und
Rekonstruktive Beckenbodenchirurgie – AUB

ANKÜNDIGUNG

OPERATIVE GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

08. – 10. Dezember 2011
Europahaus Mayrhofen, Zillertal

**Tagungsanmeldung, Hotelreservierung,
Fachausstellung und Sponsoring:**

Mondial

Mondial Congress & Events
A-1040 Wien, Operngasse 20b
Tel.: +43 1 58804 0 / Fax: +43 1 58804 185
oeggg2011@mondial-congress.com
www.mondial-congress.com/gyn11



Aktuelles: Eine prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich zweier Embryo-Kultursysteme nach IVF/ICSI: Sequential media in 5 % O₂-Atmosphäre und Single medium in 21 % O₂-Atmosphäre

P. Kemeter, J. Hajek, L. Carli, W. Feichtinger

■ Einleitung

Es hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend herausgestellt, dass eine reduzierte (physiologische) Sauerstoff-Spannung in Inkubatoren für die Eizell- und Embryokultur zu einer besseren In-vitro-Entwicklung führt und auch die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate gegenüber der Kultur in atmosphärischer O₂-Konzentration erhöht [1–4].

Was die Kulturmedien betrifft hat man angenommen, dass Sequential media notwendig sind, um eine optimale Entwicklung menschlicher Embryonen bis zum Blastozystenstadium zu erreichen, und zwar wegen der unterschiedlichen Sekretzusammensetzung von Tube und Uterus und wegen des sich ändernden Metabolismus des Embryos während seiner Entwicklung [5, 6].

Diesem „Zurück zur Natur“-Konzept folgend sind verschiedene Medien für die verschiedenen Phasen der Embryonalentwicklung, basierend auf Tierstudien, entwickelt worden, die zeigten, dass sich der Energiebedarf und die Aminosäurezusammensetzung des Embryonen von der prägenomischen zur postgenomischen Aktivierung ändert [7–10]. Tatsächlich zeigte auch eine erste Studie mit Sequential media beim Menschen, dass sich die Qualität der Blastozysten und deren Implantationspotential gegenüber Single media signifikant erhöhen ließ. [5].

Unabhängig von der Medienzusammensetzung hat es sich eingebürgert, das Kulturmedium in gewissen Intervallen aufzufrischen, in der Annahme, damit der möglichen Ansammlung von Ammonium, einem Abbauprodukt von Aminosäuren und atmosphärischen Substanzen, entgegenzuwirken. Single media versorgen den Embryo zu allen Zeiten mit Aminosäuren, weswegen ihre Verwendung ein höheres Risiko für die Entstehung von toxischen Aminosäuren in sich birgt als die Verwendung von Sequential media. Allerdings wurde in modernen Single media die Aminosäure Glutamin, die Hauptquelle von Ammonium, durch eine stabilere Form von Glutamin ersetzt und es konnten sodann mit Sequential media vergleichbare Resultate erzielt werden, was die Embryonalentwicklung betrifft [11–13].

Die Intention der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob die neue Kulturmethode (Gruppe II: Sequential media in reduzierter O₂-Atmosphäre; 5 % O₂) bessere Resultate geben würde als die Routinemethode (Gruppe I: Single medium in Luft-Atmosphäre; 21 % O₂).

■ Material und Methoden

Es wurden nur Standardmethoden der ART („Assisted Reproductive Technology“) verwendet. Verglichen wurde die Em-

bryo-Kultur in zwei verschiedenen kommerziell erhältlichen Medien bei zwei verschiedenen O₂-Konzentrationen in der Atmosphäre, beide weitverbreitet in der ART beim Menschen. Es wurden keine experimentellen Behandlungen durchgeführt. Deshalb war die Genehmigung durch ein *Institutional Review Board* nicht erforderlich.

Studiendesign

Die prospektive, randomisierte, unverblindete Studie wurde mit Patientinnen des regulären IVF-Programms unserer Klinik in der Zeit von Februar bis August 2009 durchgeführt. Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, die ihren ersten Behandlungszyklus bei uns absolvierten und bei welchen 2 Tage vor der Eizellentnahme per Ultraschall mindestens ein ovariel-ler Follikel größer als 16 mm nachweisbar war. Die zugrundeliegenden Diagnosen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Die Randomisierung erfolgte 2 Tage vor der Eizellentnahme, sodass der komplette Behandlungszyklus in der vorprogrammierten Weise, was die Kulturbedingungen und die Inkubator-Atmosphäre betraf, durchgeführt werden konnte.

Berechnung der Probandinnen-Anzahl

Der primäre Endpunkt für die Berechnung der Größe des Samples war die biochemische Schwangerschaftsrate (hCG-β > 10 mU/ml Serum). Sekundäre Endpunkte waren: Fertilisationsrate, Teilungsrate, Top-Qualitätsrate der Embryonen, Tag des Transfers nach Eizellgewinnung, Zahl der transferierten Embryonen, Implantationsrate, Lebendgeburts-Implantationsrate, klinische Schwangerschaftsrate, Lebendgeburtenrate und Zahl der kryokonservierten Embryonen. In einer ähnlich strukturierten Studie [1] war die biochemische Schwangerschaftsrate in der Studiengruppe 36,7 % (5 % O₂-Atmosphäre) und in der Kontrollgruppe 25,0 % (21 % O₂-Atmosphäre). Bei Antizipation einer Mindestdifferenz von 30 % zwischen den biochemischen Schwangerschaftsraten mit einer Power von 80 % und

Tabelle 1: Alter der Patientinnen und ihre Infertilitätsdiagnosen

	Gruppe I			Gruppe II			
	N	X/SD	%	N	X/SD	%	p
Alter (Jahre)	114	35,8 / 5,5		116	36,2 / 5,7		0,59
Infertilitätsdiagnosen							
Männlicher Faktor	48	42,1		37	31,9		
Tubar	28	24,6		21	18,1		
Hormonell	20	17,5		37	31,9		
Gemischt	9	7,9		9	7,8		
Ungeklärt	9	7,9		12	10,3		0,10

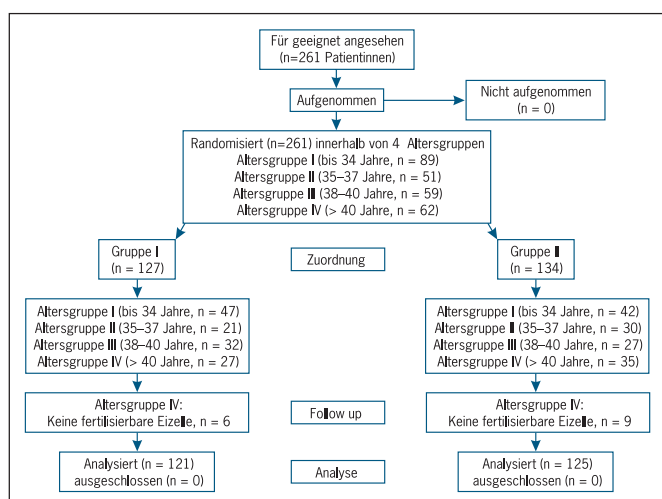


Abbildung 1: Flussdiagramm des Randomisierungsprozesses

einem α -Fehler von 5 % konnte ein Sample von 240 Patientinnen errechnet werden.

Allerdings konnten Unterschiede schon früher entdeckt werden. Deshalb wurden die Endpunkt-Berechnungen kontinuierlich schon während der Studie durchgeführt, um eventuelle Behandlungseffekte früher erkennen zu können.

Randomisierung

Insgesamt wurden 261 Patientinnen in 4 Altersgruppen (≤ 34 , 35–37, 38–40 und ≥ 41 Jahre) – um einen eventuellen Einfluss des Alters auszuschließen – per Zufall einer von 2 Behandlungsgruppen zugeteilt (Abb. 1). Die prospektive Randomisierung erfolgte paarweise durch Münzwurf. Wenn die eine Patientin der Gruppe I zugeordnet wurde, so wurde die nächste der Gruppe II zugeordnet und umgekehrt.

Ovarielle Stimulation und ART (Artifizielle Reproduktionstechnik)

Unsere Standard-IVF/ICSI-ET-Methode wurde andernorts publiziert [14] und verschiedene Behandlungsformen sind, geteilt in Gruppe I und II, in Tabelle 2 aufgelistet.

Kulturbedingungen

Gameten und Embryonen wurden bei 37,0 °C entweder in einer Atmosphäre von 7,0 % CO₂ in Luft (21 % O₂) in einem kommerziellen Universal-Kultur-Medium (GM501 Cult, Gynemed, Lensahn, Deutschland) (n = 114), kurz Single medium genannt, oder in 7,0 % CO₂, 5 % O₂, 90 % N₂, in 3 verschiede-

nen Medien nacheinander, den sog. Sequential media (Cook, Sydney IVF, Queensland, Australia) (n = 116), kultiviert.

Alle Medien sowie das Überschichtungs-Öl und die präparierten Mikrotropfen wurden über Nacht in den zugeordneten Inkubatoren mit entsprechender Atmosphäre vorinkubiert. Nach der Eizellentnahme wurden die Eizellen der Gruppe I in der GM501 Waschlösung gespült und in 600 µl GM501 Kulturmedium unter Öl bei 37 °C in einer Atmosphäre von 7,0 % CO₂ in Luft in 4 konventionellen, befeuchteten Inkubatoren (2 identische Cellmate-Inkubatoren, <genX> International, und 2 identische Mini Galaxy A CO₂-Inkubatoren, RS Biotech) inkubiert. Nach 3–6 Stunden erfolgte die Insemination oder die ICSI. Die In-vitro-Insemination wurde in 600 µl äquilibriertem GM501 Kulturmedium unter Öl durchgeführt. Eizellen, in die Spermien injiziert worden waren, wurden im gleichen äquilibrierten Medium in 30 µl Mikrotropfen über Nacht unter Öl inkubiert. Nach 16–19 Stunden wurden alle normal fertilisierten Eizellen (2 PN) gewaschen und in frische 30 µl Mikrotropfen des äquilibrierten GM501 Kulturmediums unter Öl transferiert und in ihre vorbestimmten Inkubatoren gebracht. Am Tag 2 wurden die Embryonen begutachtet und ohne Auffrischung des Mediums weiter inkubiert oder den Patientinnen in den Uterus transferiert. Am Tag 3 wurden die Embryonen begutachtet und entweder den Patientinnen transferiert oder kryokonserviert, oder es wurde die Inkubation in 30 µl Tropfen desselben aufgefrischten, äquilibrierten Mediums bis zum Blastozystenstadium verlängert.

Die Eizellen der Gruppe II wurden im Sydney IVF Gamete Buffer gespült und dann 3–6 Stunden bei 37 °C im Sydney IVF Fertilization Medium im Bench-top-Inkubator K-Minc 1000 (Cook Australia), in einer Atmosphäre von 7,0 % CO₂ und 5 % O₂ kultiviert. Nach der Insemination oder nach ICSI wurden sie in 30 µl Tropfen des äquilibrierten Sydney IVF Fertilization Mediums überschichtet mit Öl über Nacht inkubiert. Am Tag 1 wurden alle normal fertilisierten Eizellen gespült und in frische 30 µl Tropfen des äquilibrierten Sydney IVF Cleavage Mediums unter Öl transferiert. Am Tag 2 wurden sie begutachtet und entweder den Patientinnen transferiert oder zurück in den Inkubator gebracht, ohne das Medium aufzufrischen. Am Tag 3 wurde die Qualität der Embryonen begutachtet und sie wurden entweder den Patientinnen transferiert oder kryokonserviert, oder in 30 µl Tropfen des äquilibrierten Sydney IVF Blastozystenmediums weiter kultiviert bis zum Tag 5 oder 6 und dann im Blastozysten-Stadium transferiert.

Der pH-Wert eines Kulturmediums hat eine inverse Relation zur CO₂-Konzentration in der Atmosphäre nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung, wobei die Bikarbonat-Konzentration den größten Einfluss auf den pH-Wert hat. Da aber auch verschiedene andere Faktoren den pH beeinflussen, wie die Temperatur, der Luftdruck und die lokale Seehöhe, wurde der pH-Wert wöchentlich mit dem Mikroprozessor-pH-Meter pH 95 (WTW) gemessen, um den pH im Bereich von 7,20–7,40 zu halten.

Die Temperatur wurde täglich mit dem kalibrierten Thermometer Digitron (Research Instruments) gemessen.

Es wurden die Embryonen von höchstens drei Patientinnen zugleich in einem Inkubator inkubiert um eine Summation von Normalisierungsphasen der Temperatur und der Atmosphäre

Tabelle 2: ART- („Artificial Reproductive Technology“-) Spezifizierung

ART-Behandlungen	Gruppe I		Gruppe II		p
	N	%	N	%	
IVF	3	2,6	8	6,9	
ICSI	105	92,1	99	85,3	
TESE + ICSI	3	2,6	3	2,6	
IMSI + ICSI	3	2,6	4	3,4	
keine (unreife oder degenerierte Eizellen)	0	0,0	2	1,7	0,33

zu vermeiden, die entsteht, wenn die Inkubator-Türe oft hintereinander geöffnet wird (z. B. dauert die Normalisierung des CO₂ nach dem Öffnen eines Inkubators Galaxy Model 170, wenn die Türe 30 Sekunden geöffnet wird, 12 Minuten [15]).

Embryo-Transfer und Kryokonservierung

Die Embryonen wurden den Patientinnen an den Tagen 2, 3 und 5 nach der Eizellgewinnung transferiert, abhängig von deren Zahl und Qualität. In einigen wenigen Fällen wurden die Transfers auch an den Tagen 1, 4 und 6 durchgeführt. Typischerweise wurden die Embryonen früh transferiert, wenn die Zahl der fertilisierten Eizellen kleiner als 5 war und die Prognose auf Basis der Morphologie der Embryonen am Tag 2 oder 3 eher schlecht war. Mit dieser Strategie konnte die Wahrscheinlichkeit erfolgreich vermindert werden, dass für den Transfer keine lebensfähigen Embryonen vorhanden waren.

Statistik

Daten mit kontinuierlichen Zahlen wurden als Mittelwert (X) ± Standardabweichung (SD) angegeben und Daten mit binären Zahlen als Prozente. Der primäre Endpunkt (die biochemische Schwangerschaftsrate) wurde auch mittels der logistischen Regression analysiert. Die sekundären Endpunkte wurden wie die primären analysiert. Für den Vergleich von Gruppen mit kontinuierlichen Zahlen wurde der Student's T-Test angewandt und für den von Gruppen mit binären Zahlen der Chi²-Test. Eine Differenz wurde als signifikant bezeichnet, wenn $p \leq 0,05$ war.

Die normale ICSI-Fertilisationsrate wurde errechnet, indem die Zahl der durch ICSI gewonnenen 2-PN-Embryonen durch die Zahl an reifen (MII-) Eizellen dividiert wurde. Da es schwierig ist, die Reife der Eizelle durch den Kumulus zu beurteilen, haben wir die IVF-Fertilisationsrate so errechnet, dass wir die Zahl der mit IVF entstandenen 2-PN-Embryonen durch die Gesamtzahl der gewonnenen Eizellen dividiert haben. Die Teilungsrate ist definiert durch die Zahl an geteilten Embryonen, dividiert durch die Zahl normal fertilisierter (2-PN-) Eizellen. Top-Qualität-Embryonen (TQE) sind definiert durch Embryonen mit einem Morphologie-Score von 4 (4 = höchster, 1 = niedrigster Score, nach Bongso [16]). Die Implantationsrate ist definiert durch die sonographisch festgestellte Zahl intrauteriner Fruchtsäcke innerhalb von 8 Wochen nach dem Embryo-Transfer, dividiert durch die Zahl transferierter Embryonen. Die Lebendgeburts-Implantationsrate ist definiert durch die Zahl lebend geborener Kinder, dividiert durch die Zahl transferierter Embryonen. Die klinische Schwangerschaftsrate wurde errechnet, indem die Zahl der Patientinnen mit mindestens einem sonographisch

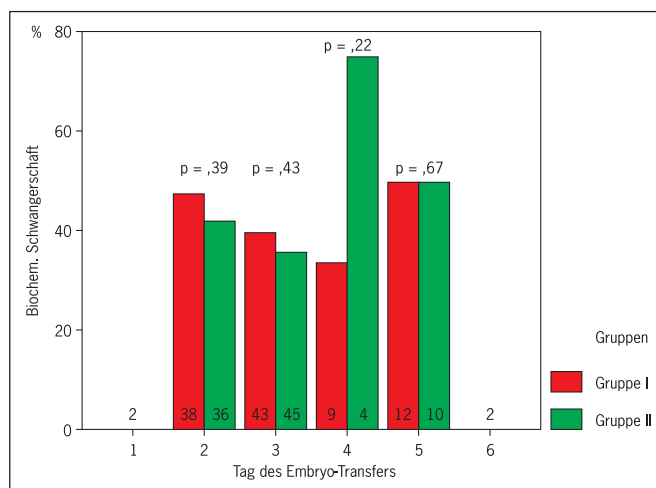


Abbildung 2: Transfers an den Tagen 1–6 nach der Eizellgewinnung und die daraus resultierenden biochemischen Schwangerschaften.

festgestellten intrauterinen Fruchtsack innerhalb von 8 Wochen nach dem Transfer durch die Zahl der Patientinnen mit einer Eizellentnahme dividiert wurde. Die Lebendgeburtenrate schließlich ergibt sich aus der Zahl an Patientinnen mit einem oder mehreren lebend geborenen Kindern, dividiert durch die Zahl der Patientinnen mit einer Eizellentnahme.

Ergebnisse

Die logistische Regression zeigte kein signifikantes Ergebnis (LR = 0,92), womit die Null-Hypothese bestätigt wurde. Die Altersgruppen ($p = 0,0042$) und die Zahl transferierter Embryonen ($p = 0,0003$) waren signifikante Prädiktoren, im Gegensatz zu den biochemischen Schwangerschaften in beiden Untersuchungsgruppen ($p = 0,88$ und $0,96$).

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen folgenden Gruppen: Normale Fertilisationsrate, Teilungsrate, Rate an Embryonen mit Top-Qualität, Tag des Transfers und Zahl der transferierten Embryonen (Tab. 4, Abb. 2), Zahl der kryokonservierten Embryonen und die Schwangerschaftsraten (Tab. 3). Weiters wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Implantationsraten, den klinischen Schwangerschaftsraten, den Lebendgeburts-Implantationsraten sowie den Lebendgeburtenraten, sowohl gesamt als auch in den einzelnen Altersgruppen, gefunden (Tab. 5), mit Ausnahme der klinischen Schwangerschaftsrate in der Altersgruppe ≥ 41 Jahre (Tab. 6), wo der Pro-

Tabelle 3: Fertilisationsraten, Parameter der Embryonalentwicklung, Kryokonservierungsraten und Schwangerschaftsraten

	Summe	Gruppe I X / SD	%	Summe	Gruppe II X/SD	%	p
Eizellen / Entnahmen	1081 / 114	9,5 / 6,4	100,0	1097 / 116	9,5 / 6,2	100,0	0,98
Reife Eizellen für ICSI / Eizellen	732 / 1081		67,7	667 / 1097		60,8	0,25
IVF-fertilisierte Eizellen / IVF-Eizellen	6 / 22		27,3	78 / 142		54,9	0,39
ICSI-fertilisierte Eizellen / reife Eizellen	560 / 732		76,5	469 / 667		70,3	0,20
Fertilisierte Eizellen total / Eizellen gesamt	566 / 1081		52,4	547 / 1097		49,9	0,23
Embryonen in Teilung / fertilisierte Eizellen	547 / 566		96,6	536 / 547		98,0	0,48
Top-Qualität-Embryonen / Embryonen in Teilung	154 / 547		28,2	155 / 536		28,9	0,72
Kryokonservierte Embryonen / Embryonen in Teilung	81 / 547		14,8	81 / 536		15,1	0,96
Pos. hCG / Entnahmen	44 / 114		38,6	37 / 116		33,6	0,26
Pos. hCG / ET	44 / 102		43,1	37 / 98		39,8	0,37

zentsatz in Gruppe I signifikant höher war (11,1 % vs. 0,0 %). Im Durchschnitt waren die Lebendgeburts-Implantationsrate (Tab. 5) und die Lebendgeburtenrate (Tab. 6) in Gruppe II höher und die Abortursrate (Tab. 7) in Gruppe II niedriger als in Gruppe I, allerdings weit entfernt von einer Signifikanz.

Diskussion

Überraschenderweise zeigte diese Studie in keinem der untersuchten Parameter mit Ausnahme der klinischen Schwangerschaftsrate in Altersgruppe ≥ 41 Jahre einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dies steht im Gegensatz zu der früher durchgeführten prospektiv-randomisierten Studie, in der die Embryokultur im K-Minc 1000 Bench-top-Inkubator mit reduzierter O_2 -Atmosphäre mit der Kultur in einem konventionellen Inkubator mit hoher O_2 -Atmosphäre verglichen wurde, wobei in beiden Gruppen kommerzielle Sequential media verwendet wurden [1]. Dabei wurde in der Gruppe mit niedrigem O_2 eine signifikant höhere Fertilisations- und Teilungsrate und eine nicht signifikant höhere Schwangerschaftsrate ($p = 0,12$) gefunden.

Es ist natürlich sehr fragwürdig, Erklärungen für unterschiedliche Resultate von Studien zu finden, die viele Jahre auseinander liegen und unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt

wurden. Dennoch dürfte eine Differenz offensichtlich von Bedeutung sein: 2002 wurden im konventionellen Inkubator keine Kontrollmessungen durchgeführt; weder pH noch CO_2 wurden kontrolliert bei einer konstanten Einstellung der CO_2 -Konzentration auf 5 %, so wie es der Hersteller damals empfohlen hatte. Im Gegensatz dazu wurde im K-Minc 1000 Bench-top-Inkubator die CO_2 -Konzentration so gewählt, dass der pH-Wert im Bereich von 7,20–7,40 zu liegen kam. Damals war die biochemische Schwangerschaftsrate in der Gruppe mit niedrigem O_2 fast gleich wie in der jetzt vorliegenden Studie (36,7 % vs. 33,6 %), hingegen war sie viel niedriger im konventionellen Inkubator mit der hohen O_2 -Konzentration (25,0 % vs. 38,6 %). In der jetzigen Studie wurden die pH-Werte in allen Inkubatoren laufend kontrolliert und, wenn nötig, durch Modifizierung der CO_2 -Konzentration in den oben beschriebenen Normalbereich gebracht. Wir haben inzwischen gelernt, dass in unserem Labor eine Mindestkonzentration von 6 % CO_2 notwendig ist, um den pH im Bereich von 7,20–7,40 halten zu können. Wir können deshalb annehmen, dass 2002 die pH-Werte im konventionellen Inkubator die meiste Zeit oberhalb des Bereichs für eine optimale Embryoentwicklung lagen, was als Hauptgrund für die niedrigere Schwangerschaftsrate angesehen werden kann.

In der Zwischenzeit haben gut geplante, prospektiv-randomisierte Studien den vorteilhaften Effekt der Kultur mit niedri-

Tabelle 4: Anzahl transferierter Embryonen an den Tagen 1–6 nach Eizellgewinnung

	Gruppe I			Gruppe II			p
	Anzahl/Gesamt	X / SD	%	Anzahl/Gesamt	X/SD	%	
Transfer-Tag 1	0 / 2		0,0	2 / 2	1,0 / 0,0	100,0	
Transfer-Tag 2	70 / 137	1,84 / 0,59	51,1	67 / 137	1,86 / 0,59	48,9	0,99
Transfer-Tag 3	88 / 173	2,04 / 0,63	50,9	85 / 173	1,89 / 0,53	49,1	0,28
Transfer-Tag 4	16 / 23	1,77 / 0,44	70,6	7 / 23	1,75 / 0,50	29,4	0,71
Transfer-Tag 5	25 / 45	2,08 / 0,51	55,0	20 / 45	2,00 / 0,47	45,0	0,90
Transfer-Tag 6	0 / 2		0,0	2 / 2	1,00 / 0,0	100,0	
Gesamt-Transfer	199 / 382	1,95 / 0,59	52,1	183 / 382	1,87 / 0,55	47,9	0,47

Tabelle 5: Implantationsergebnisse der 4 Altersgruppen

Alter (Jahre) (Patientinnen pro Gruppe)	Implantation*			Lebendgeburts-Implantation**		
	Gruppe I	Gruppe II	p	Gruppe I	Gruppe II	p
≤ 34 (87)	26 / 95 (27,4 %)	23 / 71 (32,4 %)	0,86	15 / 95 (15,8 %)	21 / 71 (29,6 %)	0,14
35–37 (47)	11 / 32 (34,4 %)	14 / 41 (34,1 %)	0,20	4 / 32 (12,5 %)	10 / 41 (24,4 %)	0,31
38–40 (52)	9 / 50 (18,0 %)	5 / 46 (10,9 %)	0,11	4 / 50 (8,0 %)	1 / 46 (2,2 %)	0,23
≥ 41 (44)	2 / 22 (9,1 %)	0 / 25 (0,0 %)		0 / 22 (0,0 %)	0 / 25 (0,0 %)	
Total (230)	48 / 199 (24,1 %)	42 / 183 (23,0 %)	0,72	21 / 199 (10,6 %)	24 / 183 (13,1 %)	0,30

*Zahl der sonographisch festgestellten Fruchtsäcke 8 Wochen nach dem Embryo-Transfer dividiert durch die Zahl der transferierten Embryonen

**Zahl der lebend geborenen Kinder dividiert durch die Zahl der transferierten Embryonen

Tabelle 6: Klinische Schwangerschaften und Lebendgeburtenraten der 4 Altersgruppen

Alter (Jahre) (Patientinnen pro Gruppe)	Klinische Schwangerschaften*			Lebendgeburten**		
	Gruppe I	Gruppe II	p	Gruppe I	Gruppe II	p
≤ 34 (79)	19 / 47 (40,4 %)	14 / 40 (35,0 %)	0,38	13 / 90 (18,9 %)	24 / 73 (31,5 %)	0,22
35–37 (43)	6 / 20 (30,0 %)	11 / 27 (40,7 %)	0,32	4 / 32 (12,5 %)	10 / 42 (23,8 %)	0,60
38–40 (50)	6 / 29 (20,7 %)	5 / 23 (21,7 %)	0,45	6 / 55 (10,9 %)	2 / 47 (4,3 %)	0,34
≥ 41 (34)	2 / 18 (11,1 %)	0 / 26 (0,0 %)	0,028	3 / 26 (11,5 %)	0 / 27 (0,0 %)	0,26
Total (230)	33 / 114 (28,9 %)	30 / 116 (25,8 %)	0,60	25 / 118 (21,2 %)	26 / 120 (21,7 %)	0,53

* Zahl der Patientinnen mit zumindest einem sonographisch festgestellten Fruchtsack 8 Wochen nach dem Embryo-Transfer dividiert durch die Zahl der Patientinnen mit Eizellentnahmen

**Zahl der Patientinnen mit zumindest einem lebend geborenen Kind dividiert durch die Zahl der Patientinnen mit Eizellentnahmen

Tabelle 7: Schwangerschaftsverläufe bzw. Ausgang der Schwangerschaften

	Gruppe I (N = 44)		Gruppe II (N = 37)		p
	N	%	N	%	
Biochemische Schwangerschaft (hCG > 10 mU/ml)	9	20,5	7	18,9	
Abortus	8	18,2	3	8,1	
Extrauterine Schwangerschaft	0	0,0	1	2,7	
Ein Kind geboren	20	45,5	17	45,9	
Zwillinge geboren	5	11,36	9	24,3	
Drillinge geboren	2	4,5	0	0,0	0,27

ger O₂-Atmosphäre bestätigt [2–4]. Insbesondere wurden eine raschere Teilung und eine bessere Morphologie der Embryonen vom Frühstadium bis zum Blastozysten-Stadium nachgewiesen [2]. Die klinischen Resultate wurden hingegen nur geringfügig verbessert. Nur wenn Schwangerschaften, die nach Kryokonservierung und Wiederauftauen der Embryonen entstanden waren, bei der Berechnung miteinbezogen wurden, war die kumulative Schwangerschaftsrate in der Gruppe mit niedrigem O₂ signifikant höher [4].

Meintjes et al. [3] verwendeten auch Sequential media und fanden signifikant höhere Raten an Implantationen, Lebendgeburts-Implantationen, klinischen Schwangerschaften und Lebendgeburten bei Behandlungen mit niedrigem O₂ verglichen mit hohem O₂. Sie verwendeten P-I Medium (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, USA), sowie G1- und G2-Medium (Vitrolife, Göteborg, Schweden), welche die Zugabe von verschiedenen Konzentrationen von humanem Serum Albumin (HSA) vor der Verwendung benötigen. Cooks Sequential media hingegen sind gebrauchsfertig und benötigen keine Zusätze. Die Konzentrationen der anderen Bestandteile der kommerziellen Medien werden von den Firmen leider nicht publiziert.

Biggers und Racowsky konnten keinen Vorteil der Sequential media gegenüber Single media finden [11] und Macklon et al. fanden sogar, dass Single media den Sequential media überlegen sind, was die Embryoentwicklung und den Schwangerschafts-Outcome betrifft [12]. Perin et al. [17] konnten zeigen, dass das kommerzielle KSOM Single medium den Sequential G1/G2 media im Maus-IVF-Modell überlegen ist, sowohl was die Entwicklung von der Zygote zur Blastozyste als auch was den signifikant höheren Prozentsatz an Blastozysten hoher Qualität betrifft. In einer Studie von Pommeroy et al. [18] war der Prozentsatz an transfergeeigneten Blastozysten signifikant höher nach Kultur in einem Single medium verglichen mit Sequential media oder Split media ($p < 0,0005$). Schneider et al. [19] fanden einen signifikant höheren Anteil an Morula-Stadien am Tag 4 bei Embryonen, die im Global single medium kultiviert wurden im Vergleich zu G1/G2-Sequential media, allerdings war die Blastulationsrate sehr ähnlich. Sepulveda et al. [20] untersuchten ausschließlich Eizellen und Embryonen von sorgfältig ausgesuchten Eizellspenderinnen und konnten dadurch die große Variabilität der Eizellqualität, die ja bei infertilen Frauen gefunden wird, deutlich reduzieren und sie fanden nicht nur eine signifikant bessere In-vitro-Entwicklung der Embryonen bis zum Blastozystenstadium, sondern auch eine signifikant bessere Implantationsrate in der Single-medium-

Kultur im Vergleich zur Sequential-medium-Kultur. Reed et al. [21] fanden in ihrer „Sibling Embryo Study“ einen signifikant höheren Mittelwert an Blastozysten am Tag 5 nach kontinuierlicher (ohne Medienauffrischung) Kultur im Single medium im Vergleich zu Sequential media und es wurden signifikant mehr Blastozysten aus der Single-medium-Gruppe für den Transfer ausgesucht als aus der Sequential-media-Gruppe, die Ratio war rund 2:1).

Paternot et al. [22] verglichen die gleichen Medien, die wir in dieser Studie verglichen haben, und fanden eine signifikant höhere Fertilisationsrate und ein signifikant häufigeres Auftreten eines zytoplasmatischen „Halos“ in den Zygoten (ein Zeichen, das positiv mit der Embryoqualität und der Schwangerschaftsrate korreliert [8, 23, 24]). Weiters fanden sie signifikant mehr Blastomeren an den Tagen 2 und 3 in den Embryonen, welche im Single medium kultiviert wurden, und diese zeigten auch eine signifikant höhere Utilisationsrate (Embryonen, die für den ET oder die Kryokonservierung verwendet werden können, dividiert durch die Gesamtzahl der Embryonen) im Vergleich zu Embryonen nach Kultur in Sequential media. Diese Ergebnisse werden durch die Schlussfolgerung einer jüngst erschienenen Übersichtsarbeit unterstützt [13], in der das Fehlen von deutlichen Beweisen für die Empfehlung von Sequential media auf Basis biologischer Fakten unterstrichen wird.

Ein Vergleich des GM501 Mediums mit dem Universal IVF Medium (Medicult, Copenhagen, Denmark), welches speziell für Embryonen im Teilungsstadium entwickelt wurde, zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Implantations- und Schwangerschaftsrate, aber eine signifikant niedrigere Abortusrate in der GM501-Medium-Behandlungsgruppe [25].

Devreker et al. [26] verglichen ihre selbst erzeugten Sequential media (Earle's + Aminosäuren) mit den kommerziell erhältlichen K-SICM sequential media (Cook, Sydney, Australia) und fanden keine signifikanten Unterschiede. Ben-Yosef et al. [27] hingegen berichtete eine signifikant niedrigere Teilungsrate, wenn Embryonen in den COOK IVF media (Cook, Sydney, Australia) kultiviert wurden, verglichen mit dem glukosefreien P1-Medium, angereichert mit 20 % synthetischem Serum-Substitut (SSS).

Was die Frage betrifft, ob der Transfer im Blastozystenstadium dem Transfer im Teilungsstadium überlegen ist, gibt es widersprüchliche Studienergebnisse (Überblick bei Emiliani et al. [28]). Wir konnten keine Unterschiede zwischen den Transfers an den Tagen 2, 3, 4 und 5 finden (Abb. 2), womit die Ergebnisse von Emiliani et al. bestätigt werden, die Transfers der Tage 2 und 5 nach Kultur in Sequential media miteinander verglichen haben und ebenfalls keine Unterschiede fanden [28].

Unsere Studie zeigte nur ein signifikantes Ergebnis, nämlich die klinische Schwangerschaftsrate zugunsten des Single mediums in der Altersgruppe ≥ 41 Jahre (Tab. 5). Auch die biochemische Schwangerschaftsrate war höher, aber nicht signifikant (38,6 % vs. 33,6 %). Andererseits waren die Mittelwerte der Lebendgeburts-Implantationsrate (Tab. 5) und die Lebendgeburtenrate etwas höher (Tab. 6) sowie die Abortusrate etwas niedriger (Tab. 7) in der Sequential-media-Gruppe, allerdings weit von einer Signifikanz entfernt.

■ Relevanz für die Praxis

Im Lichte der zitierten Studien und unserer Ergebnisse können wir keinen Vorteil der Sequential media gegenüber Single media bei der Embryokultur erkennen. Unsere Studie konnte erstmals zeigen, dass die Verwendung von Sequential media in Kombination mit einer niedrigen O₂-Atmosphäre (5 %) keinen Vorteil bringt gegenüber einem Single medium in Kombination mit einer hohen O₂-Atmosphäre (21 %, Luft).

Danksagung

Die Autoren bedanken sich sehr herzlich bei folgenden Personen für ihre engagierte Mitarbeit: Dr. Ana Fischelmaier, Dr. Veronik Flich, Markus Reinhalter, Ulrike Mädel, Irene Leibnitz, Bernadette Prendinger und Ulrike Khoss. Unser besonderer Dank gilt Prof. Dr. Anselm Eder aus der Universitätsklinik für Soziologie der Universität Wien für die Supervision der statistischen Auswertung.

Literatur:

- Kemeter P, Lietz K. IVF/ICSI mit 5% O₂ im Mini-Inkubator verglichen mit 21% O₂ im klassischen Inkubator. *J Fertil Reprod* 2002; 12: 20–6.
- Kovacic B, Vlasisavljevic V. Influence of atmospheric versus reduced oxygen concentration on development of human blastocysts in vitro: a prospective study on sibling oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 229–36.
- Meintjes M, Chantilis SJ, Douglas JD, et al. A controlled randomized trial evaluating the effect of lowered incubator oxygen tension on live births in a predominantly blastocyst transfer program. *Human Reprod* 2009; 24: 300–7.
- Kovacic B, Sajko MC, Vlasisavljevic V. A prospective, randomized trial on the effect of atmospheric versus reduced oxygen concentration on the outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 511–9.
- Gardner DK, Lane M. Culture of viable human blastocysts in defined sequential serum-free media. *Human Reprod* 1998; 13 (Suppl 3): 148–59.
- Gardner DK, Lane M. Development of viable mammalian embryos in vitro: evolution of sequential media. In: Cibelli JB, Lanza RP, Campbell KHS, et al. (eds). *Principles of cloning*. Academic Press, Amsterdam, 2002; 187–213.
- Bavister BD. Culture of preimplantation embryos: facts and artefacts. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 91–148.
- Bavister BD, Squirrell JM. Mitochondrial distribution and function in oocytes and early embryos. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 2): 189–98.
- Summers MC, Biggers JD. Chemically defined media and the culture of mammalian preimplantation embryos: historical perspective and current issues. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 557–82.
- Lane M, Gardner DK. Embryo culture medium: which is the best? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 83–100.
- Biggers J, Racowsky C. The development of fertilized human ova to the blastocyst stage in KSOM(AA) medium: is a two-step protocol necessary? *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 133–40.
- Macklon NS, Pieters MH, Hassan MA, et al. A prospective randomized comparison of sequential versus monoculture systems for in-vitro human blastocyst development. *Hum Reprod* 2002; 17: 2700–5.
- Biggers JD, Summers MC. Choosing a culture medium: making informed choices. *Fertil Steril* 2008; 90: 473–83.
- Weghofer A, Margreiter M, Bassim S, et al. Minimal stimulation using recombinant follicle-stimulating hormone and a gonadotropin-releasing hormone antagonist in women of advanced age. *Fertil Steril* 2004; 81: 1002–6.
- Mortimer D, Mortimer ST. *Quality and Risk Management in the IVF Laboratory*. Cambridge University Press, Cambridge, 2005; 194.
- Bongso A. *Handbook on blastocyst culture*. Sydney Press/Indusprint (s) Pte Ltd, Singapore, 1999; 62–79.
- Perin PM, Maluf M, Nicolosi Foltran Januário DA, et al. Comparison of the efficacy of two commercially available media for culturing one-cell embryos in the in vitro fertilization mouse model. *Fertil Steril* 2008; 90 (4 Suppl): 1503–10.
- Pomeroy KO, Foley S, Faber B, et al. A comparison of sequential medium with non-sequential medium: do some patients' embryos culture better in one than in the other? *Reprod Fertil Dev* 2008; 21: 162–3.
- Schneider DT, Verza S, Esteves SC. Single or sequential medium are equally effective for the culture of human embryos to the blastocyst stage: a pilot study. *Fertil Steril* 2009; 92 (3 Suppl): S231–S232.
- Sepulveda S, Garcia J, Arriaga E, et al. In vitro development and pregnancy outcomes for human embryos cultured in either a single medium or in a sequential media system. *Fertil Steril* 2009; 91: 1765–70.
- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ, et al. Continuous uninterrupted single medium culture without medium renewal versus sequential media culture: a sibling embryo study. *Fertil Steril* 2009; 92: 1783–6.
- Paternot G, Debrock S, D'Hooghe TM, et al. Early embryo development in a sequential versus single medium: a randomized study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 83.
- Salumets A, Hydén-Granskog C, Suikkari AM, et al. The predictive value of pronuclear morphology of zygotes in the assessment of human embryo quality. *Hum Reprod* 2001; 16: 2177–81.
- Ebner T, Moser M, Sommergruber M, et al. Presence, but not type or degree of extension, of a cytoplasmic halo has a significant influence on preimplantation development and implantation behaviour. *Hum Reprod* 2003; 18: 2406–12.
- Völklein K, Szypajlo B, Tomalak K, et al. Prospective comparison of two commercially available culture media under the provisions of German embryo protection law. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2009; 10: 10–3.
- Devreker F, Hardy K, Van den Bergh M, et al. Amino acids promote human blastocyst development in vitro. *Hum Reprod* 2001; 16: 749–56.
- Ben-Yosef D, Amit A, Schwartz T, et al. Prospective randomized comparison of two embryo culture systems: P1 medium by Irvine Scientific and the COOK IVF medium. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 291–5.
- Emiliani S, Delbaere A, Vannin AS, et al. Similar delivery rates in a selected group of patients. For day 2 and day 5 embryos both cultured in sequential medium: a randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18: 2145–50.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Kemeter
 Arzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Wunschbaby-Zentrum Wien
 A-1130 Wien, Lainzerstraße 6
 E-Mail: peter.kemeter@aon.at

MEGASET-Studie:

Menotropin genauso gut wie rekombinantes FSH

Neue Studiendaten bestätigen Wirksamkeit und Verträglichkeit von MENOPUR® auch bei ICSI in GnRH-Antagonisten-Zyklen

Ferring präsentierte im Rahmen des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für humane Reproduktionsmedizin und Embryologie (ESHRE, 3. bis 6. Juli 2011 in Stockholm) die positiven Ergebnisse der MEGASET-Studie [1]. Die neuen Studiendaten belegen, dass das hochgereinigte Menotropin MENOPUR® hinsichtlich erfolgreich verlaufener Schwangerschaften bei der ICSI-Technik (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) dem rekombinanten follikelstimulierenden Hormon (rFSH) gleichwertig ist. Damit ist MENOPUR® in allen Methoden der assistierten Reproduktionstherapien (ART) und Behandlungsprotokollen effektiv. Diese Ergebnisse bestätigen die Erwartungen von Fertilisations-Experten und schließen eine wichtige Lücke in der Reproduktionsmedizin.

Eine Methode, die in der assistierten Reproduktionstherapie (ART) immer häufiger Anwendung findet, ist die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). „Laut österreichischem IVF-Jahresbericht wurde 2009 die klassische IVF-Methode bei 16,2 % durchgeführt, bei 8,5 % wurden die zurzeit viel diskutierten kryokonservierten Embryos eingepflanzt. Die ICSI-Technik wurde bei weitem am häufigsten angewendet, nämlich in 75,3 % der Fälle“, so Prim. Dr. Georg Freude, Präsident der Österreichischen IVF-Gesellschaft.

Erster Schritt sowohl in der IVF- als auch in der ICSI-Behandlung ist die hormonelle Stimulation der Eierstöcke, um die Anzahl befruchtungsfähiger Eizellen zu erhöhen. „Die Chance auf Erfolg ist wesentlich erhöht, wenn mehr als eine Eizelle in den Behandlungszyklus aufgenommen werden kann“, so Freude. Eines dieser unterstützenden Medikamente ist der Wirkstoff Menotropin (MENOPUR®), der als einziger sowohl das luteinisierende Hormon (LH) als auch das follikelstimulierende Hormon (FSH) enthält. Freude: „Der große Vorteil dieser

Kombination liegt in der wichtigen Rolle der LH-Aktivität. LH regt die Entwicklung größerer Eibläschen an, wodurch die Wahrscheinlichkeit für eine bessere Festsetzungsrate und gesunde Embryos steigt.“

Behandlungsprotokolle erleichtern hormonelle Stimulation

„Meist wird nach standardisierten Vorgehensweisen je nach hormoneller Situation der Frau behandelt. Diese Behandlungsprotokolle machen eine Einschätzung des Erfolges, also die Reaktion der Eierstöcke auf die Stimulation, besser planbar.“ Bereits seit einigen Jahren gibt es einen überzeugenden Beweis der Wirksamkeit von MENOPUR® in der IVF, wenn nach dem GnRH- („Gonadotropin-Releasing Hormon“-) Agonisten-Langprotokoll therapiert wird. Im Vergleich zur rFSH-Behandlung überzeugt es hier vor allem auch durch höhere Lebendgeburt-Raten [2, 3]. Jedoch standen bisher noch wenige Daten zur Wirkung von MENOPUR® in GnRH-Antagonisten- und ICSI-Zyklen zur Verfügung.

MEGASET-Studie: Menotropin vs. rFSH

Die neue MEGASET- („MENOPUR in GnRH Antagonist Cycles with Single Embryo Transfer“-) Studie [1] fügt nun einen weiteren Teil im Reproduktionsmedizin-Puzzle hinzu, da ICSI-Methoden mit GnRH-Antagonisten-Behandlungsprotokollen untersucht wurden. Die MEGASET-Studie wurde als randomisierte, multizentrische Studie initiiert und sollte zeigen, dass MENOPUR® hinsichtlich der Schwangerschaftsrate gleichwertig mit den rekombinanten follikelstimulierenden Hormonen ist. Es wurde die Effektivität und Sicherheit der zwei ART-Stimulationsmethoden verglichen: hochgereinigtes Menotropin (MENOPUR®, n = 374) und rFSH (PUREGON®, n = 375).

Gleich viele Schwangerschaften

Die Studienergebnisse belegen, dass die kontrollierte Ovarialstimulation mit MENOPUR® in einem GnRH-Antagonisten-Protokoll eine vergleichbare Schwangerschaftsrate aufweist, wie mit rekombinanten Folitropin beta erreicht wird – sowohl in der Intention-to-treat- (ITT) als auch in der Per-protocol- (PP) Gruppe. Die Schwangerschaftsrate lag bei 30 % mit MENOPUR® und bei 27 % mit rekombinanten FSH in der PP-Gruppe (95 % CI of difference: -3,8; 9,8) sowie 29 % und 27 % für die ITT-Gruppe (95 % CI of difference: -4,2; 8,6) (Abb. 1).

„Diese Ergebnisse untermauern die klinische Meinung über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MENOPUR® und erweitern unser Verständnis für effektive Möglichkeiten in der Reproduktionsmedizin“, erklärt Prof. Anders Nyboe Andersen, Leiter der Fertility Clinic am Copenhagen University Hospital. „Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass MENOPUR® ein hochqualitatives und effizientes Produkt für die IVF ist. Die

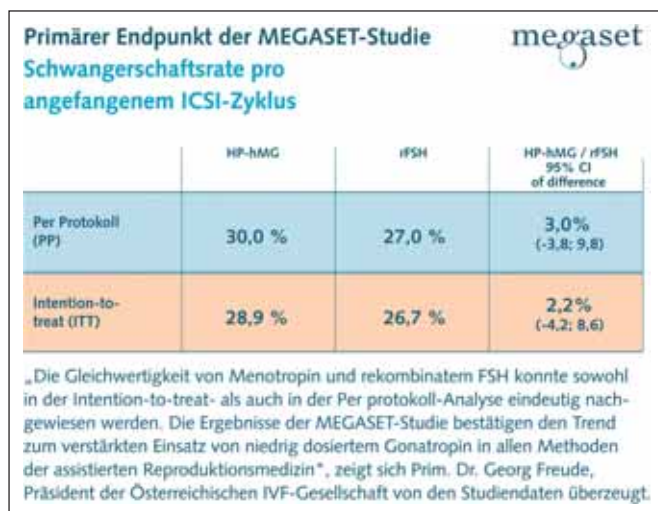


Abbildung 1: Primärer Endpunkt der MEGASET-Studie

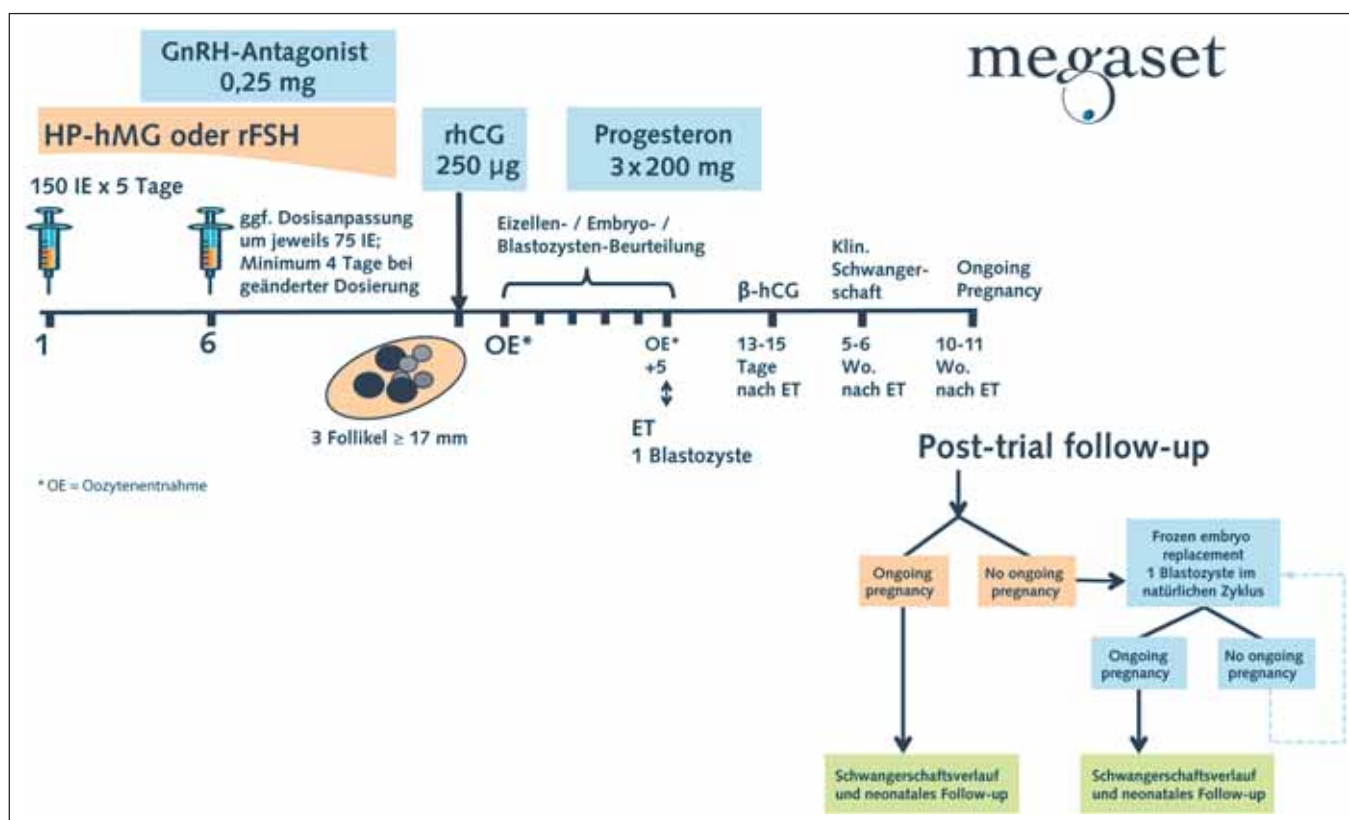


Abbildung 2: Studiendesign

Alle Abbildungen © Ferring

Ergebnisse der MEGASET-Studie bestärken diese Tatsache. „Freude ergänzt: „Der Trend könnte wieder in Richtung Verwendung von Produkten auf humaner Basis gehen, da rekombinant hergestellte Hormone wesentlich teurer sind und weder in der Wirksamkeit noch in der Verträglichkeit Vorteile bringen. Die MEGASET-Studie bestätigt das einmal mehr.“

Die MEGASET-Studie zeigt weiters, dass subkutane MENO-PUR®-Injektionen in einer neuen Mehrfachdosierung ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen [1, 2] und gehen mit einer guten lokalen Verträglichkeit bei Patienten, die sich einer kontrollierten Ovarialstimulation unterziehen, einher. „Unfruchtbarkeit kann zutiefst erschütternde und niederschmetternde Auswirkungen haben. Werden Patienten jedoch rasch untersucht und einer entsprechenden Behandlung zugeführt, können exzellente Ergebnisse in der Behandlung von Unfruchtbarkeit erreicht werden“, erklärt Sandra Dill, von der iCSI international patient coalition. „Diese Daten liefern hoffentlich zusätzliche Information, Klarheit und Zuversicht für Paare, die sich häufig durch die verwirrende Landschaft der künstlichen Befruchtung kämpfen.“

Linktipps:

www.ferring.at
www.mein-wunschkind.at

Über den ESHRE-Kongress:

<http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Annual-meeting/Stockholm-2011/page.aspx/1087>.

Literatur:

1. Nyboe Andersen A, Pellicer A, Devroey P, et al. O-296 – A randomised trial (MEGASET) comparing highly purified menotropin and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with single blastocyst transfer. ESHRE 2011.
2. Platteau et al. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles. Reprod Biomed Online 2008; 17: 190–8.
3. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, et al. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. Gynecol Endocrinol 2009; 25: 372–8.

Weiterführende Literatur:

European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil Steril 2002; 78: 520–8.

Helmgaard L, Klein BM, Arce JC. Twice-daily assessments of the local tolerability associated with a new MENOPUR multi-dose formulation during controlled ovarian stimulation. Oral communication Andersen ESHRE 2011 [1] and local tolerability poster P-299.

Lloyd A, Kennedy R, Hutchinson J, et al. Economic evaluation of highly purified menotropin compared with recombinant follicle stimulating hormone in assisted reproduction. Fertil Steril 2003; 80: 1108–13.

Weitere Informationen:

Mag. Christina Thaller
FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.
E-Mail: christina.thaller@fering.com

News-Screen Menopause

P. Frigo

■ Vestibular Migraine May Be an Important Cause of Dizziness/Vertigo in Perimenopausal Period

Park JH, et al. *Med Hypotheses* 2010; 75: 409–14.

Abstract

Migraine disorders are more prevalent among women than men. The ovarian neurosteroids play an important role in this sex difference by modulating neurotransmitter systems involving migraine pathogenesis. During perimenopause, unlike the postmenopausal period, women are under unstable fluctuations of ovarian neurosteroid levels. Such fluctuations might be an important interval-specific trigger for activating migraines. Along with migraine headache, dizziness is one of the most common complaints of perimenopause. A significant portion of this dizziness may be caused by vestibular migraine that has heterogeneous clinical features with dizziness and/or migraine headache. Because of this variation in phenomenology, the symptom of dizziness and vertigo during perimenopause is frequently misclassified as being a nonspecific climacteric symptom or having psychological origin. The recognition of vestibular migraine and its heterogeneous clinical presentations are important to understand, differentiate and correctly diagnose the symptom of dizziness and vertigo during perimenopausal transition. Further, recognition of the steroid influences on migraine genesis will lead to improved treatment regimens for vertigo from migraine.

Relevanz für die Praxis

Die Abklärung von Kopfschmerzen in der Perimenopause erscheint den Autoren besonders wichtig, denn nicht immer handelt es sich um ein klimakterisches Syndrom, sondern um eine „echte“ Migräne, die mit Schläfrigkeit und Schwindel assoziiert ist. Dies scheint für die klimakterische Sprechstunde ein wichtiger Hinweis, um eine spezifische Therapie der Kopfschmerzen zu beginnen und damit die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern.

■ Migraine in Postmenopausal Women and the Risk of Invasive Breast Cancer

Mathes RW, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3116–22.

Abstract

Background: The frequency of migraine headache changes at various times of a woman's reproductive cycle. Menarche, menses, pregnancy, and perimenopause may carry a different migraine risk conceivably because of fluctuating estrogen levels, and in general, migraine frequency is associated with falling estrogen levels. Given the strong relationship

between endogenous estrogen levels and breast cancer risk, migraine sufferers may experience a reduced risk of breast cancer. **Methods:** We combined data from two population-based case-control studies to examine the relationship between migraine and risk of postmenopausal invasive breast cancer among 1,199 ductal carcinoma cases, 739 lobular carcinoma cases, and 1,474 controls 55 to 79 years of age. Polytomous logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI). **Results:** Women who reported a clinical diagnosis of migraine had reduced risks of ductal carcinoma (OR, 0.67; 95 % CI, 0.54–0.82) and lobular carcinoma (OR, 0.68; 95 % CI, 0.52–0.90). These associations were primarily limited to hormone receptor-positive tumors as migraine was associated with a 0.65-fold (95 % CI, 0.51–0.83) reduced risk of estrogen receptor-positive (ER⁺)/progesterone receptor-positive (PR⁺) ductal carcinoma. The reductions in risk observed were seen among migraine sufferers who did and did not use prescription medications for their migraines. **Conclusions:** These data suggest that a history of migraine is associated with a decreased risk of breast cancer, particularly among ER⁺/PR⁺ ductal and lobular carcinomas. Because this is the first study to address an association between migraine history and breast cancer risk, additional studies are needed to confirm this finding

Relevanz für die Praxis

Die Assoziation zwischen Migräne und einem reduzierten Mammakarzinomrisiko wird von den Autoren durch fallende Hormonspiegel erklärt – dies scheint eine interessante Beobachtung: Da Migräne am ehesten mit einem Progesterondefizit in Verbindung steht, ist die Behandlung von Migräne am besten mit natürlichem Progesteron zu empfehlen, da die synthetischen Progesteronderivate mit einem leicht erhöhten Mammakarzinomrisiko in Verbindung stehen.

■ A Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Progestelle Progesterone Cream on Postmenopausal Women

Benster B, et al. *Menopause Int* 2009; 15: 63–9.

Abstract

Objective: To evaluate the effect on climacteric symptoms and quality of life, and the safety of four doses of progestelle progesterone cream administered for 24 weeks to postmenopausal women complaining of moderate to severe menopausal symptoms. **Design:** Single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Population:** Two hundred and twenty-three healthy postmenopausal women, aged between 40 and 60 years and complaining of severe menopausal symptoms were recruited through newspaper

advertisements. **Methods:** Women were randomly allocated to progesterone cream 60, 40, 20, 5 mg or placebo, to be applied daily for six months. Main outcome measures: The primary efficacy variable was the psychological, somatic and vasomotor components of the Greene Climacteric Scale after six months. Secondary endpoints were incidence of hot flushes and night sweats, the nine subscales of the Medical Outcome Survey Short Form-36 (SF-36), serum progesterone, endometrial thickness and histology after six months. Adverse events were sought and recorded and followed up to resolution. **Results:** There were no statistically significant differences between any of the treatment groups and placebo for any of the components of the Greene Score. A statistically significant difference between the 20 mg group and placebo was found for the physical functioning (95 % confidence interval [CI] 1.7–12.3; $P = 0.01$) and social functioning (95 % CI 1.9–16.7; $P = 0.01$) scales of SF-36 after six months. No other statistically significant differences were found between any treatment group and placebo for any of the other secondary efficacy variables. There appeared to be a higher incidence of headache in the groups treated with progesterone cream. **Conclusions:** Progesterone cream was

no more effective than placebo for relief of menopausal symptoms.

Relevanz für die Praxis

Progesteroncreme wird in der vorliegenden Arbeit als nicht wirksamer als das Placebo interpretiert; insgesamt erscheint den Autoren sogar die Inzidenz an Kopfschmerzen erhöht.

Da die Patientinnenanzahl relativ klein war, sollte man dieser Studie nur sehr vorsichtig begegnen – in vielen Fällen hat Progesteroncreme einen positiven Einfluss auf den klimakterischen Symptomenkomplex.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at

Metafolin®
Ein Merck-Patent

femibion®
Schwangerschaft 1



+ mit Metafolin®, der biologisch aktiven, körpereigenen Folatform

+ konstantere Resorption der natürlichen Wirkform im Vergleich zur Folsäure, optimale Bioverfügbarkeit

+ präventiv wirksam auch bei eingeschränkter Enzymtätigkeit im Folatstoffwechsel (MTHFR-Mutationen)

Ab Kinderwunsch bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche

Metafolin® –
biologisch aktiver Schutz
für Mutter
und Kind



Für die gesunde Entwicklung
des ungeborenen Kindes.

femibion®
Schwangerschaft 2



+ DHA ist essentiell für die Entwicklung des Gehirns, der Augen und des Nervensystems des Kindes

+ DHA fördert die visuelle und kognitive Entwicklung des Kindes

Ab der 13. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Stillzeit

Für Sie gelesen

Einfluss unterschiedlicher Einnahmeschemata auf die kontrazeptive Wirksamkeit: Neue große Studie mit 52.218 Frauen zeigt deutliche Unterschiede bei der Zuverlässigkeit von Pillen

Neue, kürzlich publizierte Daten aus der fortlaufenden epidemiologischen „International Active Surveillance Study“ (INAS) zeigen, dass orale Kontrazeptiva mit Drospirenon, einem Gestagen mit langer Halbwertszeit (31 Stunden), und einem kürzeren pillenfreien Intervall (YAZ® 24/4-Tage-Einnahmeschema) unter Alltagsbedingungen zuverlässiger vor einer ungeplanten Schwangerschaft schützen als bei einem vergleichbaren 21/7-Tage-Einnahmeregime.

Bei korrekter und regelmäßiger Anwendung oraler Kontrazeptiva liegt die Rate ungeplanter Schwangerschaften während des ersten Jahres bei nur 0,3 %, im täglichen Leben jedoch bei bis zu 8 % [1].

2008 wurde eine Pille mit einem 24/4-Tage-Einnahmeschema mit 3 mg Drospirenon/20 µg Ethinylestradiol (24 Tage wirkstoffhaltige Tabletten gefolgt von 4 Placebos) eingeführt. Aktuelle Studien zeigen nun, dass dieses 24/4-Tage-Einnahmeschema zu einer stärkeren Suppression der ovariellen Aktivität führt als ein 21/7-Tage-Einnahmeschema [2–5]. Dies spricht dafür, dass das orale Kontrazeptivum durch die lange Halbwertszeit seines Gestagens Drospirenon und einem Regime mit einem kurzen pillenfreien Intervall (24/4-Tage-Einnahmeschema) die kontrazeptive Wirksamkeit auch unter Alltagsbedingungen deutlich verbessert.

Kontrazeptive Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Um die Sicherheit und die kontrazeptive Wirksamkeit des neuen Regimes bei typischen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva zu analysieren, wurde die INAS initiiert, eine in Abstimmung mit den europäischen und amerikanischen Gesundheitsbehörden durchgeführte Sicherheitsstudie nach Markteinführung. Diese große, prospektive, kontrollierte, nicht-

interventionelle Langzeit-Kohortenstudie mit aktiver Befragung (2×/Jahr über 5 Jahre) der Teilnehmerinnen wurde in zahlreichen europäischen Ländern und in den USA durchgeführt und von einem unabhängigen Sachverständigenrat überwacht.

Nun liegt die Analyse der Daten von 52.218 amerikanischen Frauen, die nach Studienbeginn mit dem neuen oralen Kontrazeptivum verhüteten, vor [6]. Während 73.269 Frauenjahren unter oraler Kontrazeption traten 1634 ungeplante Schwangerschaften auf. Nur bei 14 % der Frauen lag kein offensichtlicher Einnahmefehler vor, 46,3 % hatten die Pilleneinnahme vergessen, 21,1 % Antibiotika eingenommen und 9,5 % unter Diarrhö oder Erbrechen gelitten.

Höhere kontrazeptive Wirksamkeit durch das 24/4-Tage-Einnahmeschema

In Abbildung 1 ist die kontrazeptive Wirksamkeit von Drospirenon/Ethinylestradiol im 24/4-Tage- und im 21/7-Tage-Einnahmeregime sowie von anderen oralen Kontrazeptiva dargestellt.

Die Versagerquote des 24/4-Tage-Einnahmeschemas war mit 2,1 % im ersten Studienjahr geringer als jene des entsprechenden 21/7-Tage-Einnahmeregimes (3,5 %). Nach dem dritten Studienjahr lag die Rate ungeplanter Schwangerschaften bei 4,7 % bzw. 6,7 % (adjustierte HR 0,7; 95 % CI 0,6–0,8).

Bei Frauen im Alter zwischen 20 und 24 Jahren waren die Versagerraten 3× so hoch (3/100 Frauenjahren) im Vergleich zu Frauen zwischen 35 und 39 Jahren.

Erhöhte Wirksamkeit bei Jugendlichen

Eine Subgruppenanalyse der INAS-Studie zeigt außerdem, dass das 24/4-Tage-Einnahmeregime mit Drospirenon, einem Gestagen mit langer Halbwertszeit, auch die kontrazeptive Wirksamkeit bei Jugendlichen im Vergleich zu einem 21/7-Einnahmeschema erhöht [7]. Dieser Vorteil ist sogar noch ausgeprägter als bei erwachsenen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva.

Kürzeres pillenfreies Intervall von Vorteil

Insgesamt lassen die vorliegenden Daten aus der INAS-Studie darauf schließen, dass das kürzere pillenfreie Intervall des 24/4-Tage-Präparates mit Drospirenon einen zuverlässigeren Schutz vor einer ungeplanten Schwangerschaft bietet als eine herkömmliche 21/7-Tage-Pille.

(Die Redaktion)

Literatur:

1. Kost K, Singh S, Vaughan B, et al. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 2008; 77: 10–21.
2. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; 78: 16–25.
3. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54: 71–7.
4. Sullivan H, Furniss H, Spona J, et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72: 115–20.
5. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, et al. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74: 100–3.
6. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U. S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 33–40.
7. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 118.

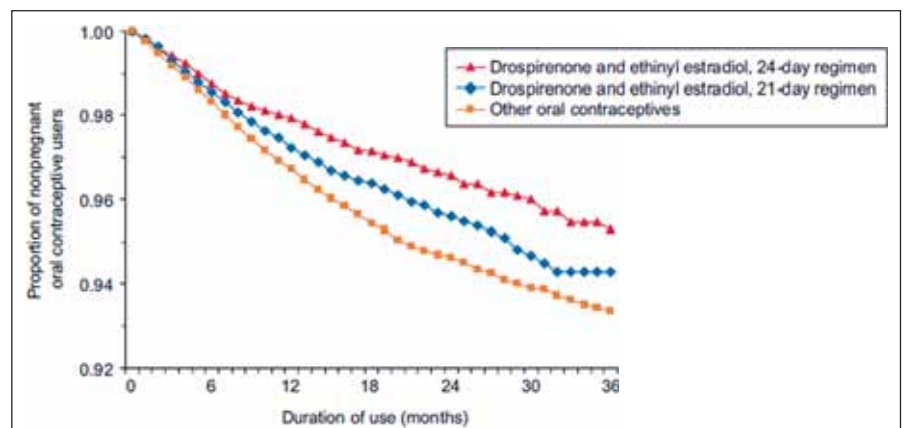


Abbildung 1: Kontrazeptive Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva im Vergleich (Life-Table-Analysis). Nachdruck mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health aus: [6].

Aktuelle Daten zum Einsatz von Duphaston in der Gynäkologie

Autor: Univ.-Prof. Dr. Michael Sator

Einleitung

Gestagene haben heute ein etabliertes und breites Einsatzgebiet in der Frauenheilkunde erlangt. Dydrogesteron (Duphaston®) ist ein synthetisches Steroid, das dem natürlichen Hormon Progesteron sehr ähnlich ist. Dydrogesteron ist ein so genanntes Retroprogesteron, bei dem Ring A und B nicht in der gleichen Ebene wie Ring C und D liegen, sondern eine von den übrigen Steroiden unterschiedliche sterische Konfiguration aufweisen. Dies ist vermutlich die Ursache dafür, dass es nahezu keine zentralen Wirkungen, d. h. keine gonadotropinhemmenden, thermogenetischen und sedierenden Eigenschaften, aufweist. Aufgrund der ungewöhnlichen sterischen Struktur werden die 3-Ketogruppe und die C4-Doppelbindung nicht reduziert. Die Halbwertszeit von Dydrogesteron ist kurz, sodass Dosierungen von 10–30 mg für die unterschiedlichen Therapieansätze erforderlich sind. Nach oraler Verabreichung wird Dydrogesteron rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach Resorption wird die Substanz schnell und nahezu vollständig in die im Organismus aktive Verbindung Dihydrodydrogesteron (DHD) übergeführt. Die Ausscheidung dieser Substanz erfolgt vorwiegend über die Nieren und ist nach 72 Stunden abgeschlossen. Mit Ausnahme der Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor liegen keine Daten über die Bindung an andere Steroidrezeptoren vor.

Einsatzgebiete

Dydrogesteron bei sekundärer Amenorrhoe und Oligomenorrhoe

Panay et al. untersuchten in einer prospektiv randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an prämenopausalen Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe die therapeutische Effektivität einer zyklischen Dydrogesteron-Therapie.

Im Rahmen einer 6-monatigen zyklischen Applikation von Dydrogesteron 10 mg täglich durch 14 Tage pro Monat wurde bei 65 % der Frauen in der Verumgruppe

eine initiale Abbruchsblutung ausgelöst. Die Dydrogesteron-Therapie erzielte in den Zyklen 1–6 in 70–80 % der Fälle eine monatliche Blutung. Als besonders effektiv erwies sich Dydrogesteron bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe, während Frauen mit Oligomenorrhoe weniger von dieser Therapie profitierten. Wie zu erwarten korrelierte die Endometriumdicke positiv mit der erfolgreichen Initiierung einer monatlichen Abbruchsblutung. Dydrogesteron wurde von den Patientinnen gut vertragen. In der Verumgruppe klagte lediglich eine Patientin über unregelmäßige Blutungen und eine weitere Patientin über Gewichtszunahme.

Zusammenfassend zeigen also die Ergebnisse dieser Studie, dass in der überwiegenden Mehrzahl von Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe und Oligomenorrhoe mittels zyklischem Dydrogesteron in der Dosierung von 10 mg täglich erfolgreich eine regelmäßige Monatsblutung induziert werden kann.

Dydrogesteron bei prämenstruellem Syndrom und Dysmenorrhoe

Zyklusstörungen wie das prämenstruelle Syndrom (PMS) und Dysmenorrhoe treten oft im Rahmen einer Corpus-luteum-Insuffizienz (CLI) auf. Die Progesteronspiegel liegen unter oder bestenfalls nahe der unteren Normgrenze. Beim PMS kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Östrogenen und Gestagenen. Selten produziert der Körper zu viel Östrogen. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird zu wenig Gestagen gebildet. Aus dieser hormonellen Dysbalance resultieren die im PMS zusammengefassten Symptome wie Ödembildung, Gewichtszunahme, Migräne, Mastodynie, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen etc. Dysmenorrhoe wird von 40–60 % aller Frauen angegeben. Davon sind 10 % behandlungsbedürftig. Man unterscheidet zwischen endokriner (erniedrigte Gestagenspiegel in der Lutealphase), funktioneller (gesteigerte Prostaglandin-F2- α -Synthese im Endometrium), endometrioider (aufgrund einer Endometriose) und organischer (intramurale Myome, Adhäsionen, Zervixveränderungen oder Uterusfehlbildungen) Dysmenorrhoe. Unter prophylaktischer zyklischer Gestagengabe (10–20 mg Dydrogesteron pro Tag) erreicht man reguläre Abbruchsblutungen

mit deutlicher Abnahme der Schmerzsymptomatik und eine ausgezeichnete Regelmäßigkeit der Zyklusdauer. Die Behandlung soll sich über 3–6 Monate erstrecken. Tritt nur eine geringgradige Besserung auf oder bestehen die Beschwerden nach Beendigung der Therapie unvermindert weiter, ist eine Gestagen-Langzeitmedikation zu erwägen.

Dydrogesteron bei Endometriose

Klinische Studien haben bereits die Wirksamkeit und Sicherheit von Dydrogesteron in der Endometriosetherapie belegt. Makhmudova et al. berichteten 2003 über einen Rückgang der Schmerzsymptomatik bei Endometriosepatientinnen unter Dydrogesteron. Von 60 Frauen, bei denen Endometrioseherde laparoskopisch koaguliert wurden, waren nach 6-monatiger Behandlung mit Dydrogesteron bei lediglich 5 Patientinnen Schmerzen vorhanden. Bei 40 Patientinnen konnte sowohl dauerhafte Schmerzfreiheit als auch ein regelmäßiger Monatszyklus erzielt werden. Auch in einer Reihe weiterer Studien (Villedieu et al. 1963; Overton et al. 1994), in denen die Intensität der Schmerzen beurteilt wurde, konnte unter bzw. nach der Behandlung mit Dydrogesteron eine deutliche oder vollständige Rückbildung der Schmerzsymptomatik beobachtet werden.

Im Rahmen der 2007 veröffentlichten offenen, prospektiven Multicenterstudie von Trivedi et al. wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Dydrogesteron in der Behandlung der Endometriose nach erfolgter Laparoskopie erneut untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 98 Frauen mit minimaler, leichter, mittelschwerer oder schwerer Endometriose mit oder ohne Infertilität, bei denen eine Laparoskopie durchgeführt worden war. Die Patientinnen wurden, abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, 3–6 Monate lang jeweils vom 5. bis 25. Zyklustag mit oral verabreichtem Dydrogesteron in einer Dosierung von 10 mg/d bzw. in schweren Fällen mit 20 mg/d behandelt. In der Ausgangslage und danach in monatlichen Abständen wurden folgende Symptome erhoben: Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie sowie Dauer und Stärke der Monatsblutungen.

Am Ende des 6. bzw. individuell letzten Zyklus wurden für die Symptome wie

Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe und Dyspareunie Reduktionen um 95 %, 87 % respektive um 85 % verzeichnet. Die Stärke der Monatsblutungen ging nach 2 Monaten um 12 % signifikant ($p < 0,05$) zurück, wobei diese signifikante Reduktion bis zum Ende der Studie erhalten blieb. Auch die Dauer der Blutungen war im gesamten Studienverlauf signifikant ($p < 0,05$) verkürzt, wobei bereits nach dem ersten Behandlungsmonat eine Verkürzung um 10 % verzeichnet werden konnte. Insgesamt 21,1 % der Patientinnen galten als geheilt, und bei 71 % konnte eine Besserung der Symptomatik erzielt werden. Im Globalurteil wurde die Behandlung mit Dydrogesteron von 74 % der Patientinnen und 70 % der Ärzte mit gut oder sehr gut bewertet. Über unerwünschte Ereignisse lagen keine Meldungen vor. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich unter der Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron im Anschluss an eine Laparoskopie in vielen Fällen eine deutliche Besserung der Symptomatik erzielen lässt. Zudem ist die Zeit nach erfolgter Laparoskopie immunologisch für den Eintritt einer Schwangerschaft günstig. Und da Dydrogesteron nicht ovulationshemmend wirkt und bei gleichzeitiger Behandlung mit Clomiphencitrat oder Gonadotropin dem Eintritt einer Schwangerschaft nichts im Wege steht, ist Dydrogesteron in dieser Zeit die am besten geeignete Therapie der Endometriose.

Dydrogesteron bei der Kinderwunschbehandlung und Lutealinsuffizienz

GnRH-Analoga werden für die hypophysäre Down-Regulation bei der In-vitro-Fertilisation (IVF) eingesetzt, um einen vorzeitigen endogenen LH-Anstieg mit nachfolgender Luteinisierung im Rahmen der ovariellen Stimulation zu verhindern. Nachteil der hypophysären Suppression ist die resultierende Lutealinsuffizienz, denn die hypophysäre LH-Sekretion bleibt bis zum Ende der Lutealphase blockiert und führt dadurch zur vorzeitigen Luteolyse. Der Einsatz von Dydrogesteron bei der assistierten Reproduktion (ART)

zeigt einen deutlichen Benefit im reproduktiven Outcome. Ashalatha et al. konnten in der neuesten Publikation – Fertility and Sterility, Mai 2011 – dieses Ergebnis an einem Patientenkollektiv von 1373 IVF-Patienten bestätigen. In dieser Publikation konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Dydrogesteron 10 mg 2× täglich genauso wirksam ist wie der Einsatz von einem Progesteron-Vaginalgel 90 mg 1× täglich und die vaginale Verabreichung von Progesteronkapseln 200 mg 3× täglich. Sowohl die Schwangerschaftsrate als auch die Abortusrate zeigte in diesen 3 Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Die Corpus-luteum-Insuffizienz ist keine eigene Erkrankung. Vielmehr handelt es sich um eine gestörte Funktion des Gelbkörpers im Rahmen vielfältiger Ursachen. So können beispielsweise eine Hyperprolaktinämie, eine Hyperandrogenämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie eine primäre oder sekundäre (hypothalamische) Ovarialinsuffizienz der Corpus-luteum-Insuffizienz zugrunde liegen. Aber auch anovulatorische Zyklen einige Monate nach der ersten Regelblutung (Menarche) oder einige Jahre vor der letzten Regelblutung (Menopause) sowie ein polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) können eine unzureichende Progesteronproduktion aufgrund einer Corpus-luteum-Insuffizienz bei gleichzeitig normalen oder erhöhten Östrogenspiegeln verursachen. Bei der rein durch Progesteronmangel bedingten Corpus-luteum-Insuffizienz liegt der Defekt primär in der Corpus-luteum-Phase.

Zusammenfassung

Dydrogesteron wird seit 1960 europaweit in der kausalen und symptomatischen Therapie bei einem breiten Spektrum häufiger gynäkologischer Erkrankungen erfolgreich zum Wohle der Patientinnen eingesetzt. Dydrogesteron ist ein oral wirksames, reines Gestagen ohne östrogene, androgene oder anabole Partialwirkungen. Sein Wirkspektrum entspricht weitgehend dem des Progesterons. Dy-

drogesteron besitzt gegenüber anderen Gestagenen eine Reihe von Vorteilen; es hat keinen nachteiligen Einfluss auf das sekretorisch transformierte Endometrium, keinen thermogenetischen Effekt, keine hemmende Wirkung auf die Gonadotropine und es beeinträchtigt nicht die Sekretionsleistung des Corpus luteum. Zwischen Mai 2009 und April 2010 wurden weltweit ca. 4 Millionen Frauen mit Dydrogesteron behandelt. In diesem Zeitraum wurden 52 unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Das entspricht einer Nebenwirkungsrate von 0,0013 %.

Aus diesen Daten kann folgende Therapieempfehlung abgeleitet werden:

Tempoanomalie

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

Prämenopausale Zykluskontrolle

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

Corpus-luteum-Insuffizienz

2–3 × täglich bis zur 12. SSW

Prämenstruelles Syndrom

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

Dysmenorrhoe

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

Endometriose

2–3 × täglich von Tag 5–25 des Zyklus oder durchgehend für 3–6 Zyklen

HRT in Kombination mit Östrogenen

1–2 × täglich über 2 Wochen des Therapiezyklus

Literatur:

beim Verfasser

Weitere Informationen:

Univ.-Prof. Dr. Michael Sator
Fertilitätszentrum Döbling
A-1190 Wien
Heiligenstädter Straße 57–63
E-Mail: michael.sator@pkd.at



Absoluter oder relativer Progesteronmangel?

An Endometriumschutz denken!

Die zuverlässige Therapie*:

duphaston[®]
Dydrogesteron 10mg



*Quellenangabe:

1. S. Malik et al. 2000; Enhancing Endometrial Receptivity by Using Dydrogesterone (Duphaston) in Infertile Patients Having Luteal Phase Defect; Obs. & Gynae Today, Vol v No 8: 497-501
2. P. Trivedi et al. 2007; Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone, Gynecological Endocrinology, 23(S1): 73-76
3. A.E. Schindler 2009; Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium; Maturitas 65S, S3-S11

Fachkurzinformation siehe Seite 35

1206005-180211



Abbott
A Promise for Life

Hormonfreie Behandlung von vaginaler Atrophie

Vaginale Atrophie aufgrund von vorübergehenden Schwankungen oder aber einem dauerhaften Absinken des Östrogenspiegels ist ein weitverbreitetes Problem. Zu temporären Schwankungen kommt es nach einer Entbindung, während Chemo- oder Strahlentherapien oder durch psychischen Stress. Im Klimakterium hingegen kommt es zu einem anhaltenden Rückgang des körpereigenen Östrogens, weshalb vaginale Atrophie in dieser Zeit sehr häufig auftritt.

Die Beschwerden, die durch vaginale Atrophie entstehen, werden von jeder Frau unterschiedlich empfunden. Sie reichen von kleineren Missempfindungen in der Vagina und an der Vulva bis hin zu Jucken, Brennen, weiß-gelblichem Ausfluss und Druckgefühl. Die verringerte Feuchtigkeit kann zu Irritationen und Schmerzen sowie erhöhter Verletzungsgefahr beim Geschlechtsverkehr führen.

Zur Behandlung stehen eine lokale oder systemische Hormontherapie sowie nicht-hormonelle Produkte wie zum Beispiel Cikatridina® Vaginalzäpfchen mit dem Wirkstoff Hyaluronsäure zur Verfügung. Durch die stark wasserbindende Wirkung reguliert die Hyaluronsäure den Feuchtigkeitsgehalt des Gewebes. Natürliche Pflanzenextrakte aus Aloe Vera, Ringelblume und Tigergras sowie Teebaumöl unterstützen die regenerierende und wundheilende Wirkung der Hyaluronsäure. Cikatridina® Vaginalzäpfchen eignen sich auch zur Unterstützung der Wundheilung nach einer Geburt oder einem gynäkologischen Eingriff.

Die Wirkung von Hyaluronsäure bei vaginaler Atrophie wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie im Vergleich zu Estradiol bestätigt [1]. 42 postmenopausale Frauen erhielten über 8 Wochen entweder 25 µg Estradioltabletten oder 5 mg Hyaluronsäure-Zäpfchen. Die Behandlung führte in beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der

Symptome einer vaginalen Atrophie, zur Reduktion des vaginalen pH-Werts und zur Regeneration des Vaginalepithels. Die Verbesserung der Symptomatik war in der Estradiol-Gruppe etwas höher als in der Gruppe, die Hyaluronsäure-Zäpfchen erhielt.

Fazit: Hyaluronsäure-Zäpfchen stellen eine sehr gute Alternative in der Behandlung von vaginaler Atrophie dar – insbesondere für Frauen, bei welchen eine Hormontherapie kontraindiziert ist bzw. abgelehnt wird.

Literatur:

1. Ekin M, Yaşar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 539–43.

Weitere Informationen:

CSC Pharmaceuticals GmbH

Mag. (FH) Nadine Haas

Gewerbestraße 18-20

A-2102 Bisamberg

E-Mail: nadine.haas@csc-pharma.com

Kongresse Veranstaltungen

- 7. Oktober 2011, 8.30–14.00 Uhr; Wiener Rathaus, Nordbuffet:** Fortbildungsveranstaltung „Management der Osteoporose 2011“.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ E. Preisinger.

Veranstalter: Krankenhaus Hietzing, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel.

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK mit 5 Punkten approbiert. Keine Teilnahmegebühr.

Informationen und Anmeldung: MedEvent, Tel: +43 (0) 1 545 38 10, Fax: +43 (0) 1 545 38 10 25, E-Mail: medevent@medevent.cc, www.medevent.cc
- 18./19. November 2011; Gürzenich Köln, Deutschland:** Gyn Update 2011; 3. Gynäkologie-Geburtshilfe-Update-Seminar (Vorsymposium: 17. November 2011, 17.30–20.00 Uhr; Gürzenich Köln, Isabellensaal).

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Olaf Ortmann, Prof. Thomas Dimpfl, Prof. Thorsten Fischer, Prof. Christian Jackisch.

Schirmherrschaft: Deutsche Akademie für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Informationen und Anmeldung: www.gyn-update.com
- 1. bis 3. Dezember 2011; Aula der Wissenschaften, Wien:** 2. Gynäkologie Update-Refresher. 24 DFP-Punkte.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber.

Informationen und Anmeldung: Forum für medizinische Fortbildung, PF 134, A-2500 Baden bei Wien, Tel: +43 (0) 2252 263 263 10, Fax: +43 (0) 2252 263 263 40, E-Mail: info@fomf.at, www.fomf.at
- 20. bis 22. September 2012; AKH, Medizinische Universität Wien:** VI. Internationaler Dialog. Geburtshilfe, Hebammen, Anästhesie und Neonatologie im Gespräch.

Tagungspräsident: Univ.-Prof. Dr. Christian Dadak.

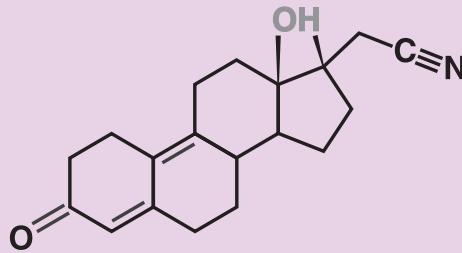
Informationen und Anmeldung: Wiener Gesellschaft für Perinatalogie, z. H. Claudia Dadak, A-1130 Wien, Rohrer-gasse 21, Tel: +43 (0) 664/230 91 17, E-Mail: office@claudia-dadak.at; www.perinatal-dialog.at

Korrigenda

Strukturformel von Dienogest

Im Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 21 (2) (Österreich) bzw. 14 (2) (Schweiz) wurde auf der Titelseite sowie in Abb. 1 des Beitrages von Vitezica et al., „Dienogest (DNG) in der Therapie der Endometriose. Übersicht zur aktuellen Studienlage“, die Strukturformel von Dienogest unvollständig abgebildet.

Die richtige, vollständige Formel sieht folgendermaßen aus (mod. nach www.pharmawiki.ch; Zugriff: 19.8.2011):



Wir bedanken uns bei unserem aufmerksamen Leser Herrn Roland Gehri für den Hinweis!

femibion®
Intima

Gesunde Vaginalflora
in nur 8 Tagen!

Klinisch getestet



**50% geringere Rückfallsrate
für bakterielle Vaginosen!^{1, 2}**

Femibion® Intima.  Gesunde Vaginalflora.

1) Data on file. 2) Bei optimaler Anwendung gemäß Packungsbeilage.

Impressum

- Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
- Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Herausgeber und Chefredakteur:

Univ. Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20.

PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Insepspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinolo-
gie und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gynaekologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8.

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4x im Jahr.

Abonnement: Euro 36,- (im Ausland zuzügl.
Porto und Versand), Einzelheft Euro 10,-.

Grundlegende Richtung: Gynäkologische Fach-
zeitschrift zur Information und Weiterbildung.
Veröffentlichung von wissenschaftlichen Original-
arbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem
In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor
alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren
Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe
photomechanischer oder anderer Verfahren. Die
Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Bei-
träge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom
Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vor-
herigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies

gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbei-
tungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und
die Einspeicherung und Verarbeitung in elektro-
nischen Systemen. Auch die Rechte der Wieder-
gabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendun-
gen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem
Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeich-
nung nicht zu der Annahme, dass solche Namen
im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und
daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzel-
fall anhand anderer Literaturstellen auf ihre
Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge
spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redak-
tion wider. Diese Beiträge fallen somit in den
persönlichen Verantwortungsbereich des Verfasser-
s. Die Redaktion übernimmt keine Haftung
für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 37,5 mg Atosiban (als Acetat), Mannitol, Salzsäure und Wasser (für Injektionszwecke). Jeder ml Lösung enthält 7,5 mg Atosiban. Nach Verdünnung entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 (Hinweise für die Handhabung und Entsorgung) beträgt die Konzentration von Atosiban 0,75 mg/ml. Anwendungsgebiete: Tractocile® ist indiziert zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten; Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1–3 cm (0–3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung ≥ 50 %; Schwangerschaft in der 24.–33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche; Normale Herzfrequenz des Fetus. Dosierung/Anwendung: Tractocile wird intravenös in 3 aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht: Zu Anfang wird eine Bolusdosis (6,75 mg) mit Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung verabreicht, danach folgt unmittelbar eine hochdosierte 3-stündige Dauerinfusion (Sättigungsinfusion 300 μ g/min) mit Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, an die sich eine Infusion mit einer niedrigeren Dosis Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (nachfolgende Infusion 100 μ g/min) über bis zu 45 Stunden anschließt. Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten. Die bei einer vollständigen Tractocile-Therapie verabreichte Gesamtdosis sollte 330,75 mg Atosiban nicht überschreiten. Gegenanzeigen: Tractocile® darf nicht angewendet werden bei: Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche; vorzeitigem Blasensprung > 30 . Schwangerschaftswoche; gestörter Herzfrequenz des Fetus; präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen; Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen; intrauterinen Fruchttod; Verdacht auf intrauterine Infektion; Placenta praevia; Abruptio placentae; anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre; bekannter Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit: Tractocile® darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Zulassungsinhaber: Ferring Pharmaceuticals A/S, Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: 01/2010

Pabal 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung Zusammensetzung: Carbetocin 100 Mikrogramm/ml, Oxytocin-Aktivität: ca. 50 I.E. Oxytocin/Ampulle. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Essigsäure zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Prävention von Uterusatonie nach Kaiserschnittgeburt unter epiduraler oder spinaler Anästhesie. Dosierung: Eine einmalige Dosis von Pabal wird unmittelbar nach einer Kaiserschnittgeburt und vorzugsweise vor der Entfernung der Plazenta verabreicht. Es sollte keine 2. Dosis Pabal verabreicht werden. Anwendung: 1 ml Pabal mit 100 Mikrogramm Carbetocin wird intravenös unter ärztlicher Aufsicht in der Klinik injiziert. Gegenanzeigen: Schwangerschaft und Wehen vor der Geburt des Kindes; darf nicht zur Induktion der Wehentätigkeit verwendet werden; Überempfindlichkeit gegenüber Carbetocin oder Oxytocin, oder einen der sonstigen Bestandteile; Nieren- oder Lebererkrankungen; Präeklampsie oder Eklampsie; schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Epilepsie. Schwangerschaft und Stillzeit: Pabal ist in der Schwangerschaft zur Einleitung der Wehentätigkeit kontraindiziert. Während der klinischen Studien wurde kein signifikanter Einfluss auf das Einschießen der Muttermilch beobachtet. Bei stillenden Frauen wurden geringe Mengen von Carbetocin in der Muttermilch festgestellt. Die kleinen Mengen Carbetocin, die nach einer einmaligen Gabe ins Kolostrum oder in die Muttermilch übergehen und vom Säugling aufgenommen werden, werden dort im Magen-Darm-Trakt abgebaut. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: 10/2007

Propess 10 mg vaginales Freisetzungssystem Zusammensetzung: Jedes vaginale Freisetzungssystem besteht aus einem biologisch nicht abbaubaren polymeren Substanz-Freisetzungssystem, in dem 10 mg Dinoprost (Prostaglandin E₂) dispers in der Matrix enthalten sind, sowie Polyethylenglykol Polymer (Hydrogel), Rückholband aus Polyester. Anwendungsgebiete: Propess ist indiziert zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab 38. Schwangerschaftswoche). Dosierung: Ein vaginales Freisetzungssystem wird tief in die Scheide eingeführt. Falls eine ausreichende Zervixreifung innerhalb von 24 Stunden nicht erreicht wird, sollte das vaginale Freisetzungssystem entfernt werden. Wenn nach Entfernung des vaginalen Freisetzungssystems Oxytocin angewendet werden soll, wird eine Wartezeit von mindestens 30 Minuten empfohlen. Anwendung: Propess sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem Tiefkühlschrank genommen werden. Das vaginale Freisetzungssystem wird tief in das hintere Scheidengewölbe unter Verwendung einer geringen Menge eines wasserlöslichen Gleitmittels eingeführt. Nach dem Einführen des vaginalen Freisetzungssystems kann das Rückholband mit einer Schere gekürzt werden, wobei sichergestellt sein muss, dass sich genügend Band außerhalb der Vagina befindet, um eine Entfernung des vaginalen Freisetzungssystems zu ermöglichen. Das Ende des Rückholbandes soll nicht in die Vagina gelangen, da dies das Entfernen erschweren würde. Die Patientin sollte nach dem Einführen von Propess 20–30 Minuten liegen bleiben. Da Dinoprost kontinuierlich > 24 Stunden freigesetzt wird, ist es wichtig, dass eine häufige, regelmäßige Überwachung der Uteruskontraktionen und des fetalen Zustandes stattfindet. Entfernung: Das Vaginalinsert kann einfach und schnell durch behutsamen Zug am Rückholband entfernt werden. Gegenanzeigen: Propess darf in den folgenden Fällen nicht angewendet oder die Anwendung muss abgebrochen werden: 1.) Bei Einsetzen der Wehen, 2.) wenn Oxytocin-haltige Arzneimittel gegeben werden, 3.) wenn starke längere Uteruskontraktionen nicht erwünscht sind, etwa bei Patientinnen: a) mit früheren größeren Gebärmutteroperationen wie z. B. Kaiserschnitt, Myomektomie etc. (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen); b) mit Missverhältnis zwischen fetaler Kopfgröße und Becken der Patientin; c) mit Lageanomalien des Kindes; d) mit Verdacht oder Nachweis auf „fetal distress“; e) mit mehr als 3 termingerechten Entbindungen; f) mit früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix. 4.) Bei Vorliegen von entzündlichen Erkrankungen des Beckens, wenn nicht vorher eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde, 5.) bei Überempfindlichkeit gegen Dinoprost oder einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels, 6.) bei Placenta praevia oder genitalen Blutungen ungeklärter Ursache in der vorliegenden Schwangerschaft. Schwangerschaft und Stillzeit: Propess ist nicht indiziert für die Anwendung in frühen oder anderen Phasen der Schwangerschaft oder während der Stillzeit. Besondere Lagerungshinweise: Tiefgekühlt lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: 02/2007

Menopur 75/75 I.E. Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche mit Pulver enthält Menotrophin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 75 I.E. FSH und 75 I.E. LH. Sonstige Bestandteile: Pulver: Laktose-Monohydrat, Polysorbat 20 sowie Natriumhydroxid und Salzsäure zur pH-Einstellung. Lösungsmittel: Isotone Natriumchloridlösung und Salzsäure zur pH-Einstellung. Anwendungsgebiete: In Kombination mit HCG bei: Sterilität der Frau bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Stimulation des Follikelwachstums; Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. Dosierung/Anwendung: Menopur 75/75 I.E. wird intramuskulär oder subkutan injiziert. Die Injektionslösung sollte unmittelbar vor der Behandlung hergestellt werden. Die Verabreichung erfolgt in täglichen Einzeldosisgaben. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der entsprechenden Indikation. Sterilität der Frau: Die Dosierung von HMG zur Induktion des Follikelwachstums bei hypogonadotropen Frauen ist individuell unterschiedlich. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frau: Schwangerschaft; Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarsyndrom zurückzuführen sind; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Uterus-, Ovar- und Brusttumore; primäre Ovarialinsuffizienz; Missbildung der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft ausschließen. Mann: Prostatakarzinom; Hodentumore; primäre Hodeninsuffizienz mit hypergonadotropen Werten; jede Infertilität, die nicht auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht (normale Hypophysenhormonwerte). Hinweis: Bei Vorliegen von unbehandelten Funktionsstörungen der Schilddrüse und Nebennierenrinde, bei Hyperprolaktinämie und bei Tumoren der Hypophyse oder des Hypothalamus darf keine Therapie mit HMG erfolgen. Schwangerschaft und Stillzeit: HMG darf in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit nicht angewendet werden. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: 12/2008

Norprolac 0,075 mg Tabletten Zusammensetzung: Eine Tablette (75 Mikrogramm) enthält 0,08190 mg Quinagolidhydrochlorid entsprechend 0,075 mg Quinagolid und 86,9931 mg Lactose. Anwendungsgebiete: Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder durch Mikro- oder Makroprolaktinome verursacht) in Verbindung mit ihren klinischen Manifestationen wie Galaktorrhoe, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Infertilität und Libidoverlust. Dosierung/Anwendung: Die Tabletten werden vor dem Schlafengehen mit etwas Essen eingenommen. Da die dopaminerge Stimulation zu Symptomen einer orthostatischen Hypotonie führen kann, soll Norprolac zu Behandlungsbeginn mit Hilfe der „Startpackung“ einschleichend dosiert werden und nur vor dem Schlafengehen verabreicht werden. Die optimale Dosis ist auf Basis der prolaktinsenkenden Wirkung und der Verträglichkeit individuell einzustellen. Die Behandlung beginnt mit 25 µg 1× täglich während der ersten 3 Tage, gefolgt von 50 µg 1× täglich während weiterer 3 Tage. Vom 7. Tag an beträgt die empfohlene Dosis 75 µg 1× täglich. Nötigenfalls kann die Tagesdosis dann in Abständen von mindestens 1 Woche schrittweise angehoben werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 75–150 µg 1× täglich. Tagesdosen von 300 µg oder höhere Dosen sind bei weniger als einem Drittel der Patienten erforderlich. In solchen Fällen kann die Tagesdosis in Abständen von mindestens 4 Wochen in Schritten von 75–150 µg angehoben werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe; Anwendung bei Kindern (aufgrund fehlender Erfahrungen), EPH-Gestose. Besondere Vorsicht ist geboten bei: Psychosen; eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion; schweren kardialen Erkrankungen. Schwangerschaft und Stillzeit: Tierversuche liefern keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Norprolac, die Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind aber noch beschränkt. Falls Norprolac zur Erreichung einer Schwangerschaft eingesetzt wird, sollte es abgesetzt werden, wenn die Schwangerschaft bestätigt wird. Es wurde keine vermehrte Aborthäufigkeit nach Absetzen des Medikaments zu diesem Zeitpunkt beobachtet. Wenn eine Schwangerschaft in Gegenwart eines Hypophysenadenoms eintritt und die Behandlung mit Norprolac abgebrochen wurde, ist eine sorgfältige Überwachung während der ganzen Schwangerschaft unerlässlich. Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Prolaktinsekretion unterdrückt Norprolac die Laktation, ein Übertritt des Medikaments in die Muttermilch ist nicht ausgeschlossen. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: 01/2007

Decapeptyl 0,1 mg Fertigspritzen Zusammensetzung: 1 Fertigspritze mit 1 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält als Wirkstoff 105 µg Triptorelinacetat (D-Trp6-LHRH) entsprechend 95,6 µg Triptorelin. Anwendungsgebiete: Downregulation im Rahmen der Reproduktionsmedizin (In-vitro-Fertilisation (IVF), Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT), Follikelreifungsinduktion bei nicht-assistierten Behandlungsmethoden etc.). Dosierung/Anwendung: Die Anwendung von Decapeptyl 0,1 mg Fertigspritzen sollte nur unter Überwachung eines erfahrenen Gynäkologen, Urologen, Onkologen oder eines in der Endokrinologie erfahrenen Arztes erfolgen. Bei Frauen: Es wird täglich 1 Decapeptyl 0,1 mg Fertigspritze s.c. an bestimmten Zyklustagen innerhalb des Stimulationsprotokolls verabreicht. Es können verschiedene Protokolle herangezogen werden. Welches Behandlungsschema angewendet wird, ist vom Arzt individuell für die Patientin zu entscheiden. Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Schwangerschaft und Stillzeit: Decapeptyl darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Zulassungsinhaber: Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information: 10/1998

Delia 0,03 mg/2 mg Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat. Sonstige Bestandteile: Eine Filmtablette enthält 75,27 mg Laktose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Hormonale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht eingenommen werden, wenn die im Folgenden beschriebenen Erkrankungen bestehen. Die Einnahme von Delia muss unverzüglich beendet werden, wenn eine dieser Erkrankungen während der Einnahme auftritt: Bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse Thrombosen, z. B. Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, ererbte oder erworbene Prädisposition für eine venöse oder arterielle Thrombose wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant), Vorstadien oder erste Anzeichen einer Thrombose, Thrombophlebitis oder Symptome einer Embolie, z. B. eine transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris, geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und während des Zeitraums einer Ruhigstellung, z. B. nach Unfällen (z. B. bei Gipsverband), Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, entgleister Diabetes mellitus, unkontrollierte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte > 140/90 mm Hg), Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben, generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogen- oder Estrogen- und Gestagen-Therapie, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallesekretion, vorangegangene oder bestehende gut- oder bösartige Lebertumoren, starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8), erstes oder erneutes Auftreten von Porphyr (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyr), bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren, schwere Fettstoffwechselstörungen, bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie assoziiert ist, erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen, Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte (sog. Migräne accompagnée), akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen, motorische Störungen (insbesondere Paresen), Zunahme epileptischer Anfälle, schwere Depressionen, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften, ungeklärte Amenorrhö, Endometriumhyperplasie, ungeklärte Genitalblutungen, Überempfindlichkeit gegen Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol oder einen der sonstigen Bestandteile. Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Laktose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat. Überzug: Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid, rotes Eisenoxid. Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungs- und Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA16. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand: 07/2010

Liberel® Filmtabletten/Liberel® mite Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Desogestrel 0,15 mg, Ethinylestradiol 0,03 mg/1 Filmtablette enthält: Desogestrel 0,15 mg, Ethinylestradiol 0,02 mg. Anwendungsgebiete: Orale Konzeptionsverhütung. Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile; Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammae), die Sexualhormon-abhängig sind; nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z. B. APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupus koagulans); Angeborene oder bestehende Fettstoffwechselstörungen; Schwere Hypertonie; Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thrombo-embolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen; Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie; Gelbsucht oder anhaltender Juckreiz während einer früheren Schwangerschaft, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom; Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumore; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Porphyr; Herpes gestationis; Otosklerose mit Verschlechterung des Hörvermögens in vorangegangenen Schwangerschaften. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Laktose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon K30, Stearinsäure, Siliciumdioxid, α -Tocopherol, Magnesiumstearat (Liberel mite: zusätzl.: Chinolingelb [E104]). Tablettenfilm: Hypromellose, Macrogol 6000, Propylenglycol. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand: 10/2007

Madonella Dragees Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dragee enthält 0,15 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol. Anwendungsgebiete: Orale Kontrazeption. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates; Schwangerschaft; hormonabhängige Tumore, insbesondere bestehendes, vermutetes oder behandeltes Mamma- oder Endometriumkarzinom; nicht abgeklärte Genitalblutungen; vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse; Thrombophlebitis, nach Schlaganfall oder Herzinfarkt; Antithrombin-III-Mangel; Sichelzellanämie; schwerer Diabetes mit Gefäßveränderungen; Hyperlipoproteinämie; schwere Leberfunktionsstörungen; Gelbsucht oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft; Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom; vorausgegangene oder bestehende Lebertumore; Herpes gestationis in der Anamnese; Otosklerose mit Verschlechterung in einer früheren Schwangerschaft. Liste der sonstigen Bestandteile: Laktose-Monohydrat, Maisstärke, Talk, Magnesiumstearat, Silicium colloidal anhydrous, Saccharose, Calciumcarbonat, Copovidon, Macrogol, Povidon, Natriumcarbamellat, Titandioxid (E171). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Orale Estrogen-Gestagen-Kombinationskontrazeptiva. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand: 05/2007

Yris/Yris mite Dragees Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Dragee enthält 0,075 mg Gestoden und 0,03 mg/0,02 mg Ethinylestradiol. Anwendungsgebiete: Hormonale Konzeptionsverhütung. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile; Schwangerschaft; hormonabhängige Tumore (wie z. B. Mamma- oder Endometriumkarzinom bestehend, behandelt oder klinisch vermutet); nicht geklärte Genitalblutungen; bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Prozesse sowie prädisponierende Erkrankungen, z. B. Gerinnungsstörungen, Herzklappenerkrankungen oder Vorhofflimmern; Thrombophlebitis; Antithrombin-III-Mangel; Sichelzellenanämie; Zustand nach Herzinfarkt; schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Hyperlipoproteinämie; Fettstoffwechselstörungen; schwere Leberfunktionsstörungen; Gelbsucht oder anhaltender Juckreiz während einer früheren Schwangerschaft; Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom; vorausgegangene oder bestehende Lebertumore; Herpes gestationis in der Anamnese; Otosklerose mit Verschlechterung in vorausgegangenen Schwangerschaften. Hilfsstoffe: Kern: Natriumcalciumedetat, Magnesiumstearat, Siliziumdioxid, Povidon, Maisstärke, 37,16 mg/37,17 mg Laktose-Monohydrat. Hülle: Chinolingelb E104, Povidon, Titandioxid E171, Macrogol 6000, Talk, Calciumcarbonat, Saccharose. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Hormonelle Kontrazeptiva. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand: 04/2007

Fluocsept 150 mg Kapseln Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 150 mg Fluconazol. Sonstiger Bestandteil: 1 Kapsel enthält 148,5 mg Laktose. Anwendungsgebiete: Behandlung von Mykosen, die durch Fluconazol-empfindliche Pilze hervorgerufen werden. Die Therapie mit Fluocsept kann eingeleitet werden, noch bevor die Ergebnisse von Kulturen oder anderen Laboruntersuchungen bekannt sind. Nach deren Vorliegen sollte die Therapie entsprechend angepasst werden. – Schleimhaut-Candidosen einschließlich oropharyngealer, ösophagealer, mukokutaner und chronisch-atrophischer oraler Candidose (Stomatopathie bei Zahnprothesenträgern), nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen, Candidurie. Es

können sowohl Patienten mit normaler als auch geschwächter Immunabwehr behandelt werden. – Rezidivprophylaxe oropharyngealer Candidiasis bei AIDS-Patienten. – Systemcandidosen einschließlich Candida-Sepsis, disseminierte und andere invasive Candida-Infektionen (Infektionen des Peritoneums, des Endokards, der Augen, der Lunge und des Harntrakts); auch im Rahmen der Behandlung von malignen Erkrankungen, unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie oder beim Vorliegen anderer prädisponierender Faktoren für eine Candida-Infektion (z. B. Patienten auf Intensivstationen). – Kryptokokkose, einschließlich Kryptokokken-Meningitis sowie Infektionen anderer Organe (z. B. Lunge, Haut). Es können sowohl Patienten mit normaler als auch geschwächter Immunabwehr behandelt werden. – Dauerbehandlung zur Rezidivprophylaxe der Kryptokokkose bei AIDS-Patienten. – Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die aufgrund einer Zytostatika- oder Strahlentherapie für Pilzinfektionen prädisponiert sind. – Dermatomykosen, wie z. B. Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (Onychomykose), in Fällen, wo eine systemische Behandlung angezeigt ist. – Tiefe endemische Mykosen, einschließlich Kokzidioidomykose, Parakokzidioidomykose, Sporotrichose und Histoplasmose bei immunkompetenten Patienten. – Genitalcandidiasis: akute oder rezidivierende Vaginalcandidiasis, Prophylaxe bei rezidivierender Vaginalcandidiasis (3 oder mehr Schübe pro Jahr). – Candida-Balanitis. Gegenanzeigen: Fluconazol darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluconazol, einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder verwandte Azole nicht angewendet werden. Bei Patienten, die eine Tagesdosis von 400 mg Fluconazol oder darüber in Mehrfachgaben erhalten, ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin aufgrund der Ergebnisse einer Multiple-Dose-Interaktionsstudie kontraindiziert. Bei Patienten unter einer Fluconazol-Behandlung ist die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern und über das Enzym CYP3A4 metabolisiert werden, wie Cisaprid, Astemizol, Pimozid und Chinidin, kontraindiziert. Liste der sonstigen Bestandteile: Laktose, Maisstärke, Povidon, Talk, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E171), Indigo Carmin (E132). Inhaber der Zulassung: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: J02AC01. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand: 02/2010

Alendronsäure „Interpharm“ 70 mg einmal wöchentlich Tabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 70 mg Alendronsäure (als Natriumalendronattrihydrat). Anwendungsgebiete: Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure vermindert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. Gegenanzeigen: – Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie; – Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen; – Überempfindlichkeit gegenüber Alendronsäure, anderen Bisphosphonaten oder einem der sonstigen Bestandteile; – Hypokalzämie. Hilfsstoffe: Mikrokristalline Zellulose, Laktose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Interpharm ProduktionsgmbH, 1160 Wien. Verschreibungs- und Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 11/2006

Flucosept 50/100/200 mg Kapseln Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Kapsel enthält 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Fluconazol. Anwendungsgebiete: Behandlung von Mykosen, die durch Fluconazol-empfindliche Pilze hervorgerufen werden. Die Therapie mit Flucosept kann eingeleitet werden, noch bevor die Ergebnisse von Kulturen oder anderen Laboruntersuchungen bekannt sind. Nach deren Vorliegen sollte die Therapie entsprechend angepasst werden. Schleimhaut-Candidosen einschließlich oropharyngealer, ösophagealer, mukokutaner und chronisch-atrophischer oraler Candidose (Stomatopathie bei Zahnprothesenträgern), nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen, Candidurie. Es können sowohl Patienten mit normaler als auch geschwächter Immunabwehr behandelt werden; Rezidivprophylaxe oropharyngealer Candidiasis bei AIDS-Patienten; Systemcandidosen einschließlich Candida-Sepsis, disseminierte und andere invasive Candida-Infektionen (Infektionen des Peritoneums, des Endokards, der Augen, der Lunge und des Harntrakts); auch im Rahmen der Behandlung von malignen Erkrankungen, unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie oder beim Vorliegen anderer prädisponierender Faktoren für eine Candida-Infektion (z. B. Patienten auf Intensivstationen); Kryptokokkose, einschließlich Kryptokokken-Meningitis sowie Infektionen anderer Organe (z. B. Lunge, Haut). Es können sowohl Patienten mit normaler als auch geschwächter Immunabwehr behandelt werden; Dauerbehandlung zur Rezidivprophylaxe der Kryptokokkose bei AIDS-Patienten; Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die aufgrund einer Zytostatika- oder Strahlentherapie für Pilzinfektionen prädisponiert sind. Dermatomykosen, wie z. B. Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (Onychomykose), in Fällen, wo eine systemische Behandlung angezeigt ist; Tiefe endemische Mykosen, einschließlich Kokzidioidomykose, Parakokzidioidomykose, Sporotrichose und Histoplasmose bei immunkompetenten Patienten; Genitalcandidiasis: akute oder rezidivierende Vaginalcandidiasis, Prophylaxe bei rezidivierender Vaginalcandidiasis (3 oder mehr Schübe pro Jahr); Candida-Balanitis. Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fluconazol, einem Bestandteil des Präparates oder anderen Azolen; Gleichzeitige Anwendung von Cisaprid aufgrund des Auftretens kardialer Nebenwirkungen einschließlich Torsade de pointes. Vorsicht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Basierend auf den Ergebnissen einer Multiple-Dose-Studie ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin kontraindiziert bei Patienten, die Fluconazol in täglichen Dosen von 400 mg oder mehr, an einem oder mehreren Tagen, erhalten (siehe Wechselwirkungen). Hilfsstoffe: Laktose, Maisstärke, Povidon, Talk, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E171), Indigo Carmin (E132). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Antimykotikum (Triazolderivat). Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 01/2006

Adolorin® Ibuforte 400 mg Dragees Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Dragee enthält 400 mg Ibuprofen. Anwendungsgebiete: Zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen wie Menstruationsschmerzen, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schmerzen bei Erkältungskrankheiten. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Ibuprofen oder einen anderen Bestandteil, hämorrhagische Diathese, bestehende Magen-Darm-Ulcera. Hilfsstoffe: Alginsäure, Carnaubawachs, mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Carboxymethylcellulose-Natrium, Polyvidon, Magnesiumstearat, Maisstärke, Saccharose, Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid. Zulassungsinhaber: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp-frei mit W10, apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Propionic acid derivatives, ATC-Code: M01AE. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 11/2009

Fachkurzinformation zu Seite 29:

Duphaston 10 mg Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg Dydrogesteron. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400 sowie Farbstoff Titandioxid E171. Wirkstoffgruppe/ATC-Code: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems/G03DB01. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung aller gynäkologischen Störungen, bei denen eine Gestagentherapie angezeigt ist: 1) Absoluter oder relativer Progesteronmangel: Prämenstruelles Syndrom, Infertilität infolge nachgewiesener Corpus-luteum-Insuffizienz, Dysmenorrhö, Endometriose; 2) Hormonsubstitutionstherapie: Zusatztherapie im Rahmen einer Estrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus. Gegenanzeigen: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Bekannte oder vermutete progesteronabhängige Neoplasmen; – Schwere Leberfunktionsstörungen; – Dubin-Johnson-Syndrom (konstitutionelle Hyperbilirubinämie); – Rotor-Syndrom (idiopathische Hyperbilirubinämie); – Vorausgegangene oder bestehende Lebertumore; – Nicht abgeklärte Genitalblutungen; – Herpes gestationis; – Vorangegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse, Thrombophlebitiden oder kardiovaskuläre Erkrankungen; – Für die kombinierte Behandlung mit einem Estrogenmonopräparat sind die Gegenanzeigen für die Anwendung von Estrogenen in Kombination mit Gestagenen (wie z. B. Dydrogesteron) zu beachten. Inhaber der Zulassung: Abbott Products GmbH, 1230 Wien. Rezept- und Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 01/2011.

Für die wichtigsten Momente im Leben...



Fachkurzinformation siehe Seite 32, 33