

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen
Obstétrique / Gynécologie / Radiothérapie / Recherche / Conséquences



**Themenheft anlässlich der Emeritierung
von o. Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter und
Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber**



Bayer HealthCare

Endometriose. Raus aus den Schmerzen!

- deutliche Schmerzreduktion^{1,2}
- günstiges Verträglichkeitsprofil^{2,3}
- geeignet für die Langzeittherapie^{*2,3}
- einfache Einnahme: 1x täglich⁴

NEU



kassenzulässig

Kurzfachinformation Visanne®

Z: Tablette zu 2 mg Dienogest. **I:** Behandlung der Endometriose.
D: 1 Tabl./Tag kontinuierliche Einnahme, Beginn an beliebigem Tag des Menstruationszyklus. **KI:** Bestehende venöse Thromboembolien (VTE), bestehende o. anamn. arterielle thromboembolische Erkrankungen (ATE) (z.B. ischämische Herzkrankungen, Myokardinfarkt (MI), zerebrovaskulärer Insult), Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, bestehende o. anamn. schwere Lebererkrankung o. Lebertumoren (benigne oder maligne), bestehende o. vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren, nicht abgeklärte vaginale Blutungen, Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- o. Hilfsstoffen. **VM:** Vor Beginn Eigen- und Familienanamnese, allg. und gynäkol. Untersuchung, Ausschluss einer Schwangerschaft (SS), Absetzen hormonaler Kontrazeptiva. Falls Kontrazeption gewünscht wird, Barrieremethode anwenden. Kontrollen in regelmässigen Abständen. Bei Vorliegen/Verschlechterung einer der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren (RF) soll eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden, bevor die Visanne-Behandlung begonnen/fortgeführt wird (siehe Fachinformation): starke Blutungen, insb. bei uterinen Leiomyomen o. Adenomyosis uteri, erhöhtes Osteoporose-Risiko, Depressionen, anhaltende, relevante Hypertonie, Sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte bei Diabetes mellitus. Sonnenschutz bei Veranlagung für Chloasmen. Persistierender Ovarialfunktionsstörung. Extrauterin gravidität in der Anamnese (erhöhte Rate ektopischer SS bei Gestagen-Monopräparaten vs komb. oralen Kontrazeptiva).

Vask. RF: Epidemiol. Studien zeigten einen schwachen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für MI oder zerebrale Thromboembolien, sowie ein leicht erhöhtes Risiko für VTE (TVT, LE). Betr. Symptomen/RF siehe FI. **Sofortiges Absetzen bei:** Erstmaligem Auftreten der unter KI aufgeführten Erkrankungen o. RF, signifikantem Blutdruckanstieg, Ikterus, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschmerzen oder Lebervergrößerung, SS oder Vd. a. SS. **IA:** Dienogest wird hauptsächlich durch das Cyp P450 System metabolisiert. Möglichkeit einer Minderung der therapeutischen Wirksamkeit und Veränderung des Blutungsmusters durch Induktion von mikrosomalen Enzymen, wie z.B. CYP3A4 bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut-Präparaten sowie vermutlich auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin. CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Protease-Inhibitoren und Antidepressiva und Grapefruitsaft können die Plasmaspiegel von Progesteron erhöhen. Zu Interaktionen siehe auch Fachinformation gleichzeitig verabreichter Arzneimittel. **SS/S:** Keine Anwendung in der SS oder Stillzeit. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Nervosität, Stimmungsveränderungen, depressive Verstimmung, Libidoverlust, Aufmerksamkeitsstörung, Kopfschmerzen, Migräne, Schlafstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Akne, Alopezie, Rückenschmerzen, Brustbeschwerden, Ovarialzysten, Hitzewallungen, Asthenie, Reizbarkeit. Es kann zu Blutungsstörungen (z.B. Schmierblutungen, unregelmässige

Blutungen, Ausbleiben der Blutung) kommen. UW treten häufiger während des ersten Monats der Behandlung auf und nehmen bei weiterer Einnahme ab. Weitere UW: Siehe Fachinformation. **P:** Packungen zu 2x 14, 6x 14. Liste B. Stand November 2010. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums. Bayer (Schweiz) AG, Bayer Schering Pharma, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. LCH.WHC.12.2010.0021-DE

Referenzen:

- 1 Strowitzki T. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 151:193-8, 2010.
- 2 Strowitzki T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 25(3):633-641, 2010.
- 3 Petraglia F. et al. The role of progestogens in endometriosis therapy. Gynaecology Forum 15(2):13-17, 2010.
- 4 Fachinformation Visanne, www.kompendium.ch, 2010.

*Studiendaten über 15 Monate

Bayer (Schweiz) AG, 8045 Zürich, Tel. 044 465 81 11
www.bayerscheringpharma.ch

Visanne®
Endlich wieder selbstbestimmt.

INHALTSVERZEICHNIS

P. Husslein Editorial	Seite 4
M. Klose Der Herr der Hormone	Seite 8
M. Metka „Antiinflammatorische Ernährung“ in der alterspräventiven Medizin	Seite 10
K. Mayerhofer, C. Egarter Kryokonservierung von Ovargewebe – Ovarian Tissue Banking (OTB)	Seite 13
E. A. Joura Studien zur HPV-Vakzine an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien	Seite 17
C. Grimm, A. Reinthaller Die Gynäkologische Onkologie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien – Eine Erfolgsgeschichte	Seite 20
Bayer HealthCare-News	Seite 22

IMPRESSUM: **Herausgeber:** o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein und Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Redaktion: Univ.-Prof. Dr. Kinga Chalubinski, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe
und Gynäkologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Sekretariat, Verleger und Produktion: Verlag für Medizin und Wirtschaft, Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10,
Homepage: www.kup.at/speculum
Herstellung: Demczuk Faidrucker Ges.m.b.H., A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52
Erscheinung: 4× jährlich
Abonnementwünsche und Adressenänderungen:
Schweiz: Bayer (Schweiz) AG, Bayer Schering Pharma, Woman's Healthcare, Grubenstrasse 6,
CH-8045 Zürich, Fax 044/465 83 99
Österreich: Krause & Pachernegg GmbH, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Fax 02231/61 258-10

Besonderer Hinweis: Namentlich gezeichnete Artikel, Leserbriefe, sonstige Beiträge und die darin enthaltenen Therapieangaben sind die wissenschaftliche und/oder persönliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion oder der von Bayer übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Druckwiedergabe wird sorgfältig geprüft, erfolgt jedoch ohne Gewähr. Nachdruck nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellennachweis gestattet.

Für Angaben zur Anwendung von Arzneimitteln bzw. Einsatz von Geräten kann keine Gewähr übernommen werden. Der Leser muss diese Angaben in jedem Einzelfall anhand der Anwendungsrichtlinien und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüfen.

Angaben lt. Pressegesetz § 25, Abs. 4: SPECULUM ist eine internationale medizinische Fachzeitschrift zur wissenschaftlichen Information und Weiterbildung von Gynäkologen und gynäkologisch interessierten Ärzten.



Bayer HealthCare

Editorial

Als ich im Herbst 1977 an der 1. Frauenklinik in Wien eingetreten bin, hat der damalige Klinikchef Prof. Gitsch OA Dr. Ernst Kubista beauftragt, mir meinen Arbeitsplatz zuzuweisen. Am Weg durch den Kreißsaal begegneten wir OA Dr. Leodolter, der mich sofort freundlich aufforderte, ihm bei einer Sectio zu assistieren. Einige Zeit nach mir kam DDr. Johannes Huber an die Klinik – soweit ich mich erinnern kann – direkt von einem Auslandsaufenthalt an der George-Washington-Universität...

Es erfasst mich daher ein herzliches, geradezu nostalgisches Gefühl, nach Prof. Kubista nunmehr zwei weitere Professoren und Abteilungsleiter der neu strukturierten Universitätsklinik für Frauenheilkunde (UFK) in Wien mit einer kurzen Laudatio in ihre neue Lebensphase, „die Zeit nach der Klinik“, zu verabschieden.

Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber hat 1974 zum Doktor der Theologie und 1975 zum Dr. med. promoviert. Er war 3 Jahre lang Assistent am Institut für Neues Testament der Universität Wien und anschließend 10 Jahre lang Erzbischöflicher Sekretär bei Kardinal König mit der besonderen Zuständigkeit für den Dialog mit Wissenschaft und Kunst.

DDr. Johannes Huber hat sich 1985 mit der Arbeit „Numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen bei gynäkologischen Malignomen“ habilitiert, sich aber kurz danach seinem wirklichen „Lebensinteresse“ gewidmet – nämlich der Gynäkologischen Endokrinologie. 1992 wurde er zum Leiter der entsprechenden Abteilung ernannt und war nach der Neustrukturierung der UFK deren erster Vorstand.

Von seinen vielen außeruniversitären Tätigkeiten sei die Mitgliedschaft im Obersten Sanitätsrat und vor allem der 6-jährige Vorsitz der Bioethikkommission der Österreichischen Bundesregierung erwähnt.

Prof. Huber hat Zeit seines beruflichen Lebens eine holistische Sicht der Medizin vertreten. Daher war es nur konsequent, von Anfang an die Frauenheilkunde in ihrer

interdisziplinären Vernetzung zu sehen und wissenschaftliche Kooperationen mit Psychiatrie, Kardiologie, Neurologie, Osteologie, Rheumatologie und Dermatologie – um nur einige zu nennen – zu entwickeln. In seinem Bemühen, der Persönlichkeit seiner Patientinnen gerecht zu werden, hat er versucht, eine Individualisierung der Hormonersatztherapie voranzutreiben und – in einem weiteren Schritt – die Erkenntnisse der jeweiligen genetischen Variationen im Sinne einer „personalized medicine“ zum Nutzen der Patientinnen zu verwenden.

In der Reproduktionsmedizin hat Prof. Huber bereits 1983 mittels eines Mikromanipulators Vorarbeiten für die Entwicklung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion geleistet. Auch auf dem Gebiet der Kontrazeption hat Prof. Huber wichtige Initiativen gesetzt, beispielsweise natürliche Östrogene zur Kontrazeption einzusetzen, um auf diese Weise das Thromboserisiko niedrig zu halten – lange bevor Qlaira auf den Markt kam.

Durch den häufigen Gedankenaustausch am Gang oder in unseren jeweiligen Arbeitszimmern (wir sind direkte Nachbarn im AKH) ist zwischen uns eine emotionale Verbindung der besonderen Art entstanden; die Diskurse, die vor keinem Thema zurückgeschreckt sind, werden mir abgehen und müssen an anderer Stelle fortgeführt werden.

O. Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter wurde 1967 zum Doktor der gesamten Heilkunde promoviert. Er war zunächst Assistenzarzt am Pharmakologischen Institut und ist 1970 an der 1. Universitäts-Frauenklinik eingetreten, wo er sich 1979 mit Arbeiten über die Plazentaperfusion habilitierte.

Von 1981 bis 1996 war er Vorstand der Gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien in Lainz und ist seit 1996 Leiter der Klinischen Ab-

teilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie an der UFK in Wien.

Prof. Leodolter hat sich – wie kaum ein anderer – immer für die Frauenheilkunde in ihrer Gesamtheit interessiert. Seine ersten Arbeiten waren geburtshilflich ausgerichtet, er hat sich sodann sehr früh für die Mikrochirurgie, später für die operative Endoskopie interessiert und auch diesbezüglich wichtige Forschungsakzente gesetzt. Die Pflege der Wiener vaginalen operativen Schule war ihm stets ein Anliegen. In den vergangenen Jahren hat er sich aber der Onkologie gewidmet. In diesem Zusammenhang sind vor allem die bahnbrechenden Arbeiten seiner Arbeitsgruppe in der HPV-Forschung zu nennen.

Prof. Leodolter hat sich aufgrund seiner familiären Prädisposition – nicht unerwartet – auch mit Gesundheitspolitik beschäftigt; er hat den Mutter-Kind-Pass mitentwickelt, das Bundesministerium für Justiz bei der Erstellung des Fortpflanzungsmedizingesetzes beraten und erfolgreich das Österreichische Geburtenregister auf die Beine gestellt.

Die Lehre war Prof. Leodolter immer ein Anliegen; so hat er das MINI-MED-Studium in Wien 2006 initiiert, das sich seitdem großer Beliebtheit erfreut.

Aber auch Entwicklungshilfeprojekte, beispielsweise zur Verbesserung der medizinischen Versorgung in Äthiopien, waren ihm ein großes Anliegen.

Prof. Leodolter ist ein „Teamplayer“ und hat sich immer als „primus inter pares“ ge-

sehen. Sein Motto war stets „It is nice to be important, but it is even more important to be nice“.

Meine persönliche Beziehung zu Prof. Leodolter war von Anfang an sehr eng. Zunächst war er mein Vorbild, dann mein Konkurrent zur Besetzung einer der Abteilungen der UFK und schlussendlich ein wertvoller Partner im Bemühen, die UFK einerseits wissenschaftlich entsprechend ihrer Leistungen international zu positionieren, andererseits aber auch, den sich uns anvertrauenden Patientinnen eine möglichst optimale medizinische Versorgung in allen Aspekten der Frauenheilkunde zukommen zu lassen.

Es war aber auch ein gemeinsames Anliegen von Prof. Huber, Prof. Leodolter und mir, den Mitarbeitern unserer Klinik ein stimulierendes, konstruktiv-kritisches, aber auch angenehmes Arbeitsumfeld bereitzustellen.

Wiewohl man im Leben vornehmlich nach vorne schauen soll, möchte ich an dieser Stelle beiden Kollegen und Freunden meinen aufrichtigen Dank für die schöne gemeinsame berufliche Zusammenarbeit zum Ausdruck bringen.



o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein

Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Éditorial

Lors de mon arrivée à la première clinique gynécologique de Vienne, à l'automne 1977, le médecin-chef d'alors, le Professeur Gitsch, a demandé au Dr Ernst Kubista (chef de clinique) de m'indiquer mon poste de travail. Alors que nous traversions la salle d'accouchement, nous avons rencontré le Dr Leodolter (chef de clinique), qui me demanda gentiment de bien vouloir l'assister de suite pour une césarienne. Mon arrivée à la clinique a été suivie, peu de temps après, par celle du Dr Johannes Huber. Pour autant que je me souviens, il rentrait directement d'un séjour à l'université George-Washington . . .

C'est dès lors avec un véritable sentiment de nostalgie que je prends aujourd'hui congé, après le Professeur Kubista, de deux autres professeurs et chefs de département de la clinique universitaire d'obstétrique (UFK) restructurée de Vienne. Avant de les laisser à leur nouvelle vie, celle du repos après une vie de travail, je voudrais leur adresser ce cours éloges.

Le Professeur Johannes C. Huber a passé son doctorat en théologie en 1974 et a été reçu docteur en médecine en 1975. Après avoir travaillé 3 ans comme assistant à l'Institut du Nouveau Testament de l'Université de Vienne, il a occupé durant 10 ans le poste de secrétaire archiépiscopal du cardinal König avec, pour attribution spécifique, le dialogue avec la science et les arts.

Le Dr Johannes Huber a obtenu son habilitation en 1985 sur la base d'un travail intitulé «Aberrations chromosomiques structurales et numériques des tumeurs malignes gynécologiques». Peu après, toutefois, il a décidé de se consacrer à son domaine de prédilection – à savoir l'endocrinologie gynécologique. En 1992, il a été nommé à la tête du département correspondant et en est devenu, après la restructuration de l'UFK, le premier directeur.

De ses nombreuses activités extra-universitaires, citons son appartenance au Conseil sanitaire supérieur et, surtout, les 6 années passées à la présidence de la Commission de bioéthique du gouvernement fédéral autrichien.

Tout au long de sa vie professionnelle, le Professeur Huber a défendu une approche

holistique de la médecine. Il était donc logique d'aborder l'obstétrique, dès le départ, dans sa dimension interdisciplinaire et de développer des coopérations scientifiques avec la psychiatrie, la cardiologie, la neurologie, l'ostéologie, la rhumatologie et la dermatologie – pour n'en citer que quelques-unes. Dans ses efforts visant à tenir compte de la personnalité de ses patientes, il a encouragé l'individualisation du traitement hormonal substitutif et – à une étape ultérieure – l'exploitation des résultats des diverses variations génétiques dans le cadre d'une «médecine personnalisée» au service des patientes.

En médecine reproductive, le Professeur Huber a effectué dès 1983, au moyen d'un micromanipulateur, des travaux préliminaires pour le développement de l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. Dans le domaine de la contraception également, le Professeur Huber est à l'origine d'importantes initiatives telles que la contraception à œstrogènes naturels destinée à limiter le risque de thrombose – bien avant la commercialisation de Qlair.

Grâce à de fréquents échanges de vue dans les couloirs ou dans nos bureaux respectifs (nous sommes des voisins directs à l'AKH), il s'est établi entre nous une relation émotionnelle particulière; les discussions ouvertes, sans le moindre tabou, vont me manquer et il nous faudra les poursuivre ailleurs.

Le Professeur Sepp Leodolter a été reçu docteur en médecine générale en 1967. D'abord assistant à l'Institut pharmacologique, il a ensuite rejoint – c'était en 1970 – la première clinique gynécologique universitaire où ses travaux sur la perfusion placentaire lui ont permis d'obtenir son habilitation en 1979.

De 1981 à 1996, il a occupé le poste de directeur du département de gynécologie-obstétrique de l'hôpital de la ville de Vienne à Lainz. Et depuis 1996, il est le directeur

du département clinique de gynécologie générale et d'oncologie gynécologique à l'UFK de Vienne.

Le Professeur Leodolter s'est toujours – et bien plus que tout autre – intéressé à la gynécologie dans sa globalité. Après de premiers travaux consacrés à l'obstétrique, il s'est intéressé très tôt à la microchirurgie puis à l'endoscopie opératoire, en mettant l'accent sur la recherche. Son intérêt pour l'école de chirurgie vaginale de Vienne ne s'est jamais démenti. Au cours des dernières années, il s'est toutefois consacré à l'oncologie. Dans ce contexte, citons notamment les travaux pionniers de son groupe de travail en matière de recherche sur le HPV.

Tradition familiale oblige, le Professeur Leodolter s'est également – de façon très prévisible – intéressé à la politique en matière de santé; il a collaboré au développement du carnet mère/enfant, conseillé le ministère fédéral de la Justice lors de l'élaboration de la loi sur la médecine reproductive et mis sur pied, avec succès, le registre des naissances autrichien.

L'enseignement ayant toujours été au centre de ses préoccupations, le Professeur Leodolter a inauguré le cursus MINI-MED à Vienne en 2006, lequel rencontre depuis lors un réel succès.

Les projets d'aide au développement, visant par exemple à améliorer la prise en charge médicale en Ethiopie, sont un autre de ses grands centres d'intérêt.

Le Professeur Leodolter a toujours encouragé l'esprit d'équipe et s'est toujours

considéré comme «*primus inter pares*». Sa devise a toujours été la suivante: «*It is nice to be important, but it is even more important to be nice*».

Ma relation personnelle avec le Professeur Leodolter a dès le départ été une relation très étroite. Il a d'abord été pour moi un exemple, puis un concurrent pour l'octroi de l'un des départements de l'UFK et, enfin, un partenaire précieux dans nos efforts en vue, d'une part, de conférer à l'UFK sur la scène scientifique internationale une position conforme à ses performances, mais d'autre part, aussi, de faire bénéficier les patientes qui se confient à nous d'une prise en charge médicale aussi optimale que possible dans tous les aspects de la gynécologie.

Le Professeur Huber, le Professeur Leodolter et moi-même avons également pour préoccupation commune d'offrir aux collaborateurs de notre clinique un environnement de travail stimulant, critique et constructif, mais aussi agréable.

Bien qu'il soit préférable, dans la vie, de regarder vers l'avant, je voudrais ici remercier de tout cœur mes deux collègues et amis pour l'excellente collaboration professionnelle que nous avons pu mettre en œuvre dans notre pratique au quotidien.



Professeur Peter Husslein

Directeur de la clinique gynécologique universitaire de Vienne.

Der Herr der Hormone

M. Klose

Wie alles begann

Zunächst darf ich mich bei den Herausgebern dieser Zeitschrift für die Möglichkeit bedanken, einen kleinen Ausschnitt aus dem umfangreichen Schaffen von Professor DDr. Johannes Huber beleuchten zu dürfen.

Unsere Familie hatte im Jahre 1999 erstmals das Vergnügen, Professor Huber kennenzulernen, als ein junger, befreundeter Gynäkologe meinen Bruder mit den Worten anrief: „Grüß dich, Michael. Mein Chef ist auf der Suche nach einem engagierten Pharmazeuten, der seine Ideen in magistrale Taten umsetzen kann.“ Kurz darauf wurde ein Treffen vereinbart und rasch kam man überein, miteinander arbeiten zu wollen. Gemeinsam wurde das Büchlein „Galenische Hormonrezepturen“ verfasst, in welchem die Standardrezepturen der topischen Hormontherapie veröffentlicht wurden. Zum Bedauern vieler junger Ärzte ist dieses Büchlein schon lange vergriffen und wird von all jenen, die noch ein Original besitzen, wie ein Schatz gehütet.

Zu den klassischen Hormonrezepturen kamen im Laufe der Jahre noch viele weitere galenische Zubereitungen hinzu, wobei sich einige Substanzen wie das Epigallocatechingallat des Grüntees einen besonderen Platz in Professor Hubers Rankingliste sichern konnten.

Als Vorreiter in Fachkreisen begannen zunächst die Gynäkologen, mit der topischen Hormontherapie den Patienten eine neue und wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit angedeihen zu lassen, welche zu diesem Zeitpunkt von den Dermatologen zumeist noch belächelt wurde. Auch für die urologischen Kollegen waren die magistralen Rezepturen der Prostatakapseln und das Finasterid-haarwasser noch kein Thema.

Und wo Erfolg ist, ist oft auch der Neid nicht weit, weshalb die Behandlungsansätze von Professor Huber nicht nur in den Medien manchmal diskutiert und kritisiert wurden.

Dennoch ging Professor Huber seinen Weg unbeirrt weiter, gestärkt auch durch das Vertrauen

zahlreicher weiblicher wie auch männlicher Patienten, die den weiten Weg aus dem Ausland nicht scheuten, nur um vom „Hormonpapst“ selbst behandelt zu werden. Sein umfangreiches Wissen, aber auch die Fähigkeit, Dinge aus einem ganz anderen Blickwinkel betrachten zu können, sind jene Merkmale, die Patienten aus ganz Europa zu ihm pilgern lassen. Viele Male habe ich den Satz gehört: „Wissen Sie, ich komme immer wieder aus Spanien (Deutschland, der Schweiz etc.) zu ihm, weil er mir das Leben gerettet hat!“

Der Meister des Hormonkrimis

Doch nicht nur Patienten kommen aus aller Herren Länder zum Professor nach Wien. Auch viele Auslandskollegen kommen wieder und wieder zu den einzigartigen Vorträgen im Rahmen des Symposiums des Endokrinen Kreises, getragen durch den humoristischen Vortrag und die Einbindung des Auditoriums in Professor Hubers Chemiequiz. Mit einem spitzbübischen Lächeln – „Nun, Herr Kollege, wo ist denn NO noch so wichtig?“ – wird die Frage an das Auditorium gerichtet, um diese sogleich mit den Worten „Ja, ja, wir wissen es, aber wir sag'ns jetzt nicht!“ im nachdenklichen Raum stehen zu lassen.

Durch sein unglaubliches Charisma werden selbst Kritiker und Zweifler rasch in den Bann seiner Vorträge gezogen. Estradiol und Progesteron werden zu Protagonisten eines wahren Hormonkrimis, die scheinbar unspektakulär durch den Organismus wandern, um plötzlich und unvermutet an Stellen des menschlichen Körpers wie aus dem Nichts wieder aufzutauchen und den Zuhörer in unglaubliches Staunen zu versetzen.

Seine Vorträge zeichnen sich aber nicht nur durch teils kabarettreife Humor aus, sondern auch durch sein mannigfaltiges Wissen und die Flexibilität, auf Hörerwünsche spontan einzugehen. Rasch werden bei Interesse die Vortragspausen genutzt, um noch eine weitere Bilderserie und ein neues Thema in die Session einzubauen, vor allem, wenn es sich um ein persönliches Lieb-

lingsthema von Professor Huber – wie beispielsweise die Alpha-Liponsäure – handelt.

Oft kopiert, nie erreicht

So geduldig auch Professor Huber in und nach seinen Vorträgen weitere Fragen des Auditoriums behandelt, so ungeduldig darf man und durften wir ihn schon erleben. Nämlich dann, wenn er wieder einen vollkommen neuen Ansatz der Anti-Aging-Therapie entwickelt hat, mit dessen topischer Umsetzung wir beauftragt wurden. In diesen Momenten wartet er mit der Ungeduld eines frischgebackenen Vaters darauf, sein „Baby“ endlich in Händen halten zu dürfen. Nebenbei bemerkt eine aufregende und herausfordernde Aufgabe für den Pharmazeuten, da die Substanzen häufig regelrecht galenisch überlistet werden müssen, um sich in das gewünschte Produkt zu verwandeln.

Die Nachfrage nach *seinen* Magistralrezepturen und das positive Feedback der Kollegen spiegeln die wohlüberlegten Kombinationen der verschiedenen Wirkstoffe für die jeweilige Therapie wider. Nicht unerwähnt bleiben sollte auch die Tatsache, dass Professor Huber gerne die fertiggestellten Produkte zunächst im Selbstversuch testet, um die Verträglichkeit und die galenische Verarbeitung für seine Patienten zu gewährleisten.

Der Humanist

Selbst „fit wie ein Turnschuh“, versucht er in seinen Vorträgen, Kollegen und Patienten die Vorteile eines gesunden Lebensstiles schmackhaft zu machen. So predigt er seit vielen Jahren unverändert und – wie beneidenswert! – faltenfrei die Worte „Exercise“ und „Restriction of Calories“, die sich tief in unser aller Gehirne eingebrannt haben (wenngleich auch mit unterschiedlichem Erfolg), um in den Veranstaltungspausen allen Spekulationen Nahrung zu bieten – „Wie macht das der Huber?“

Das Geheimnis seiner persönlichen Fitness ist schnell verraten, denn er wird nicht müde zu vermitteln, wie positiv sich Dinner Cancelling und die Vermeidung von Alkohol auf den Körper auswirken können.

Als erklärter Humanist ist sein Lieblingskind die Prävention, an der er unermüdlich arbeitet. Doch auch die Evolution spielt eine ganz bedeutende Rolle in seiner Forschung. So wird immer wieder auf den Ursprung und die Entwicklung alles Seins verwiesen. Auch darauf, dass die Evolution den

Homo sapiens grundsätzlich ganz gut auf das Leben vorbereitet hätte, hätte der Mensch nicht die unangenehme Eigenschaft, viele Dinge verändern und selbst in die Hand nehmen zu wollen.

„Das hat die Evolution nicht vorgesehen“ – ein Satz, der uns von Zeit zu Zeit wieder auf den Boden der Realität zurückholen sollte. Was auch immer die Natur mit uns anstellt – der einzige Zweck ist die Erhaltung der Art, so sein Credo mit einem Lächeln auf den Lippen.

Der Kunstgeschichtespezialist

Neben dem Bildnis der Fruchtfliege *Drosophila* haben sich aber auch die kunstgeschichtlichen Abbildungen in unser Gedächtnis eingebrannt, mit denen Professor DDr. Huber seine Vorträge garniert. Wer von uns wünschte sich also nicht das wallende Haar der Venus von Botticelli oder auch, als Badegast im Cranach'schen Jungbrunnen geladen zu sein.

Seine Leidenschaft für die Kunst ist so groß, dass auch Veranstaltungspausen genützt werden, um schnell einmal einen Abstecher in das Kunsthistorische Museum zu unternehmen.

Seine Leidenschaft für die Kunst ist so ansteckend, dass kaum ein Teilnehmer des Symposiums trotz sommerlich heißer Temperaturen die Chance verstreichen lässt, mit dem Kunstliebhaber die Antikensammlung zu besuchen. Ausgebucht sind die wissenschaftlichen Reisen in ferne Länder, um mit ihm die Geheimnisse der mediterranen Altersprävention zu erkunden oder auch auf den Spuren der schönen Cleopatra zu wandeln.

Alles, alles Gute

Ich, sehr verehrter Herr Professor, darf Ihnen hiermit für die Zukunft alles, alles Gute wünschen!

Ich freue mich auf viele weitere galenische Herausforderungen in den nächsten Jahren und dass der Quell Ihres kreativen Denkens für uns Frauen noch lange sprudeln möge!

Korrespondenzadresse:

Mag. pharm. Martina Klose

Alte Leopoldsapotheke

A-1010 Wien, Plankengasse 6

E-Mail: martina.klose@alte-leopoldsapotheke.at

„Antiinflammatorische Ernährung“ in der alterspräventiven Medizin

M. Metka

Im Rahmen des Alterns spielen entzündliche Prozesse eine im negativen Sinn bedeutende Rolle. Durch ihre entzündungshemmenden Eigenschaften wirken Omega-3-Fettsäuren, Phosphatidylcholine, Pflanzeninhaltsstoffe, meist Polyphenole wie Isoflavon, Resveratrol, Lycopin oder Hydroxytyrosol, und Substanzen in Gewürzen und Heilkräutern diesen Prozessen entgegen.

Die Ernährung hat im Bereich der alterspräventiven Medizin einen besonderen Stellenwert. Die Beschäftigung mit dieser Thematik wurde in den legendären „Mittagsbesprechungen“ geboren und ist ein Beispiel für den „weiten Blick über den Tellerrand hinaus“, welcher für Johannes Huber so charakteristisch ist.

In der alterspräventiven Medizin ist neben dem Risikofaktor oxidativer Stress in letzter Zeit zunehmend der inflammatorische Stress in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Gemäß dem Konzept der „silent inflammation“ sind schleichende Entzündungsreaktionen, die über Jahre im Hintergrund asymptomatisch ablaufen können, als eine wesentliche Ursache für chronische Erkrankungen anzusehen. So hat sich in den vergangenen 10 Jahren die Auffassung durchgesetzt, dass es sich bei der Atherosklerose um eine entzündliche Reaktion handelt. Inflammatorische Marker wie C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 korrelieren mit einem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ebenso verdichten sich die Hinweise, dass inflammatorische Prozesse bei der Entstehung anderer im Alter häufiger Erkrankungen wie Krebs, Alzheimer-Demenz und Osteoporose eine wesentliche Rolle spielen.

Entzündungsfördernde und entzündungshemmende „Eicosanoide“

Wesentlicher Faktor in der Prävention der „silent inflammation“ ist ein stabiles Gleichgewicht verschiedener Hormone, wobei den Hormonen Insulin, Glukagon und vor allem den hormonähnlichen Eicosanoiden, die aus den unterschiedlichen Omega-Fettsäuren erzeugt werden, eine besondere Bedeutung zukommt. Aufgrund der physiologischen Implikationen ist die Unterscheidung zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren von Bedeutung, weil Eicosapentaensäure (EPA) und Arachidonsäure (AA) jeweils als Ausgangspunkt für die Synthese spezifischer Gewebshormone (Eicosanoide) dienen. Je nach Fettsäureart entstehen unterschiedliche Eicosanoide mit vielfach gegensätzlichen physiologischen Effekten, z. B. auf Entzündungsparameter. Aus diesem Grund hat der relative Anteil der verschiedenen Fettsäuretypen Auswirkungen auf zahlreiche Stoffwechselprozesse, wobei der Zusammenhang zum Herz-Kreislauf-System, zur Immunfunktion und zu entzündlichen Prozessen bislang am besten erforscht ist.

Verhältnis Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren

Im Gegensatz zu gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren können die mehrfach ungesättigten Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren vom menschlichen Organismus nicht selbst synthetisiert werden und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Das Verhältnis der mit der Nahrung aufgenommenen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren – auch als „Vitamin F“ bezeichnet –

net – ist von entscheidender Bedeutung. So wurden beispielsweise in epidemiologischen Studien bei Eskimopopulationen auf Grönland bemerkenswert niedrige Raten an atherosklerotischen Gefäßerkrankungen gefunden, die durch die traditionelle Nahrung der Eskimos erklärt wurden. Durch den hohen Anteil an Fischfett liegt das Verhältnis der Omega-6- zu den Omega-3-Fettsäuren bei dieser Population bei ca. 1:1, während in der typisch westlichen Diät die Omega-6-Fettsäuren bei weitem überwiegen (Amerikaner 50:1, Europäer 20:1). Die Japaner mit der weltweit höchsten Lebenserwartung weisen einen Wert von ca. 2:1 auf. Der präziseste Marker zur Feststellung der Vorstufen der Eicosanoide und damit des Potenzials zur Reduktion des inflammatorischen Stresses ist die Bestimmung des Quotienten von Arachidonsäure und Eicosapentaensäure (AA/EPA), der idealerweise 2:1 betragen sollte (Tab. 1).

Um diesen zu erreichen, ist eine ausgewogene Ernährung anzustreben, die eine ausreichende Menge an Omega-3-Fettsäuren enthält. Natürliche Quellen, vor allem mariner Kaltwasserfisch, sind zwar zu bevorzugen, jedoch kann es schwierig sein, die angestrebte Menge über die Nahrung aufzunehmen. In diesen Fällen ist eine Substitution mit geeigneten Präparaten zu erwägen.

Fettbegleitstoffe

Neben dem Fokus auf dem richtigen Verhältnis von Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren sollte jedoch auch ein besonders wichtiger Fettbegleitstoff nicht vergessen werden: Phosphatidylcholin, ein Phospholipid, bekannt auch als Lecithin. Phosphatidylcholin ist besonders reichlich im Eidotter und in pflanzlichen Samen (vor allem in der Sojabohne) vorhanden und stellt den einwertigen Alkohol Cholin zu Verfügung, welcher für die Biosynthese des Neurotransmitters Acetylcholin von großer Bedeutung ist. Wie bekannt ist, liegt bei Alzheimer auch oft ein Mangel an Acetylcholin vor. Zudem wird bei der Bindung von Acetyl-

cholin an den Nikotin-Rezeptor und an Makrophagen die Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine TNF und IL-6 inhibiert. Aus diesem Grunde spielt der Verzehr dieses Fettbegleitstoffes auch eine entzündungshemmende und alterspräventive Rolle.

Zucker

Zu den dramatischen Problemen bei der Nahrungsaufnahme unserer „Western Diet“ zählt neben dem gravierenden Missverhältnis von Omega-6 zu Omega-3 das Überangebot an Kohlenhydraten mit einem hohen glykämischen Index. Nahrungsmittel mit einer hohen glykämischen Last bzw. mit einem hohen glykämischen Index wie vor allem raffinierter Zucker und raffiniertes Mehl fördern über die Insulinausschüttung die proinflammatorische Situation. Komplexe Kohlenhydrate, wie sie vor allem in Pflanzen vorkommen, lassen den Blutzucker nur langsam ansteigen und sind somit aus ernährungsphysiologischer Sicht von großer Bedeutung. Somit sind Diäten, die im Wesentlichen auf einer Reduktion der Zufuhr von einfachen Kohlenhydraten und der Forcierung von komplexen Kohlenhydraten beruhen, im alterspräventiv-medizinischen Sinn besonders zu empfehlen (Zone-Diet, Montignac-Diet, Metabolic Balance).

Pflanzeninhaltsstoffe (Phytochemicals)

In letzter Zeit fokussiert sich das Interesse immer mehr auf die eindrucksvollen antioxidativen und antiinflammatorischen und damit verbunden meist auch chemo-präventiven Wirkungen von Pflanzeninhaltsstoffen (Phytochemicals). Hier ist vor allem Isoflavon aus Soja, Resveratrol aus Wein, Hydroxytyrosol aus der Olive, Lycopin aus der Tomate und Epigallo-Cathechin aus dem grünen Tee zu erwähnen. Sie werden auch als die „neuen Vitamine“ bezeichnet, haben sie doch wie beispielsweise das Hydroxytyrosol eine um das 50-Fache höhere antioxidative Potenz als Vitamin C und eine „highly sophisticated“ antiinflammatorische Wirkung (fast 100 % spezifischer Cox-2-Hemmer).

Isoflavone, wie wir sie in einer relativ hohen Konzentration in Soja vorfinden,

Tabelle 1.

	Gute Werte	Ideale Werte
AA/EPA	3	1,5
Insulin (ca. U/ml)	10	5
TG/HDL	2	1

zeichnen sich durch 5 Wirkungsweisen aus:

1. Antioxidative Potenz
2. SERM (selective estrogenic receptor modulator)
3. SEM (selective enzyme modulator)
4. Einfluss auf den Vitamin-D-Metabolismus
5. Antiinflammatorische Potenz

Die antiinflammatorische Wirkung konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden und greift vor allem beim Zytokin-Stoffwechsel ein. So kann durch sojareiche Ernährung innerhalb von 4 Wochen der Interleukin-6-Spiegel um 80 % gesenkt werden!

Bei den Gewürzen und Heilkräutern können die seit Jahrtausenden tradierten Wirkungen (z. B. Salbei, Thymian, Kurkuma etc.) mit den heutigen wissenschaftlichen Methoden bestätigt werden. Die Wirkungen erklären sich jeweils antioxidativ, antiinflammatorisch und krebshindernd. Beispielsweise Knoblauch: Hier sind es die langkettigen Schwefelverbindungen, die außerordentlich antiviral, antibakteriell, antimyko-

tisch und letztlich eben in differenziertester Weise antiinflammatorisch wirken. Da die Atherosklerose eine entzündliche Erkrankung ist, kann die entzündungshemmende Wirkung des Knoblauchs die präventive Wirkung gegenüber Herz-Kreislauf-Erkrankungen erklären.

Conclusio

In Anbetracht der Tatsache, dass mindestens die Hälfte aller Zivilisationserkrankungen wie Karzinome, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Alzheimer etc. durch falsche Ernährung verursacht werden, sind die ernährungsmedizinischen Erkenntnisse über die Bedeutung des Einflusses des oxidativen sowie inflammatorischen Stresses von großer Bedeutung.

Korrespondenzadresse:

Ass.-Prof. Dr. med. Markus Metka
A-1010 Wien, Rotenturmstraße 29
E-mail: markus.metka@meduniwien.ac.at

Kryokonservierung von Ovargewebe – Ovarian Tissue Banking (OTB)

K. Mayerhofer, C. Egarter

Die Möglichkeit einer Ovargewebekryokonservierung kommt Patientinnen mit dem Risiko eines frühzeitigen Verlustes der Eierstockfunktion zugute. Hauptsächlich betrifft dies Frauen mit onkologischen Erkrankungen, bei denen notwendige Therapien (Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie) zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Fertilität und der endokrinen Funktion führen. Durch direkte, therapiebedingte toxische Wirkung kann entweder unmittelbar unter laufender Krebsbehandlung oder aber auch mit einiger Verzögerung ein vorzeitiges Versagen der ovariellen Funktion (POF) eintreten. Die mögliche gonadale Schädigung hängt vor allem vom Alter der Patientin (höheres Alter = höheres Risiko), der Art, der Dosis und der Dauer der Chemo- und Strahlentherapie ab.

Karzinomtherapie und demographische Entwicklung

Durch verbesserte onkologische Therapien ist die 5-Jahres-Überlebensrate aller Karzinome bei Frauen in den vergangenen 25 Jahren signifikant gestiegen (von 56 % auf 64 %) [1]. Die zunehmende zytotoxische Potenz neuer Chemotherapeutika führt vor allem im Bereich von Krebserkrankungen im Kindesalter zu immer besseren Überlebensraten. Im Jahr 2010 war 1 von 250 Erwachsenen ein Überlebender einer kindlichen onkologischen Erkrankung [2].

Aber auch die laufend verbesserten Therapieansätze schwerer benigner Erkrankungen (z. B. Chemotherapien bei Lupus erythematodes oder anderen Immunerkrankungen, operative Verfahren etc.) können zu einer Schädigung der ovariellen Funktion führen.

Parallel dazu ist in Industrieländern eine Änderung der Familienplanung zu beobachten: Immer mehr Frauen entschließen sich, erst im fortgeschrittenen Alter ihr erstes Kind zu bekommen. So nahm in den USA die Anzahl der 40–45-jährigen Primiparae zwischen 1990 und 2002 um 44 % zu.

Diese beiden Entwicklungen führen dazu, dass die Anzahl an Frauen mit dem Risiko eines vorzeitigen Versagens der Ovarialfunktion bei gleichzeitigem Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion (Erhalt der Fertilität und des natürlichen hormonellen Gleichgewichtes) zunimmt.

Aufklärung durch spezialisierte Reproduktionsmediziner

Entscheidend vor dem Einsatz ovarschädigender Medikamente ist daher eine exakte Aufklärung der betroffenen Patientin über alle Möglichkeiten eines Ovarschutzes. Leider zeigt die Realität, dass viele Patientinnen von ihren behandelnden Ärzten nur unzureichend über die spezifischen Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie sowie über potenzielle Maßnahmen zum Gonadenschutz aufgeklärt sind [3]. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt daher in ihrem Statement, dass infrage kommende Patientinnen sobald als möglich von Onkologen an reproduktionsmedizinische Spezialisten weitergeleitet werden [3]. Frauenärzten kommt daher in diesem Bereich eine wesentliche, verantwortungsvolle Funktion zu.

Kryokonservierung von Ovargewebe unterscheidet sich in mehrerer Hinsicht von anderen Methoden der Ovarprotektion:

- Die protektive Wirkung von GnRH-Analoga wird nach wie vor kontroversiell dis-

kutiert. Zusätzlich könnten GnRH-Analoga höchstens vor den Nebenwirkungen einer Chemotherapie, nicht aber einer Strahlentherapie schützen.

- Operative Maßnahmen (Ovaropexie) können nur sehr beschränkt eingesetzt werden und schützen nicht vor den Nebenwirkungen einer Chemotherapie.
- Reproduktionsmedizinische Maßnahmen (IVF) haben ihre äußerst wichtige Funktion betreffend Fertilitätserhalt, können aber die endokrine Funktion weder schützen noch wiederherstellen.

Die Vorteile von OTB können also folgendermaßen dargestellt werden:

- Keine Therapieverzögerung
- Behandlung präpubertärer Mädchen
- Kein unerwünschter Östrogenpeak
- Behandlung von Frauen ohne Partner
- Sowohl bei Chemo- als auch bei Strahlentherapie einsetzbar
- Erhalt der Fertilität *und* der endokrinen Funktion

Ablauf von OTB

Bei diesem Verfahren wird laparoskopisch ein Teil eines Ovars vor onkologischer Therapie entfernt, verarbeitet und kryokonserviert. An der Universitätsfrauenklinik Wien wurden alle Ovar-Gewebestücke vor dem Einfrieren bakteriologisch untersucht, ein Biopsat wurde zur histologischen Beurteilung eingeschickt.

Im Rahmen der laufenden Qualitätsverbesserungsmaßnahmen des europaweiten Netzwerkes *FertiPROTEKT* (Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie), dessen Mitglied die Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik Wien seit einigen Jahren ist, wurde eine Zentralisierung des Verarbeitungs-, Test- und Lagerungsprozesses in hochspezialisierten Zentren beschlossen. Es wird daher zukünftig das Ovargewebe in Wien entnommen, an die Universität Bonn verschickt, dort getestet, kryokonserviert und gelagert, um bei Bedarf wieder nach Wien zurückgeschickt zu werden. Hier wird dann die Auto-Transplantation vorgenommen. Dieser Ablauf ist innerhalb Deutschlands schon üblich und bestens eingespielt.

Frühestens nach 5 Jahren klinischer Vollremission ist – in enger Kooperation mit

den behandelnden Onkologen – eine Rücktransplantation möglich; entweder orthotop (per laparoskopiam in das Ovar/Peritoneum) oder heterotop (subkutan am Unterarm oder Abdomen).

Festgehalten werden muss, dass OTB noch ein sehr junges, klinisch-experimentelles Verfahren und keine Routinemaßnahme ist und daher Patientinnen nur nach spezieller Aufklärung therapiert werden können.

Sicherheit des Verfahrens

Da dieses Verfahren noch nicht als Routinemaßnahme angesehen werden kann, steht die Sicherheit für die Patientinnen ganz im Vordergrund.

■ Operative Risiken

Wir analysierten in einer kürzlich publizierten Studie die Daten von 85 Patientinnen, die an unserer Abteilung einer Entnahme von Ovargewebe zum Zweck einer Kryokonservierung unterzogen worden sind. Es konnte gezeigt werden, dass der intra- und postoperative Verlauf nach laparoskopischer Ovargewebeentnahme völlig komplikationslos war; die Gewebeentnahme via Laparoskopie ist der „golden standard“ [4].

■ Risiko der Tumorzellverschleppung

Insgesamt ist das Risiko einer Rückübertragung von Tumorzellen bei Transplantation als äußerst gering einzustufen [5]. Lediglich Leukämien haben ein erhöhtes Risikopotenzial. So konnten in 2 Fällen mit speziellen Untersuchungsmethoden einzelne Tumorzellen im Transplantat nachgewiesen werden [6, 7].

Erfolg des Verfahrens

Neben der Sicherheit eines „neuen“ Verfahrens ist besonders dessen Erfolg ausschlaggebend. Diesbezüglich sind die Ergebnisse erfreulich:

■ Fertilität

2004 wurde von Donnez die erste Lebendgeburt nach OTB in *Lancet* publiziert [8]. Bei dem von der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktions-

medizin der Universitätsfrauenklinik Wien im März 2011 in Wien organisierten 7. Arbeitstreffen des Netzwerkes *FertiPROTEKT* wurde berichtet, dass es bis dato 14 Lebendgeburten nach OTB gibt. Publiziert wurden bis dato 10 Lebendgeburten (Tab. 1). Die Anzahl der Transplantationen ist leider nicht dokumentiert. Alle Schwangerschaften traten nach orthotoper Transplantation ein, sowohl spontan als auch nach IVF.

Nach heterotoper Transplantation kam es lediglich zum Nachweis einer biochemischen Schwangerschaft (nach Punktion eines subkutan stimulierten Follikels und Transfer eines 4-Zell-Embryos in den Uterus) ohne Weiterentwicklung des Embryos [9].

■ Endokrine Funktion

Die Restitution der hormonellen Funktion ist in zahlreichen Studien nachgewiesen [10, 11]. Ein Überleben der Transplantate konnte bis zu 24 Monate lang nachgewiesen werden, wobei orthotop transplantiertes Gewebe länger aktiv ist als heterotop eingesetztes Gewebe.

Zukunft von OTB

Die Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien war schon sehr früh bei der Entwicklung und dem Einsatz dieser Methode federführend. Unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber wurden große Fortschritte sowohl im Bereich der tierexperimentellen Forschung als auch im klinischen Einsatz erzielt, das Verfahren konnte aber im AKH leider nicht weitergeführt werden.

Im Sinne einer optimalen Betreuung unserer Patientinnen wird daher in Kürze eine neu strukturierte Kooperation mit der diesbezüglich hochspezialisierten Universität Bonn ein Fortführen dieses wichtigen Programms ermöglichen. Mit der Etablierung dieses Projektes können wiederum alle international empfohlenen Maßnahmen für eine Gonadenprotektion angeboten werden. Ein hochspezialisiertes Team an Reproduktionsmedizinern wird gemeinsam mit den Patientinnen im Rahmen von *FertiPROTEKT* die individuell optimalen Methoden des Gonadenschutzes festlegen.

Unabhängig von der wichtigen Fokussierung auf die Betreuung onkologischer Patientinnen müssen die soziodemographische Entwicklung der Gesellschaft und deren Auswirkungen auf fortpflanzungsmedizinische Fragen berücksichtigt werden.

In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung und gleichzeitig sinkender Geburtenzahlen in unserer Gesellschaft kann diskutiert werden, ob nicht die Einlagerung von Ovargewebe „gesunder“ Frauen zur Erfüllung eines späteren Fertilitätswunsches, verbunden mit der Restitution des natürlichen Hormonhaushaltes, als legitimer Wunsch von Frauen angesehen werden muss. Insbesondere, da die strukturellen Rahmenmaßnahmen zur Verbindung von „Kind und Karriere“ für viele Frauen noch immer unbefriedigend sind und seitens der Gesellschaft eher das Motto „Kind oder Karriere“ vorgegeben wird. In diesem Kontext ist auch die gesellschaftliche Diskussion über die Eizellspende sowie über andere „Anti-Aging“-Maßnahmen zu sehen. Sozioökonomische Faktoren induzieren eine stetige Zunahme der Lebenserwartung; moderne Medizin bewirkt, dass diese verlängerte Lebensphase auch immer länger gesund und aktiv erlebt werden kann. In diesem Zusammenhang ist die Frage erlaubt, ob nicht auch die reproduktive Phase verlängert werden darf und soll.

Wie bei anderen speziellen Maßnahmen der Fortpflanzungsmedizin (Eizellspende, Leihmutterschaft), aber auch anderer medizinischer Bereiche (z. B. kosmetische Eingriffe an Minderjährigen), muss ein gesellschaftlicher Diskurs letztendlich einen Konsens finden, der die – scheinbar – unbegrenzten Möglichkeiten der modernen Medizin in ein gesellschaftlich akzeptiertes und ethisch tragbares Konzept einbindet.

Tabelle 1: Lebendgeburten nach OTB

Erstautor	Jahr	Diagnose	Ergebnis
Donnez	2004	M. Hodgkin	1 spontan
Meirow	2005	M. Hodgkin	1 IVF
Demeestere	2007	M. Hodgkin	1 spontan
Silber	2009	POF	1 spontan
Schmidt	2010	M. Hodgkin, Ewing-Sarkom	2 IVF, 1 spontan
Roux	2010	Sichelzellanämie	1 spontan
Sanchez-Serrano	2010	Mammakarzinom	2 IVF
			10 Lebendgeburten

LITERATUR:

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101: 3–27.
2. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 29–33.
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–31.
4. Mayerhofer K, Ott J, Nouri K, et al. Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation: an effective and safe procedure for fertility preservation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 68–72.
5. Kim SS, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2056–60.
6. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, et al. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril* 2010; 94: 2186–90.
7. Meirou D, Hardan I, Dor J, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008; 23: 1007–13.
8. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
9. Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplantant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 2006–9.
10. Oktay K, Economos K, Kan M, et al. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical stripes to the forearm. *JAMA* 2001; 286: 1490–3.
11. Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3539–46.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Klaus Mayerhofer
 Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
 klaus.mayerhofer@meduniwien.ac.at

Studien zur HPV-Vakzine an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

E. A. Joura

Schon lange vor der Entdeckung der humanen Papillomaviren (HPV) war das Zervixkarzinom ein wichtiger Forschungsschwerpunkt der Wiener Frauenkliniken. Vor allem die radikale Hysterektomie nach Wertheim ist mehr als 100 Jahre nach ihrer ersten Veröffentlichung weltweit *die* Standardoperation des Zervixkarzinoms, für ausgewählte Fälle hat auch die Operation nach Schauta einen gewissen, wenn auch kleinen Stellenwert behalten [1]. Gynäkologische Strahlentherapie, Kolposkopie und Früherkennung waren ebenso international anerkannte Schwerpunkte, wie auch die Behandlung des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen.

Auf Basis dieses Rufs ist man von Seiten der Entwickler des quadrivalenten HPV-6/11/16/18-Impfstoffes an Professor Leodolter im Jahr 2001 mit der Frage herangetreten, ob die Abteilung für Gynäkologie Interesse an einer Beteiligung am klinischen Erprobungsprogramm der Phase III hat. Die Impfung basiert übrigens auf einer Entdeckung von Reinhard Kirnbauer, der als erster beschrieben hat, wie sich die L1-Hüllproteine zu leeren Virushüllen, den so genannten „virus-like particles“ (VLP), formieren [2]. Zu diesem Zeitpunkt war zwar der Beweis erbracht, dass der Gebärmutterhalskrebs und andere Karzinome durch onkogene Papillomaviren verursacht werden – Harald zur Hausen wurde dafür 2008 der Nobelpreis für Medizin zuerkannt –, der „proof of principle“ wurde aber erst Ende 2002 von Laura Koutsky im NEJM publiziert [3]. In dieser Arbeit wurde erstmals nachgewiesen, dass ein VLP-basierter Impfstoff die unmittelbaren Krebsvorstufen (CIN 2+3), ausgelöst durch den wichtigsten onkogenen Stamm HPV 16, verhindert.

Zu diesem Zeitpunkt war die Wiener Frauenklinik bereits das größte Studienzentrum in Europa (mit Ausnahme der skandinavischen Länder), nach umfangreichen Vorbereitungen wurde im Juni 2002 die erste Probandin außerhalb der USA in die FUTURE- („Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease“-) I-Studie an unserem Zentrum eingeschlossen. Dieses Protokoll war Teil eines umfangreichen Programms mit mehr als 20.000 jungen Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren. Primärer Endpunkt waren zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) sowie Condylome. Die jungen Frauen wurden an unserer Klinik geimpft und vier Jahre nachbeobachtet. Die primären Ergebnisse dieser Studie wurden im Jahr 2007 veröffentlicht, gleichzeitig wurde von unserer Klinik im Rahmen dieses internationalen Projekts die Wirksamkeit gegenüber vulvären und vaginalen Neoplasien im Lancet publiziert [4–6].

Wichtige Publikationen waren dabei der Nachweis, dass nach der Impfung die klini-

1:
FUTURE-I-Publikation
im New England
Journal of Medicine
2007 (mod. nach [4])

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases

Suzanne M. Garland, M.D., Mauricio Hernandez-Avila, M.D.,
Cosette M. Wheeler, Ph.D., Gonzalo Perez, M.D., Diane M. Harper, M.D., M.P.H.,
Sepp Leodolter, M.D., Grace W.K. Tang, M.D., Daron G. Ferris, M.D.,
Marc Steben, M.D., Janine Bryan, Ph.D., Frank J. Taddeo, Ph.D., Radha Railkar, Ph.D.,
Mark T. Esser, Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Micki Nelson, B.S., John Boslego, M.D.,
Carlos Sattler, M.D., Eliav Barr, M.D., and Laura A. Koutsky, Ph.D.,
for the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical
Disease (FUTURE) I Investigators



2: (V.r.n.l.): Prof. Leodolter mit Nobelpreisträger Prof. Harald zur Hausen im Wiener Billrothhaus (Symposium zur HPV-Prävention am 1. März 2010)

sche Wirksamkeit nicht vom Antikörperspiegel abhängt [7], und auch die Placebogruppe ermöglichte wichtige Einblicke in die Biologie von genitalen Warzen und Dysplasien [8–14]. Dies war der Auftakt von umfangreichen publikatorischen Aktivitäten, die sich mit vielen Detailspekten des Impfstoffes auseinandersetzten und weiterhin andauern [15–25].

Der quadrivalente HPV-Impfstoff wurde unter dem Handelsnamen Gardasil® (Sanofi Pasteur-MSD, Lyon, Frankreich) im Jahr 2006 auf den Markt gebracht. Da dieser Impfstoff die Infektionen und Erkrankungen mit den beiden wichtigsten onkogenen HPV-Stämmen und damit immerhin 70 % der HPV-assoziierten Karzinomfälle verhindert, so war es logisch, einen Impfstoff mit einer breiteren Abdeckung zu entwickeln. Basierend auf dem gleichen Prinzip wurden den vier Stämmen des quadrivalenten HPV-Impfstoffes die fünf nächsthäufigen HPV-Subtypen 31/33/45/52/58 hinzugefügt. Damit ist eine Verhinderung von 90 % der Zervixkarzinome erreichbar. Seit dem Jahr 2008 ist Österreich wieder das wichtigste europäische Land (ohne Skandinavien) für die klinische Erprobung. Neben Wien (Leitung: Prof. Leodolter, Prof. Joura) konnte auch die Grazer Frauenklinik unter der Leitung von Prof. Reich in dieses klinische Forschungsvorhaben eingebunden werden. Aus diesen Projekten sind auch in den nächsten Jahren zahlreiche Publikationen zu erwarten.

Epidemiologische Studien über die Verteilung der HPV-Stämme in zervikalen Oberflächenkarzinomen in Europe (HERACLES) wurden ebenso durchgeführt wie eine enge Zusammenarbeit mit dem Institut Català d'Oncologia (Prof. Bosch) initiiert. Dieses

Projekt hat das Ziel, den HPV-assoziierten Anteil des Vulvakarzinoms im Rahmen eines internationalen Projektes zu evaluieren. Die Publikationen aus diesen Projekten sind unmittelbar vor dem Abschluss.

Nicht zuletzt waren die Forschungsaktivitäten an der Abteilung von Prof. Leodolter dafür verantwortlich, dass Österreich das erste Land in Europa war, in dem die HPV-Impfung eingeführt wurde (30. September 2006), und das erste Land weltweit, das eine international viel beachtete Empfehlung für die Impfung von Knaben abgegeben hat (Inzwischen sind die USA dieser Empfehlung gefolgt, in Australien wird die Einführung eines Impfprogrammes für Knaben diskutiert). Diesen Forschungserfolgen ist die österreichische Gesundheitspolitik leider nicht gefolgt – dass Österreich als inzwischen einziges Land im westlichen Europa diese Impfung nicht in einem Programm anbietet, ist als lokales Kuriosum zu werten.

LITERATUR:

1. Leodolter S, Ernst Wertheim, oder die Bedeutung der EBM des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2006; 128: 97–103.
2. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 12180–4.
3. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al.; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–51.
4. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–43.
5. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–702.
6. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861–8.
7. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844–51.
8. Six L, Leodolter S, Sings HL, et al. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in young Austrian women - baseline data of a phase III vaccine trial. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 666–71.

9. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199: 805–14.
10. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, et al. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1777–84.
11. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, et al; FUTURE I and II Study Group. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer* 2011; 128: 1344–53.
12. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, et al.; FUTURE I, II and III Investigators. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011; 128: 1354–62.
13. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al.; FUTURE Investigators. Incidence, duration, and re-appearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1585–94.
14. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al.; FUTURE I Investigators. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 287–96.
15. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–35.
16. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 936–44.
17. Joura EA, Garland SM. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 174–5.
18. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 868–78.
19. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009; 5: 696–704.
20. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–39.
21. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493.
22. Monsonego J, Cortes J, Greppe C, et al. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 8065–72.
23. McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. *Drugs* 2010; 70: 2449–74.
24. Brown DR, Garland SM, Ferris DG, et al. The humoral response to Gardasil® over four years as defined by Total IgG and competitive Luminex immunoassay. *Hum Vaccin* 2011; 7. [Epub ahead of print]
25. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, et al.; for the FUTURE I and II Investigators. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer* 2011. [Epub ahead of print]

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Elmar A. Joura
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: elmar.joura@meduniwien.ac.at

Die Gynäkologische Onkologie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien – Eine Erfolgsgeschichte

C. Grimm, A. Reinthaller

Die Gynäkologische Onkologie stellt einen wichtigen Schwerpunkt der Universitätsklinik für Frauenheilkunde an der Medizinischen Universität Wien dar und besteht aus drei zentralen Elementen: optimale Patientinnenversorgung, Aus-/Weiterbildung und Forschungstätigkeit.

In der gynäko-onkologischen Erstvorstellungsambulanz und der onkologischen Ambulanz werden jährlich ca. 1500 Patientinnenkontakte verzeichnet und ca. 180 onkologische Operationen aufgrund der Neudiagnose eines gynäkologischen Malignoms durchgeführt. Die operative Therapie inklusive neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie erfolgt an der Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien.

Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen profitieren derzeit bereits von einer sehr intensiven Kooperation aller Disziplinen, die in die Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Patientinnen involviert sind. Dies zeigt sich unter anderem in der Abhaltung eines wöchentlichen gynäko-onkologischen Tumorboards. Diese interdisziplinäre Veranstaltung wird im Beisein von gynäkologischen Onkologen, Strahlentherapeuten, medizinischen Onkologen, Radiologen und gynäkologischen Pathologen abgehalten. Um diese Interdisziplinarität weiter zu forcieren und zu optimieren, entsteht derzeit ein Subzentrum „Gynäkologische Onkologie“ im Rahmen des „Comprehensive Cancer Centers“ der Medizinischen Universität Wien. Die Schaffung eines Subzentrums „Gynäkologische Onkologie“ soll sowohl im wissenschaftlichen als auch im

klinischen Bereich zu einer Intensivierung bestehender Kooperationen und Entstehung neuer Projekte und Kooperationen führen. Darüber hinaus ergibt sich die Möglichkeit einer verbesserten Kommunikation und Außenpräsentation mit/für (inter-) nationale(n) Kooperationspartner(n) und Fördergeber(n).

Im Zentrum der Aus-/Weiterbildung steht die Durchführung des durch die European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) zertifizierten, 2–3-jährigen Trainingsprogramms zur Subspezialisierung im Bereich der gynäkologischen Onkologie. Dieses Programm erlaubt eine europaweit standardisierte und international anerkannte Subspezialisierung im Bereich der gynäkologischen Onkologie unabhängig von nationalen Ausbildungs- und Subspezialisierungsprogrammen. Es umfasst die Gebiete gynäkologische Onkologie, medizinische Onkologie und Strahlentherapie. Die Zertifizierung des Zentrums ist zeitlich limitiert und muss alle 5 Jahre durch die ESGO reevaluiert werden.

Die Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie wurde im Dezember 2005 als erstes Zentrum in Österreich und viertes Zentrum in ganz Europa erstmals akkreditiert. Nach der erfolgreichen Re-Zertifizierung am 31. Jänner 2011 ist sie derzeit eines von zwei Zentren in Österreich und 23 akkreditierten Zentren in Europa, die eine Ausbildung im Rahmen des „ESGO Subspeciality Training Programme in Gynaecological Oncology“ anbieten können. Durch die strengen Auswahlkriterien und die regelmäßige Reevaluierung des akkreditierten Zentrums wird sowohl eine optimale Patientinnenbetreu-

ung als auch eine ideale Ausbildung im Bereich der gynäkologischen Onkologie gewährleistet.

Im Bereich der Forschung stellt die prognostische und prädiktive Evaluierung molekularer Biomarker gynäkologischer Malignome eine Kernkompetenz dar. Dies führte neben einer Vielzahl an Publikationen zu zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationsprojekten (OVCAD, TOC, EUTROC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Harvard University). Weiters wurde in den vergangenen Jahren ein Schwerpunkt im Bereich der translationalen Forschung der Pathogenese und Prävention des Zervixkarzinoms gesetzt. Dies führte zu mehreren österreichweiten, multizentrischen klinischen Studien, einer engen Kooperation mit der Pharmaindustrie in diesem Bereich und mehreren interdisziplinären Kooperationsprojekten, u. a. mit der Arbeitsgruppe Immundefizienz der Universitätsklinik Wien. Die Stärken der Arbeitsgruppe „Gynäkologische Onkologie“ liegen in der hohen Expertise im Bereich der translationalen Forschung und einer engen Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Molekulare Onkologie“ im Bereich der Grundlagenforschung.

Gynäko-onkologische Erkrankungen stellen komplexe Krankheitsbilder dar, deren Betreuung ein hohes Ausmaß an Spezialisierung und Interdisziplinarität erfordert. Durch die erfolgreiche Re-Zertifizierung des Subspezialisierungsprogramms der ESGO kann an der Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Medizinischen Universität Wien eine qualitativ hochwertige Ausbildung im Bereich der gynäkologischen Onkologie angeboten werden. Die Entstehung eines Subzentrums für gynäkologische Onkologie im Rahmen des „Comprehensive Cancer Centers“ der Medizinischen Universität Wien wird zu einer weiteren Verbesserung der klinischen und wissenschaftlichen Leistungen im internationalen Vergleich im Bereich der gynäkologischen Onkologie führen.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und
Comprehensive Cancer Center
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
alexander.reinthaller@meduniwien.ac.at

Bayer HealthCare-News

Qlaira® – neu auch zur Behandlung der idiopathischen Hypermenorrhoe zugelassen

Objektiven Messungen zufolge leiden 9–14 % aller Frauen an einer Hypermenorrhoe und den damit verbundenen negativen Auswirkungen auf das Berufs- und Alltagsleben [1]. Das kombinierte orale Kontrazeptivum Qlaira® (E₂V/Dienogest) führt zu einer raschen und signifikanten Reduktion des menstruellen Blutverlustes [1]. Qlaira® ist neu als einziges kombiniertes orales Kontrazeptivum zur Behandlung einer Hypermenorrhoe ohne pathologischen Organbefund zugelassen [2].

Eine Hypermenorrhoe wird als ein mittlerer menstrueller Blutverlust von mehr als 80 ml pro Zyklus definiert [1]. Objektiven Messungen zufolge sind 9–14 % der Frauen von einer Hypermenorrhoe betroffen [1]. Nach eigenen Einschätzungen leidet jede zweite Frau zu einem gewissen Zeitpunkt in ihrem Leben darunter [3]. Die Betroffenen werden durch die Hypermenorrhoe in ihrem normalen Lebensstil erheblich eingeschränkt. So kommt es aufgrund des starken Blutverlustes zu einer Antriebslosigkeit, welche die Leistungsfähigkeit in Beruf und Alltag verringert [4]. Soziale Aktivitäten werden eingeschränkt und sowohl das Sexualleben als auch das emotionale Wohlbefinden sind beeinträchtigt [4]. Nicht zuletzt ist eine Hypermenorrhoe auch mit höheren Ausgaben für Hygieneartikel verbunden [4].

Diagnostisch gilt es, bei einer Hypermenorrhoe organische Ursachen wie eine schwangerschaftsassozierte Blutung, ein Karzinom, Infektionen, Polypen oder Myome auszuschließen. In der Hälfte der Fälle ist jedoch keine organische Ursache feststellbar, es handelt sich um eine idiopathische Hypermenorrhoe [5]. Die Hypermenorrhoe ohne organische Ursache tritt häufig in der Adoleszenz und Perimenopause auf und stellt die Folge einer Störung der reproduktiven Ovarialfunktion dar. Am Endometrium ist in diesen Fällen eine Störung des Gleichgewichtes vasokonstriktorischer

und vasodilatatorischer Prostaglandine feststellbar und es liegen Veränderungen der Gefäßmorphologie und eine gestörte Bildung von endothelialen Wachstumsfaktoren vor [6–8].

Behandlungsoptionen bei Hypermenorrhoe

Für das Management einer Hypermenorrhoe stehen grundsätzlich verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung: Levonorgestrel-IUD (Mirena®), orale Kontrazeptiva, Tranexamsäure, NSAR oder operative Massnahmen (Tab. 1) [9, 10]. Spezifisch zur Behandlung einer idiopathischen Hypermenorrhoe zugelassen sind bisher das Levonorgestrel-IUD und Qlaira®, welches als einziges kombiniertes orales Kontrazeptivum diese Indikation hat. Die Anwendung anderer Kontrazeptiva zur Behandlung einer Hypermenorrhoe erfolgt ausserhalb der Indikation.

Tabelle 1: Behandlungsoptionen einer Hypermenorrhoe [9, 10].

Chirurgisch	Medikamentös	
– Ablatio – Hysterektomie	Nicht-hormonell	Hormonell
	– Tranexamsäure – NSAR	– Gestagene (off-label)* – Kombinierte Pillen mit EE im Langzyklus (off-label) – Mirena® (LNG) – Qlaira® (E ₂ V/DNG)

*Ausgenommen zyklische Gestagentherapie wie z. B. Primolut®N [11]

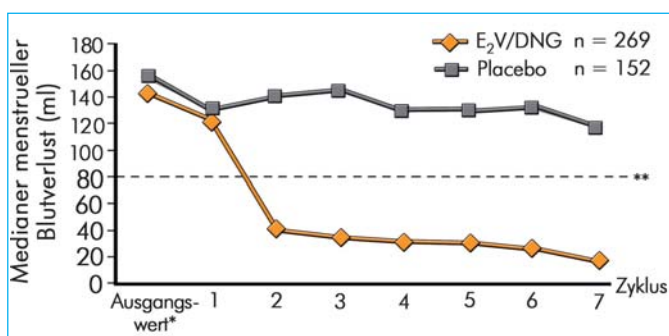
Qlaira® kombiniert orale Kontrazeption und Behandlung der Hypermenorrhoe

Das kombinierte orale Kontrazeptivum Qlaira® enthält Estradiolvalerat (E₂V), die veresterte Form des natürlichen 17 β -Estradiols, und Dienogest als Gestagenkomponente [12]. Qlaira® wird kontinuierlich eingenommen, in einem dynamisch dosierten 26/2-Schema [2]. Es wird während des gesamten Zyklus ein stabiler Serum-Estradiolspiegel erreicht [13]. Dies und der stark atrophisierende Effekt von Dienogest auf das Endometrium führen zu kürzeren und leichteren Monatsblutungen [14, 15]. Fraser et al. untersuchten den klinischen Effekt von Qlaira® auf starke und lang anhaltende menstruelle Blutungen in zwei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Multicenter-Studien über sieben 28-Tage-Zyklen [1]. Eingeschlossen wurden Frauen mit abnormen uterinen Blutungen ohne pathologischen Organbefund, die während einer 90-tägigen Run-in-Phase eine lang anhaltende Blutung (≥ 2 Blutungsepisoden von ≥ 8 Tagen), häufige Blutungen (> 5 Blutungsepisoden mit insgesamt ≥ 20 Blutungstagen) oder eine starke Blutung (≥ 2 Blutungsepisoden mit einem Blutverlust von ≥ 80 ml) aufwiesen. Die Bestätigung der Diagnose und die Beurteilung der Behandlung basierten dabei auf dem täglichen Erfassen der menstruellen Blutungsdaten mithilfe von elektronischen Tagebüchern und auf der Ermittlung des menstruellen Blutverlustes mit einer modifizierten Version der alkalischen Hämatinmethode [16]. Primärer Endpunkt war der Anteil an Frauen, die während der 90-tägigen Wirksamkeitsphase (die letzten 90 Tage der Behandlung) vollkommen auf die Behandlung angesprochen haben, definiert als das gänzliche Verschwinden von acht vorgegebenen Symptomen.

Qlaira® vermochte schliesslich den medianen menstruellen Blutverlust bei diesen Frauen mit starken Blutungen innerhalb von sieben Zyklen um 88 % zu reduzieren (Abb. 1) [1]. Dabei trat die Wirkung rasch ein, kam es doch bereits während des zweiten Zyklus zu einer starken Reduktion der menstruellen Blutung [1]. Die schnelle Verbesserung des Blutungsprofils blieb über die gesamte Behandlungsperiode (7 Zyklen) erhalten [1]. Ausserdem kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Hämatokrits ($p = 0,0002$), Hämoglobin- ($p < 0,0001$) und Ferritinwertes ($p < 0,05$) [1].

Bei der Verschreibung von Qlaira® sind die Risiken, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Interaktionen zu beachten und gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) anwenden, ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse besteht. Diese Ereignisse treten selten auf. Über Aussagen zum Risiko von COCs, die Estradiolvalerat enthalten, müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden. Häufige Nebenwirkungen von Qlaira können Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Amenorrhoe, Brustbeschwerden (wie Brustschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Veränderungen und Schmerzen der Brustwarzen), Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen, unregelmässige Menstruation sein (nähere Informationen siehe Kurzfachinformation oder www.kompendium.ch) [2].

Für Frauen, die neben einer zuverlässigen Kontrazeption auch eine wirksame Behandlung ihrer idiopathischen Hypermenorrhoe wünschen, stellt Qlaira® die orale Alternative zum aktuellen Therapiestandard Mirena® [17] dar.



1. Qlaira® reduziert den menstruellen Blutverlust nach sieben Zyklen um 88 % (in Anlehnung an Fraser et al. [1]).

* Der Ausgangswert umfasst den menstruellen Blutverlust über 90 Tage. Zur Vergleichbarkeit wurde dieser Wert durch 90 dividiert und mit 28 multipliziert [1].

** Menstrueller Blutverlust > 80 ml = Hypermenorrhoe [1]

LITERATUR:

1. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–69.
2. Fachinformation Qlaira®, Stand April 2011, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®
3. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 359–63.
4. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgräber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4: 179–89.
5. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, et al. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005; 84: 1352–9.
6. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46.
7. Salamonsen LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125: 301–11.
8. Malik S, Day K, Perrault I, et al. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum Reprod* 2006; 21: 2158–66.
9. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al.; CNGOF Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 133–7.
10. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact, 4. komplett aktualisierte Auflage, Thieme 2009; 632–3.
11. Fachinformation Primolut®N, Stand November 2008, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®

12. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4: 315–24.
13. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and Dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 221–32.
14. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
15. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
16. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244–8.
17. Fachinformation Mirena®, Stand Januar 2010, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®

Dr. Therese Schwender, Römerswil

Weitere Informationen:



Bayer HealthCare

Bayer (Schweiz) AG

Prakt. med. Doris Wisler, FMH Pharm. Medizin

Medical Advisor Women's HealthCare

CH-8045 Zürich, Grubenstrasse 6

Tel: +41 44 465 8375

E-Mail: doris.wisler@bayer.com

Kurzfachinformation Qlaira®:

Qlaira®: Z: Filmtabletten: 2 Tabl. zu 3 mg Estradiolvalerat (E₂V), 5 Tabl. zu 2 mg E₂V und 2 mg Dienogest (DNG), 17 Tabl. zu 2 mg E₂V und 3 mg DNG, 2 Tabl. zu 1 mg E₂V, 2 Placebotabl. Hilfsstoffe. I: Orale Kontrazeption, Behandlung einer Hypermenorrhoe bei Frauen ohne pathologischen Organbefund, die eine orale Kontrazeption wünschen. D: 1 Tabl./Tag in angegebener Reihenfolge, keine Einnahmepause. KI: bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse thrombotische/ thromboembolische Ereignisse wie tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, einschliesslich ihrer Prodromi (z.B. transiente ischämische Attacke, Angina pectoris, erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper), Vorliegen von schweren oder multiplen Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen (Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Fettstoffwechselstörung), Anamnese einer Migräne mit fokale-neurologischen Symptomen, bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis in Verbindung mit einer schweren Hypertriglyceridämie, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung und Lebertumore, bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome der Genitalorgane oder der Brust, ungeklärte, abnorme Vaginalblutung, bestehende oder vermutete Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder Hilfsstoffe. VM: siehe wichtige Sicherheitsinformationen zu Qlaira. IA: Möglichkeit von Durchbruchblutungen und Verminderung der kontrazeptiven Wirkung durch Induktion von mikrosomalen Enzymen wie z.B. CYP3A4 bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, eventuell Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin und Johanniskrautpräparaten (Hypericum), HIV Protease Inhibitoren (Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (Nevirapin) und Penizilline (Ampicilline), Tetrazykline. Plasmaspiegelniedrigung von DNG und E₂V durch Rifampicin. Plasmaspiegelerhöhung von DNG durch Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Antidepressiva, Grapefruitsaft. SS/ S: Die Anwendung von Qlaira ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, keine Anwendung in der Stillzeit. UW: Häufig: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Amenorrhoe, Brustbeschwerden (wie Brustschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Veränderungen und Schmerzen der Brustwarzen), Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen, unregelmässige Menstruation; gelegentlich: Pilzinfektionen, vaginale Infektionen, vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, emotionale Störungen, Schlaflosigkeit, verminderte Libido, Depression/ depressive Verstimmung, mentale Störungen, Benommenheit, Migräne, Hitzewallungen, Hypertonie, Diarrhö, Erbrechen, Erhöhung der Leberenzyme, Hautausschlag, übermässiges Schwitzen, Pruritus, Alopezie, Muskelspasmen, Brustvergrösserung, Knoten in der Brust, dysfunktionelle uterine Blutung, Dyspareunie, fibrozystische Brustveränderungen, Fluor vaginalis, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom, Zervixdysplasie, Ovarialzysten, Unterbauchschmerzen, Uterusleiomyom, Uteruskämpfe, vulvovaginale Trockenheit, Müdigkeit, Gereiztheit, Ödeme. P: Tabl. 1x28, 3x28, 6x28. Liste B. Stand April 2011. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.qlaira.ch.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Qlaira®:

VM: Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) anwenden, ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse besteht. Diese Ereignisse treten selten auf. Über Aussagen zum Risiko von COCs, die Estradiolvalerat enthalten, müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden. Das Risiko für VTE ist im 1. Anwendungsjahr am höchsten. Dieser First-year-Effekt besteht bei erstmaliger als auch bei erneuter Einnahme eines COC (nach mind. 4-wöchigem pillenfreien Intervall). In 1–2 % der Fälle kann eine VTE letal enden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe Fachinformation. Eine komplette Anamnese und körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sollte vor Beginn oder Wiederaufnahme der Anwendung eines COC durchgeführt und periodisch wiederholt werden. Eine regelmässige medizinische Beurteilung ist auch wichtig, weil Kontraindikationen oder Risikofaktoren zum ersten Mal während der Anwendung eines COC auftreten können. Bei einer Hypermenorrhoe ist eine Spekulum-Untersuchung der Vagina und Zervix sowie eine sonographische Beurteilung von Dicke und Beschaffenheit des Endometriums erforderlich, um eine organische Ursache der Blutungsstörungen auszuschliessen. OC bieten keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COC hin. Das relative Risiko für ein Mamma-Karzinom bei Frauen, die COC einnehmen, ist geringfügig erhöht (RR = 1,24). Selten sind unter hormonalen Wirkstoffen gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet worden. **Sofortiges Absetzen bei:** erstmaligem Auftreten oder Exazerbation migräneartiger oder starker Kopfschmerzen, plötzlichen Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstigen Wahrnehmungsstör., ersten Anzeichen thromboembolischer Erscheinungen, mind. 4 Wochen vor geplanter OP und während Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung), Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung, Schwangerschaft oder Vd. a. Schwangerschaft.

Actualités de Bayer HealthCare

Qlaira® – maintenant aussi autorisée pour le traitement de l'hyperménorrhée idiopathique

D'après des données objectives, 9 à 14 % des femmes souffrent d'hyperménorrhée et de ses effets négatifs lors de leur vie quotidienne et professionnelle [1]. Le contraceptif oral combiné (COC) Qlaira® (E₂V/Dienogest) entraîne une réduction rapide et significative des pertes de sang menstruelles [1]. Qlaira® est le seul contraceptif oral combiné autorisé pour le traitement de l'hyperménorrhée sans pathologie organique [2].

Une hyperménorrhée correspond à des pertes de sang menstruelles supérieures à 80 ml par cycle [1]. D'après des données objectives, l'hyperménorrhée touche 9 à 14 % des femmes [1]. Selon leurs propres estimations, la moitié des femmes y sont confrontées à un moment de leur vie [3]. L'hyperménorrhée impose, au quotidien, des contraintes considérables aux femmes qui en souffrent. Par exemple, les fortes pertes de sang menstruelles sont à l'origine d'un manque d'initiative qui altère leurs performances dans la vie quotidienne ainsi que dans le cadre professionnel [4]. Les activités sociales sont limitées. La vie sexuelle ainsi que l'équilibre émotionnel sont eux aussi affectés [4]. Un dernier aspect et non des moindres : l'hyperménorrhée entraîne une augmentation des dépenses effectuées pour les produits d'hygiène [4].

En cas d'hyperménorrhée, il convient d'établir un diagnostic éclairé afin d'exclure toute cause organique (saignements liés à une grossesse, carcinome, infection, polype, myome). Dans la moitié des cas, il est impossible d'imputer l'hyperménorrhée à une cause organique ; on parle alors d'hyperménorrhée idiopathique [5]. L'hyperménorrhée sans cause organique survient fréquemment pendant la périménopause et l'adolescence et résulte d'un trouble de la fonction ovarienne reproductive. Dans de tels cas, l'endomètre présente un trouble de l'équilibre entre les prostaglan-

dines vasoconstrictrices et vasodilatatrices, des modifications de la morphologie vasculaire et une altération de la production des facteurs de croissance endothéliaux [6–8].

Possibilités de traitement de l'hyperménorrhée

Il existe en principe plusieurs options de traitement pour la prise en charge d'une hyperménorrhée, à savoir le DIU de lévonorgestrel (Mirena®), les contraceptifs oraux, l'acide tranexamique, les AINS ou une intervention chirurgicale (Tableau 1) [9, 10]. Pour le traitement spécifique de l'hyperménorrhée idiopathique, seules deux de ces solutions sont à ce jour autorisées : le DIU de lévonorgestrel et l'administration de Qlaira®, unique contraceptif oral combiné à posséder cette indication. L'utilisation des autres contraceptifs pour le traitement de l'hyperménorrhée se fait hors indications autorisées.

Tableau 1 : Possibilités de traitement d'une hyperménorrhée [9, 10].

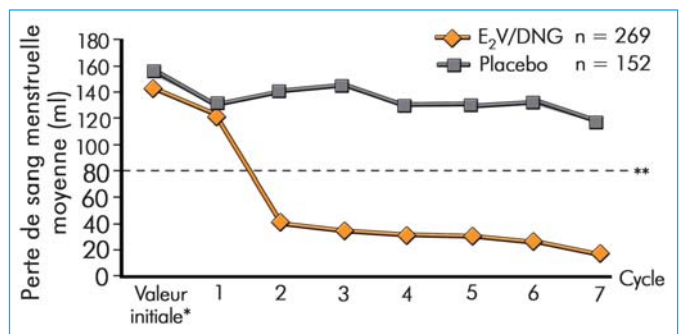
Traitement chirurgical	Traitement non hormonal	
– Ablation – Hystérectomie	Traitement non hormonal	Traitement hormonal
	– Acide tranexamique – AINS – AINS	– Gestagène (hors indication)* – Pilule combinée avec EE dans un cycle long (hors indication) – Mirena® (LNG) – Qlaira® (E ₂ V/DNG)

*À l'exception des traitements cycliques à gestagène comme Primolut®N [11]

Qlaira®, contraceptif oral combiné et traitement de l'hyperménorrhée

Le contraceptif oral combiné Qlaira® contient du valérate d'estradiol (E_2V), la forme estérifiée de l'estradiol naturel 17β , et un composant gestagène (diénogest) [12]. Qlaira® doit être pris en continu selon un schéma posologique dynamique de 26/2 [2]. On atteint ainsi un taux d'estradiol sérique stable pendant tout le cycle [13]. Cette stabilité, alliée à l'effet fortement atrophiant du diénogest sur l'endomètre, réduit la durée et la quantité des pertes de sang menstruelles [14, 15]. Fraser et al. ont étudié l'effet clinique de Qlaira® sur les pertes de sang menstruelles longues et abondantes dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo durant 7 cycles de 28 jours [1]. Étaient incluses les femmes avec des saignements utérins anormaux sans pathologie organique qui avaient présenté au cours de la phase préliminaire de 90 jours des pertes de sang menstruelles de longue durée (≥ 2 épisodes de menstruations ≥ 8 jours), fréquentes (> 5 épisodes de saignement avec au total ≥ 20 jours de saignement) ou abondantes (≥ 2 épisodes de saignement avec des pertes de sang ≥ 80 ml). La confirmation du diagnostic et l'évaluation du traitement reposaient sur la saisie quotidienne, dans des carnets électroniques, des données relatives aux pertes de sang menstruelles, ainsi que sur le calcul des pertes de sang menstruelles grâce une version modifiée de la méthode de l'hématine alcaline [16]. Le critère primaire d'évaluation était la proportion de femmes ayant présenté une réponse totale au traitement pendant la phase d'efficacité de 90 jours (soit les 90 derniers jours du traitement), cette réponse étant définie comme la disparition complète de 8 symptômes établis préalablement.

Chez ces femmes présentant des pertes de sang menstruelles abondantes, Qlaira® a permis de réduire d'environ 88 % les pertes de sang menstruelles médiane en l'espace de 7 cycles (Fig. 1) [1]. L'effet est survenu rapidement, avec une réduction notable des pertes de sang menstruelles dès le deuxième cycle [1]. L'amélioration rapide et durable du profil des saignements s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (7 cycles) [1]. On a constaté en outre une amélioration significative du taux d'hémoglobine ($p < 0,0001$), d'hématocrites ($p = 0,0002$) et de ferritine ($p < 0,05$) [1].



1. Qlaira® réduit d'environ 88 % les pertes menstruelles après 7 cycles (sur le modèle de Fraser IS et al. [1]).

* La valeur initiale correspond au cumul des saignements menstruels pendant 90 jours, qui, pour être ramené à une valeur comparable, a été divisé par 90 et multiplié par 28 [1].

** Pertes menstruelles > 80 ml = hyperménorrhée [1]

Lors de la prescription de Qlaira®, il faut évaluer les risques, contre-indications, effets indésirables et interactions et les mettre en balance avec le bénéfice du traitement. Des études épidémiologiques ont en effet montré que les femmes qui utilisaient un COC présentaient un risque accru d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques veineux et artériels. Ces événements surviennent rarement. Il faut attendre les résultats d'autres études avant de pouvoir faire une assertion sur les risques des COC qui contiennent du valérate d'estradiol. Les effets indésirables fréquents de Qlaira peuvent inclure : prise de poids, maux de tête, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, acné, aménorrhée, douleurs mammaires (telles que douleurs dans la poitrine, sensation de tension dans la poitrine, modifications et douleurs au niveau des mamelons), dysménorrhée, saignements intermenstruels, menstruation irrégulière (plus de détails dans les informations professionnelles ou sur www.kompendum.ch) [2].

Qlaira® représente une alternative à Mirena®, le traitement standard actuel, pour les femmes qui souhaitent associer une contraception fiable à un traitement efficace de l'hyperménorrhée idiopathique [17].

BIBLIOGRAPHIE:

1. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 258–69.
2. Fachinformation Qlaira®, Stand April 2011, Arzneimittel-Kompendum der Schweiz®
3. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. Br J Gen Pract 2004; 54: 359–63.

4. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgräber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4: 179–89.
5. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, et al. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2005; 84: 1352–9.
6. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46.
7. Salamonsen LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125: 301–11.
8. Malik S, Day K, Perrault I, et al. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum Reprod* 2006; 21: 2158–66.
9. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al.; CNGOF Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 133–7.
10. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact, 4. komplett aktualisierte Auflage, Thieme 2009; 632–3.
11. Fachinformation Primolut®N, Stand November 2008, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®
12. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4: 315–24.
13. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and Dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 221–32.

14. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.

15. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.

16. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244–8.

17. Fachinformation Mirena®, Stand Januar 2010, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®

Dr. Therese Schwender, Römerswil

Pour en savoir plus:



Bayer (Suisse) SA

Méd Prat Doris Wisler, FMH Médecine pharm.

Medical Advisor Women's HealthCare

CH-8045 Zurich, Grubenstrasse 6

Tél: +41 44 465 8375, E-Mail: doris.wisler@bayer.com

Information professionnelle courte du Qlaira®:

Qlaira® : C: 2 comprimés à 3 mg de valérate d'estradiol (E₂V), 5 comprimés à 2 mg E₂V et 2 mg de dienogest (DNG), 17 comprimés à 2 mg E₂V et 3 mg DNG, 2 comprimés à 1 mg E₂V, 2 comprimés placebo. Additifs. **I** : Contraception orale, traitement d'une hyperménorrhée chez les femmes qui ne présentent pas de posologie organique et qui souhaitent une contraception orale. **P/ Md'E** : 1 comprimé/jour dans la l'ordre indiquée, sans interruption. **CI** : Existence ou antécédent de thrombose veineuse ou artérielle ou de thromboembolie p. ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire-cérébral, ainsi que des stades préliminaires à un événement thrombotique (p. ex. épisodes ischémiques transitoires, angine de poitrine), prédisposition génétique ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles comme la. résistance APC, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C ou S, l'hyperhomocystéinémie et les anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique), présence d'un facteur de risque sévère ou d'une association de plusieurs facteurs de risque de thromboses veineuses ou artérielles (diabète compliqué d'altérations vasculaires, hypertension artérielle sévère, trouble sévère du métabolisme lipidique), antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux, pancréatite (existante ou passée) si celle-ci est associée à une hypertriglycéridémie sévère, existence ou antécédent de maladie hépatique grave, aussi longtemps que persistent des paramètres anormaux de la fonction hépatique, existence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes), atteintes malignes connues ou suspectées dépendantes des hormones sexuelles (de l'appareil génital ou des seins par ex.), hémorragies vaginales anormales non expliquées, grossesse présumée ou établie, hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients selon la composition, présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque de maladie vasculaire veineuse ou artérielle. **Mise en garde/ préc.** : voir informations de sécurité importantes. **IA** : Possibilité des hémorragies de privation et/ ou compromettre l'efficacité contraceptive par l'induction enzymatique microsomale comme par ex. le CYP3A4 lors de la comédication avec la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et éventuellement l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations à base de millepertuis, l'inhibiteur de la protéase VIH (ritonavir), l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (névirapine) et la pénicilline (ampicilline), la tétracycline. Diminution significative des taux plasmatiques du DNG et de l'E₂V par la rifampicine. Élévation des taux plasmatiques du DNG par les antifongiques azolés, la cimétidine, le vérapamil, les macrolides, le diltiazem, les antidépresseurs, le jus de pamplemousse. **G/ A** : La prise de Qlaira est contre-indiquée pendant la grossesse. Ne pas utiliser pendant l'allaitement. **EI** : **Fréquents** : prise pondérale, céphalées, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, acné, aménorrhée, affections mammaires (telles que douleurs des seins, sensation de tension mammaire, altérations et douleurs des mamelons), dysménorrhée, métrorragie, menstruations irrégulières ; **occasionnels** : infections fongiques, infections vaginales, augmentation de l'appétit, perte pondérale, fluctuations de l'humeur, perturbations émotionnelles, insomnies, diminution de la libido, dépression/ humeur dépressive, troubles mentaux, obnubilation, migraine, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, diarrhées, vomissements, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation du volume des seins, nodosités mammaires, saignements utérins dysfonctionnels, dyspareunie, modifications fibrokystiques des seins, pertes vaginales, ménorragies, syndrome prémenstruel, dysplasie cervicale, kystes ovariens, douleurs pelviennes, léiomyome utérin, crampes utérines, sécheresse vulvo-vaginale, fatigue, irritabilité, oedèmes. **P** : Cp. 1x28, 3x28 et 6x28. **Liste B**. Mise à jour : avril 2011. *Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'information spécialisée du compendium des médicaments. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstr. 6, 8045 Zurich, www.verhuetungsinform.ch; www.qlaira.ch.*

Informations de sécurité importantes au sujet du Qlaira®:

Préc. : Des études épidémiologiques montrent que les femmes sous contraceptif hormonal combiné (COC) ont un risque accru d'événements thromboemboliques et thrombotiques veineux et artériels. Ces événements sont rares. Il faut attendre des données des études cliniques concernant le risque potentiel des COC qui contiennent de l'estradiol/du valérate d'estradiol. Le risque de développer une TEV est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un COC. Ce risque plus élevé existe aussi bien lors de la première prise d'un COC que lors de la prise répétée de ce COC ou d'un autre (après un intervalle d'au moins 4 semaines ou plus sans pilule). La TEV a une issue fatale dans 1–2 % des cas. Pour les symptômes/ facteurs de risque, voir l'information spécialisée. La prescription ou la reprise de l'utilisation d'un COC doit être précédée d'une anamnèse complète et d'un examen somatique qui tiendront compte des contre-indications et qui seront répétés périodiquement. Une évaluation médicale régulière est importante aussi car des contre-indications ou des facteurs de risque peuvent survenir pour la première fois pendant la prise du COC. En particulier avant la prescription de Qlaira dans l'indication hyperménorrhée, un examen vaginal et cervical au spéculum est indispensable, de même qu'une évaluation échographique de l'épaisseur et de la qualité de l'endomètre, afin d'exclure une origine organique des saignements. Il faut informer les patientes que les contraceptifs oraux n'offrent aucune protection contre les infections à VIH (SIDA) et autres maladies sexuellement transmissibles. Quelques études épidémiologiques font état d'un risque accru de cancer du col à la suite de l'utilisation prolongée de COC. Le risque relatif de diagnostiquer un carcinome mammaire chez les femmes prenant un COC était faiblement augmenté (RR = 1.24). On a observé rarement des modifications hépatiques bénignes ou malignes suite à l'utilisation de principes actifs hormonaux. **Arrêt immédiat en cas de** : première apparition ou exacerbation de céphalées à type de migraine ou survenue fréquente de maux de tête inhabituellement intenses, troubles visuels, auditifs, de l'élocution ou autres troubles de la perception, d'apparition subite, premiers signes d'événements thromboemboliques, au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée et lors d'une immobilisation (p. ex. après un accident ou une opération), augmentation significative de la pression sanguine (lors de mesures répétées), survenue d'un ictère, d'une hépatite, d'un prurit généralisé, intenses douleurs abdominales ou hépatomégalie, grossesse ou suspicion de grossesse.

Take it easy

Bequem

- Nicht täglich an die Verhütung denken

Zuverlässig

- Bis zu 5 Jahre Schutz vor einer Schwangerschaft

Ohne Östrogen verhüten

- Minimale systemische Hormonbelastung

 **Mirena®**

Kurzfachinformation Mirena®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem. **I:** Intrauterine Kontrazeption/ Idiopathische Hypermenorrhoe/ Schutz vor Endometriumhyperplasie während einer Östrogensubstitutionstherapie. **D/A:** Levonorgestrel 20 mcg/24h. Mirena wird innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Menstruation eingesetzt. **KI:** Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, angeborene oder erworbene Anomalien des Uterus oder der Zervix, akute oder wiederholt auftretende PID, Infektionen des unteren Genitaltraktes, Zervizitis, Nachweis oder Verdacht auf maligne Erkrankungen des Corpus oder der Zervix uteri, Progesteron-abhängige Tumore, nicht abgeklärte Vaginalblutungen, Post-partum-Endometritis, septischer Abort in den vergangenen 3 Monaten, akute Lebererkrankung und Lebertumore, immunsuppressive Therapie, erhöhte Infektanfälligkeit, Überempfindlichkeit gegen Levonorgestrel oder Bestandteile des Mirena. **VM:** siehe wichtige Sicherheitsinformationen. **IA:** Der Metabolismus von Gestagenen kann beschleunigt werden durch Induktoren des Zytochrom P450. Dazu gehören Arzneimittel wie z.B. Barbiturate, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiram, Felbam, Ritonavir, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapine, Efavirenz und Johanniskrautpräparate. Der Einfluss dieser Arzneimittel auf die Wirksamkeit von Mirena ist nicht bekannt, er wird jedoch aufgrund der hauptsächlich lokalen Wirkung von Mirena nicht als bedeutend eingeschätzt. **S/S:** Die Anwendung von Mirena ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert; Anwendung in der Stillzeit möglich. **UW:** Unerwünschte Wirkungen treten häufiger während der ersten Monate nach dem Einlegen auf und klingen bei längerer Anwendung in der Regel ab. Sehr häufig: Ovarialzysten (12%), menstruelle Probleme (30% in den ersten 3 Monaten), Amenorrhö (17% im ersten Jahr); Häufig: Vulvovaginitis, Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, Nervosität, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Akne, Rückenschmerzen, Dysmenorrhoe, Scheidenausfluss, Brustspannung, Mastalgie, Ausstossung der Mirena, Unterbauchschmerzen. Gelegentlich: Endometritis, Beckenentzündung, Stimmungsschwankungen, Migräne, Blähungen, Hirsutismus, Haarausfall, Pruritus, Ekzem, Transpiration, fettiges Haar, histologische Veränderungen der Zervix, Ödeme. Selten kommt eine Perforation oder Penetration des Uterus oder der Zervix durch Mirena vor, sie geschieht meist während der Einlage. Die Rate extrauteriner Schwangerschaften liegt bei etwa 0.1%/Jahr. Nach der Marktzulassung wurden Einzelfälle von Brustkrebs gemeldet. **Liste B.** Stand Januar 2010. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.mirena.ch

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Mirena®:

VM: Vor der Einlage sollte eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. Die korrekte Lage von Mirena ist wichtig. Mirena sollte daher nur von Ärzten oder Ärztinnen eingelegt werden, die Erfahrung in der Einlage von Mirena haben, und/oder ausreichend in der Einlagetechnik instruiert wurden. In den ersten Monaten kann es häufig zu Blutungsunregelmässigkeiten und Schmierblutungen kommen, deshalb sind vor der Einlage pathologische Zustände des Endometriums auszuschliessen. Die Patientin sollte drei Monate nach Insertion und anschliessend jährlich oder bei Problemen erneut untersucht werden. Die Aufklärung und Unterweisung der Patientin zur Kontrolle der Rückholfäden durch Selbstuntersuchung wird empfohlen. Mirena bietet keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Eine Überwachung ist geboten bei: Einlage und Entfernung der Mirena, Epilepsie, Herzklappenerkrankung, Diabetes mellitus, funktionellen Ovarialzysten, EUG in der Anamnese. **Sofortiges Entfernen der Mirena bei:** Erstmaliger/verstärkter Migräne, fokaler Migräne mit asymmetrischem Sehverlust oder anderen Symptomen, die auf eine vorübergehende zerebrale Ischämie hindeuten, aussergewöhnlich starken Kopfschmerzen, Gelbsucht, stärkerem Blutdruckanstieg, schwerer arterieller Erkrankung (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt), tiefer Venenthrombose oder pulmonaler Embolie, Lebertumoren, bestätigten/vermuteten geschlechtshormon-abhängigen Neoplasien (inkl. Brustkrebs), rezidivierenden Endometritiden/ Unterleibsinfektionen/ akuter, schwer verlaufender Infektion. Für Frauen, die Gestagen-Mono-Kontrazeptiva anwenden, weisen einige neuere epidemiologische Studien auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien hin. Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen einer Thrombose sollten sofort geeignete diagnostische und therapeutische Massnahmen inkl. Entfernung der Mirena ergriffen werden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe Fachinformation. L.CH.WHC.07.2011.0106-DE



Bayer HealthCare