

Anwendung von Clomifen in der gynäkologischen Praxis

Zusammenfassung

Clomifen ist bei oligo-/amenorrhöischen Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch die ideale da hocheffektive (Schwangerschaftsrate bei Ansprechen 60% in 6 Monaten), nebenwirkungsarme und kostengünstige Methode. Clomifen wird über maximal 6 ovulatorische Behandlungszyklen in einer Dosierung von 50 oder 100 mg pro Tag über je 5 Tage, beginnend am 2., 3., 4. oder 5. Zyklustag gegeben. Ein sonographisches Monitoring zur Beurteilung der Ansprechbarkeit und Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften ist obligater Bestandteil der Therapie.

Wirkmechanismus, Indikationsspektrum

Clomifen ist in der Praxis das wohl am meisten eingesetzte Präparat zur ovariellen Stimulation. Clomifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator der ersten Generation, also vergleichbar zum Tamoxifen. Durch eine Östrogenrezeptorblockade auf Hypophysenebene kommt es zur vermehrten Gonadotropinsekretion und damit zur ovariellen Stimulation. Hauptnachteil des Clomifens ist die negative Wirkung auf das Endometrium, ebenfalls durch Blockade der Östrogenrezeptoren.

Wenn sich das Endometrium unter Clomifenstimulation nicht adäquat entwickelt, sollte über eine Umstellung der Therapie auf eine Gonadotropinstimulation nachgedacht werden.

Eine zusätzliche Östrogengabe unter Clomifen zur Unterstützung des Endometriums wird in unterschiedlichen Arbeiten diskutiert und propagiert, ist aber in ihrer Wirksamkeit nicht unumstritten. Da bei adäquater Follikelreifung ausreichend Östrogene sezerniert werden, ist der zusätzliche Benefit einer externen Östrogensupplementierung zumindest anzuzweifeln.

Die Indikation für Clomifen ist der anovulatorische Zyklus bzw. die Follikelreifungsstörung mit verkürzter Lutealphase oder Lutealphaseninsuffizienz. Ein ovulatorischer Zyklus mit adäquater Lutealphase wird durch die Clomifengabe nicht verbessert, die Schwangerschaftschancen nicht gesteigert.

Dosierung

Clomifen wird mit einer Dosierung von 50 mg gegeben (1 Tablette täglich). Wenn keine adäquate Follikelreifung stattfindet, kann im Folgezyklus die Dosis auf 100 mg gesteigert werden. Sollte sich auch dabei keine Follikelreifung abzeichnen, auch auf 150 mg. Diese Steigerung allerdings ist dann nur noch in wenigen Fällen erfolgversprechend, so dass man sich meist auf die Dosierung von 50 oder 100 mg über 5 Tage konzentrieren sollte.

Die Gabe erfolgt ab Tag 2, 3, 4 oder 5 für 5 Tage im Zyklus. Der Starttag ist für den Erfolg der Therapie irrelevant. Ob es sich unterschiedlich auswirkt, wenn die Dosis von 100 oder 150 mg in einer Applikation oder zwei gegeben wird, ist nicht untersucht.

Man sollte sich für ein standardisiertes Vorgehen mit immer demselben Starttag entscheiden, damit auch das nicht-ärztliche Praxispersonal bei Nachfragen jeder Patientin dieselbe Antwort gibt.

Clomifen kann über 6 ovulatorische Zyklen hinweg angewendet werden. Über diese Zahl von Zyklen steigt die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit an und erreicht etwa 60%. Pro Zyklus bleibt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit dabei relativ gleich. Ein früher diskutiertes erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome gibt es nach aktuellen Daten nicht.

Mehrlingsrisiko

Die Clomifenstimulation steigert das Mehrlingsrisiko. In 14% der Zyklen kommt es zur Reifung von 3 oder mehr Follikeln, die Wahrscheinlichkeit von Zwillingen wird mit 7–10% angegeben.

Bei jeder Clomifenstimulation muss (!) ein sonographisches Zyklusmonitoring erfolgen, um die Patientin bzgl. des Mehrlingsrisikos und des Konzeptionsoptimums beraten zu können.

Monitoring

Ein erstes Zyklusmonitoring sollte am Zyklustag 10 stattfinden, wenn der Tag z.B. wegen eines Feiertags oder wegen eines Wochenendes nicht passt, dann am Tag 9 oder 11. Damit wird man fast nie in die Verlegenheit kommen, dass das Monitoring zu spät einsetzt und die Patientin bereits ovuliert hat.

Für die weiteren Monitoringbesuche können am Anfang der Praxistätigkeit einfache Faustregeln genutzt werden – mit zunehmender Erfahrung wird man individueller vorgehen können:

- Bei einer Follikelgröße von < 10 mm und flachem Endometrium (< 5 mm) wird ein erneutes Monitoring nach 7 Tagen ausreichend sein.
- Bei einer Follikelgröße von < 10 mm und bereits wachsendem Endometrium (> 5 mm) sollte ein erneutes Monitoring nach 5 Tagen stattfinden.
- Wenn die Follikel auf eine Größe von 11–13 mm gewachsen sind, sollte das nächste Monitoring 2–3 Tage später terminiert werden.
- Bei einer Follikelgröße ab 17–18 mm kann die Ovulation ausgelöst werden.

Auslösen mit hCG

Grundsätzlich kann auf das Auslösen der Ovulation mit einem hCG-Präparat verzichtet werden. Die Schwangerschaftschancen werden dadurch nicht erhöht. Allerdings führt das Auslösen der Ovulation zu einer deutlichen Entspannung für die Patientin: Zum Zeitpunkt des Auslösens sollte die Patientin auch Geschlechtsverkehr haben, um das Konzeptionsoptimum zu nutzen. Ob sie vorher oder nachher im Zyklus ebenfalls Verkehr hat, ist dann irrelevant und dem individuellen Paar überlassen. Wird die Ovulation nicht ausgelöst, so müsste man bei einer Follikelgröße von z.B. 17–18 mm dem Paar raten, von dem Tag an im zweitägigen Rhythmus zumindest bis Tag 22 Geschlechtsverkehr zu haben.

Zum Auslösen der Ovulation eignen sich hCG-Präparate wie Predalon bzw. Brevactid (5.000 IE pro Ampulle und Gabe) oder Ovitrelle (250 µg pro Fertigspritze und Gabe).

Predalon und Brevactid enthalten urinäres, Ovitrelle rekombinantes hCG. Der Vorteil der urinären Produkte liegt im Preis. Der Vorteil von Ovitrelle ist die Applikation über eine Fertigspritze oder einen Einmalpen, die die Patientin sich selbst subkutan geben kann. Urinäres hCG muss zunächst mit Flüssigkeit aus einer Brechampulle gemischt und dann in einer Spritze aufgezogen werden. Die Fehlerwahrscheinlichkeit ist in ungeübten Händen höher. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist bei den beiden Präparaten bei korrekter Anwendung nicht unterschiedlich.

Alle Präparate können unabhängig von ihrer Zulassung subkutan gegeben werden, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik unterscheiden sich nicht relevant.

Mit der Applikation des hCG-Präparates sollte auch der Geschlechtsverkehr stattfinden: Das Konzeptionsoptimum liegt etwa 36–48 Stunden vor der Ovulation, hCG löst mit einer Latenz von 40–44 Stunden die Ovulation aus.

Ludwig & Kollegen
Diagnostikgesellschaft

Telefon: 0800-1110243
info@ludwigkollegen.de
www.ludwigkollegen.de