

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

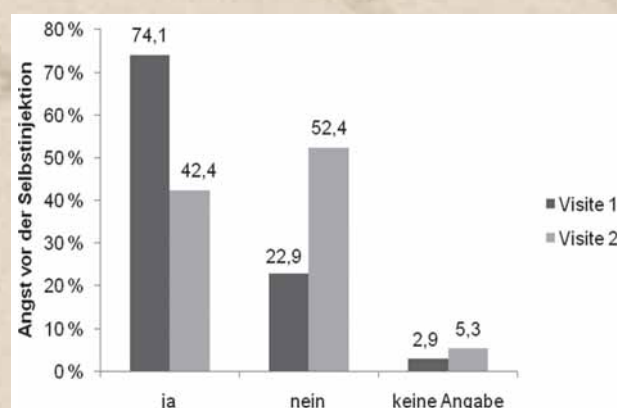
Aktuelles

Mitteilungen der Schweizerischen
Menopausegesellschaft

News-Screen

Für Sie gelesen

Pharma-News



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

Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausegesellschaft

Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft
für Andropause und Menopause (SLAM)

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

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

P.b.b. GZ072037636M. Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf. Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Estradot®
17β-estradiol

oestrogel®
17β-estradiol

UTROGESTAN®
micronised progesterone



Körperidentische Hormone.

Körperidentische Hormone gegen menopausale Beschwerden¹. Die Kombination von transdermalem 17β-Estradiol und mikronisiertem Progesteron zeigt keine Evidenz für ein erhöhtes Brustkrebs- und Thrombose-Risiko²⁻⁵.

1. Arzneimittelkompendium der Schweiz; <http://www.kompendium.ch>

2. Fournier A et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int. J. Cancer 2005; 114: 448–454

3. Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107(1): 103–111

4. Espie M et al. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. Gynecological Endocrinology, 2007; 23(7): 391–397

5. Canonico M et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. Circulation 2007; 115: 840–845

Estradot® 25/37,5/50/75/100® Z: Transdermales Pflaster (DOT), das 25, 37,5, 50, 75 oder 100 µg/24 h Estradiol abgibt. Excip. ad praep. I: Behandlung der Symptome des Estrogenmangels infolge der natürlichen od. künstlichen Menopause. Vorbeugung od. Verzögerung einer durch Estrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen zur Prävention der Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln nicht in Frage kommt, od. bei Frauen die gleichzeitig an behandlungsbedürftigen Symptomen des Estrogenmangels leiden. Bei Frauen mit intaktem Uterus muss die Estrogensubstitution stets mit einem Gestagen ergänzt werden. D: Applikation alle 3–4 Tage. Niedrigst wirksame Dosierung anwenden, so kurz wie möglich behandeln. Einzelheiten: s. Kompendium. KI: Bekannter od. vermuteter Brustkrebs, bekannter od. vermuteter Endometriumkarzinom od. andere estrogenabhängige Neoplasie, diagnostisch nicht abgeklärte abnormale Vaginalblutung. Schwere Lebererkrankung. Dubin-Johnson-Syndrom u. Rotor-Syndrom, frühere od. bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bekannte Gerinnungsstörungen od. Thrombophilie, frühere od. bestehende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z. B. Angipect., Myokardinfarkt, Schlaganfall), Porphyrie, bekannte Überempfindlichkeit gegen Estrogene od. gegen andere Bestandteile von Estradot, bekannte od. vermutete Schwangerschaft, Stillzeit. VM: Nicht zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen einsetzen; erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolie (z. B. tiefe Venenthrombose od. Lungenembolie). Chirurg. Eingriffe, längere Immobilisation. Erhöhtes Brustkrebsrisiko. Monotherapie mit Estrogen: erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko bei Frauen mit intaktem Uterus. Restendometrios. Diagnostisch nicht abgeklärte persistierende vaginale Blutungen od. Spotting. Langandauernde Estrogenmonotherapie erhöht das Risiko von Endometriumkarzinomen, wenn die Behandlung nicht durch sequenzielle Gestagentherapie ergänzt wird. Erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. Demenz. Therapie sofort absetzen bei: Gelbsucht, Verschlechterung der Leberfunktion, signifikanter Blutdruckanstieg, Neuauftreten von migräneartigen Kopfschmerzen, Schwangerschaft od. falls eine der unter »KI« genannten Bedingungen eintritt. Flüssigkeitsretention möglich. Hypertriglyceridämie, Diabetes. Kontaktsensibilisierung, schwere Überempfindlichkeitsreaktion. Sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung bei Einsatz von Osteoporoseprophylaxe. IA: Präparate, welche arzneistoffmetabolische Enzyme induzieren, insb. Cytochrom P450 Enzyme. Antikonvulsiva, Meprobamat, Phenylbutazon, Antifektiva. Proteaseinhibitoren, Johanniskraut. UW: Sehr häufig: Spannungsgefühl in den Brüsten, Reaktionen an der Applikationsstelle nach Entfernen des Pflastes. Häufig: Depression, Kopfschmerzen, Migräne, Benommenheit, Nausea, Bauchschmerzen, Blähungen. Blutungsanomalien, Fluor vaginalis, Brustvergrößerung, Gewichtsveränderung, Ödem, Juckreiz und Ausschlag um die Applikationsstelle herum, Gelegentlich: Brustkrebs, Erbrechen, Alopecie, Hirsutismus, genitale Candidiasis, uterines Leiomyom, veränderte Libido. Selten und sehr selten: s. Arzneimittelkompendium. Liste B. Detaillierte Informationen: Arzneimittelkompendium der Schweiz oder www.documed.ch. Zulassungsinhaber: Novartis Pharma Schweiz AG, Bern.

Oestrogel® Z: 17β-Estradiol. I: Östrogenmangel-Symptome als Folge der Menopause. Prophylaxe der Osteoporose bei menopausalen Patientinnen. D: Niedrigste wirksame Dosierung anwenden, so kurz wie möglich behandeln. Täglich 1 Dosierungsmass od. 2 Hübe Oestrogel® (1,5 mg Oestradiol) auf Schultern und Arme applizieren. Die Dosierung muss individuell angepasst werden. Maximaldosierung: 5 g Gel/Tag. Bei Frauen mit intaktem Uterus durch eine Gestagentherapie ergänzen. KI: Mamma- oder Endometriumkarzinom, nicht behandelte Endometriumhyperplasie, nicht abgeklärte Vaginalblutungen, schwere Leberschäden, thromboembolische Störungen, Porphyrie, Überempfindlichkeit gegen Bestandteile, Schwangerschaft und Stillzeit. VM: Überwachung von Patientinnen mit einem Risiko von östrogenabhängigen Tumoren oder thromboembolischen Erkrankungen, Leiomyomen, Hypertonie, Lebererkrankungen, Epilepsie, Migräne, Diabetes, Endometriose, generalisierter Lupus erythematosus, Asthma, Otosklerose, Sichelzellanämie, Herz- oder Niereninsuffizienz, Ödemen, andauernde Blutungen, Tetanie und multipler Sklerose. Therapie sofort absetzen bei: Verschlechterung der Leberfunktion, Blutdruckanstieg, Wiederauftreten von Migräne, Schwangerschaft, venöse Entzündungen, grösserer Gewichtszunahme, Aug- oder Ohrenerkrankungen, koronaren Herzkrankheiten und Schlaganfall. IA: Antikonvulsiva, Antifektiva, Protease-Hemmer, Johanniskraut. UW: Gelegentlich: Hautveränderungen, Vaginalfloraänderung, Metrorrhagie, Endometriumhyperplasie, Spannungsgefühl in den Brüsten, Kopfschmerzen, Migräne, Ödeme und/oder Gewichtsveränderungen. Selten: Mastopathie, Brechreiz, Bauchkrämpfe, Blähung, Gallenlithiasis, Schwindel. Erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Endometriumkarzinom und thromboembolische Störungen. Liste B. Detaillierte Informationen: Arzneimittelkompendium der Schweiz oder www.documed.ch. Zulassungsinhaber: Vifor AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne.

Utrogestan® Z: Progesteron. I: Orale Verabreichung: prämenstruelles Syndrom, Menstruationsstörungen, Prämenopause, Menopause. D: Prämenstruelles Syndrom, unregelmässige Menstruation: 200 mg bis 300 mg/Tag während 10 Tagen. Menopause: 200 mg/Tag in Kombination mit einem Östrogen während 12 bis 14 Tagen des Zyklus. KI: Lebertumor, Leberleiden, Rotor- oder Dubin-Johnson-Syndrom, Genitalblutungen ungeklärter Ursache, Porphyrie, arteriell oder venösen thromboembolischen Störungen, Hirnblutungen, Neoplasien der Brust oder der Geschlechtsorgane, Herpes gestationis, Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe der Kapseln oder Erdnussallergie. VM: Jährliche gynäkologische Untersuchung, Mammographie. Abklärung der ausgiebigen oder unregelmässigen genitalen Blutungen. Sofortige Einstellung der Behandlung: thrombo-embolische oder thrombo-phlebitische Prozesse, cerebrale Apoplexie, Ikterus, Blutdruckerhöhung, generalisierten Pruritus, abnormale Leberparameter, Hepatomegalie, Lebertumor, Myom, schwere depressive Zustände. IA: Barbiturate, Antiepileptika, Rifampicin, Phenylbutazon, Spironolaktone, Griseofulvin, Ampicillin, Tetracycline, Antidiabetika, übermässiger Tabakkonsum, Alkoholkonsum. UW: Orale Verabreichung: Häufig: Amenorrhö, Verminderung des menstruellen Zyklus, unregelmässige Blutungen, Kopfschmerzen. Gelegentlich: Mastodynie, Schläfrigkeit, Schwindel, cholestatische Ikterus, Hautstörungen, gastrointestinale Störungen. Selten: Gewichtsschwankungen, Veränderung der Glukosetoleranz, anaphylaktischer Schock. Depression. Liste B. Detaillierte Informationen: Arzneimittelkompendium der Schweiz oder www.documed.ch. Zulassungsinhaber: Vifor AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne.

Editorial P. Stute	4
Verbesserung der Lebensqualität bei Kinderwunsch-Behandlung durch den Gebrauch patientenfreundlicher Follitropin-Fertigpens J. Bitzer, M. Emery	6
Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) T. Sander, A. Borcard	12

RUBRIKEN

Aktuelles

Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen P. Hadji, K. Lippuner, H. Concin, S. Scharla, M. Birkhäuser, A. Fahrleitner-Pammer, P. Stute, G. Finkensedt, H. Resch, A. Defèr, H.-W. Minne, J. D. Ringe, H. Dimai, V. Ziller	15
Prise de position du groupe d'experts trinational en matière d'ostéoporose Le traitement individualisé de l'ostéoporose : traitement séquentiel et groupes particuliers de patients P. Hadji, K. Lippuner, H. Concin, S. Scharla, M. Birkhäuser, A. Fahrleitner-Pammer, P. Stute, G. Finkensedt, H. Resch, A. Defèr, H.-W. Minne, J. D. Ringe, H. Dimai, V. Ziller	24
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausegesellschaft	32
News-Screen Menopause P. Frigo	35
Für Sie gelesen	37
Pharma-News	39
Impressum	38

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	G. Freude, Wien	J. Keckstein, Villach	W. Rossmannith, Karlsruhe
Ch. De Geyter, Basel	L. K. Fuith, Eisenstadt	M. Metka, Wien	H. R. Tinneberg, Gießen
A. D. Ebert, Berlin	S. Ginter, Luxemburg	A. O. Mück, Tübingen	R. Wenzl, Wien
D. Foth, Köln	J. C. Huber, Wien		

Editorial

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Nach einem hoffentlich der Vitamin-D-Eigenproduktion förderlichen Sommer(urlaub) dreht sich die aktuelle Ausgabe der Gynäkologischen Endokrinologie intensiv um das assoziierte Thema Knochen, Osteoporose und ihrer Behandlung. Wer schon einmal einen Blick auf die Empfehlungen der deutschsprachigen Nachbarländer geworfen hat, ist irritiert angesichts der Unterschiede: Obwohl durch die Namensgebung der Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften (DVO) den Anspruch erhebt, für die deutschsprachigen Länder „zuständig“ zu sein, besitzen in der Schweiz als mehrsprachiges Land allein die Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) Gültigkeit, da nur sie den nationalen Gegebenheiten (Kostenerstattung durch die obligatorische Krankenversicherung, Arzneimittelregulation durch Swissmedic) gerecht werden. Zur weiteren Verwirrung trägt ausserdem das weltweit validierte FRAX-Tool bei, mit dessen Hilfe das individuelle 10-Jahres-Frakturrisiko ermittelt werden kann, dessen Kalkulationsergebnis bisher aber weder in einem europäischen Land noch in den USA von behördlicher Seite für die Indikationsstellung einer spezifischen Osteoporosetherapie akzeptiert worden ist. Rechtlich gelten immer noch die bisherigen Indikationen, die auf den DXA-Definitionen der WHO beruhen. In Anbetracht der komplexen bzw. komplizierten Situation war es besonders vonnöten, dass sich Vertreter aus der Schweiz, Österreich und Deutschland treffen, um einen Konsens für die (Sequenz-) Therapie der weiblichen Osteoporose in verschiedenen Lebens- bzw. Vorerkrankungssituationen zu erörtern und die nationalen Unterschiede zu benennen. Das Ergebnis des trinationalen Austausches im Herbst 2010 lesen Sie hier!

Selbstverständlich sollen aber auch die reproduktionmedizinisch Interessierten nicht zu kurz kommen. Neben einer praxisrelevanten Übersicht zur Diagnostik und Therapie des Überstimulationssyndroms widmet sich der dritte Artikel dem wichtigen und oft zu kurz kommenden Thema Lebensqualität im Rahmen der Infertilitätsbehandlung mit Gonadotropinen.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und verbleibe bis zum nächsten Mal mit vielen Grüßen,

Ihre
Petra Stute

Éditorial

Chère consœur,
Cher confrère,

Après un été – et peut-être des vacances – que j’espère avoir été favorables à la production endogène de vitamine D, notre numéro actuel d’endocrinologie gynécologique se penche en détail sur un thème associé : les os, l’ostéoporose et les traitements correspondants. En jetant un regard sur les directives des pays germanophones voisins, on peut être troublé par les différences qui existent : bien que l’association faîtière des sociétés d’ostéologie de langue allemande (Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften, DVO) devrait, de par son nom, être compétente également pour la Suisse, seules les directives de l’Association suisse contre l’ostéoporose (ASCO) sont applicables en Suisse parce qu’elles seules sont en accord avec les conditions nationales (remboursement par l’assurance maladie obligatoire, régulation des médicaments par Swissmedic) présentes dans les différentes régions linguistiques de la Suisse. Pour compliquer encore les choses, les résultats calculés à l’aide de l’outil FRAX – un outil validé dans le monde entier pour l’évaluation du risque individuel de fractures sur 10 ans – ne sont encore acceptés par aucune autorité officielle (que ce soit en Europe ou aux États-Unis) pour établir l’indication d’un traitement spécifique de l’ostéoporose. D’après la loi, ce sont toujours les anciennes indications reposant sur les définitions de l’OMS pour l’ostéodensitométrie par DXA qui doivent être appliquées. Considérant cette situation complexe/compliquée, il était particulièrement important que des représentants suisses, autrichiens et allemands se réunissent pour discuter d’un consensus pour le traitement (séquentiel) de l’ostéoporose chez la femme dans différentes situations de la vie, avec différents antécédents médicaux, et qu’ils cernent clairement les différences nationales. Lisez ici les résultats de cet échange trinational qui a eu lieu en automne 2010 !

Bien entendu, les lecteurs et lectrices intéressés à la médecine de reproduction doivent également trouver leur compte. À côté d’un aperçu intéressant pour la pratique, informant sur le diagnostic et le traitement du syndrome d’hyperstimulation ovarienne, le troisième article se penche sur le thème important et souvent trop peu considéré de la qualité de vie dans le cadre du traitement de l’infertilité aux gonadotrophines.

Je vous souhaite une intéressante lecture !

Bien à vous,
Petra Stute



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

Résumé : Meilleure qualité de vie grâce au stylo injecteur de follitropine prêt à l'emploi dans le cadre du traitement des troubles de la fertilité. De nombreuses femmes avec un désir d'enfant inassouvi se soumettent à un traitement de procréation médicalement assistée avec stimulation ovarienne. Ceci inclut quotidiennement des injections sous-cutanées de gonadotrophines que les patientes peuvent s'administrer elles-mêmes. Cependant, les patientes craignent souvent les injections et les douleurs qui les accompagnent.

La présente étude d'observation a examiné comment l'utilisation du stylo injecteur prêt à l'emploi pour l'administration de follitropine alfa (Gonal-f®) influence la qualité de vie des patientes, avec les réponses de 170 femmes questionnées sur leurs craintes et leur satisfaction avec ce système d'administration. Les expériences ont été quantifiées à l'aide d'échelles analogiques numériques avant et après les cycles de traitement, puis comparées par la suite.

L'étude a montré que l'utilisation du stylo injecteur Gonal-f® réduit significativement la crainte des injections et des douleurs. De plus, les patientes étaient extrêmement satisfaites de ce dispositif d'administration. **J Gynäkol Endokrinol 2011 (Schweiz); 14 (3): 6–11.**

Mots clés : hormone folliculostimulante, infertilité, stylo injecteur prêt à l'emploi, satisfaction des patientes, qualité de vie

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 G α PPS (Gonal-f alfa Pen Post-Marketing Study) und G α PPS 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 G α PPS-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

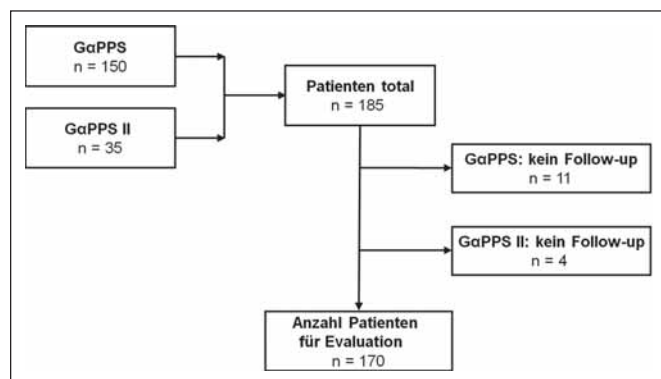


Abbildung 1: Patientenkollektive der G α PPS-Studien

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

($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 4$) 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

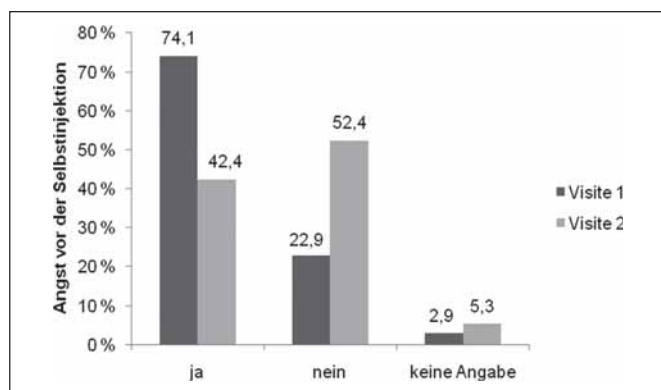


Abbildung 2: Angst vor der Selbstinjektion vor (Visite 1) und nach (Visite 2) der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 170$)

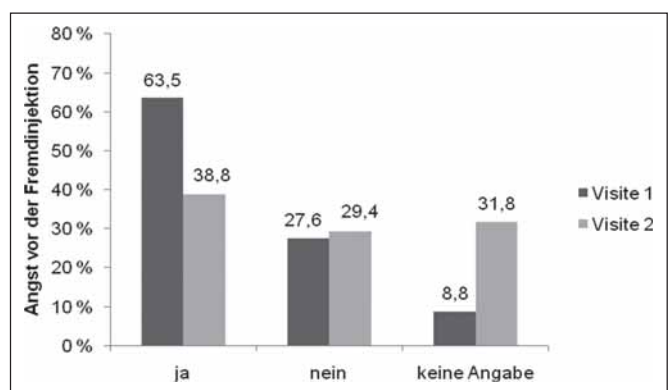


Abbildung 4: Angst vor der Fremdinjektion vor (Visite 1) und nach (Visite 2) der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 170$)

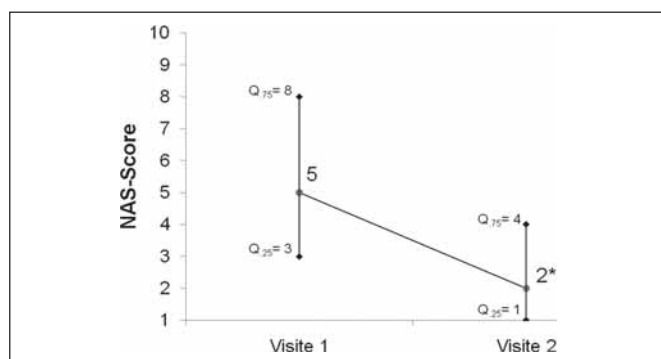


Abbildung 3: Veränderung des NAS-Scores (Median) bezüglich der Angst vor der Selbstinjektion vor und nach der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 121$). Q_{25} : unteres Quartil, Q_{75} : oberes Quartil, * $p < 0,001$ (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)

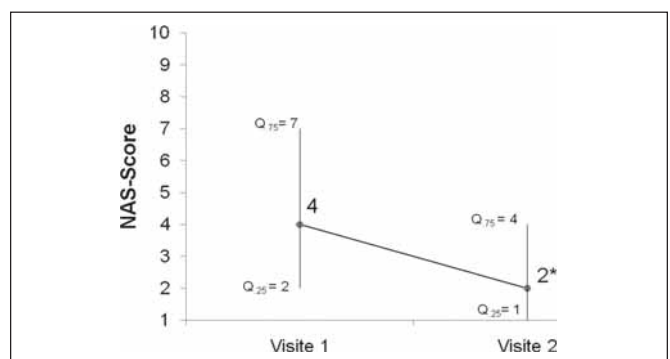


Abbildung 5: Veränderung des NAS-Scores (Median) bezüglich der Angst vor der Fremdinjektion vor und nach der Behandlung mit Gonal-f®-Pen ($n = 82$). Q_{25} : unteres Quartil, Q_{75} : oberes Quartil, * $p < 0,001$ (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)

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 bestätigten 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.

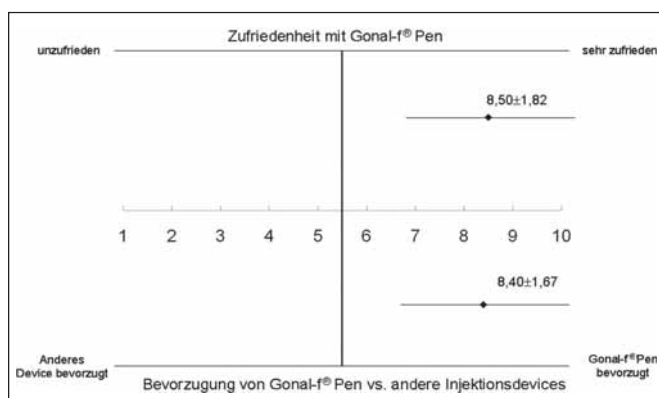


Abbildung 6: Patientenzufriedenheit mit Gonal-f®-Pen (n = 170) und Bevorzugung gegenüber anderen Injektionshilfen (n = 82); Mittelwert ± Standardabweichung

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:

1. Shahid S. Depression in infertile couples. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 395–6.
2. 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.
3. 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.
4. Jacob MC, McQuillan J, Greil AL. Psychological distress by type of fertility barrier. *Hum Reprod* 2007; 22: 885–94.
5. 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.

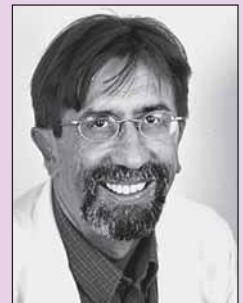
16. Calaf Alsina J, Ruiz Balda JA, Romeu Sarrió A, et al. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *BJOG* 2003; 110: 1072–7.

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 alfa 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.

Résumé : Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) est une complication relativement fréquent de la procréation médicalement assistée, respectivement de la stimulation ovarienne. En pathophysiologie le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) semble être le médiateur causant une hyperperméabilité capillaire entraînant une fuite des liquides dans le milieu extravasculaire. Les jeu-

nes femmes avec des troubles hyperandrogènes du cycle et avec le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ont un risque élevé et une induction de l'ovulation avec l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) devrait être évitée. Les signes cliniques, les mesures de prévention et le traitement sont discutés dans le but d'atteindre des taux de complications autant bas et des taux des grossesses autant élevés que possible. **J Gynäkol Endokrinol 2011 (Schweiz); 14 (3): 12–4.**

Mots clés : syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), procréation médicalement assistée (PMA), induction de l'ovulation, hormone chorionique gonadotrope (hCG), protocole antagonist

■ 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.

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

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

Objektive Kriterien

Aszites 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-

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 Hydroxyethylstärke (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 Cystofix
- 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 Universitäts-frauenklinik 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.



Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose*

Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen

P. Hadji¹, K. Lippuner², H. Concin³, S. Scharla⁴, M. Birkhäuser⁵, A. Fahrleitner-Pammer⁶, P. Stute⁷, G. Finkstädt⁸, H. Resch⁹, A. Defèr¹⁰, H.-W. Minne¹¹, J. D. Ringe¹², H. Dimai¹³, V. Ziller¹

■ Einleitung

Die Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Diagnoseerstellung einer Osteoporose beträgt heute zumeist noch viele Jahre bis Jahrzehnte. Aufgrund der demographischen Entwicklung erfährt diese Zeitspanne eine ständige Verlängerung. So muss das individuelle Therapiekonzept wohlüberlegt sein, um ein optimales Risiko-Nutzen-Verhältnis zu gewährleisten.

Alle in den DVO-S3-Leitlinien empfohlenen Substanzen haben in Studien signifikante Effekte auf den klinisch relevanten Endpunkt der Frakturrate gezeigt. Allerdings weisen gerade Veröffentlichungen der vergangenen Jahre auf mögliche seltene, aber schwere Nebenwirkungen unter Langzeittherapien hin. Dies trifft vor allem auf die Bisphosphonate zu. Berichte über Komplikationen wie Kieferosteonekrose, Nierentoxizität oder atypische Frakturen haben Diskussionen ausgelöst und für Verunsicherung in Fachgruppen und in der Bevölkerung gesorgt.

Vor dem Hintergrund dieser Sicherheitsbedenken, aber auch im Sinne eines idealen zeitbezogenen Therapiemanagements, ergibt sich daher eine Rationale für Sequenztherapien mit alternierenden Medikamenten. Unter Ausnutzung verschiedener Wirkmechanismen könnte für jeden Patienten ein individuell angepasstes Therapiekonzept erstellt werden. Aufgrund des Mangels an Daten zur Sequenztherapie müssen Empfehlungen, die über 5 Behandlungsjahre hinausreichen, jedoch generell als Expertenempfehlung und nicht als evidenzbasiert angesehen werden.

■ Sicherheitsaspekte der Langzeitbehandlung

Eine umfangreiche Datenlage zu Langzeitnebenwirkungen liegt für die Gruppe der Bisphosphonate vor, wobei im Speziellen

folgende Kernbereiche genauer in der Literatur beschrieben wurden: atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, Vorhofflimmern und Nierentoxizität. Diese Studienergebnisse fielen teilweise sehr widersprüchlich aus.

Bisphosphonate

So wurde nach der Markteinführung von Alendronat über ein gehäuftes Auftreten von Ösophagitiden und hämorrhagischen Ulzerationen berichtet.

Bei den so genannten atypischen Femurfrakturen handelt es sich um subtrochantäre und diaphysäre Frakturen mit von lateral nach medial verlaufender, horizontaler oder schräger Frakturlinie ohne adäquates Trauma. Typisch ist eine Verdickung der Kortikalis. Atypische Femurfrakturen wurden mit einer Bisphosphonat-Verwendung in Verbindung gebracht, die Analyse von Black ergab allerdings keine Risikoerhöhung durch die Therapie [1]. Charakteristische Beschwerden (Schmerzen in Leiste und Hüfte) sollten frühzeitig Anlass zu einer diagnostischen Abklärung mittels Röntgen bzw. Schnittbildverfahren geben. Die typische kortikale Verdickung kann in einigen Fällen auch im Rahmen einer DXA-Untersuchung dargestellt werden. Inwieweit hieraus therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollten, ist derzeit noch unklar.

Über seltene Fälle von Kieferosteonekrosen (ONJ) wird im Zusammenhang mit zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen gehäuft bei Krebspatienten berichtet; hierbei fanden sich in klinischen Studien Inzidenzen von 1–2 % [2]. Bei Patienten mit Osteoporose stellt dies eine außerordentlich selten berichtete Nebenwirkung dar. Zu beachten sind in jedem Fall Unterschiede zwischen onkologischen und osteologischen Studiendaten. Wie neuere Daten zeigten, ist die zeitliche Assoziation zwischen dem Eingriff und der Bisphosphonatgabe entscheidend, weshalb – wie auch von der Deutschen Gesellschaft für Senologie empfohlen – die Therapie 6 Wochen vor sowie nach einer kieferchirurgischen Manipulation pausiert werden sollte [3].

Ein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern wurde ebenfalls beschrieben; rezente Evidenz wie eine Metaanalyse aus 2010 widerlegt aber eine signifikante Inzidenzerhöhung. Dass Zoledronat eine gewisse Nierentoxizität in Form transientser Kreatinin-Erhöhungen bedingt, ist bekannt. Vor jeder Infusion muss entsprechend der Fachinformation jeweils routinemäßig die Nierenfunktion geprüft werden.

Denosumab

Auch andere medikamentöse Therapieoptionen zeigen ein Nebenwirkungsprofil, das individuell berücksichtigt werden sollte.

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg, ²Poliklinik für Osteoporose, Inselspital, Universitätsspital Bern, ³Abteilung für Gynäkologie und Frauenheilkunde, Landeskrankenhaus Bregenz, ⁴Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall, ⁵Schweiz. Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO/ASCO), Basel; Prof. em. Universitäts-Frauenklinik Inselspital, Bern, ⁶Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz, ⁷Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, ⁸Labor für Endokrinologie und Osteologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck, ⁹II. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, ¹⁰Praxis für Allgemeinmedizin, Dresden, ¹¹Abteilung für Osteologie und Endokrinologie, Klinik „Der Fürstenhof“, Bad Pyrmont, ¹²Medizinischen Klinik 4 Endokrinologie, Klinikum Leverkusen, ¹³Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik Graz

* Nachdruck aus J Miner Stoffwechs 2011; 18 (Sonderheft 2): 35–50.

So weisen z. B. Studiendaten zum RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab auf ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen hin, die auch zur Hospitalisation führen können (Endokarditis!) [4]. Hier muss zwischen dem Nebenwirkungsprofil in den onkologischen und den osteologischen Studien differenziert werden, da es sich um sehr unterschiedliche Patientenkollektive mit unterschiedlichen Ausgangscharakteristika und Begleitmedikationen handelt.

Auch unter dieser stark antiresorptiv wirksamen Therapie werden im Zusammenhang mit zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen bei Krebspatienten selten ONJ-Fälle (1–2 % in klinischen Studien) beobachtet [2]. Eine abschließende Bewertung der Langzeitriskien ist aufgrund der kurzen Zulassungsdauer derzeit noch nicht möglich.

SERMs

Unter der Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen wurde eine erhöhte Inzidenz venöser Thromboembolien dokumentiert, insbesondere bei vorbestehenden thromboembolischen Risiken und in den ersten Therapiemonaten. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (z. B. Herzinfarkt) zeigte sich im Rahmen der RUTH-Studie ein leicht erhöhtes Risiko für fatale zerebrale Insulte [5]. In Bezug auf die Langzeittherapie konnten in MORE und CORE über 8 Jahre keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nachgewiesen werden [6, 7]. Das Nebenwirkungsprofil des neuen SERM Bazedoxifen ist mit jenem von Raloxifen vergleichbar.

Strontiumranelat

Sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie mit Strontiumranelat werden als Nebenwirkungen venöse Thromboembolien, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Übelkeit und Diarrhö beschrieben [8]. Beobachtet wurde des Weiteren ein seltenes Auftreten des DRESS- („Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms“-) Syndroms als hypererge Arzneimittelreaktion im Zusammenhang mit der Strontiumranelat-Applikation.

Parathormon

In der Zulassungsstudie von Teriparatid wurde selten eine Hyperkalzämie und -kalzurie beobachtet. Bei Parathormon-Präparaten stellt sich die Frage der Langzeit-Tolerabilität in der Klinik nur bedingt, da die Anwendung auf 24 Monate beschränkt ist. Lediglich in tierexperimentellen Untersuchungen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Osteosarkomentstehung gezeigt, wobei diese Ergebnisse nicht 1:1 auf die klinische Pra-

xis übertragbar sind und bislang auch kein Fall eines Osteosarkoms unter der Anwendung eines Parathormons beschrieben wurde.

■ Spezielle Patientengruppen im Fokus

Die frühe postmenopausale Frau

Definitionsgemäß bezieht sich die frühe Postmenopause auf die ersten 5 Jahre nach der letzten Regelblutung, d. h. typischerweise auf die Altersgruppe von 51–56 Jahren. In dieser Phase überwiegen klimakterische Symptome (50–85 % der Frauen), in erster Linie Hitzewallungen.

Eine Osteoporose wird in dieser Altersgruppe nur selten diagnostiziert. Gegenüber gleichaltrigen Männern ist das Frakturrisiko jedoch höher. Insgesamt findet sich jedoch ein kaum ausgeprägtes Bewusstsein in Bezug auf die möglicherweise bestehende, individuelle Frakturgefährdung: Wie eine Befragung > 55-jähriger Frauen in 10 Ländern zeigt, schätzen die meisten ihr Frakturrisiko als sehr gering ein [9]. Günstig ist die hohe Bereitschaft der Frauen, an Vorsorgeuntersuchungen (Zervixabstrich, Mammographie) teilzunehmen sowie ihre gute Compliance (2/3 nehmen regelmäßig ihre Medikamente ein).

Die genannten Charakteristika prädestinieren die frühe postmenopausale Frau für eine Raloxifen-Therapie bei Fehlen ausgeprägter klimakterischer Beschwerden. Als Indikation gilt in erster Linie ein erhöhtes Frakturrisiko, das vorliegen muss, damit Behandlungsbedarf besteht. Dabei kommt das Thema der Prävention auch im Hinblick auf Brustkrebs zum Tragen, da sich Mammakarzinome im Mittel im Alter von 63 Jahren manifestieren (Abb. 1). Ein Drittel der Erstdiagnosen wird vor der frühen Postmenopause gestellt.

Die Patientin mit hohem Mammakarzinomrisiko

Raloxifen hat sich in allen Studien übereinstimmend als primärpräventiv in Bezug auf die Inzidenz des Östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinoms (entspricht 60–70 % aller postmenopausalen Karzinome) erwiesen. MORE und CORE erbrachten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome nach 8-jähriger Raloxifen-Therapie um 66 % ($p < 0,001$; Abb. 2) [11]. Dieser Effekt ist vom Vorhandensein der in die Subgruppenanalyse aufgenommenen Risikofaktoren (Alter, Alter bei Eintritt der

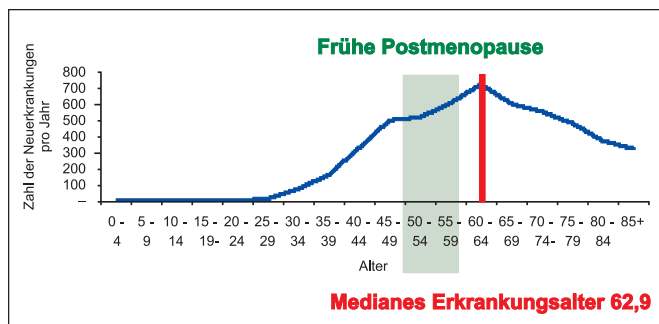


Abbildung 1: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Inzidenz in der Schweiz in den Jahren 2003–2007, jährlicher Mittelwert (mod. nach [10]).

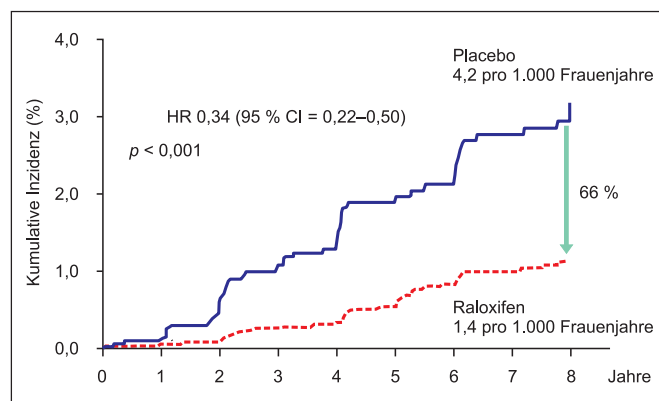


Abbildung 2: Reduktion der Inzidenz invasiver Mammakarzinome unter einer Raloxifen-Therapie über 8 Jahre in MORE und CORE (mod. nach [11]).

Menopause, BMI, Östradiolspiegel, vorangegangene Östrogen-Progesteron-Therapie, Familienanamnese in Bezug auf Mammakarzinom, Knochenstatus) unabhängig [12]. Bei Östrogenrezeptor-negativen Karzinomen wurde kein Unterschied zu Placebo gesehen.

Die an 19.747 postmenopausalen Frauen durchgeführte STAR-Studie („Study of Tamoxifene and Raloxifene“) stellte fest, dass auch Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko von Raloxifen profitieren [13]. Hier zeigte Raloxifen im Verlauf eines 5-jährigen „Follow-up“ Äquipotenz gegenüber Tamoxifen. Insgesamt führen alle Vertreter der Gruppe der SERMs (Tamoxifen, Raloxifen, Lasofoxifen) verglichen mit Placebo zu einer Senkung des Risikos für ein invasives Mammakarzinom, wie eine Metaanalyse aller großen primären Präventionsstudien bestätigt (Abb. 3) [14].

Anhand einer unter Verwendung von Risikoalgorithmen durchgeführten Modellrechnung konnte die Kosteneffektivität einer 5-jährigen Primärprävention mit Raloxifen bei jungen postmenopausalen Frauen, die sich unterhalb der klassischen DVO-10-Jahres-Frakturrisikoschwelle von 30 % befanden, nachgewiesen werden [15]. Bei einem FRAX®-basierten Frakturrisiko von 15–19,9 % war Raloxifen auch dann kosteneffektiv, wenn ein niedriges Mammakarzinom-Risiko bestand. Die Kosten pro gewonnenem QALY („Quality-adjusted Life Year“) lagen zwischen US\$ 22.000 (55-jährige Patientin, 5%iges Risiko für ein invasives Karzinom und 15–19,9%ige Frakturwahrscheinlichkeit) und US\$ 110.000 (1%iges Karzinomrisiko und 5–9,9%ige Frakturwahrscheinlichkeit).

In der Osteoporose-Behandlung kommt dieses präventive Potenzial von Raloxifen klinisch zum Tragen, da sich die Therapie diesbezüglich von anderen Substanzen unterscheidet. Der Effekt auf die Brustkrebs-Risikoreduktion ist für die Indikationsstellung und die Argumentation gegenüber der Patientin (im Sinne eines „Added Value“) relevant.

Im Gegensatz zu den USA besteht in Europa jedoch keine Zulassung für Raloxifen in der Primärprävention des Mammakarzinoms. Erschwert wird ein entsprechender Einsatz auch durch Einschränkungen der therapeutischen Bewegungsfreiheit vonseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen, beispielsweise durch die vorgeschriebenen Alendronsäure-Generikaquoten, wie dies etwa in Deutschland der Fall ist.

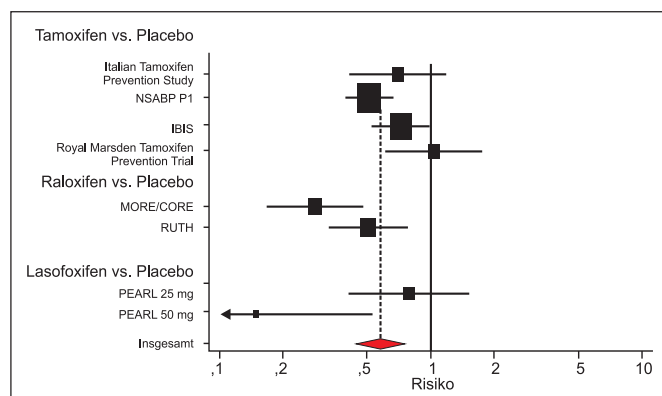


Abbildung 3: Konsistente Senkung des Risikos für die Entstehung invasiver Mammakarzinome durch die SERMs Tamoxifen, Raloxifen und Lasofoxifen (mod. nach [14]).

Die osteopenische Patientin

Raloxifen ist eine der wenigen Substanzen, die evidenzbasiert bereits im Stadium der Osteopenie eingesetzt werden könnten, wodurch sich das Fortschreiten zur Osteoporose verhindern ließe. Die Effektivität von Raloxifen in diesem Zusammenhang konnte in mehreren Studien bestätigt werden. Eine internationale Multicenter-Studie verglich an 601 Frauen (2–8 Jahre postmenopausal) mit Osteopenie bzw. normalen Knochendichtewerten (durchschnittlicher T-Score –1 SD) über 2 Jahre Raloxifen 30 mg/60 mg/150 mg mit Placebo [16]. Während im Placebokollektiv die Resorptionsmarker konstant blieben und die Knochendichte absank, fand sich unter allen 3 Raloxifen-Dosierungen eine Abnahme der Knochenresorptionsmarker bei gleichzeitig ansteigender Knochendichte. Teilnehmerinnen der MORE-Studie mit einem T-Score > –2,5 SD erfuhren unter Raloxifen 60 mg im Vergleich zu Placebo eine signifikante Risikosenkung für vertebrale Frakturen um 47 % (Abb. 4) [17].

Die Indikationsstellung setzt allerdings eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung voraus, da eine Eingrenzung der infrage kommenden Patientengruppe im Sinne der DVO-Leitlinien (bzw. SVGO-Guidelines in der Schweiz, www.svgo.ch) sowie auch aus ökonomischen Gründen notwendig ist. Zusätzlich zum T-Score soll die Bewertung von Risikofaktoren (Mammakarzinom, Insult) in die klinische Beurteilung einfließen.

Die Patientin mit Niereninsuffizienz

Bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 35 ml/min) besteht eine Kontraindikation gegen die Bisphosphonat-Therapie. Mögliche Alternativen sind Denosumab und Raloxifen, da diese Substanzen nur in vernachlässigbarem Umfang über die Niere ausgeschieden werden (hierzu bitte aktuelle Fachinformation beachten). Eine Analyse der MORE-Studie ergab keine Interaktion zwischen dem Raloxifen-Effekt (Knochendichtezuwachs, Frakturunizidenz) und der Nierenfunktion [18]. Diese Unabhängigkeit der Wirkung wurde auch für Denosumab in der FREEDOM-Studie belegt [19], wobei allerdings in der Gruppe mit der schwersten Nierenfunktionseinschränkung (Stadium IV, Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) die Fallzahlen sehr niedrig waren, sodass derzeit noch keine abschließende Bewertung möglich ist.

Der Verdacht auf eine renale Osteopathie muss immer Anlass zu einer entsprechenden Abklärung geben. Im Stadium IV der Nierenfunktionseinschränkung soll der Therapie unbedingt eine

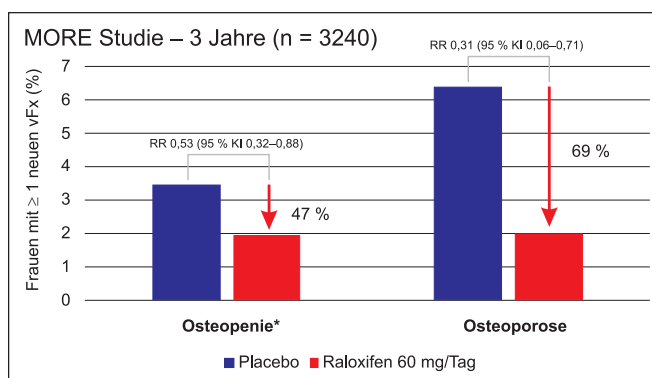


Abbildung 4: Raloxifen-Effekt auf die Häufigkeit vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie und Osteoporose (mod. nach [17]).

internistisch-nephrologische Abklärung vorausgehen, da hier bereits die Komponente des sekundären Hyperparathyreoidismus führend sein kann und konservative Untersuchungen (Marker, DXA) keinen Aufschluss über den tatsächlichen Knochenstoffwechsel geben. Eine nephrologische und weiterführende osteologische Abklärung (ggf. Biopsie) wird auf jeden Fall empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance < 30 ml/min beträgt.

Die Patientin mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

Für eine pathophysiologische Assoziation der Osteoporose mit kardiovaskulären Erkrankungen existieren zahlreiche Hinweise. Auch in der Praxis fällt auf, dass die überwiegende Mehrzahl der Osteoporosepatientinnen gleichzeitig kardiovaskulär belastet ist. Forscher gehen von einer Mineralisationsstörung als Grundlage beider Entitäten aus (vaskuläre Kalzifizierung) [20, 21]. Außer Frage stehen gemeinsame genetische Faktoren sowie gemeinsame Risikofaktoren (Zigarettenkonsum, Östrogenmangel, Mangel an Vitamin D und K, freie Radikale, Diabetes mellitus etc.).

Eine niedrige Knochendichte ist unabhängig von Alter, körperlicher Aktivität, BMI oder anderen Kofaktoren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und der damit zusammenhängenden Mortalität verbunden [22–24]. Bei postmenopausalen Frauen findet sich häufig eine periphere und koronare Atherosklerose [25, 26]. Eine Korrelation wurde in einer Studie bei älteren Frauen weiters zwischen dem Anstieg des systolischen Blutdrucks im Rahmen einer Hypertonie und dem Knochenverlust am Schenkelhals etabliert [27].

Zur Frage möglicher Zusammenhänge zwischen Osteoporose und kardiovaskulärem Risiko ist die Studienlage mit Raloxifen am differenziertesten. In MORE und CORE konnte weder kurz- noch langfristig eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im Zusammenhang mit der Raloxifen-Therapie festgestellt werden [6, 7]. Frauen mit erhöhtem Risiko zeigten in MORE über 4 Jahre unter Raloxifen sogar eine signifikant verringerte Wahrscheinlichkeit für akute kardiovaskuläre Ereignisse und tödliche sowie nicht tödliche Schlaganfälle (Reduktion um 40 % bzw. 62 %). In der RUTH-Studie wurde andererseits ein erhöhtes Risiko für tödliche Schlaganfälle unter Raloxifen gezeigt; bei genauerer Betrachtung bezieht sich dieses allerdings nur auf die Patientinnen mit einem Framingham-Risikoscore > 13 [5]. Keine Änderung manifestierte sich in der Studie in Bezug auf koronare Ereignisse, obwohl ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ein Einschlusskriterium darstellte.

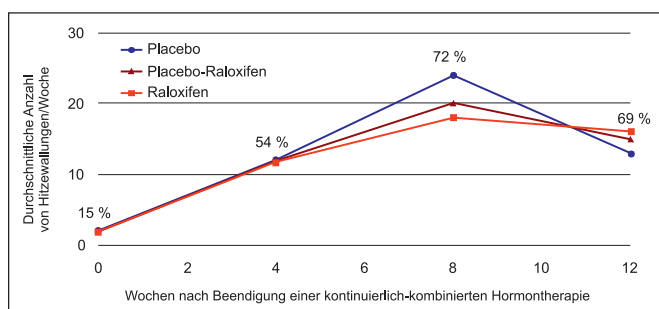


Abbildung 5: Switch einer HRT zu Raloxifen: fehlende Zunahme von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo (mod. nach [29]).

■ Überblick über die Datenlage zu Sequenztherapien

Zur Thematik der Sequenztherapie bei Osteoporose finden sich in der Literatur nur wenige Studien. Die Fallzahlen in diesen Untersuchungen sind meist sehr gering und es liegen keine Frakturdaten vor, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

HRT → SERM

Ein SERM stellt eine denkbare und sinnvolle Fortsetzung einer HRT dar. Die Praktikabilität eines langsamen Switches konnte in der Studie von Davis demonstriert werden, in der Patientinnen im Anschluss an die HRT randomisiert Raloxifen zusätzlich zu transdermale, niedrig dosiertem Östrogen- oder einem Placebo-Patch erhielten [28]. Nach der doppelblinden Phase wurden alle Teilnehmerinnen auf ein Placebo-Patch zusammen mit Raloxifen (60 mg zuerst jeden 2. Tag und dann täglich) umgestellt. Unter der Verabreichung des transdermalen Östrogens resultierte eine signifikant höhere Patientenzufriedenheit.

Eine multizentrische Studie an 266 Frauen zeigte, dass es bei Umstellung einer HRT zu Raloxifen im Vergleich zu Placebo zu keiner Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Hitzewallungen und Nachtschweiß kam (Abb. 5) [29]. Dieser Switch könnte auch ohne Wash-out-Periode durchgeführt werden.

Antiresorptive Therapie → Teriparatid

Ettinger et al. prüften den Effekt von Teriparatid auf die Knochendichte im Anschluss an eine antiresorptive Therapie mit Raloxifen oder Alendronat [30]. Nach Raloxifen-Vorbehandlung fand sich im Vergleich zur Alendronat-Vorbehandlung eine stärkere Zunahme der Knochendichte und eine ausgeprägtere Veränderung der Knochenumbau-marker (Abb. 6).

Die Therapie mit Teriparatid wird besonders bei antiresorptiv vorbehandelten Patientinnen mit schwerer Osteoporose als sichere und gut tolerierte Behandlungsform bewertet; der Switch von einem Bisphosphonat erfordert keinen Wash-out. Eine 24-monatige Parathormon-Behandlung ist unabhängig von einer vorangegangenen antiresorptiven Therapie mit einem signifikanten Knochendichteanstieg an Wirbelsäule und Hüfte verbunden [31].

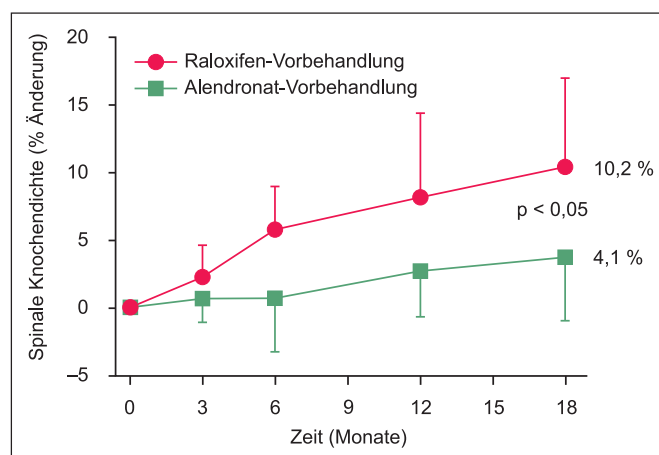


Abbildung 6: Stärkerer Zuwachs der vertebralen Knochendichte unter Teriparatid bei mit Raloxifen vorbehandelten Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen nach Alendronat-Vortherapie (mod. nach [30]).

Parathormon → antiresorptive Therapie

In der randomisierten, kontrollierten EUROFORS-Studie wurde die Sequenz Teriparatid-Raloxifen geprüft [32]. Diese Untersuchung zeichnet sich durch ein relativ großes Patientenkollektiv von > 500 Patientinnen aus (Durchschnittsalter 69 Jahre, Menopause seit ≥ 2 Jahren), die an 95 europäischen Zentren rekrutiert wurden. Die Teilnehmerinnen erhielten Open-Label entweder Teriparatid alleine über 24 Monate oder Sequenzen aus Teriparatid und Raloxifen bzw. Teriparatid und Kalzium + Vitamin D, wobei jedes Schema jeweils 12 Monate verabreicht wurde (Abb. 7). Zu den Einschlusskriterien zählten ein T-Score $\leq -2,5$ SD und mindestens eine Fragilitäts-Fraktur in den vergangenen 3 Jahren.

Die kontinuierliche Teriparatid-Therapie über mehr als 12 Monate bewirkte einen stetigen Anstieg der lumbalen Knochendichte, während ein Switch auf Kalzium und Vitamin D von einem Abfall gefolgt war (Abb. 8) [33]. Durch die Umstellung auf Raloxifen wurde eine Stabilisierung der Knochendichte an allen Messorten erreicht.

Adami et al. stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer unmittelbar im Anschluss an eine einjährige Teriparatid-Behandlung initiierte Raloxifen-Therapie und einem verzögerten Switch fest [34]. Dies steht im Widerspruch zur Untersuchung von Black, in der die Gabe von Alendronat nach einer 12-monatigen Behandlung mit PTH (1-84) gegenüber anderen Therapieschemen zur markantesten Steigerung der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals führte [35]. Diese Studie etablierte die Notwendigkeit einer Sequenztherapie mit einem Antiresorptivum im Anschluss an die PTH-Gabe im Sinne einer Erhaltung der Knochenstruktur und Knochendichte.

Bisphosphonat → Strontiumranelat

Die prospektive Untersuchung von Busse, die auf histomorphometrischen Analysen gepaarter Beckenkambibiopsien basierte, erbrachte eine Verbesserung der trabekulären Mikroarchitektur nach der Umstellung von einer Bisphosphonat-Therapie (durchschnittlich 32 Monate) auf Strontiumranelat über 12 Monate [36]. Das trabekuläre Knochenvolumen nahm dabei um 30 % zu.

Bisphosphonat → Denosumab

In der randomisierten, doppelblinden STAND-Studie wurden 504 Frauen mit T-Scores $< -2,0$ SD (Lendenwirbelsäule) und $> -4,0$ SD (Hüfte) nach einer vorangegangenen Alendronat-Therapie randomisiert entweder einer fortgesetzten Bisphosphonat-Gabe oder einem Switch auf Denosumab zugeordnet

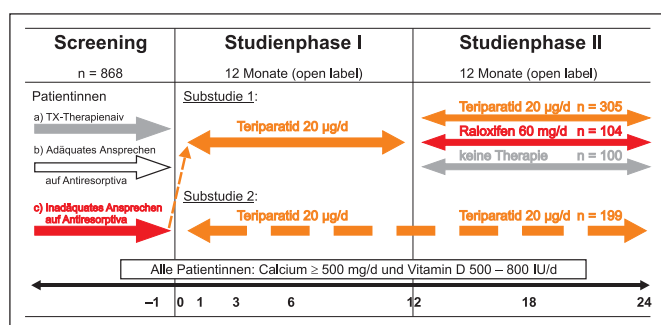


Abbildung 7: Design der EUROFORS-Studie (mod. nach [32]).

[37]. Zwölf Monate später fand sich unter Denosumab ein signifikant stärkerer Knochenzuwachs im Hüftbereich (1,9 % vs. 1,05 %; $p < 0,0001$).

Bisphosphonat → Raloxifen

Zur Wirkung von Raloxifen nach einer Langzeitgabe von Alendronat existieren Daten einer Studie an 99 Patienten [38]. Die Teilnehmerinnen wurden im Anschluss an die Bisphosphonat-Therapie ein Jahr lang randomisiert entweder „open-label“ mit Alendronat weiterbehandelt ($n = 33$) oder geblendet auf Raloxifen ($n = 33$) oder Placebo ($n=33$) umgestellt. Im Rahmen der Extensionsphase, die über ein weiteres Jahr erfolgte, wurden die aktiven Therapien „open-label“ weitergeführt.

Die Fortsetzung der Therapie mit Raloxifen und Alendronat führte im Vergleich zu Placebo zu einer Prävention des Knochendichteverlusts im LWS-Bereich ($p < 0,05$). Beide aktiven Substanzen bewirkten im Laufe von 12 Monaten einen ähnlichen Anstieg der Knochendichte im Hüftbereich (beide $p < 0,05$ vs. Baseline); dieser Effekt war gegenüber dem Placebokollektiv jedoch nicht signifikant. Der Knochenstoffwechsel-Turnover stieg unter Placebo und Raloxifen an, in der aktiven Therapiegruppe allerdings in geringerem Ausmaß. In der Alendronat-Gruppe fehlte dieser Anstieg gänzlich. Ein prämenopausaler Knochenstoffwechselstatus wurde insgesamt am ehesten unter Raloxifen erreicht.

Teriparatid → Strontiumranelat

Den Effekt von Strontiumranelat nach Teriparatid untersuchten Anastasilakis et al. mit widersprüchlichen Ergebnissen an einem sehr kleinen Patientenkollektiv von insgesamt nur 41 Patientinnen [39, 40].

Teriparatid → Denosumab

Zu Denosumab im Anschluss an oder vor einer Parathormon-Behandlung existieren derzeit keine Daten.

Individuelle Patientenbedürfnisse: Muster umsetzbarer Sequenztherapien

Bei der Erstellung möglicher sequenzieller Therapieschemen müssen verschiedene Szenarien – abhängig von unterschiedlichen Ausgangssituationen und Patientenbedürfnissen – berücksichtigt werden. Der Erstkontakt einer Patientin variiert je nach

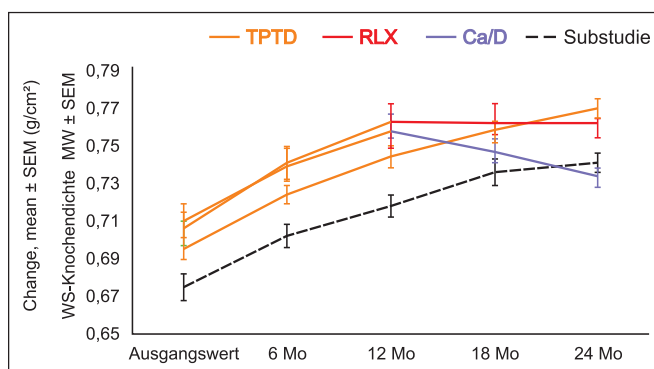


Abbildung 8: EUROFORS: Verlauf der lumbalen Knochendichte unter kontinuierlicher Teriparatid-Therapie sowie nach Umstellung von Teriparatid auf Raloxifen bzw. auf Kalzium/Vitamin D (mod. nach [33]).

Lebensalter und vorherrschender Symptomatik zwischen den Bereichen Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Innere Medizin, Orthopädie und Unfallchirurgie. In vielen Fällen wird bedauerlicherweise nur eine Akutversorgung vorgenommen, z. B. bei Frakturen, und weitere Maßnahmen zur Behandlung einer manifesten Osteoporose werden vernachlässigt.

Relevante „Patientenkategorien“

Für die frühe postmenopausale Patientin besitzt im Zusammenhang mit der Osteoporose in erster Linie der Präventionsaspekt Bedeutung. Eine Osteoporose wird in dieser Altersgruppe selten festgestellt, häufiger findet sich eine Osteopenie. Allerdings treten Radiusfrakturen gerade zwischen 50–60 Jahren als so genannte Primärfrakturen der Osteoporose auf.

Ab dem Alter von 60 Jahren werden die Patientinnen typischerweise wegen Hüft- oder Rückenschmerzen vorstellig, die jedoch hauptsächlich degenerativ bedingt sind. Hier finden sich bei der Knochendichtemessung oft schon reduzierte Werte.

Ab dem Alter von 70 Jahren nimmt der Anteil der Patientinnen mit frakturbedingten Schmerzen sukzessive zu. Die Untersuchungsergebnisse sind oft indikativ für eine manifeste Osteoporose. Frauen ab 80 zählen zur typischen Risikogruppe im Hinblick auf Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen.

Eine eigene Kategorie bilden steroidbehandelte Patienten (Asthma, COPD, rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Multiple Sklerose etc.), die bereits sehr früh eine Osteoporose entwickeln können, welche jedoch meist nicht diagnostiziert wird. Die Osteoporose wirkt sich nicht nur unmittelbar auf das Skelett aus, sondern unter Umständen auch auf die Organe; beispielsweise nimmt bei COPD-Patienten die Vitalkapazität der Lunge mit jeder Wirbelfraktur um 9 % ab.

In der Schweiz ist in der Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren ein proaktives Vorgehen in Form eines systematischen Case-Findings üblich, d. h. noch vor dem Auftreten klinischer Zeichen einer manifesten Erkrankung werden Personen aufgrund ihres Risikoprofils (Osteoporose- bzw. Frakturrisikofaktoren) beispielsweise von Hausärzten und Gynäkologen an spezialisierte Zentren zugewiesen. Ergibt sich die Diagnose einer Osteoporose bzw. ein laut FRAX® erhöhtes Frakturrisiko, wird unter Beachtung der Indikationen (Swissmedic) und Limitationen (Bundesamt für Gesundheit) der einzelnen Medikamente eine Therapie empfohlen [41, 42].

■ Vorschläge für Sequenztherapien

Für die 50-jährige Frau ohne Risikofaktoren existiert laut den DVO-S3-Leitlinien keine Therapieindikation, trotzdem sollten allgemeine Präventionsmaßnahmen besprochen werden. Die HRT ist die Therapie der Wahl bei klimakterischen Beschwerden und übt gleichzeitig einen osteoprotektiven Effekt aus.

Wenn bereits ein verringerter T-Score vorliegt, unterscheidet sich das Vorgehen länderspezifisch: In der Schweiz besitzt Raloxifen die Indikation für die Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Die Limitation ist erfüllt, wenn

ein T-Score von $-1,0$ SD und/oder eine Fraktur vorliegt. *In praxi* wird nicht allein aufgrund des T-Scores behandelt, sondern aufgrund des erhöhten Frakturrisikos. Leicht abweichend von der DVO-Leitlinie hat sich die Schweizer Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) auf einen altersabhängigen Schwellenwert des absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos gemäß FRAX® geeinigt (www.svgo.ch). Bei Patienten ohne Frakturen wird eine medikamentöse Therapie empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht oder der T-Score $\leq -2,5$ SD (LWS oder Femur) beträgt. Diese FRAX®-Schwelle liegt bei jüngeren Patienten tiefer als bei älteren (z. B. ≥ 10 % mit 50 Jahren, ≥ 15 % mit 60 Jahren, ≥ 30 % mit 70 Jahren und ≥ 40 % mit 80 Jahren). Zurzeit sind für die Schweiz gesundheitsökonomische Modellierungen im Gang, die es erlauben sollen, das 10-Jahres-Risiko zu berechnen, ab welchem die Behandlung kosteneffizient ist.

In Deutschland erfolgt eine Therapie entsprechend den DVO-S3-Leitlinien erst dann, wenn das 10-Jahres-Frakturrisiko 30 % überschritten hat. In Österreich gilt die Empfehlung zur Behandlung ab einem Grenzwert von 20 %.

In diesem Setting bieten sich in Übereinstimmung mit den individuellen Gegebenheiten Kontrollen nach 2–3 Jahren an. Eine Primärprävention wird zwar oft von den Patienten gewünscht, das absolute Risiko ist aber in dieser Lebensphase noch gering. Wenn es gelingt, diese Tatsache im Gespräch anschaulich zu vermitteln, wird sie von den Patientinnen erfahrungsgemäß akzeptiert.

Bei der 60–65-jährigen Frau ohne Bagatellfraktur, die aber bereits die Risikoschwelle von 30 % überschritten hat, ist die Indikation zur Therapie gegeben. Aufgrund ihrer langen Lebenserwartung kann sie allerdings nicht bis zum Lebensende kontinuierlich behandelt werden. Mit Raloxifen als Erstlinientherapie kann die Progression der Osteoporose durch einen physiologischen Ansatz verzögert werden. Außerdem bietet die Behandlung den Zusatznutzen der Risikoreduktion im Hinblick auf das Mammakarzinom, der gerade in dieser Altersgruppe ins Gewicht fällt. Im Anschluss an die Raloxifen-Therapie kommt z. B. die Gabe von Bisphosphonaten infrage.

Gegen ein PTH als erste Option sprechen der transiente Effekt, die lediglich einmalig mögliche Verwendung über eine begrenzte Therapiedauer von 2 Jahren sowie der Umstand, dass die Knochenstruktur in diesem Alter im Allgemeinen noch nicht so geschädigt ist, dass anabol behandelt werden müsste. Diese Therapieform sollte daher eher für einen späteren Zeitpunkt aufgespart bzw. schweren Fällen vorbehalten werden.

Hat eine Patientin eine mehrjährige Raloxifen-Therapie ohne Frakturereignis durchlaufen, sind in Übereinstimmung mit dem individuellen Risiko 3 Szenarien möglich: Es kann abgesetzt, weiterbehandelt oder auf eine andere Therapie, wie z. B. ein Bisphosphonat, umgestellt werden. Eine Weiterbehandlung steht im Raum, wenn das Frakturrisiko weiterhin besteht und das Präparat gut vertragen wird. Raloxifen akkumuliert im Gegensatz zu den Bisphosphonaten nicht im Körper und verändert weder Knochenstruktur noch Matrix. Für schädliche Effekte einer Langzeittherapie gibt es keinen Hinweis.

Bei der 60–65-jährigen Patientin mit einer Osteoporose-assoziierten Wirbelfraktur ist nach den DVO-S3-Leitlinien Raloxifen neben Bisphosphonaten, Strontiumranelat, Parathormon und Östrogen eine Therapie der ersten Wahl.

■ Allgemeine Überlegungen zur Substanzwahl

Grundsätzlich sind alle zugelassenen antiresorptiven Substanzen als Erstlinientherapie möglich, Raloxifen empfiehlt sich aber wegen des positiven Einflusses auf das Brustgewebe insbesondere bei Patientinnen, die neben der diagnostizierten Osteoporose ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms besitzen. Das erst seit Kurzem zugelassene Denosumab wird bevorzugt angewendet, wenn andere Medikamente nicht infrage kommen, bzw. in der Subgruppe der Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei zu erwartender schlechter Compliance bei oraler Medikation, da zurzeit erst wenig Erfahrungen außerhalb von Studien gesammelt werden konnten.

Eine Indikation für PTH besteht insbesondere dann, wenn das antiresorptive Therapieprinzip versagt hat, sowie bei schwerer Osteoporose (z. B. Steroidtherapie) und wenn ein bis dato unbehandelter Patient mit mehreren Frakturen vorstellig wird. Strontiumranelat ist in Österreich nur erstattungsfähig, wenn orale Bisphosphonate nicht zum Einsatz kommen können. Eine ähnliche Situation besteht in Deutschland auf der Basis der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2008, in welcher die Substanz als Zweitlinienprodukt nach Raloxifen und Bisphosphonaten eingestuft wird [43]. In der Schweiz existiert für Strontiumranelat keine Zulassung.

■ Zusammenfassung

Schwerwiegende Nebenwirkungen einer Langzeittherapie der Osteoporose wurden in erster Linie im Zusammenhang mit der Gabe von Bisphosphonaten dokumentiert, wobei 4 Problem-bereiche (atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, Vohofflimmern, Nierentoxizität) bekannt sind. Zur tatsächlichen Häufigkeit dieser Nebenwirkungen und der kausalen Assoziation mit der Bisphosphonat-Therapie bestehen widersprüchliche Daten. Sinnvoll ist in jedem Fall Patienteninformation/-aufklärung und eine regelmäßige Nutzen-Risiko-Abwägung in Rahmen der klinischen Kontrollen.

Bei anderen Therapien wie Strontiumranelat (u. a. venöse Thromboembolien) und Parathormon weichen die Nebenwirkungen unter der Langzeitbehandlung nicht von den in den Studien registrierten Effekten ab. Für Raloxifen findet sich eine gering gesteigerte Häufigkeit venöser Thromboembolien, insbesondere in den ersten Therapiemonaten.

Sequenztherapien können zur Verbesserung der individuellen Behandlung beitragen, indem die einzelnen Substanzen in einer auf die jeweiligen Gegebenheiten zugeschnittenen zeitlichen Abfolge zum Einsatz kommen. Die derzeit vorhandenen Studien weisen leider nur geringe Fallzahlen auf.

Etabliert ist die Notwendigkeit einer Sequenztherapie mit einem Antiresorptivum im Anschluss an die PTH-Gabe. Zusätzlich

konnte nachgewiesen werden, dass Raloxifen als Folgetherapie einer HRT gute Verträglichkeit zeigt. In der EUROFORS-Studie bewährte sich die Sequenz Teriparatid-Raloxifen im Vergleich zu Teriparatid-Kalzium/Vitamin D. Nach einer Langzeittherapie mit Alendronat bewirkt die Umstellung auf Raloxifen eine ähnliche Knochendichtezunahme wie unter der Weiterbehandlung mit dem Bisphosphonat.

Aus der klinischen Perspektive ist bei der relativ jungen Patientin mit erhöhtem Risiko sowie nach einer Osteoporose-assoziierten Wirbelfraktur Raloxifen als erste Option sinnvoll und bietet den Zusatznutzen der Mammakarzinom-Prävention. Prinzipiell können alle Substanzen als Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Parathormon sollte in der Regel aufgrund seiner zeitlich begrenzten Einsetzbarkeit jedoch eher für einen späteren Zeitpunkt erwogen werden, und zu Denosumab existieren derzeit noch keine voll publizierten Langzeitdaten. Bisphosphonate können sowohl primär als auch im Anschluss an Raloxifen zum Einsatz kommen. Aufgrund des gut dokumentierten Sicherheitsprofils von Raloxifen stellt eine Langzeitbehandlung eine weitere Option dar.

Die in dieser Übersichtsarbeit präsentierten Therapievorschlüsse basieren auf den DVO-S3-Leitlinien sowie auf den klinischen Erfahrungen der Expertenrunde. Aus ärztlicher Perspektive ist hervorzuheben, dass die billigste Therapie nicht unbedingt die beste ist und dass gerade bei einer chronischen Krankheit wie der Osteoporose in langen Zeiträumen gedacht und gehandelt werden sollte.

Literatur:

- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.
- Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
- Fehm T, Felsenberg D, Kimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009; 18: 213–7.
- Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sahshegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 520–7.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1054–64.
- Ceausu I. Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13: 530–3.
- Statistisches Bundesamt Schweiz, 2010. http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue_login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html (zuletzt gesehen: 1. März 2011).
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706.
- Cuzick J. SERMs in the prevention of breast cancer. *ASCO* 2010, Extended Education Session, June 4.
- Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010, doi:10.1016/j.bone.2010.07.024.
- Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.

17. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
18. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
19. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fractures by level of renal function. ECTS Kongress Glasgow 2010; PP355.
20. Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–91.
21. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251–9.
22. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
23. Bauer DC, Palermo L, Black D, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 606–12.
24. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
25. van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443–9.
26. Barengolts EI, Barman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209–13.
27. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–5.
28. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects of treatment satisfaction and the endometrium – a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
29. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
30. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
31. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 852–60.
32. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFOR). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726–36.
33. Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
34. Adami S, San Martín J, Muñoz Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide (hPTH(1-34)) treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
35. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud K, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
36. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
37. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72–81.
38. Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
39. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 522–6.
40. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–62.
41. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
42. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010; 21: 381–9.
43. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Strontiumranelat. *BAnz. Nr. 186 (S. 4 349)* vom 5. 12. 2008.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie

Philipps-Universität Marburg

D-35033 Marburg, Baldingerstraße

E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de

MACHEN SIE **OSTEOPOROSE**
ZUM THEMA, DAMIT ES FÜR IHRE
PATIENTINNEN KEINES WIRD



EVISTA®

Zur Behandlung und **Prävention**
der postmenopausalen Osteoporose

Krankenkassenzulässig ab **T-Score -1** (Osteopenie)

Evista® Z: Raloxifenhydrochlorid I: Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Voraussetzung für die Einleitung einer Präventionsbehandlung: densitometrisch (DXA) festgehaltener T-Wert von mindestens -1 an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm. **D:** 1 Filmtablette zu 60 mg/Tag. **KI:** Gebärfähige Frauen. Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschliesslich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose. Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder andere Inhaltsstoffe der Tablette. Eingeschränkte Leberfunktion einschliesslich Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz. Ungeklärte Uterusblutungen. Klinische Zeichen oder Symptome eines Endometriumkarzinoms. **VM:** Längere Phase der Immobilisierung. Keine ausreichende Erfahrung bei Patientinnen mit Brustkrebs. Sorgfältige Überwachung von Gesamtbilirubin im Serum, GGT, AP, ALT sowie AST. Kombinierte Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen. Keine Anwendung bei Männern. **IA:** Überwachung der Prothrombinzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Kumarinderivaten. Keine gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin (oder anderen Anionenaustauscher-Harzen). Stark an Proteine bindende Medikamente (z.B. Clofibrat, Naproxen, Ibuprofen, Diazepam, Diazoxide). **UAW:** Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, grippe-ähnliche Symptome, periphere Ödeme und Cholelithiasis. **P:** Filmtabletten zu 60 mg; 28* und 84*. **Abgabekategorie: B.** *kassenzulässig ab T-Score -1. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.



Daiichi-Sankyo

Daiichi Sankyo (Schweiz) AG
Gewerbestrasse 16
Postfach 123
8800 Thalwil
Tel. +41 43 4333300
Fax +41 43 4333301
info@daiichi-sankyo.ch
www.daiichi-sankyo.ch

Prise de position du groupe d'experts trinational en matière d'ostéoporose

Le traitement individualisé de l'ostéoporose : traitement séquentiel et groupes particuliers de patients

P. Hadji¹, K. Lippuner², H. Concin³, S. Scharla⁴, M. Birkhäuser⁵, A. Fahrleitner-Pammer⁶, P. Stute⁷, G. Finkenstedt⁸, H. Resch⁹, A. Defèr¹⁰, H.-W. Minne¹¹, J. D. Ringe¹², H. Dimai¹³, V. Ziller¹

■ Préface

De nos jours, les personnes chez lesquelles on diagnostique une ostéoporose ont généralement encore de nombreuses années ou des décennies d'espérance de vie devant elles. En raison du développement démographique, cette période se prolonge régulièrement. Il faut donc judicieusement définir le concept thérapeutique individuel pour assurer un rapport avantages-risques optimal.

Toutes les substances recommandées dans les directives de niveau S3 de la DVO ont fait preuve d'effets significatifs sur tous les critères cliniquement importants pour la réduction des fractures dans les études. Toutefois, les publications (surtout celles des dernières années) indiquent la possibilité d'événements indésirables rares, mais sévères, en association avec les traitements à long terme. C'est le cas pour tous les bisphosphonates. Des rapports signalant des complications telles que l'ostéonécrose du maxillaire, une toxicité rénale ou des fractures atypiques ont déclenché des discussions et créé une insécurisation parmi les professionnels de la santé et dans la population.

Dans le contexte de ces réserves de sécurité, mais aussi dans le sens d'une gestion idéale du traitement et de son déroulement dans le temps, les arguments sont en faveur de traitements séquentiels utilisant un médicament après l'autre. En exploitant les différents mécanismes, cette approche pourrait permettre d'établir pour chaque patient un concept thérapeutique adapté individuellement sur mesure. Vu le manque de données disponibles sur le traitement séquentiel, les recommandations au-delà de 5 années de traitement doivent cependant rester considérées comme de simples recommandations d'experts, et non comme des directives de médecine factuelle.

Du ¹service de gynécologie, d'endocrinologie gynécologique, de reproduction et d'ostéologie, Université de Marbourg, de la ²polyclinique d'ostéoporose, Inselspital, hôpitaux universitaires de Berne, du ³service de gynécologie, hôpital régional de Bregenz, du ⁴cabinet de médecine interne et d'endocrinologie, Bad Reichenhall, de ⁵l'Association suisse contre l'ostéoporose (SVOG/ASCO), Bâle ; Prof. émérité, clinique universitaire gynécologique, Inselspital, Berne, du ⁶service clinique d'endocrinologie et de médecine nucléaire, clinique universitaire médicale de Graz, du ⁷service d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction, clinique universitaire de gynécologie, Inselspital, hôpitaux universitaires de Berne, des ⁸services de laboratoire d'endocrinologie et d'ostéologie, clinique universitaire de médecine interne, Innsbruck, du ⁹service médical II. de l'hôpital Barmherzige Schwestern, Vienne, du ¹⁰cabinet de médecine générale, Dresde, du ¹¹service d'ostéologie et d'endocrinologie, clinique « Der Fürstentof », Bad Pyrmont, de la ¹²clinique médicale 4, endocrinologie, centre hospitalier de Leverkusen, du ¹³service clinique d'endocrinologie et de métabolisme, clinique universitaire médicale, Graz

■ Aspects de sécurité du traitement à long terme

Pour le groupe des bisphosphonates, on dispose de nombreuses données sur les effets indésirables à long terme, avec en particulier une description précise des domaines-clés suivants dans la littérature : fractures atypiques du fémur, ostéonécrose du maxillaire, fibrillation auriculaire et néphrotoxicité. Les résultats d'études à ce sujet sont en partie contradictoires.

Bisphosphonates

Ainsi, on a rapporté après la commercialisation de l'alendronate une survenue accrue d'œsophagites et d'ulcérations hémorragiques.

Les fractures du fémur dites atypiques sont des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires allant de la face latérale à la face médiale en présentant une ligne de rupture horizontale ou en biais, sans que le patient ait subi traumatisme adéquat auparavant. On observe typiquement un épaississement de l'os cortical. Des fractures atypiques du fémur ont été mises en rapport avec une utilisation de bisphosphonates, mais l'analyse de Black n'a pas constaté de risque accru lié au traitement [1]. Les symptômes caractéristiques (douleurs inguinales et coxales) exigent rapidement des investigations diagnostiques d'imagerie médicale (radiographie ou scan). Dans certains cas, l'épaississement typique de l'os cortical peut être objectivé dans le cadre d'un examen par DXA. On ignore dans quelle mesure cela doit avoir des conséquences thérapeutiques.

Les rares cas d'ostéonécroses du maxillaire (ONM) ont été rapportés de façon accrue en rapport avec des interventions de médecine dentaire et de chirurgie maxillo-faciale chez des patients atteints de cancer ; les études cliniques ont enregistré 1 à 2 % de tels cas [2]. Chez les patients souffrant d'ostéoporose, cet effet indésirable est extrêmement rare. Il faut en tout cas considérer les différences entre les données d'études oncologiques et celles d'études ostéologiques. Ainsi que le montrent des données récentes, l'association temporelle entre l'intervention et l'administration de bisphosphonates est décisive. C'est pourquoi la Société allemande de sénologie recommande de suspendre le traitement 6 semaines avant et après une intervention chirurgicale des maxillo-faciale [3].

Une incidence accrue de fibrillations auriculaires a également été décrite, mais l'évidence récente telle qu'obtenue dans une méta-analyse en 2010 infirme l'hypothèse d'une augmentation significative de l'incidence. On sait que le zolédronate présente

une certaine néphrotoxicité se manifestant par des augmentations transitoires du taux de créatinine. Conformément à l'information professionnelle, il faut par conséquent examiner systématiquement la fonction rénale avant chaque perfusion.

Dénosumab

D'autres traitements médicamenteux également ont un profil d'effets indésirable méritant une prise en compte individuelle. Ainsi, les données d'études disponibles sur le dénosumab (un inhibiteur du RANK-ligand) suggèrent un risque accru d'infections sérieuses pouvant exiger une hospitalisation (endocardite !) [4]. Il faut différencier ici entre le profil des effets indésirables dans les études oncologiques et dans les études ostéologiques, étant donné qu'il s'agit de deux populations de patients très différentes, présentant chacune ses propres caractéristiques initiales et médications concomitantes.

Même sous ce traitement fortement antirésorptif, on n'observe que rarement des cas d'ONM dans le cadre d'intervention de médecine dentaire ou de chirurgie maxillo-faciale chez des patients atteints de cancer (1 à 2 % dans les études cliniques) [2]. Vu la courte durée d'homologation jusqu'à présent, on manque encore de recul pour une évaluation définitive des risques à long terme.

SERM

Sous un traitement au raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM, selective estrogen receptor modulator), on a observé une incidence accrue de thromboembolies veineuses, en particulier lors de risques thromboemboliques préexistants et dans le cadre des premiers mois du traitement. L'étude RUTH a constaté un risque légèrement accru d'accidents vasculaires cérébraux mortels chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire préexistante (par exemple infarctus du myocarde) [5]. En rapport avec le traitement au long cours, les études MORE et CORE, portant sur une durée de > 8 ans, n'ont pas trouvé d'effets indésirables sérieux [6, 7]. Le profil des effets indésirables du nouveau SERM bazedoxifène est comparable au profil du raloxifène.

Ranélate de strontium

Aussi bien pour le traitement à court terme que pour le traitement au long cours, les effets indésirables rapportés sous ranélate de strontium englobent des thromboembolies veineuses, des céphalées, des troubles de la conscience, de convulsions, des nausées et des diarrhées [8]. On a également observé rarement une survenue de DRESS (drug rash with eosinophilia and

systemic symptoms) en tant que réaction médicamenteuse sous ranélate de strontium.

Parathormone

De rares cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie ont été observés dans l'étude d'homologation du téraparatide. La question de la tolérance clinique à long terme ne se pose pas pour les préparations à base de parathormone, puisque l'administration est limitée à 24 mois. Seules des études sur l'animal – dont les résultats ne peuvent pas être reportés 1:1 à la pratique clinique – ont montré un risque accru de développer un ostéosarcome. Aucun cas d'ostéosarcome sous parathormone n'a été décrit chez l'homme à ce jour.

■ Groupes particuliers de patientes au centre de l'attention

La femme en début de ménopause

Par définition, la phase précoce de la ménopause est celle des 5 années suivant les dernières règles, c'est-à-dire typiquement les âges de 51 à 56 ans. Dans cette phase, on observe surtout des symptômes climatiques (50 à 85 % des femmes), dont essentiellement des bouffées de chaleur.

Une ostéoporose n'est que rarement diagnostiquée dans cette tranche d'âge, mais le risque de fractures est néanmoins accru en comparaison avec les hommes du même âge. La plupart des femmes n'est guère consciente du risque de fracture individuel existant. Ainsi que l'a montré une enquête auprès de femmes de > 55 ans dans 10 pays, la plupart estiment que leur risque de fracture est très faible [9]. Un aspect favorable est que les femmes sont très disposées à profiter des examens de dépistage (frottis cervico-vaginal, mammographie) et qu'elles présentent une bonne observance des traitements (2/3 prennent régulièrement leurs médicaments).

Les caractéristiques susnommées prédestinent la femme en début de ménopause à un traitement au raloxifène en l'absence de symptômes climatiques prononcés. L'indication est définie en premier lieu par un risque accru de fractures, nécessaire pour justifier un besoin de traitement. Dans ce contexte, le thème de la prévention joue un rôle également en ce qui concerne le cancer du sein, étant donné que celui-ci se manifeste en moyenne à un âge de 63 ans (Fig. 1). Un tiers des diagnostics initiaux sont posés en début de ménopause.

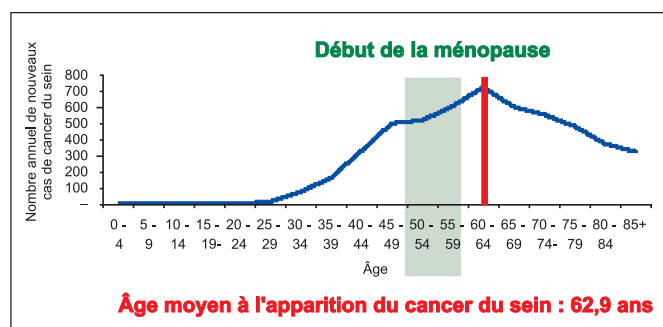


Figure 1 : Incidence du cancer du sein CH 2003–2007, moyenne annuelle, distribution des âges lors du diagnostic initial du cancer du sein (Adapté d'après [10]).

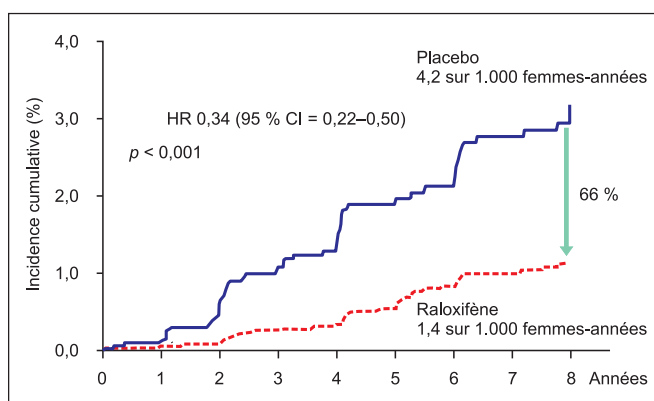


Figure 2 : Réduction de l'incidence du cancer du sein invasif sous raloxifène > 8 ans dans les études MORE et CORE (Adapté d'après [11]).

La patiente à risque élevé de cancer du sein

Dans toutes les études, le raloxifène a démontré de façon concordante des effets préventifs primaires contre l'incidence du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (ce qui correspond à 60 à 70 % de tous les carcinomes postménopausiques). Les études MORE et CORE ont constaté en comparaison avec un placebo une réduction significative de 66 % de l'incidence du cancer du sein invasif au bout de 8 ans de traitement au raloxifène ($p < 0,001$; Fig. 2) [11]. Cet effet est indépendant de la présence des facteurs de risque enregistrés dans l'analyse par sous-groupes (âge, âge au début de la ménopause, BMI, taux d'œstradiol, traitements œstrogéniques antérieurs, antécédents familiaux de cancer du sein, bilan osseux) [12]. Aucune différence versus placebo n'a été observée pour les cancers à récepteurs œstrogéniques négatifs.

L'étude STAR (Study of Tamoxifene and Raloxifene) auprès de 19 747 femmes ménopausées a constaté que même les patientes présentant un risque accru de cancer du sein profitent du raloxifène [13]. Le raloxifène s'est montré ici équivalent en comparaison avec le tamoxifène au cours d'un suivi de 5 ans. Globalement, tous les représentants du groupe des SERM (tamoxifène, raloxifène et lasofoxifène) réduisent le risque de cancer du sein invasif versus placebo, ainsi que le montre une méta-analyse de toutes les grandes études de prévention (Fig. 3) [14].

Dans un calcul modèle utilisant des algorithmes de risque, la rentabilité d'une prévention primaire de 5 ans au raloxifène a été démontrée chez des femmes ménopausées encore jeunes qui présentaient un risque de fracture inférieur au seuil classique de 30 % proposé par la DVO [15]. Une rentabilité du raloxifène a été constatée – même lors d'un faible risque de cancer du sein – pour un risque de fractures de 15 à 19,9 % selon le FRAX®. Les frais par année QALY (quality-adjusted life year) gagnée étaient compris entre 22 000 dollars américains (patient de 55 ans avec un risque de 5 % de développer un carcinome invasif et un risque de 15 à 19,9 % de subir une fracture) et 110 000 dollars (risque de carcinome de 1 %, risque de fractures de 5 à 9,9 %).

Dans le traitement de l'ostéoporose, ce potentiel préventif du raloxifène apparaît cliniquement, car ce traitement se distingue en ce point des autres substances. Un effet réducteur sur le risque de cancer du sein est important pour la définition de l'indication et l'argumentation par rapport au patient (dans le sens d'une « valeur ajoutée »).

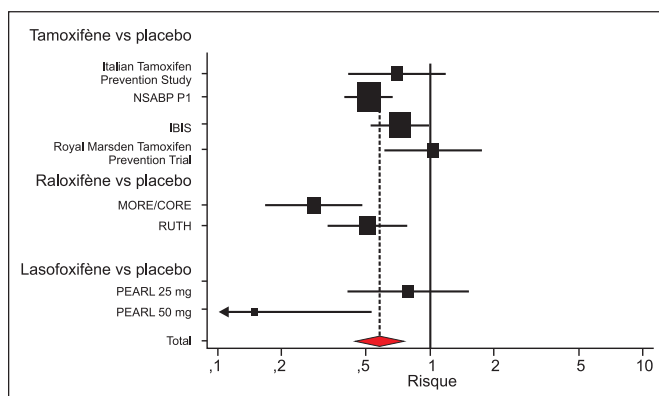


Figure 3 : Réduction régulière du risque de développer un cancer du sein invasif grâce aux SERM tamoxifène, raloxifène et lasofoxifène (Adapté d'après [14]).

Contrairement aux États-Unis, on ne dispose pas en Europe d'une homologation du raloxifène dans la prévention primaire du cancer du sein. Une utilisation correspondante est entravée par les restrictions de la liberté de choix thérapeutique au sein d'associations de médecins qui doivent respecter les conditions des caisses maladies (par exemple quotas de génériques d'alendronate en Allemagne).

La patiente ostéopénique

Le raloxifène est une des rares substances pouvant être utilisées conformément à la médecine factuelle dès le stade de l'ostéopénie et permettant ainsi de prévenir une progression à l'ostéoporose. L'efficacité du raloxifène dans ce contexte a été confirmée dans plusieurs études. Une étude multicentrique internationale a comparé chez 601 femmes (ménopausées depuis 2 à 8 ans) qui présentaient une ostéopénie ou une densité minérale osseuse dans la normale (score T moyen de 1 écart-type) les effets du raloxifène 30 mg/60 mg/150 mg versus placebo sur 2 ans [16]. Alors que les marqueurs de la résorption sont restés constants et que la densité minérale osseuse a baissé dans le groupe sous placebo, on a constaté une réduction des marqueurs de la résorption et en même temps une augmentation de la densité minérale osseuse dans les trois groupes sous raloxifène. Les participantes à l'étude MORE avec un score de $> -2,5$ écarts-types ont atteint sous raloxifène 60 mg une réduction significative de 47 % du risque de fractures vertébrales versus placebo (Fig. 4) [17].

L'établissement de l'indication présuppose cependant une évaluation individuelle du rapport risques-avantages, étant donné qu'une restriction du groupe de patients éligibles dans le sens des directives de la DVO (ou des directives de l'ASCO en Suisse, www.svgo.ch) et dans le sens de choix économiquement justifiables reste nécessaire. L'évaluation clinique doit tenir compte non seulement du score T, mais aussi de l'évaluation des facteurs de risque (cancer du sein, AVC).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

En présence d'une fonction rénale nettement restreinte (clairance de la créatinine < 35 ml/min), le traitement aux bisphosphonates est contre-indiqué. Les alternatives possibles englobent le dénosumab et le raloxifène, étant donné que ces substances ne sont guère éliminées par voie rénale (consulter les informations professionnelles actuelles à ce sujet). Une analyse de l'étude MORE n'a constaté aucune interaction entre les effets du raloxifène (augmentation de la densité minérale osseuse, incidence de fractures) et la fonction rénale [18]. Cette indépendance des

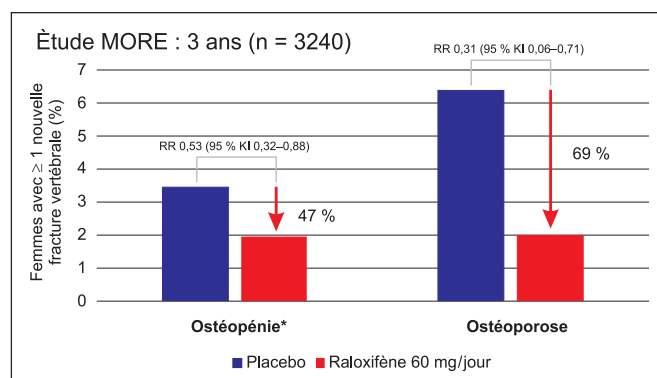


Figure 4 : Effets du raloxifène sur l'incidence de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées présentant une ostéopénie/ostéoporose (Adapté d'après [17]).

effets a été démontrée également pour le dénosumab dans l'étude FREEDOM [19], mais avec un si faible nombre de cas dans le groupe des insuffisants rénaux très sévères (stade IV, clairance de la créatinine 15 à 29 ml/min) qu'une appréciation définitive est encore impossible.

La suspicion d'une ostéopathie rénale doit toujours conduire à des investigations en conséquence. Au stade IV de l'insuffisance rénale, le traitement doit impérativement être précédé d'examen de médecine interne et de néphrologie, étant donné que la composante d'une hyperparathyroïdie secondaire peut ici déjà être dominante et que les examens de type conservateur (marqueurs, DXA) peuvent alors ne pas être concluants au sujet du métabolisme réel. Une clarification néphrologique et ostéologique approfondie (éventuellement biopsie) est recommandée en tout cas lorsque la clairance de la créatinine est <30 ml/min.

Patientes atteintes de maladies cardio-vasculaires préexistantes

Il existe de nombreux indices d'une association physiopathologique entre l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires. Dans la pratique également, on remarque que la grande majorité des patientes présentant une ostéoporose ont des problèmes cardio-vasculaires en même temps. Les chercheurs pensent qu'un trouble de la minéralisation est à l'origine des deux types de pathologies (calcification vasculaire) [20, 21]. La signification de facteurs génétiques communs et de facteurs de risque communs (tabagisme, déficit en œstrogène et en vitamines D et K, diabète sucré etc.) est évidente.

Une faible densité minérale osseuse dépend de l'âge, de l'activité physique, du BMI et d'autres co-facteurs liés à un risque accru de complications cardio-vasculaire et de mortalité y associée [22–24]. On observe souvent une athérosclérose périphérique et coronarienne chez la femme ménopausée [25, 26]. Dans une étude auprès de femmes d'un certain âge, une corrélation a été établie entre l'augmentation de la pression artérielle systolique dans le cadre d'une hypertension et les pertes osseuses au col du fémur [27].

Concernant la question de rapports éventuels entre l'ostéoporose et le risque cardio-vasculaire, les données disponibles sur le raloxifène sont les plus différenciées. Aucune augmentation du risque cardio-vasculaire n'a été constatée à court ou à long terme sous raloxifène dans les études MORE et CORE [6, 7]. Les femmes à risque accru ont présenté au bout de > 4 ans dans l'étude MORE une réduction significative du risque de complications cardio-vasculaires aiguës telles qu'un AVC mortel

ou non mortel (réduction de 40 % et de 62 % respectivement). D'autre part, l'étude RUTH a mis en évidence un risque accru d'AVC mortels sous raloxifène. Mais en examinant les données de près, ce risque concerne uniquement les patientes avec un score de risque de Framingham >13 [5]. L'étude ne constate aucune modification concernant les complications coronariennes, bien qu'un risque cardio-vasculaire accru ait fait partie des critères d'inclusion.

Aperçu des données disponibles sur le traitement séquentiel

Il n'existe que peu d'études sur le traitement séquentiel de l'ostéoporose dans la littérature. Ces études portent généralement sur de très faibles nombres de cas et ne donnent pas de données de fractures. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

THS → SERM

Un SERM constitue une prolongation imaginable et judicieuse du traitement hormonal substitutif. La praticabilité d'un passage lent d'un traitement à l'autre a été démontrée dans l'étude de Davis, dans laquelle les patientes ayant reçu un THS ont été passées de façon randomisée au raloxifène en plus d'un système transdermique diffusant de l'œstrogène faiblement dosé ou un placebo [28]. Après la phase en double aveugle, tous les participants ont été passés à un patch placebo plus administration de raloxifène (60 mg un jour sur 2 au début, puis quotidiennement par la suite). On a enregistré une satisfaction significativement supérieure chez les patients ayant reçu de l'œstrogène transdermique.

Une étude multicentrique auprès de 266 femmes a montré que le passage d'un THS à un traitement par raloxifène n'entraînait aucune augmentation de l'incidence ou sévérité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes versus placebo (Fig. 5) [29]. Ce passage d'un traitement à l'autre pourrait aussi être réalisé sans période transitoire de wash-out.

Traitement antirésorptif → téraparotide

Ettinger et al. ont examiné les effets du téraparotide sur la densité minérale osseuse après un traitement antirésorptif au ralo-

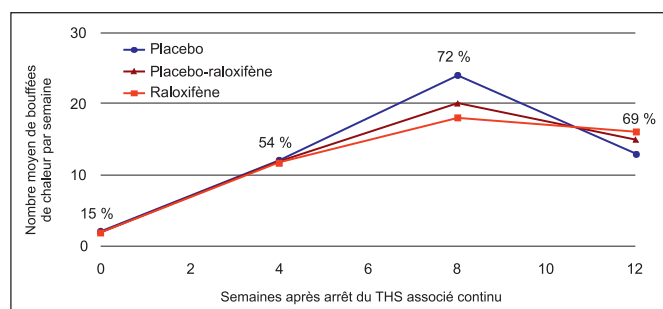


Figure 5 : Remplacement d'un THS par un traitement au raloxifène : sans augmentation des bouffées de chaleur en comparaison avec un placebo (Adapté d'après [29]).

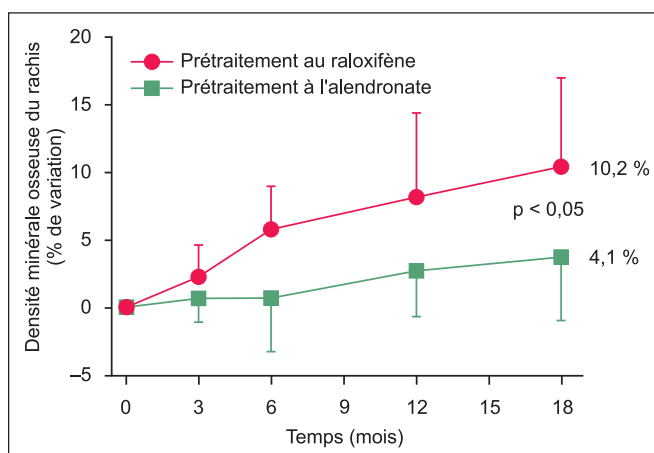


Figure 6 : Augmentation supérieure de la densité minérale osseuse sous téraparotide chez les patientes prétraitées au raloxifène en comparaison avec les patientes prétraitées à l'alendronate (Adapté d'après [30]).

xifène ou à l'alendronate [30]. En comparaison avec le prétraitement à l'alendronate, le prétraitement au raloxifène a conduit à une augmentation supérieure de la densité minérale osseuse et à une plus grande variation des marqueurs du remaniement osseux (Fig. 6).

Le traitement au téraparatide est jugé sûr et bien toléré, en particulier dans les cas d'ostéoporose sévère prétraités avec un agent antirésorptif. Le remplacement d'un traitement aux bisphosphonates n'exige pas de « wash-out ». Un traitement de 24 mois à la parathormone est associé à une augmentation significative de la densité minérale osseuse du rachis et de la hanche indépendamment d'un éventuel prétraitement antirésorptif [31].

Parathormone → traitement antirésorptif

L'étude EUROFORS, réalisée de façon randomisée et contrôlée, a examiné la séquence téraparatide → raloxifène [32]. Cette étude se distingue par un nombre relativement élevé de > 500 patients (âges moyen de 69 ans, ménopause depuis ≥ 2 ans). Les participants ont été recrutés dans 95 centres européens. Les participantes ont été traitées en ouvert, recevant soit du téraparatide seul sur 24 mois, soit un traitement séquentiel comprenant 12 mois sous téraparatide et raloxifène et 12 mois de téraparatide et calcium + vitamine D (Fig. 7). Pour une inclusion à cette étude, les patients devaient présenter un score T ≤ -2,5 écarts-types et au moins une fracture de fragilité au cours de 3 dernières années.

Le traitement continu au téraparatide > 12 mois a entraîné une augmentation constante de la densité minérale osseuse lombaire, tandis qu'un passage au calcium + vitamine D a été suivi d'une réduction (Fig. 8) [33]. Le passage au raloxifène a permis une stabilisation de la densité minérale osseuse de toutes les zones examinées.

Adami et al. ont constaté une différence significative entre un traitement au raloxifène administré directement à la suite d'un an sous téraparatide et un passage retardé au raloxifène [34]. Ceci est en contradiction avec l'étude de Black, dans laquelle l'alendronate administré après un traitement de 12 mois à la PTH (1-84) a permis l'augmentation la plus prononcée de la densité minérale osseuse du rachis et du col du fémur en comparaison avec tous les autres schémas thérapeutiques [35]. Cette étude a établi la nécessité d'un traitement séquentiel avec un agent antirésorptif à la suite d'une administration de PTH, dans le sens d'une préservation de la structure osseuse et de la densité minérale osseuse.

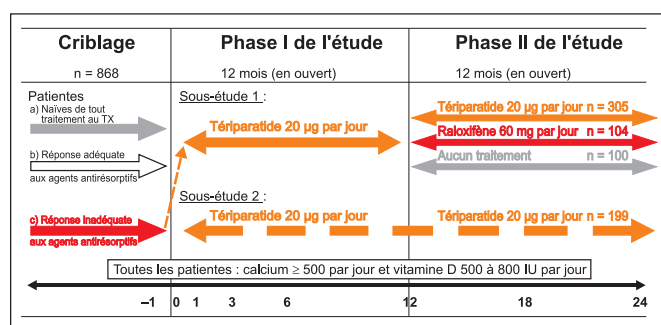


Figure 7 : Conception de l'étude EUROFORS (Adapté d'après [32]).

Bisphosphonate → ranélate de strontium

L'étude prospective de Busse, basée sur des analyses histomorphométriques de biopsies couplées de la crête iliaque, a montré une amélioration de la micro-architecture trabéculaire après passage d'un traitement aux bisphosphonates (de 32 mois en moyenne) à un traitement au ranélate de strontium > 12 mois [36]. Le volume trabéculaire a augmenté alors de 30 %.

Bisphosphonate → dénosumab

Dans l'étude STAND, réalisée de façon randomisée et en double aveugle, 504 femmes présentant des scores T < -2,0 écarts-types (rachis lombaire) et > -4,0 écarts-types (hanche) ont été randomisées après un traitement antérieur à l'alendronate et assignées soit à une administration poursuivie du bisphosphonate, soit à un passage au dénosumab [37]. Douze mois plus tard, le groupe sous dénosumab présentait une augmentation significativement supérieure de la substance osseuse au niveau de la hanche (1,9 % vs 1,05 % ; p < 0,0001).

Bisphosphonate → raloxifène

Au sujet des effets du raloxifène administré après un traitement prolongé à l'alendronate, on dispose des données d'une étude effectuée auprès de 99 patients [38]. Après le traitement au bisphosphonate, les participants ont été assignés de façon randomisée au remplacement de leur ancien traitement par une administration d'alendronate en ouvert (n = 33) ou une administration en aveugle de raloxifène (n = 33) ou d'un placebo (n = 33) pour une durée d'un an. Dans le cadre de la phase d'extension d'un an supplémentaire, les traitements actifs ont été poursuivis en ouvert.

La poursuite du traitement au raloxifène ou à l'alendronate a permis versus placebo une prévention de la perte de densité minérale osseuse du rachis lombaire (p < 0,05). Les deux agents actifs ont permis au cours de 12 mois une augmentation similaire de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche (tous deux p < 0,05 vs valeur initiale) ; cet effet n'a cependant pas atteint le seuil de signification statistique versus placebo. Le remaniement osseux a augmenté sous placebo et sous raloxifène, mais cet effet est resté faible dans le groupe sous traitement actif et complètement absent dans le groupe sous alendronate. Le raloxifène a le mieux permis d'atteindre un bilan du métabolisme osseux de niveau préménopausique.

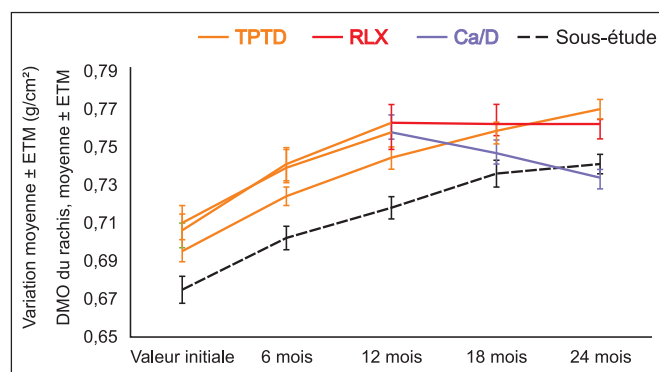


Figure 8 : EUROFORS : évolution de la densité minérale osseuse lombaire sous traitement continu au téraparatide et après remplacement de ce traitement par l'administration de raloxifène ou de calcium/vitamine D (Adapté d'après [33]).

Tériparatide → ranélate de strontium

Les effets du ranélate de strontium après un traitement par tériparatide ont été étudiés par Anastasilakis et al. – avec des résultats contradictoires – chez une faible population de 41 patientes seulement [39, 40].

Tériparatide → dénosumab

Il n'existe actuellement pas de données sur le dénosumab administré après ou avant un traitement à la parathormone.

■ Besoins individuels des patients : schémas de traitements séquentiels réalisables

Lors de la définition des schémas thérapeutiques séquentiels possibles, il faut considérer différents scénarios en fonction des différentes situations initiales et différents besoins des patients. Le premier contact du patient peut avoir lieu, selon l'âge et les symptômes prédominants, dans le domaine de la médecine générale, de la gynécologie, de l'endocrinologie, de la rhumatologie, de la médecine interne, de l'orthopédie ou de la traumatologie. De nombreux cas ne sont malheureusement pris en charge que dans la situation aiguë, par exemple dans le cas de fractures, sans que des mesures soient prises au-delà pour traiter une ostéoporose manifeste.

« Catégories de patients » importantes

Chez les patients au début de la ménopause, le rapport avec l'ostéoporose joue surtout un rôle en vue d'une prévention. Une ostéoporose est rarement observée dans ce groupe d'âge ; on trouve plus souvent une ostéopénie. Toutefois, les fractures du radius surviennent surtout entre 50 et 60 ans, en tant que fractures primaires dans le cadre de l'ostéoporose.

À partir d'un âge de 60 ans, les patients se présentent typiquement à cause de douleurs de la hanche ou du dos, dont l'origine est toutefois essentiellement de nature dégénérative. Les mesures de la densité minérale osseuse révèlent alors souvent déjà des valeurs réduites.

À partir d'un âge de 70 ans, le pourcentage des patients présentant des douleurs dues à des fractures augmente progressivement. Les résultats des examens révèlent souvent une ostéoporose manifeste. Les femmes âgées de plus de 80 ans font partie du groupe typiquement à risque de subir des fractures des corps vertébraux et du col du fémur.

Les patients sous corticostéroïdes forment une catégorie à part (patients traités pour asthme bronchique, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, sclérose en plaques etc.) et peuvent développer une ostéoporose très tôt dans la vie. Une telle ostéoporose n'est généralement pas diagnostiquée. L'ostéoporose ne cause pas uniquement des effets directs au niveau du squelette, mais éventuellement aussi des effets sur les organes. Ainsi, les patients atteints de BPCO perdent 9 % de capacité vitale du poumon à chaque fracture vertébrale.

En Suisse, il est usuel de pratiquer une approche proactive sous forme de « case finding » systématique dans le groupe des personnes de 50 à 60 ans, c'est-à-dire que les personnes présentant un profil de risque correspondant (fractures d'ostéoporose ou

facteurs de risque de fractures) sont adressées par les généralistes et les gynécologues à des centres spécialisés dès avant l'apparition de signes cliniques ou d'une maladie manifeste. Si le diagnostic constate une ostéoporose ou un risque accru de fractures selon les résultats FRAX®, on recommande les différents médicaments d'un traitement conformément aux indications (Swissmedic) et limitations (Office fédéral de la santé publique) applicables [41, 42].

■ Suggestions de traitements séquentiels

Chez la femme de 50 ans sans facteur de risque, les directives de niveau S3 de la DVO considèrent qu'il n'y a pas d'indication pour un traitement. Néanmoins, il convient de discuter des mesures préventives générales. Le THS est le traitement de choix lors de symptômes climatiques. Il exerce en même temps des effets ostéoprotecteurs.

En présence d'un score T déjà réduit, la marche à suivre recommandée varie selon les pays : en Suisse le raloxifène est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. La limitation est respectée en présence d'un score T de $-1,0$ écart-type et/ou d'une fracture. Dans la pratique, on n'agit pas en fonction du seul score T, mais tient compte également du risque accru de fractures. L'Association suisse contre l'ostéoporose (ASCO) a défini – avec une légère différence par rapport aux directives de la DVO – une valeur seuil du risque absolu de fractures à 10 ans conformément au FRAX® et en fonction de l'âge (www.svgo.ch). Chez les patients sans fractures, on recommande un traitement médicamenteux lorsque le risque absolu de fractures ostéoporotiques sur 10 ans (estimé sur la base des données épidémiologiques disponibles) correspond au risque absolu d'une personne du même âge avec antécédent de fracture ou lorsque le score T est $\leq -2,5$ écarts-types (rachis lombaire ou fémur). La valeur seuil FRAX® est plus faible chez les patients encore jeunes que chez les patients âgés (par exemple $\geq 10\%$ à 50 ans, $\geq 15\%$ à 60 ans, $\geq 30\%$ à 70 ans et $\geq 40\%$ à 80 ans). Des modélisations d'économie de la santé qui doivent permettre de calculer le risque de 10 ans à partir duquel le traitement est rentable sont actuellement en cours en Suisse.

En Allemagne, un traitement est instauré conformément aux directives S3 de la DVO lorsque le risque de fractures sur 10 ans dépasse 30 %. En Autriche, le traitement est recommandé à partir d'une valeur seuil de 20 %.

Dans cette situation, on recommandera logiquement des contrôles au bout de 2 à 3 ans selon les conditions présentes chez le patient individuel. Une prévention primaire est souvent souhaitée par les patients, mais le risque absolu est encore faible dans cette phase de la vie. L'expérience montre que lorsqu'on parvient à bien faire comprendre ce fait dans le cadre de l'entretien, les patientes l'acceptent.

Chez la femme de 60 à 65 qui n'a subi aucune fracture minimale, mais a déjà dépassé le seuil de risque de 30 %, le traitement est indiqué. En raison de la longue espérance de vie d'une telle patiente, le traitement ne devra pas être poursuivi de façon continue pour le reste de la vie. Avec du raloxifène en première

intention, la progression de l'ostéoporose peut être retardée dans une approche physiologique. En outre, le traitement offre l'avantage supplémentaire d'une réduction du risque de cancer du sein, particulièrement intéressant dans ce groupe d'âge. Après le traitement au raloxifène, on peut envisager par exemple une administration de bisphosphonates.

Parmi les raisons s'opposant au choix de la PTH en première intention, on doit compter l'effet transitoire qui ne permet qu'une seule utilisation d'une durée limitée de 2 ans et le fait que la structure osseuse à cet âge n'est généralement pas détruite au point de nécessiter un traitement anabolique. Cette forme de traitement devrait donc être réservée à un stade ultérieur ou aux cas sévères.

Si une patiente a déjà suivi un traitement de plusieurs années au raloxifène sans avoir subi de fracture, 3 scénarios sont possibles conformément au risque individuel : le traitement peut être arrêté, poursuivi ou remplacé par un autre traitement tel que par exemple un bisphosphonate. Une poursuite du traitement sera envisagée si le risque de fracture reste présent et que le médicament est bien toléré. Contrairement aux bisphosphonates, le raloxifène ne s'accumule pas dans le corps et ne modifie ni la structure osseuse, ni la matrice osseuse. Il n'existe aucun indice suggérant des effets nuisibles d'un traitement au long cours.

Chez une patiente de 60 à 65 ans ayant subi une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose, les traitements de première intention recommandés dans les directives S3 de la DVO incluent le raloxifène, les bisphosphonates, le ranélate de strontium, la parathormone et les œstrogènes.

■ Réflexions générales au sujet du choix d'une substance

Fondamentalement, toutes les substances antirésorptives homologuées peuvent être utilisées en première intention, mais le raloxifène est recommandé pour ses effets positifs sur le tissu mammaire, en particulier chez les patientes qui présentent non seulement une ostéoporose diagnostiquée, mais aussi un risque élevé de cancer du sein. Étant donné que pour le dénosumab, homologué depuis peu, l'expérience hors d'études scientifiques est encore limitée, ce médicament est recommandé lorsque d'autres médicaments sont exclus ou chez les sous-groupes de patientes présentant une insuffisance rénale ou une grande probabilité de non-observance d'un traitement oral.

Une indication pour un traitement par PTH est donnée surtout lorsque le principe thérapeutique d'une antirésorption a échoué, lors d'une ostéoporose sévère (par exemple sous corticostéroïdes) ou chez les patients encore jamais traités qui présentent plusieurs fractures. Le ranélate de strontium n'est remboursé par les caisses qu'en Autriche, lorsque les bisphosphonates oraux sont exclus. Une situation similaire est donnée en Allemagne sur la base des recommandations du Comité fédéral commun (Gemeinsamer Bundesausschuss) de 2008, dans lesquelles la substance est nommée en tant que traitement de deuxième intention après le raloxifène et les bisphosphonates [43]. Le ranélate de strontium n'est pas homologué en Suisse.

■ Récapitulation

Des effets indésirables sévères du traitement au long cours de l'ostéoporose ont été documentés essentiellement dans le cadre d'administrations de bisphosphonates, avec 4 grands types de problèmes : fractures atypiques du fémur, ostéonécrose maxillaire, fibrillation auriculaire, néphrotoxicité. Les données concernant les incidences réelles de ces effets indésirables et leur relation causale avec le traitement aux bisphosphonates sont contradictoires. Il est en tout cas judicieux d'informer les patients dans la notice d'emballage et oralement, et de procéder régulièrement à des évaluations du rapport avantages-risques dans le cadre de contrôles cliniques.

Pour d'autres traitements tels que le ranélate de strontium (entre autres thromboembolies veineuses) ou la parathormone, les effets indésirables du traitement à long terme sont les mêmes que dans les études. Le raloxifène est associé à une incidence légèrement accrue de thromboembolies, surtout dans les trois premiers mois du traitement.

Les traitements séquentiels peuvent contribuer à l'amélioration du traitement individuel en utilisant les différentes substances successivement en adaptation aux conditions individuelles rencontrées chez le patient. Les études disponibles à ce jour ne portent malheureusement que sur de faibles nombres de cas.

La nécessité d'un traitement séquentiel avec un agent antirésorptif après une administration de PTH est établie. De plus, on a pu démontrer que le raloxifène utilisé à la suite d'un THS est bien toléré. Dans l'étude EUROFORS, la séquence tériparatide → raloxifène a fait ses preuves en comparaison avec la séquence tériparatide → calcium + vitamine D. Après un traitement au long cours à l'alendronate, un passage au raloxifène permet une augmentation de la densité minérale osseuse similaire à celle observée lors d'une poursuite du traitement au bisphosphonate.

Du point de vue clinique, le raloxifène en première intention est un choix judicieux chez les patientes relativement jeunes présentant un risque accru ou les patientes ayant subi une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose. Ce médicament offre l'avantage supplémentaire d'effets préventifs contre le cancer du sein. Fondamentalement, toutes les substances peuvent être utilisées en première intention. La parathormone ne doit généralement être envisagée que dans une phase ultérieure du traitement à cause du temps limité de ce traitement. Pour le dénosumab, on manque encore de données à long terme pleinement publiées. Les bisphosphonates peuvent être utilisés soit en tant que traitement primaire, soit à la suite d'un traitement au raloxifène. À cause du profil de sécurité bien documenté du raloxifène, ce médicament offre une option supplémentaire pour un traitement au long cours.

Les suggestions thérapeutiques présentées dans cet aperçu reposent sur les directives S3 de la DVO et sur les expériences cliniques du groupe d'experts. Du point de vue médical, il convient de rappeler que le traitement le moins cher n'est pas toujours le meilleur et qu'une maladie chronique telle que l'ostéoporose exige une considération de périodes de longue durée lors des réflexions et choix thérapeutiques.

Références :

- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.
- Stoeckel AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009; 18: 213–7.
- Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sahshegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 520–7.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1054–64.
- Ceausu I. Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13: 530–3.
- Statistisches Bundesamt Schweiz, 2010. http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue___login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html (zuletzt gesehen: 1. März 2011).
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to évista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706.
- Cuzick J. SERMs in the prevention of breast cancer. *ASCO 2010, Extended Education Session*, June 4.
- Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010; doi:10.1016/j.bone.2010.07.024.
- Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
- Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fractures by level of renal function. *ECTS Kongress Glasgow* 2010: PP355.
- Schoppert M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–91.
- Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251–9.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
- Bauer DC, Palermo L, Black D, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 606–12.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
- van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443–9.
- Barengolts EI, Barman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209–13.
- Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–5.
- Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects of treatment satisfaction and the endometrium – a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
- Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
- Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 852–60.
- Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726–36.
- Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
- Adami S, San Martín J, Muñoz Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide (hPTH(1–34) treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud K, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
- Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72–81.
- Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
- Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 522–6.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–62.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010; 21: 381–9.
- Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Strontiumranelat. *BAnz. Nr. 186 (S. 4 349)* vom 5. 12. 2008.

Correspondance :

*Prof. Dr. med. Peyman Hadji
Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
Philipps-Universität Marburg
D-35033 Marburg, Baldingerstraße
E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de*



Mitteilung der Schweizerischen Menopausegesellschaft / SMG

Am 19. und 20. Januar 2012 findet in Lausanne der bereits 8. „Women's Health“-Kongress statt, zu dem ich Sie gerne herzlich einladen möchte.

Der Kongress wird von Frau PD Dr. D. Wunder, Leiterin der Abteilung für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie des Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Lausanne, der Schweizerischen Menopausegesellschaft (SMG), der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (SGRM) und der Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (AGER) organisiert.

Um Ihnen einen Einblick in die vielfältigen und interessanten Themen, über die konferiert wird, zu gewähren, möchte ich Ihnen das vorläufige Programm des Kongresses nicht vorenthalten.

women **health** **SMG**

■ Société Suisse de Ménopause, SSM
Schweizerische Menopausegesellschaft, SMG
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSMR
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM
Groupement de Travail de l'Endocrinologie gynécologique et de la Médecine de la Reproduction, GTER
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGER

Jeudi, 19 Janvier 2012 / Donnerstag, 19. Januar 2012

- | | |
|--------------------|---|
| 09.00–13.00 | 1^{er} thème principal – Transsexualité
1. Hauptthema – Transsexualität |
| 09.00–09.45 | Diagnostic, diagnostic différentiel, accompagnement psychiatrique
<i>Diagnose, Differenzialdiagnose, psychiatrische Begleitung</i> |
| 09.45–10.15 | Ajustement hormonal
<i>Hormonelle Anpassung</i> |
| 10.15–10.45 | Possibilités opératoires
<i>Operative Möglichkeiten</i> |
| 10.45–11.15 | Pause café et visite des stands
Kaffeepause und Besichtigung der Industriesausstellung |
| 11.15–11.45 | Mes expériences personnelles dans la consultation
<i>Meine persönlichen Sprechstundenerfahrungen</i> |
| 11.45–12.15 | Aspects juridiques
<i>Juristische Aspekte</i> |
| 12.15–13.00 | Expériences pratiques dans la prise en charge des transsexuels : Transgender health and community organisations – Transgender Network Switzerland, Agnodice Foundation
<i>Praktische Erfahrungen in der Arbeit mit Transsexuellen: Transgender health and community organisations – Transgender Network Switzerland, Agnodice Foundation</i> |
| 13.00–14.00 | Pause midi et visite des stands
Mittagspause und Besichtigung der Industriesausstellung |
| 14.00–15.30 | 2^e thème principal – Cancer du sein
2. Hauptthema – Brustkrebs |
| 14.00–14.30 | Thérapie hormonale en cas de cancer du sein
<i>Hormonelle Therapie bei Brustkrebs</i> |
| 14.30–15.00 | Oncogénétique du cancer du sein : quand faut-il rechercher un gène et quel gène ?
<i>Onkogenetik des Brustkrebs: wann soll welches Gen bestimmt werden?</i> |
| 15.00–15.30 | SERMs comme prévention du cancer du sein : Facts and Fiction
<i>SERMs als Prävention des Brustkrebs: Facts and Fiction</i> |
| 15.30–16.00 | Pause café et visite des stands
Kaffeepause und Besichtigung der Industriesausstellung |
| 16.00–17.30 | 3^e thème principal – Ménopause
3. Hauptthema – Menopause |
| 16.00–16.30 | Maladie d'Alzheimer – Nouveaux aspects de prévention et traitements
<i>Morbus Alzheimer – Neue Aspekte für Prävention und Behandlung</i> |
| 16.30–17.00 | Prévention de l'ostéoporose
<i>Prävention von Osteoporose</i> |
| 17.00–17.30 | Ménopause précoce – Prévention des maladies cardiovasculaires
<i>Vorzeitige Menopause – Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen</i> |
| 17.30–18.00 | Assemblée générale de la Société Suisse de Ménopause (SSM)
Generalversammlung der Schweizerischen Menopausegesellschaft (SMG) |

cimifemin® uno: Z: 1 Tablette enthält 6,5 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4,5-8,5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 40 mg; cimifemin® forte: Z: 1 Tablette enthält 13 mg Cimicifugae extractum ethanolicum siccum; DER 4,5-8,5 : 1; corresp. Cimicifugae rad. 80 mg; Hilfsstoffe: Excip ad compr. obdurt. cimifemin® uno/cimifemin® forte: I: Bei Beschwerden der Wechseljahre. D: 1 mal täglich 1 Tablette. KI: Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe. UW: Magenbeschwerden, Übelkeit (selten). IA: Keine bekannt. P: 30 und 90 Tabletten. VK: D. VF: Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Kassenzulässig*. "Die Rückvergütung von cimifemin® forte durch die Grundversicherung ist auf 3 Monate limitiert." Kaiser WD et al., Cimicifuga racemosa zeigt sich als eine pflanzliche nicht hormonale Alternative bei Wechseljahresbeschwerden, Leading Opinions Medizin für die Frau, 1/2008. Stand: Dezember 2009

Klimakterium? Natürlich cimifemin®!



Kassenzulässig*

Bei klimakterischen Beschwerden

- Belegte dosisabhängige Wirksamkeit¹
- Individuelle Dosierung¹
- Spezialextrakt Ze 450 aus Schweizer Forschung und Produktion

zeller  medical



Société Suisse de Ménopause, SSM
Schweizerische Menopausegesellschaft, SMG
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSMR
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM
Groupement de Travail de l'Endocrinologie gynécologique et de la Médecine de la Reproduction, GTER
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGER

Vendredi, 20 Janvier 2012 / Freitag, 20. Januar 2012

- 09.00–10.00** Session du comité de la Société Suisse de Médecine de Reproduction (SSMR)
Vorstandssitzung der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (SGRM)
- 10.00–11.30** Assemblée des membres FIVNAT-CH
Mitgliederversammlung FIVNAT-CH
- 11.30–12.30** Assemblée générale de la Société Suisse de Médecine de Reproduction (SSMR)
Generalversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (SGRM)
- 12.30–14.00** Pause midi et visite des stands
Mittagspause und Besichtigung der Industrieausstellung
- 13.00–14.00** Prix de la Recherche SSMR
Forschungspreis SGRM
- 14.00–15.30** **4^e thème principal – Médecine de reproduction**
4. Hauptthema – Reproduktionsmedizin
- 14.00–14.30** L'efficacité de la stimulation avec la citrate de clomiphène plus insémination intra-utérine comme
« traitement first-line » en infertilité
Die Wirksamkeit der ovariellen Stimulation mit Clomiphencitrat plus intrauteriner Insemination als „First-Line Therapie“ bei Infertilität
- 14.30–15.00** Diagnostic et traitement d'une déhiscence de la cicatrice après césarienne (isthmocèle) dans la prise en charge
d'infertilité féminine
Diagnose und Behandlung der Narbendehiszenz nach Sectio (Isthmocèle) in der Behandlungsplanung bei unerfülltem Kinderwunsch
- 15.00–15.30** L'alimentation comme facteur de risque pour l'endométriose ?
Ernährung als Risikofaktor bei Endometriose?
- 15.30–16.00** Pause café et visite des stands
Kaffeepause und Besichtigung der Industrieausstellung
- 16.00–17.30** **5^e thème principal – Gynécologie de l'enfance et de l'adolescence**
5. Hauptthema – Kinder- und Jugendgynäkologie
- 16.00–16.30** Déni de grossesse
Schwangerschaftsverleugnung
- 16.30–17.00** Contraception orale chez la jeune fille : facteur de risque ou facteur de protection de santé ?
Orale Kontrazeption beim jungen Mädchen: Risikofaktor oder Schutz für die Gesundheit?
- 17.00–17.30** Développement de la puberté et ménarche : quand est-ce que c'est trop tôt ? Quand trop tard ?
Pubertätsentwicklung und Menarche: Wann ist es zu früh? Wann zu spät?

Credit-Points

SSSG/SSGO: 7 Credits 19.1.2012 / 3 Credits 20.1.2012

SVGO/ASCO: 6 Credits/Tag

SGAIM: 4,5 Credits/2 Tage

Austragungsort aller Vorträge und Versammlungen ist der Hörsaal Charlotte Olivier im Hauptgebäude des CHUV, Rue du Bugnon 46, Lausanne.

Weitere Informationen über Ablauf und Anmeldung steht Ihnen auf der Kongress-Homepage www.meeting-com.ch unter „Inscriptions“ zur Verfügung bzw. können Sie sich an das Kongress-Sekretariat (meeting.com Sàrl, Sabine Gisler, Rue de Pâquis 1, CH-1033 Cheseaux-sur-Lausanne, Tel: +41 21 312 92 61, Fax: +41 21 312 92 63, E-Mail: sabine.gisler@meeting-com.ch) wenden.

Ich hoffe auf einen zahlreichen Besuch Ihrerseits und verbleibe,

Mit kollegialen Grüßen,

Sabine Steimann

Präsidentin Schweizerische Menopausegesellschaft

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 progestelle 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

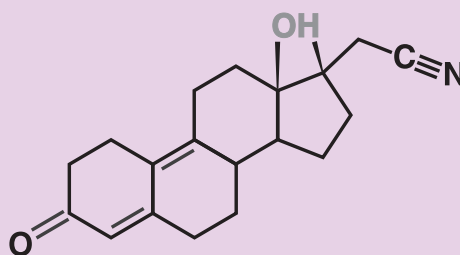
E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at

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!

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Helmut Baminger

■ Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach

Van Dorsselaer A, et al. PLoS ONE 2011; 6: e17815.

Hintergrund

Die iatrogene Übertragung menschlicher Prionenerkrankungen kann durch medizinische oder operative Prozeduren verursacht werden, inklusive Hormoninjektionen wie z. B. Gonadotropin, welches früher aus den Hypophysen Verstorbener extrahiert wurde. In den USA und Kanada wird mehr als 300.000 Frauen jährlich aus Urin stammendes Gonadotropin gegen Infertilität verschrieben. Obwohl die menopausalen Urin-Spenderinnen auf symptomatische neurologische Erkrankungen untersucht werden, ist es unmöglich, die Inkubation mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) mittels einer nicht-invasiven Untersuchung auszuschließen. Studien zeigen infektiöse Prionen im Urin von Versuchstieren mit und ohne Nierenerkrankungen; dies legt nahe, dass Prionen auch in asymptomatischen Spenderinnen vorhanden sind. Diverse fertilitätssteigernde Produkte werden aus Spenderurin gewonnen; erst kürzlich wurde Prionenprotein in humanem Menopausengonadotropin (hMG) nachgewiesen.

Einleitung

Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSEs) oder Prionenerkrankungen, wie etwa Scrapie, bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) oder CJD, sind subakute neurodegenerative Erkrankungen, in welchen der Infektionserreger ein aggregiertes, falsch gefaltetes Prionenprotein ist. Die krankheitsassoziierte Protein-Isoform (PrP^{TSE}) leitet sich von einer normalen, nicht-infektiösen zellulären Isoform (PrP^C) ab. Die meistverbreitete menschliche TSE, CJD, tritt in sporadischer (sCJD), iatrogener (iCJD) oder genetischer (= familiärer; fCJD) Form auf.

Entsprechend der Studie von Hilton et al. [1] können in Grossbritannien 237 von 1.000.000 Personen (95 % CI: 49–692) als „stille Träger“ von vCJD angesehen

werden. Dadurch wird es möglich, dass es zu einem sekundären Auftreten von vCJD aufgrund von iatrogener Übertragung mittels Organtransplantation, kontaminiertem Operationsbesteck oder vom Menschen gewonnenen therapeutischen Produkten kommt. In Australien wurde in vier Fällen eine iatrogene Übertragung von CJD mittels Fertilitätsbehandlung durch aus der menschlichen Hypophyse stammendes Gonadotropin festgestellt [2].

Infektiöse Prionen werden bei Nierenerkrankungen in den Urin ausgeschieden, was bei Mäusen mit Scrapie nachgewiesen wurde [3]. Neuere Studien bei Versuchstieren zeigen, dass eine Nierenpathologie für eine Exkretion von Prionen nicht vorliegen muss [4]. Diverse Studien [3–6] belegen, dass der Urin von mit Prionen infizierten Individuen möglicherweise bereits vor dem Auftreten von klinischen Merkmalen infektiös ist – sogar bevor PrP^{TSE} im Urin nachweisbar ist. Diese und auch andere Studien [7, 8] deuten darauf hin, dass, während Nierenleiden Prionurie fördern, diese Pathologie keine Voraussetzung für eine Prionenübertragung mittels Urin ist.

Kürzlich haben Kuwabara et al. [9] Prionenprotein in aus Urin gewonnenem Gonadotropin gefunden. Obwohl solche Produkte an Patienten nicht über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, ist durch die Anzahl der Injektionen und die verabreichte Proteinmenge ein erhöhtes potenzielles Risiko der Prionenübertragung für Patienten gegeben.

Unter Anwendung hoch entwickelter proteometrischer Methoden konnte Prionenprotein in kommerziell erhältlichem, aus Urin gewonnenem Gonadotropin gefunden werden, aber nicht in rekombinanten Fertilitätsprodukten.

Material und Methoden

Untersuchtes Material

Vgl. van Dorsselaer et al., Tabelle 4: Merkmale der analysierten kommerziellen Produkte.

Verwendete Methoden

a) Elektrophorese und Massenspektrometrie zur Identifikation von nicht-gonadotropinen Proteinen in hCG-

(„human chorionic gonadotropin“-) Präparaten und in hMG-HP- („highly purified human menopausal gonadotropin“-) Präparaten

- b) Elektrophorese zur Separation von gonadotropinen und nicht-gonadotropinen Proteinen in hMG („human menopausal gonadotropin“)
- c) Flüssigkeitschromatografie mit selektiver massenspektrometrischer Peptid-detektion (LC-SRM) zur Quantifizierung von Prionenprotein in Gonadotropinpräparaten

Ergebnisse

In u-hCG- („urinary human chorionic gonadotropin“-) und hMG-HP- („highly purified urinary human menopausal gonadotropin“-) Präparaten wurden bei massenspektrometrischen Untersuchungen 33 bzw. 34 nicht-gonadotropine Proteine identifiziert, während in rekombinanten Präparaten keine Fremdproteine nachgewiesen werden konnten. Prionenprotein wurde erstmalig als eine Hauptverunreinigung in u-hCG-Präparaten festgestellt. Bei der gezielten massenspektrometrischen Untersuchung nach Prionenprotein wurden humane Prionenproteinpeptide in allen untersuchten urinären Fertilitätsprodukten (u-hCG, hMG, hMG-HP), nicht aber in rekombinanten Produkten (r-hCG, r-hFSH/r-hLH, r-hLH) nachgewiesen.

Schlussfolgerung/Signifikanz

Der Nachweis von Protease-sensitivem Prionenprotein in allen getesteten urinären Gonadotropin-Produkten (u-hCG, hMG, hMG-HP) deutet darauf hin, dass bei der Aufreinigung von Gonadotropinen aus Urin Prionenproteine nicht oder nur beschränkt aus dem Quellenmaterial entfernt werden können. Die intramuskuläre Injektion ist ein relativ effizienter Übertragungsweg bei humanen Prionenerkrankungen. Bei jungen Frauen, welche Prionen ausgesetzt sind, kann man davon ausgehen, dass sie eine Inkubationszeit im Zusammenhang mit einem minimalen Inokulum überleben. Die Risiken von aus Urin gewonnenen Fertilitätsprodukten können nun deren Vorteile aufwiegen, besonders wenn man die Verfügbarkeit von rekombinanten Produkten berücksichtigt.

Literatur:

1. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733-9.
2. Boyd A, Fletcher A, Lee JS, et al. Transmissible spongiform encephalopathies in Australia. *Commun Dis Intell* 2001; 25: 248-52.
3. Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, et al. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science* 2005; 310: 324-6.
4. Kariv-Inbal Z, Ben-Hur T, Grigoriadis NC, et al. Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity. *Neurodegener Dis* 2006; 3: 123-8.
5. Gregori L, Kovacs GG, Alexeeva I, et al. Excretion of transmissible spongiform encephalopathy infectivity in urine. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1406-12.
6. Murayama Y, Yoshioka M, Okada H, et al. Urinary excretion and blood level of prions in scrapie-infected hamsters. *J Gen Virol* 2007; 88: 2890-8.
7. Sisó S, Jeffrey M, Steele P, et al. Occurrence and cellular localization of PrPd in kidneys of scrapie-affected sheep in the absence of inflammation. *J Pathol* 2008; 215: 126-34.
8. Haley NJ, Mathiason CK, Zabel MD, et al. Detection of sub-clinical CWD infection in conventional test-negative deer long after oral exposure to urine and feces from CWD+ deer. *PLoS One* 2009; 4: e7990.
9. Kuwabara Y, Mine K, Katayama A, et al. Proteomic analyses of recombinant human follicle-stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparations. *J Reprod Med* 2009; 54: 459-66.

Impressum

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

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, Inselspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie 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: 4× im Jahr.

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

Grundlegende Richtung: Gynäkologische Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten 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 Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch

Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung 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 Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Pharma-News

NEU: Der neue Gonal-f®-PEN ist nun erhältlich

Wir haben Ihre Wünsche und Anliegen gehört und den Gonal-f®-PEN noch stärker auf die Bedürfnisse Ihrer Patientinnen zugeschnitten. Ein langjährig bewährtes Produkt erscheint nun im neuen Kleid. Überzeugen Sie sich selbst von den Vorteilen von Gonal-f®.

Dosierung in 12,5-IE-Schritten

Den Gonal-f®-PEN gibt es in drei Grössen: 300 IE, 450 IE und 900 IE. Bei allen Grössen beträgt die minimale Dosierung 12,5 IE. Höhere Dosierungen können in 12,5-IE-Schritten eingestellt werden [1]. Diese Graduierung ermöglicht eine individualisierte Therapie mit exakter Dosierung.

Einfache Handhabung

Der Gonal-f®-PEN ermöglicht eine einfache Handhabung in zwei Schritten: Dosis einstellen und injizieren. Eine „0“ im Kontrollfeld bestätigt der Patientin die vollständige Injektion [1]. Nach Erstinjektion kann der Gonal-f®-PEN bis zu 28 Tage lang bei einer Temperatur bis zu 25 °C aufbewahrt werden [2].

Bessere Wirksamkeit

Im Vergleich mit menopausalen Gonadotropinen kommt es unter Verwendung von rekombinantem FSH zur Reifung von mehr Oozyten (+ 1,54; 95 % CI: + 0,56 bis + 2,53; $P < 0,0001$). Dabei wird für die Stimulation mit rekombinantem FSH eine deutlich tiefere Gesamtdosis benötigt (–235,45 IE; 95 % CI: –16,62 IE bis –454,30 IE; $P = 0,03$). Zu diesem Schluss gelangt die bisher grösste Metaanalyse, welche die Wirksamkeit von rekombinanten und urinären Gonadotropinen untersuchte [3].

Bessere Konsistenz

Die hohe Konsistenz der biotechnologischen Produktion und die daraus folgende Möglichkeit, die FSH-Chargen nach Gewicht abzufüllen, führt im Vergleich zu urinären Gonadotropinen zu einer stark verringerten Variabilität in der Aktivität unterschiedlicher Chargen [4].

Nachverfolgbarkeit des Herstellungsprozesses

Bei der biotechnologischen Produktion von rekombinantem FSH sind alle Reagenzien, welche für den Produktionsprozess benötigt werden, zurückverfolg-

bar. Im Gegensatz dazu stehen urinäre Hormonpräparate, welche nicht eindeutig zu den Spenderinnen zurückverfolgt werden können [5].

Literatur:

1. Christen M, Schertz JC, Arriagada P, et al. The redesigned follitropin α pen injector for infertility treatment. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8: 833–9.
2. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.
3. Leher 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 high purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 112.
4. Drievergen R, Baer G. Quantification of follicle stimulating hormone (follitropin alfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 41–6.
5. Howles CM. Recombinant gonadotrophins in reproductive medicine: the gold standard of today. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 11–3.

Weitere Informationen:

Merck (Schweiz) AG

Sandra Saulnier, Product Manager

Chamerstrasse 174, Postfach

CH-6301 Zug

E-Mail:

sandra.saulnier@merckgroup.com

Kurzfachinformation siehe Inserat auf der 4. Umschlagseite.



NEU



GONAL-f[®] PEN, rekombinantes hFSH. Jetzt noch **patientenfreundlicher**.¹

- Einfache Handhabung¹: Dosis auswählen und injizieren
- Dosisschritte in 12.5 IE¹
- Kleinste auswählbare Dosis: 12.5 IE¹ – im neuen Display sichtbar
- Vollständige Verabreichung mit einer «0» bestätigt^{1,2}

Merck Serono | *You. Us. We're the parents of fertility.*

1. Christen et al. The redesigned follitropin α pen injector for infertility treatment. Expert Opin. Drug Deliv. 2011; 8(6): 833-839.

2. Arzneimittel-Kompodium der Schweiz

GONAL-f[®] PEN (300 IE/0.5 ml, 450 IE/0.75 ml, 900 IE/1.5 ml Follitropin alfa (r-FSH))

I: Frauen: Ovarielle Stimulation. Männer: Stimulation der Spermatogenese. D: Frauen: Individuell. Im Allg. 75-225 IE (bis max. 450 IE) pro Tag, subkutan. Männer: 150 IE 3 mal pro Woche subkutan zusammen mit hCG während mindestens 4 Monaten. KI: Überempfindlichkeit auf einen Inhaltsstoff, Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse. Frauen: Schwangerschaft, Stillzeit, Ovarvergrößerungen, Zysten, gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache, Ovarial-, Uterus- oder Mammakarzinom, unbehandelte Endokrinopathie der Schilddrüse oder Nebenniere, primäre Ovarialinsuffizienz, Missbildungen der Geschlechtsorgane oder Uterusmyome, die eine Schwangerschaft unmöglich machen. Männer: Primäre testikuläre Insuffizienz. V: Frauen: Überwachung der Ovarialantwort, engmaschige Überwachung bei Patientinnen, die an Porphyrie leiden oder in deren Familie Porphyriefälle vorgekommen sind, Auftreten eines OHSS, erhöhtes Thromboembolierisiko. Männer: Spermauntersuchung 4-6 Monate nach Behandlungsbeginn. IA: Bisher wurden keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beobachtet. UAW: Häufigste: leichte bis schwere Reaktionen an der Injektionsstelle. Frauen: Kopfschmerzen, Gastrointestinale Symptome, Ovarialzysten, leichtes bis mässiges OHSS. Männer: Akne, Gynäkomastie, Varikozelen, Gewichtszunahme. P: Gonal-f PEN 300 IE/0.5 ml, 450 IE/0.75 ml, 900 IE/1.5 ml je 1. [A] Für detaillierte Informationen siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. APR11. Merck (Schweiz) AG, Merck Serono, Chamerstrasse 174, 6300 Zug, www.merckserono.ch